



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Erivedge (wismodegib)
we wskazaniu:

miejscowo zaawansowany rak podstawnokomórkowy
skóry lub objawowy rak podstawnokomórkowy skóry
z przerzutami odległymi
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4351/37/2015

Data ukończenia: 8 października 2015 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Polska Sp. z o. o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Polska Sp. z o. o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Polska Sp. z o. o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

aBCC	Zaawansowany rak podstawnkomórkowy (advanced basal cell carcinoma), tj. miejscowo zaawansowana lub przerzutowa postać raka podstawnkomórkowego
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BAD	British Association of Dermatologists
BIA, AWB	analiza wpływu na budżet
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
CTH	chemioterapia
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
dmBCC	rak podstawnkomórkowy skóry z przerzutami odległymi (metastatic basal cell carcinoma; distant metastasis)
EDF	European Dermatology Forum
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (European Free Trade Association)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
laBCC	lokalnie zaawansowany rak podstawnkomórkowy skóry (ang. locally advanced basal cell carcinoma)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LYG	zyskane lata życia (life years gained)
MR	rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia, Minister Zdrowia

NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMSC	nieczerniakowe nowotwory skóry (non-melanoma skin cancers)
OS	przeżycie całkowite (overall survival)
OW NFZ	Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PFS	1. Przeżycie bez progresji choroby (progression free survival); 2. stan "brak progresji choroby"
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
QALYG	zyskane lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years gained)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RTH	radioterapia
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMO	białko SMO (smoothed transmembrane protein)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TK, KT	tomografia komputerowa
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	17
3.5. Refundowane technologie medyczne	18
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	18
4. Ocena analizy klinicznej	19
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	19
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	25
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	27
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	27
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	29
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	33
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	35

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	35
4.3.	Komentarz Agencji	37
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	38
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	38
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	38
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	39
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	42
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	42
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	44
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	44
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	45
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	46
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	48
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	48
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	49
5.4.	Komentarz Agencji	50
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	52
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	52
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	53
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	55
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	55
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	56
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	57
6.4.	Komentarz Agencji	58
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	59
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	60
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	61
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	63
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	64
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	64
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	65
12.	Kluczowe informacje i wnioski	66
13.	Źródła.....	69
14.	Załączniki.....	72

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 04.08.2015
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1661.2.2015.DD

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Erivedge (wismodegib), kapsułki twarde, 150 mg, 28 kapsułek, EAN 5902768001020
- Wnioskowane wskazanie:

miejscowo zaawansowany rak podstawnkomórkowy skóry lub objawowy rak podstawnkomórkowy skóry z przerzutami odległymi w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnkomórkowego skóry wismodegibem (ICD-10 C44)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny
Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

Wnioskodawca
Roche Polska Sp. z o. o
ul. Domaniewska 39B
02-672 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 04.08.2015, znak PLR.4600.1661.2.2015.DD (data wpływu do AOTMiT 05.08.2015), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Erivedge (wismodegib), kapsułki twarde, 150 mg, 28 kapsulek, EAN 5902768001020

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 10.09.2015r. znak AOTMiT-OT-4351-37/AKP/2015. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień pismem z dnia 11.09.2015 r. znak PLR.4600.1661.3.2015.DD. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 02.10.2015 r. pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.1661.5.2015.DD z dnia 30.09.2015 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Wismodegib (Erivedge) stosowanego w leczeniu raka podstawnokomórkowego. [REDAKCYJA] Instytut Arcana, Kraków 2015
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Wismodegib (Erivedge) stosowanego w leczeniu raka podstawnokomórkowego. [REDAKCYJA] Instytut Arcana, Kraków 2015
- Analiza ekonomiczna dla leku Wismodegib (Erivedge) stosowanego w leczeniu raka podstawnokomórkowego. [REDAKCYJA] Instytut Arcana, Kraków 2015
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Wismodegib (Erivedge) stosowanego w leczeniu raka podstawnokomórkowego. [REDAKCYJA] Instytut Arcana, Kraków 2015
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Wismodegib (Erivedge) stosowanego w leczeniu raka podstawnokomórkowego. [REDAKCYJA]. Instytut Arcana, Kraków 2015
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Erivedge z dnia 25.09.2015 zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia z dnia 11.09.2015 r. znak PLR.4600.1661.3.2015.DD.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w poniżej.

- 1) Analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia założeń na podstawie których dokonano oszacowań o których mowa w § 5. ust. 2 pkt 1–4 (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia) – nie przedstawiono założeń, na podstawie których przyjęto w modelu ekonomicznym różne stany wyjściowe dla interwencji (PFS) i dla komparatora (progresja).

Odpowiedź wnioskodawcy (fragment):

„(...) Przyjęcie stanu wyjściowego dla komparatora (zindywidualizowane leczenie paliatywne) jako stan progresja choroby nie wpływa na koszt komparatora, natomiast może wpływać na wyniki zdrowotne wyrażone latami życia skorygowanymi o jakość życia (co wynika z faktu, że różnym stanom modelu przyporządkowane są różne użyteczności stanów zdrowia). (...) W przypadku przyjęcia dla komparatora użyteczności odpowiadających „PFS” (przeżycie bez progresji), zamiast użyteczności dla stanu „progresja”, jak aktualnie ma to miejsce, wyniki wyrażone kosztem uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość różniłyby się bardzo nieznacznie (zmiana z aktualnej wartości dla populacji chorych na laBCC 2 895 PLN/QALY do 2 989 PLN/QALY oraz z aktualnej wartości dla populacji chorych na dmBCC 107 588 PLN/QALY do 112 366

PLN/QALY; wyniki podano w wariancie uwzględniającym RSS z perspektywy NFZ+pacjent, jako z perspektywy, dla której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest najwyższy). Na podstawie powyższego można stwierdzić, że przyjęte założenie nie wpływa istotnie na wyniki i wnioski analizy ekonomicznej.”

Komentarz analityków Agencji:

Odpowiedź wnioskodawcy odnosi się jedynie do wartości użyteczności przypisanym poszczególnym stanom, a pomija fakt, że pacjentom w różnych stanach przypisano różne wartości przeżycia. W ramieniu interwencji przeżycie pacjentów w stanie wyjściowym (PFS) określono na podstawie wartości dla populacji ogólnej, która jest znacznie wyższa niż wartość przeżycia w stanie wyjściowym komparatora (progresja). Przyjęcie różnych parametrów (przeżycie, użyteczność) dla stanów wyjściowych interwencji i komparatora nie zostało wystarczająco uzasadnione. W rozdziale *Obliczenia własne Agencji* dokonano stosownych obliczeń niwelujących ten błąd strukturalny modelu wnioskodawcy.

- 2) Analiza racjonalizacyjna nie zawiera przedstawienia rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte oraz w art. 26 pkt 2 lit. j ustawy refundacyjnej (§ 7 ust. 1 pkt 1, 2, 3 Rozporządzenia). Przedstawione rozwiązania nie dotyczą refundacji leków.

Odpowiedź wnioskodawcy (fragment):

„(...) W analizie racjonalizacyjnej należy przedstawić rozwiązania, dotyczące refundacji produktów leczniczych, których objęcie refundacją doprowadzi do uwolnienia środków publicznych. Nie wynika z tego zapisu jednoznacznie, że jedynym słusznym rozwiązaniem za pomocą którego zostaną wygenerowane oszczędności jest objęcie refundacją produktów leczniczych. Ustawa odnosi się do rozwiązań przedstawionych w analizie racjonalizacyjnej, a nie do leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.”

Komentarz analityków Agencji:

Wyjaśnienia przedstawione przez firmę, bazujące na zawężonej interpretacji przepisów ustawy nie są wystarczające, a proponowane rozwiązanie, polegające na upowszechnieniu wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach z tego wynikających uznano za niewłaściwe.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Erivedge (wismodegib), kapsułki twarde, 150 mg, 28 kapsułek, EAN 5902768001020
Kod ATC	L01XX43
Substancja czynna	wismodegib
Wnioskowane wskazanie	Miejscowo zaawansowany rak podstawnkomórkowy skóry lub objawowy rak podstawnkomórkowy skóry z przerzutami odległymi w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnkomórkowego skóry wismodegibem (ICD-10 C44)”
Dawkowanie	Jedna kapsułka 150 mg przyjmowana raz na dobę
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Wismodegib jest dostępnym po podaniu doustnym, drobnocząsteczkowym inhibitorem szlaku Hedgehog (ang. Hedgehog pathway). Przekazywanie sygnałów szlakiem Hedgehog poprzez białko SMO (ang. Smoothened transmembrane protein) prowadzi do aktywacji i lokalizacji w jądrze komórkowym czynników transkrypcyjnych GLI (Glioma-Associated Oncogene) oraz indukcji docelowych genów szlaku Hedgehog. Wiele z tych genów odgrywa rolę w proliferacji, przeżyciu oraz różnicowaniu komórek. Wismodegib wiąże się z białkiem SMO i hamuje jego funkcję, tym samym prowadząc do zablokowania transdukcji sygnału przekazywanego szlakiem Hedgehog.

Źródło: ChPL Erivedge

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	12 lipca 2013, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Erivedge jest wskazany do stosowania u dorosłych, u których stwierdzono: - objawowego raka podstawnkomórkowego z przerzutami - miejscowo zaawansowanego raka podstawnkomórkowego niespełniającego kryteriów leczenia chirurgicznego lub radioterapii
Status leku sierocego	nie*
Warunki dopuszczenia do obrotu	nd

*lek nie ma nadanego przez EMA statusu leku sierocego, ale znajduje się na liście Orphanet leków stosowanych w chorobach rzadkich [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf]

Źródło: ChPL, Erivedge

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Erivedge (wismodegib) nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Miejscowo zaawansowany rak podstawnkomórkowy skóry lub objawowy rak podstawnkomórkowy skóry z przerzutami odległymi w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnkomórkowego skóry wismodegibem (ICD-10 C44)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>1.1 Histologicznie potwierdzone rozpoznanie miejscowo zaawansowanego raka podstawnkomórkowego lub objawowego raka podstawnkomórkowego z przerzutami odległymi; u pacjentów, u których:</p> <p>1) nowotwór jest w stadium nieoperacyjnym lub występują przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego definiowane jako:</p> <p>a) Nawrót BCC w tej samej lokalizacji po zabiegu chirurgicznym i niewielkie prawdopodobieństwo wyleczenia po kolejnej resekcji lub</p> <p>b) Przewidywane ryzyko znaczącej niepełnosprawności i/lub deformacji po ewentualnym zabiegu chirurgicznym lub</p> <p>c) Inne przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego (np. usunięcie części struktur twarzoczaszki, np. nosa, ucha, powieki, gałki ocznej; bądź konieczność amputacji kończyny);</p> <p>2) stwierdzono progresję po radioterapii lub u których występują przeciwwskazania do radioterapii;</p> <p>3) przerzuty odległe są histopatologicznie potwierdzone jako ogniska raka podstawnkomórkowego – w przypadku pacjentów z podejrzeniem przerzutowego raka podstawnkomórkowego.</p> <p>1.2 Stan sprawności 0-2 wg ECOG;</p> <p>1.3 Wykluczenie współistnienia innych nowotworów złośliwych tzn. stanu po leczeniu lub w trakcie leczenia o założeniu paliatywnym (niezależnie od odpowiedzi na leczenie) albo nieuzyskanie całkowitej remisji po leczeniu o założeniu radykalnym;</p> <p>1.4. Aadekwatna wydolność narządu określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi:</p>

	<p>1) wyniki badań czynności wątroby:</p> <p>a) stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (GGN) lub, w przypadku pacjentów z udokumentowanym zespołem Gilberta, nieprzekraczające trzykrotności GGN;</p> <p>b) aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczające 3-krotnie GGN;</p> <p>2) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 2,0 mg/dL</p> <p>3) stężenie hemoglobiny powyżej 8,5 g/dl</p> <p>4) liczba granulocytów co najmniej 1000/μl</p> <p>5) liczba płytek krwi co najmniej 75 000/μl</p> <p>1.5. Kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni muszą spełniać wymogi antykoncepcji zawarte w Programie zapobiegania ciąży Erivedge.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>
Kryteria uniemożliwiające udział w programie	<p>1) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>2) ciąża lub karmienie piersią;</p> <p>3) nieprzestrzeganie zaleceń Programu zapobiegania ciąży zawartego w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego przez kobiety w wieku rozrodczym i mężczyzn</p> <p>4) obecność innych przeciwwskazań do zastosowania wismodegibu zawartych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<p>1) Udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku;</p> <p>2) Wystąpienie objawów nadwrażliwości na wismodegib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>3) Działania niepożądane uniemożliwiające dalsze leczenie z zastosowaniem wismodegibu;</p> <p>4) Rezygnacja pacjenta z dalszego leczenia.</p>
Badania przy kwalifikacji do leczenia wismodegibem	<p>1. Histologiczne potwierdzenie miejscowo zaawansowanego lub objawowego raka podstawanokomórkowego z przerzutami;</p> <p>2. Morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>3. Oznaczenie stężenia hemoglobiny;</p> <p>4. Oznaczenie stężenia kreatyniny;</p> <p>5. Oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>6. Oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>7. Oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>8. Oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</p> <p>9. Test ciążowy z próbki krwi u kobiet w wieku rozrodczym (wynik ważny 4 dni);</p> <p>10. Ocena rozległości zmian w badaniu przedmiotowym wraz z dokumentacją fotograficzną widocznych zmian (na zdjęciu widoczna skala);</p> <p>11. Badanie TK lub MR w przypadku wskazań klinicznych dla oceny głębokości naciekania nowotworowego lub udokumentowania zmian przerzutowych;</p> <p>12. Inne badania w razie wskazań klinicznych.</p>
Monitorowanie programu	<p>1. Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2. Uzupelnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3. Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>
Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia	<p>1. Morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2. Oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> <p>3. Oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>4. Oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>5. Oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>6. Oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</p> <p>7. Test ciążowy z próbki krwi u kobiet w wieku rozrodczym (wynik ważny 4 dni);</p> <p>8. Inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych</p> <p>Badania wykonuje się:</p> <p>W czasie 6 pierwszych tygodni leczenia, a następnie nie rzadziej niż co 8 tygodni – przed decyzją o kontynuowaniu leczenia.</p> <p>W przypadku kobiet w wieku rozrodczym przepisanie wismodegibu powinno być ograniczone do 28 dni terapii, kontynuacja leczenia jest możliwa wyłącznie po uzyskaniu ujemnego wyniku testu ciążowego z próbki krwi.</p>
Monitorowanie skuteczności leczenia	<p>U pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawanokomórkowym:</p> <p>1. Ocena kliniczna wraz z dokumentacją fotograficzną widocznych zmian (na zdjęciu widoczna skala) nie rzadziej niż co 8 tyg. oraz w chwili wyłączenia z programu, o ile wyłączenie z programu nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby,</p> <p>2. Badania KT lub MR odpowiedniego obszaru w przypadku miejscowo zaawansowanego BCC ze zmianami mierzalnymi wg RECIST – nie rzadziej niż co 8 tygodni oraz w chwili wyłączenia z programu, o</p>

	<p>ile wyłączenie z programu nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby,</p> <p>3. Inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Dla oceny zmian skórnych stosuje się złożony punkt końcowy:</p> <p>Progresję choroby stwierdza się w przypadku zwiększenia sumy najdłuższych wymiarów widocznych zmian o 20% lub pojawienia się nowej zmiany lub nowego owrzodzenia, które nie wykazuje cech gojenia do następnej wizyty kontrolnej. W przypadku zmian mierzalnych odpowiedź jest zdefiniowana według kryteriów RECIST 1.1.</p> <p>U pacjentów z objawowym rakiem podstawnocomórkowym z przerzutami:</p> <p>1. Badanie KT lub MR odpowiedniego obszaru – nie rzadziej niż co 8 tygodni oraz w chwili wyłączenia z programu, o ile nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby. W przypadku zmian mierzalnych odpowiedź jest zdefiniowana według kryteriów RECIST 1.1.</p> <p>2. Inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.</p>
<p>Schemat dawkowania leków w programie</p>	<p>Dawkowanie wismodegibu zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Populacja określona w ramach Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz we wniosku refundacyjnym jest zgodna z treścią zapisów programu lekowego oraz analizami wnioskodawcy.

Wskazania do stosowania w ChPL są jasno sprecyzowane i odnoszą się do grupy dorosłych pacjentów z objawowym rakiem podstawnocomórkowym z przerzutami oraz miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnocomórkowym niespełniającym kryteriów leczenia chirurgicznego lub radioterapii.

Wskazania określone kryteriami włączenia do programu lekowego są zgodne z ChPL i doprecyzowują je w zakresie przeciwwskazań do leczenia chirurgicznego, stanu sprawności, wykluczenia współistnienia innych nowotworów oraz adekwatnej wydolności narządowej pacjenta.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją: nowa grupa limitowa oraz finansowanie na poziomie 100% w ramach programu lekowego są zasadne. Leki mające udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworów złośliwych kwalifikują się do kategorii refundacyjnej jako leki wydawane świadczeniobiorcom bezpłatnie (art. 14 ust. o ref.) Ponadto obecnie w Polsce w analizowanym wskazaniu żaden produkt leczniczy nie jest finansowany ze środków publicznych, co uzasadnia utworzenie nowej grupy limitowej dla wismodegibu. Proponowane przez wnioskodawcę RSS są możliwe do wprowadzenia.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Rak podstawnocomórkowy (BCC, basal cell carcinoma) to powolnie rosnący, miejscowo złośliwy nowotwór skóry wywodzący się z nierogowaczących komórek w warstwie podstawnej naskórka. Występuje głównie u pacjentów powyżej 65 r.ż. rasy białej. Rak podstawnocomórkowy ma tendencję do głębokiego naciekania powodując znaczne miejscowe zniszczenie. Najczęściej (w 80% przypadków) lokalizuje się w obrębie głowy i szyi, rzadziej (w 20% przypadków) na kończynach i tułowi. Rak podstawnocomórkowy charakteryzuje się bardzo niskim potencjałem przerzutowym (0,0028%-0,5%), rzadko tworzy przerzuty odległe. Można wyróżnić wiele postaci morfologicznych tego nowotworu. Do najbardziej typowych obrazów klinicznych zaliczamy postać guzkową – guzek o perłowej barwie z wałowanym brzegiem oraz postać powierzchowną – płaska, zaczerwieniona, łuszcząca się zmiana. Do najistotniejszych czynników ryzyka tego nowotworu zaliczamy: ekspozycję na promieniowanie ultrafioletowe, wiek powyżej 65 r.ż., jasny typ karnacji, leczenie immunosupresyjne, białaczkę oraz wcześniej stwierdzony BCC. Miejscowo zaawansowana postać raka podstawnocomórkowego występuje bardzo rzadko (Szczeklik 2015, Pabiańczyk 2011, Rutkowski 2014).

Klasyfikacja

ICD -10 C44 – Inne nowotwory złośliwe skóry

Epidemiologia

Rak podstawnocomórkowy jest najczęstszym nowotworem skóry. Współczynnik zachorowalności dla populacji białej wynosi od 114/100000 w Walii do 726 /100000 w Australii (Szczeklik 2015).

Liczba zarejestrowanych zachorowań na raka skóry w Polsce wynosiła w 2010 roku ponad 10 000 (po około 5 000 u mężczyzn i kobiet) Ryzyko zachorowania na raka skóry rośnie wraz z wiekiem, osiągając maksimum po 80 roku życia (Krajowy Rejestr Nowotworów, dane z 2010).

Chorzy w zaawansowanym stadium raka podstawnokoórkowego stanowią rzadkie przypadki szerokiej populacji chorych z tym nowotworem. Brak danych epidemiologicznych opisujących zapadalność lub chorobowość uwzględniających postać miejscowo zaawansowaną nowotworu.

Rokowanie




Rokowanie w przypadku raka podstawnokoórkowego bez przerzutów jest bardzo dobre. Źródła podają przeżycie 10-letnie u niemal wszystkich chorych. Natomiast w przypadku występowania przerzutów rokowanie oceniane jest jako bardzo złe, a czas przeżycia dla pacjentów skraca się do maksymalnie 12 miesięcy. W zależności od podjętego leczenia nawroty stwierdza się nawet u 50% chorych, jednak wyniki odległe leczenia nawrotów również oceniane są jako bardzo dobre. W przypadku nielicznych pacjentów z postacią miejscowo zaawansowaną nowotworu, gdzie brak jest możliwości leczenia chirurgicznego lub radioterapeutycznego rokowanie znacznie się pogarsza (Szczeklik 2015).

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ nie znajdują zastosowania w określeniu liczebności wnioskowanej grupy chorych ze względu na brak oddzielnej kategorii dla raka podstawnokoórkowego w klasyfikacji IDC-10. Kategoria C44 łączy kilka jednostek chorobowych. Pod wspólną nazwą *Inne nowotwory złośliwe skóry* zawierają się: rak podstawnokoórkowy, rak płaskonabłonkowy oraz typy mieszane.

Oszacowania dotyczące liczebności populacji wnioskowanej zostały zamieszczone w tabeli poniżej.

Tabela 5. Oszacowana przez ekspertów klinicznych liczebność populacji wnioskowanej.

Ekspert Kliniczny	Oszacowana roczna liczebność populacji obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Oszacowana roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia medyczna jest obecnie stosowana	Oszacowana roczna liczebność populacji w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, w której oceniana technologia będzie stosowana, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją
Dr hab. n. med. Joanna Maj - KK w dziedzinie dermatologii i wenerologii	50	<i>kilka - kilkanaście</i>	50
	250	0	200
	30-40	0	30-40
	30-40	5	20-30

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu określenia aktualnych wytycznych postępowania w leczeniu chorych z grupy docelowej przeszukano następujące źródła:

- <http://ptok.pl/> (brak zaleceń dla raka podstawnkomórkowego skóry).
- <http://www.nccn.org/>
- <http://www.bad.org.uk>
- <http://www.londoncancer.org/>
- <http://www.esmo.org/>
- <http://www.bad.org.uk/>
- <http://www.euroderm.org/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 18.09.2015 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Onkologia kliniczna 2015 (Polska)*	„W przypadku zmian o wysokim ryzyku nawrotu postępowaniem z wyboru jest leczenie chirurgiczne (...) lub RTH (tylko w przypadku, gdy nie ma możliwości chirurgicznego leczenia). (...) W przypadku (również bardzo rzadko występujących) przerzutów odległych (najczęściej płuca i węzły chłonne) leczenie jest indywidualizowane (chirurgia, RTH, CTH zawierająca cisplatynę czy nowo zarejestrowana terapia wismodegibem). Wismodegib jest drobnocząsteczkowym inhibitorem blokującym przekazywanie sygnału w szlaku Hedgehog. U chorych na przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego BCC pozwala na uzyskanie, odpowiednio, 33 i 48% obiektywnych odpowiedzi z medianą PFS u wszystkich chorych wynoszącą 9,5 miesiąca. Wismodegib stosowany jest doustnie w dawce 150 mg raz dziennie do progresji choroby lub do nieakceptowalnej toksyczności. Najczęstsze zdarzenia niepożądane obejmują kurcze mięśni, łysienie, zaburzenia smaku, zmniejszenie masy ciała, zmęczenie i nudności”.
NCCN 1.2015 (USA)	Zalecenia dotyczące zaawansowanej postaci raka podstawnkomórkowego, niespełniającego kryteriów leczenia chirurgicznego lub radioterapii obejmują leczenie wismodegibem. Natomiast rekomendacje dotyczące raka podstawnkomórkowego z przerzutami obejmują rozważenie włączenia do badania klinicznego lub leczenia wismodegibem. http://www.nccn.org/about/news/ebulletin/ebulletindetail.aspx?ebulletinid=142
BAD 2008 (Wielka Brytania)	Rekomendacja wymienia techniki chirurgiczne i niechirurgiczne w leczeniu raka podstawnkomórkowego. Nie zawiera szczegółowych rekomendacji dla wąskiej grupy docelowej jaką reprezentują pacjenci z postacią zaawansowaną raka podstawnkomórkowego lub z przerzutami. http://www.bad.org.uk/lbrary-media/documents/BCC_2008.pdf
London Cancer 2013 (Wielka Brytania)	Rekomendacje kliniczne dla pacjentów z zaawansowanym rakiem podstawnkomórkowym niespełniającym kryteriów leczenia chirurgicznego lub radioterapii oraz z rakiem podstawnkomórkowym z przerzutami obejmują zastosowanie inhibitorów szlaku hedgehog [do których należy wismodegib – przyp. analityka.] w ramach badań klinicznych. http://www.londoncancer.org/media/76370/london-cancer-bcc-guidelines-2013-v1.0.pdf
EDF 2012 (Europa)	Rekomendacje przedstawione przez European Dermatology Forum w zakresie raka podstawnkomórkowego skóry obejmują leczenie chirurgiczne i niechirurgiczne, w tym m.in. chemioterapię i radioterapię. W leczeniu postaci zaawansowanej lub z przerzutami potencjalne zastosowanie mają znaleźć leki z grupy antagonistów SMO w szlaku Hedgehog (np. wismodegib) [siła rekomendacji A**, jakość dowodów II-i-***] http://www.euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines/category/5-guidelines-miscellaneous?download=24:guideline-basal-cell-carcinoma-update-2012

* źródło wskazane jako wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce przez eksperta klinicznego - ██████████

**A – istnieją dane dobrej jakości uzasadniające stosowanie interwencji

*** II-i prawidłowo zaprojektowane badanie z grupą kontrolną bez randomizacji

Przedstawione rekomendacje kliniczne w zakresie leczenia raka podstawnocomórkowego skóry obejmują głównie opisy interwencji chirurgicznych i niechirurgicznych. Wąska, wnioskowana grupa docelowa, nie zawsze została uwzględniona w odnalezionych wytycznych klinicznych (BAD 2008, PTOK 2013). Dwie z powyższych rekomendacji (brytyjska London Cancer 2013, i europejska EDF 2012) uznają za zasadne zastosowanie wismodegibu u pacjentów z zaawansowanym rakiem podstawnocomórkowym, którzy nie spełniają kryteriów leczenia chirurgicznego i radioterapeutycznego oraz pacjentów z rakiem podstawnocomórkowym z przerzutami, z zaznaczeniem, że jest to terapia celowana lub do rozważenia w ramach prowadzonych badań klinicznych. W amerykańskich wytycznych NCCN (2015) dla pacjentów z rakiem podstawnocomórkowym skóry z przerzutami odległymi rekomenduje się rozważenie leczenia wismodegibem lub włączenie do badania klinicznego.




Źródło wskazane przez jednego z ekspertów jako polskie wytyczne praktyki klinicznej – Onkologia kliniczna 2015, rekomenduje wismodegib w ramach indywidualizowania leczenia w przypadku przerzutów odległych (najczęściej płuca i węzły chłonne) raka podstawnocomórkowego, na równi z: chirurgią, RTH i CTH zawierającą cisplatynę. Biorąc pod uwagę, że wnioskowane wskazanie w programie lekowym zawężone jest do populacji z przeciwwskazaniami do leczenia chirurgicznego i radioterapii, jako interwencje rekomendowane w tej subpopulacji uznać należy wismodegib i CTH zawierającą cisplatynę (zaliczoną w analizach wnioskodawcy do zindywidualizowanego leczenia paliatywnego).

Dodatkowo odnaleziono francuską rekomendację Prescrire International 2015 bezpośrednio dotyczącą wismodegibu, wg której potwierdzenie zasadności terapii wismodegibem wymaga dalszych badań. W rzadkich przypadkach miejscowo zaawansowanej postaci raka podstawnocomórkowego oraz raka podstawnocomórkowego z przerzutami potwierdza się skuteczność leczenia zmian u około 20% pacjentów. Jednak z uwagi na brak badań porównawczych oraz długofalowych obserwacji, trudno o ocenę śmiertelności czy ryzyka nawrotów choroby. Ponadto terapia wismodegibem łączy się z występowaniem licznych, niekiedy ciężkich działań niepożądanych, co wskazuje na konieczność kontynuacji badań nad lekiem.

Źródło: <http://english.prescrire.org/en/4B903E0D7965D507251ED15A4D431FA4/Download.aspx>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 7. Opinie ekspertów klinicznych.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna rekomendowana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Dr hab. n. med. Joanna Maj - KK w dziedzinie dermatologii i wenerologii	<ul style="list-style-type: none"> - Chemioterapia np. cisplatyna + 5-fluorouracyl - Brak aktywnego leczenia – obserwacja - Radioterapia paliatywna 	Chemioterapia cytotoksyczna, np. cisplatyna + 5-fluorouracyl, doksorubicyna	Radioterapia paliatywna	Chemioterapia – skuteczność obecnie stosowanych form jest niewielka	Obserwacja, leczenie paliatywne
	Ewentualnie, bardzo rzadko chemioterapia jako leczenie ratunkowe u objawowych chorych	Brak	Brak	Brak	Ekspert wskazał następujące źródło dla rekomendacji do stosowania w danym wskazaniu: Onkologia kliniczna tom II; 2015 – red. Krzakowski, Potemski, Wysocki, Warzocha.*
	Leczenie objawowe, sporadycznie chemioterapia - jej skuteczność jest jednak niewielka.	Brak jest aktualnie skutecznego leczenia w powyższym rozpoznaniu.	Nie stosuje się innej technologii w powyższym wskazaniu	Brak jest skutecznej terapii w powyższym rozpoznaniu.	Ekspert wskazał zalecenia NCCN* http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf
	<ul style="list-style-type: none"> - Obecnie w Polsce brak aktywnego leczenia u chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego raka podstawnkomorkowego skóry. - W niektórych przypadkach chemioterapia systemowa oparta na vinblastynie, metotreksacie i cyklofosfamidzie. 	Brak aktywnego leczenia	Stosowana w niektórych przypadkach chemioterapia systemowa o założeniu paliatywnym oparta na vinblastynie, metotreksacie, cyklofosfamidzie.	Najskuteczniejsza terapia w nieresekcyjnym lub przerzutowym raku podstawnkomorkowym skóry jest wismodegib	Na podstawie polskich i zagranicznych wytycznych dotyczących postępowania w przypadku nieresekcyjnego lub przerzutowego raka podstawnkomorkowego skóry zalecaną opcją jest wismodegib (zalecenia ESMO** i NCCN*)

* wytyczne przedstawione w Rozdz. 3.4.1. AWA

** nie odnaleziono wytycznych ESMO odnoszących się do wismodegibu – być może chodzi o europejskie wytyczne EDF przedstawione w Rozdz. 3.4.1. AWA

3.5. Refundowane technologie medyczne

Obecnie w Polsce w analizowanym wskazaniu żaden produkt leczniczy nie jest finansowany ze środków publicznych. Wybrany przez wnioskodawcę komparator, jakim jest zindywidualizowane leczenie paliatywne obejmuje procedury medyczne finansowane ze środków publicznych tj. leczenie wspomagające (*best supportive care*), leczenie miejscowe, terapia fotodynamiczna, chemioterapia oparta na pochodnych platyny. Szczegółowa charakterystyka i informacje o finansowaniu poszczególnych interwencji przedstawiono w APD wnioskodawcy w podrozdziale 6.5 (s.44).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Zindywidualizowane leczenie paliatywne (w monoterapii, sekwencyjnie lub w kombinacjach) W tym: leczenie ran, uśmierzanie bólu, opieka psychologiczna, leczenie miejscowe, terapia fotodynamiczna, chemioterapia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Brak standardowej terapii chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego, u których wyczerpano możliwości leczenia chirurgicznego i radioterapii, bądź u których te metody leczenia nie mogą być zastosowane z innych względów (przeciwwskazania) Jedyną rekomendowaną przez wytyczne praktyki klinicznej interwencją w tych przypadkach jest zastosowanie wismodegibu Populacja docelowa obejmuje rzadkie przypadki, charakteryzujące się wysokim zróżnicowaniem 	<p>a) Na dzień złożenia wniosku tj. 26 maja 2015 r. zindywidualizowane leczenie paliatywne jest jedynym komparatorem</p> <p>b) Z dniem 14 sierpnia 2015 r. w jednym z wnioskowanych wskazań został zarejestrowany przez EMA produkt leczniczy Odomzo (sonidegib), który jest nierefundowanym komparatorem dla wismodegibu (patrz komentarz pod tabelą).</p>

Źródło: APD wnioskodawcy s.43

Wybrany przez wnioskodawcę komparator, jakim jest zindywidualizowane leczenie paliatywne (na dzień złożenia wniosku o objęcie refundacją - 26.05.2015 r.) jest prawidłowy i uwzględnia praktykę kliniczną stosowaną w Polsce. Z powodu braku standardowego leczenia dla miejscowo zaawansowanego raka podstawnokomórkowego oraz raka podstawnokomórkowego z przerzutami, terapia wismodegibem może całkowicie lub częściowo zastąpić obecny sposób postępowania (na podstawie opinii ekspertów i APD wnioskodawcy). Należy jednak uwzględnić, że z dniem 14 sierpnia 2015 r. został zarejestrowany produkt leczniczy Odomzo (sonidegib) wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym (laBCC), którzy nie kwalifikują się do leczniczej operacji chirurgicznej lub radioterapii. Jest to jedno z dwóch wnioskowanych dla Erivedge wskazań. Odomzo nie jest refundowany w Polsce.

Badaniem rejestracyjnym dla sonidegibu było randomizowane wieloośrodkowe, zaślepienie badanie II fazy BOLT (Migden 2015), porównujące dwie dawki sonidegibu podawanego doustnie raz na dobę, 800 mg (N=140) vs 200 mg (N=70) w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym (laBCC) oraz z rakiem podstawnokomórkowym z przerzutami (mBCC). Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu był odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ORR (podobnie jak w głównym badaniu dla wismodegibu – badaniu ERIVANCE), mediana okresu obserwacji wyniosła 13,9 m-ca. Wg planowej pierwotnej analizy skuteczności, ocenionej przez niezależny zespół ekspertów, u pacjentów przyjmujących dawkę 200 mg (dawka zarejestrowana) w populacji laBCC odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ORR wyniósł 43% (n/N=18/42), a w populacji mBCC 15% (n/N=2/13). W końcowej analizie ORR w populacji laBCC wynosiło 47% (n/N=31/46), w populacji mBCC pozostał bez zmian. Z tym, że w obu analizach całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) uzyskano tylko u 2 pacjentów w populacji laBCC (co stanowiło odpowiednio 4,8% i 3% pacjentów), nie uzyskano CR w populacji mBCC. Należy zwrócić uwagę na małą liczebność grupy mBCC oraz to, że dostępne są wyniki jedynie dla surogatowych punktów końcowych – mediana przeżycia całkowitego była niemożliwa do oszacowania. Roczne przeżycie wyniosło 100% w populacji laBCC i 87,5% w populacji mBCC.

W grupie przyjmującej zarejestrowaną dawkę 200 mg zdarzenia niepożądane wystąpiły u większości pacjentów: 94,9%, z czego 30,4% były to zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia. Nie odnotowano zgonów w trakcie leczenia.

Źródło: EPAR Odomzo 2015, Migden 2015

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002839/human_med_001897.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy wnioskodawcy jest „ocena skuteczności i bezpieczeństwa wismodegibu (produkt leczniczy Erivedge) w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanego raka podstawnokomórkowego, u których standardowe metody leczenia zostały wyczerpane lub nie mogą być zastosowane. W ramach analizy klinicznej przeprowadzono przegląd systematyczny odpowiadający na pytanie kliniczne, sformułowane w analizie problemu decyzyjnego:

Czy leczenie z zastosowaniem wismodegibu (doustnie, jedna kapsułka 150 mg, raz na dobę) u pacjentów z rozpoznaniem:

- miejscowo zaawansowanego raka podstawnokomórkowego (laBCC – ang. locally advanced basal cell carcinoma),
- objawowego raka podstawnokomórkowego z przerzutami odległymi (dmBCC – ang. metastatic basal cell carcinoma; distant metastasis). W przypadku pacjentów z podejrzeniem przerzutowego raka podstawnokomórkowego, przerzuty odległe muszą być histopatologicznie potwierdzone jako ogniska raka podstawnokomórkowego,
- niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii (nowotwór nieoperacyjny lub występują przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego oraz nastąpiła progresja po radioterapii lub radioterapia jest przeciwwskazana) jest skuteczne i bezpieczne w porównaniu z aktualną praktyką, tj. zindywidualizowanym leczeniem paliatywnym.” (AKL Rozdz. 4.1.)

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – analiza główna

Parametr	Kryteria włączenia ***	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego BCC (laBCC), niespełniający kryteriów kwalifikacji do leczenia chirurgicznego ani radioterapii; • pacjenci objawowi, z rozpoznaniem BCC z przerzutami odległymi (dmBCC), niespełniający kryteriów kwalifikacji do leczenia chirurgicznego ani radioterapii. W przypadku pacjentów z podejrzeniem przerzutowego raka podstawnokomórkowego, przerzuty odległe muszą być histopatologicznie potwierdzone jako ogniska raka podstawnokomórkowego. 	inna, niż opisana w kryteriach włączenia populacja	brak uwag
Interwencja	wismodegib podawany doustnie (kapsułka), w dawce dziennej 150 mg	inny sposób podania lub dawkowanie wismodegibu	brak uwag
Komparatory*	<p>zindywidualizowane leczenie paliatywne, obejmujące następujące interwencje (w monoterapii, sekwencyjnie lub w kombinacjach):</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie wspomagające (BSC – best supportive care), w tym leczenie ran, uśmierzanie bólu, opieka psychologiczna oraz przypadki, w których odstąpiono od aktywnego leczenia („brak leczenia”); • leczenie miejscowe im kwimodem lub 5-fluorouracylem; • leczenie miejscowe w postaci terapii fotodynamicznej; • chemioterapia oparta na pochodnych platyny. 	bd	brak uwag
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź guza na leczenie; • przeżycie całkowite; • przeżycie wolne od progresji choroby; • czas trwania odpowiedzi na leczenie; • jakość życia; • bezpieczeństwo (z uwzględnieniem zgonów, zdarzeń/działań niepożądanych oraz rezygnacji/wycofania pacjentów z badania/leczenia) 	punkty końcowe z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki etc.	brak uwag
Typ badań*	<ul style="list-style-type: none"> • badania z randomizacją (RCT), • badania porównawcze bez randomizacji (kliniczne i obserwacyjne; prospektywne i retrospektywne). 	bd	brak uwag
Inne kryteria	publikacja pełnotekstowa** oraz badania nieopublikowane w pełnym tekście, w przypadku, gdy dostępne dane pozwalały na ocenę wiarygodności pracy oraz przedstawiono metodykę oraz wyniki w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.	prace opublikowane w językach innych niż opisane w kryteriach włączenia.	brak uwag

* W przypadku nieodnalezienia badań, w których grupę kontrolną stanowił wybrany komparator do przeglądu włączano również badania spełniające wszystkie kryteria włączenia oprócz kryteriów określonych dla komparatora, tj. badania z innymi komparatorami i jednoramienne (AKL s.14)

** W przypadku badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu, dla których dostępne były dane opublikowane oraz dane przedstawione w formie posterów konferencyjnych, streszczeń, prezentacji, włączano jedynie te streszczenia, postery, prezentacje etc., które wносиły dodatkowe informacje poza danymi zaprezentowanymi w publikacji pełnotekstowej (np. ze względu na dłuższy okres obserwacji, dodatkowe dane o charakterystyce próby etc.) (AKL s. 14)

*** W przeglądzie systematycznym dla wismodegibu, ze względu na nieodnalezienie badań ściśle spełniających pierwotnie sformułowane kryteria włączenia, konieczne było dokonanie następujących modyfikacji pierwotnych kryteriów włączenia: uwzględnienie badań bez grup kontrolnych; dopuszczenie w populacji chorych z dmBCC niewielkiego odsetka (<15%) pacjentów z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych; uwzględnienie pacjentów z dmBCC, w przypadku których nie określono, czy choroba była objawowa (AKL s. 15)

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – poszerzona analiza bezpieczeństwa, efektywności praktycznej, przegląd badań wtórnych

Parametr	Poszerzona analiza bezpieczeństwa		Poszerzona analiza efektywności praktycznej		Przegląd badań wtórnych		Uwagi oceniającego
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
Populacja	pacjenci onkologiczni ogółem, pacjenci z zespołem Gorlina-Goltza	prace, w których populację włączoną do badania stanowili zdrowi ochotnicy, jak również	„badania obserwacyjne, w których stosowano wismodegib u chorych z laBCC lub dmBCC, które nie spełniły innych kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego” (AKL s. 15)	bd	„przeglądy systematyczne dotyczące efektywności leczenia wismodegibem wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem podstawonokomórkowym” (AKL s. 15)	bd	brak uwag
Interwencja	wismodegib w monoterapii (dopuszczano zastosowanie różnych dawek wismodegibu);	prace, w których obok wismodegibu stosowano inne interwencje lekowe (np. bewacyzumab, chemioterapia, rosyglitazon) ze względu m. in. na brak możliwości oceny, która z zastosowanych interwencji miała faktyczny wpływ na obserwowane zdarzenia/działania niepożądane.					brak uwag
Komparatory	[bez ograniczeń]	-					brak uwag
Punkty końcowe	dotyczące bezpieczeństwa	-					brak uwag
Typ badań*	<ul style="list-style-type: none"> • badania z randomizacją (RCT), • badania porównawcze bez randomizacji, • badania typu single-arm. 	-					brak uwag
Inne kryteria	publikacje pełnotekstowe w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.	Nie uwzględniano też prac opublikowanych wyłącznie w postaci streszczeń oraz posterów/prezentacji jak również opublikowanych w innych niż w/w językach.					brak uwag

* w przypadku badań z grupą kontrolną włączono jedynie ramiona, w których podawano wismodegib.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline przez PubMed; Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz); EMBASE. Jako datę wyszukiwania podano 05.05.2015 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia, jak i pod względem przeszukanych baz danych i serwisów internetowych.

W trakcie wyszukiwania dla interwencji ocenianej nie zastosowano ograniczeń czasowych. Wyszukiwanie dla komparatora (zindywidualizowane leczenie paliatywne) ograniczono do prac opublikowanych nie wcześniej, niż w 1981 roku „w celu uniknięcia niedoszacowania wyników postępowania paliatywnego w przypadku uwzględnienia wyników opieki medycznej na niższym poziomie niż współczesny i/lub metod przestarzałych” (AKL Rozdz. 4.4.2), do czego analitycy Agencji nie mają zastrzeżeń.

W wyszukiwaniu dla interwencji ocenianej typ publikacji, język i rodzaj punktów końcowych uwzględniano dopiero w trakcie analizy odnalezionych abstraktów, w kryteriach włączenia i wykluczenia do przeglądu systematycznego. Strategia wyszukiwania badań dla komparatora w bazie EMBASE, ze względu na bardzo dużą liczbę trafień, obejmowała filtry specyficzne dla badań i opisów przypadków oraz badań na ludziach.

Analitycy Agencji nie wykryli błędów obniżających czułość zastosowanej strategii. Strategia zastosowana w analizie wnioskodawcy była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań, które powinny zostać uwzględnione w analizie.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline przez PubMed; Cochrane Library; EMBASE z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej technologii lekowej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 07.09.2015 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza publikacjami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli opublikowaną po dacie złożenia wniosku refundacyjnego publikację Viscusi 2015 – opis serii przypadków pacjentów stosujących wismodegib w leczeniu laBCC. Analitykom Agencji nie udało się uzyskać dostępu do pełnego tekstu publikacji.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Nie odnaleziono badań randomizowanych dotyczących wismodegibu.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

a) wismodegib

- trzy prospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej: ERIVANCE (laBCC: N=63, dmBCC: N=33), STEVIE (laBCC: N=468, dmBCC: N=31), US-EAP (laBCC: N=62, dmBCC: N=57);

- dwa badania obserwacyjne: retrospektywne Demirci 2015 (przeгляд kart pacjentów, laBCC: N=6), prospektywne Gill 2013 (opis serii przypadków, dmBCC: N=7)

b) komparator - zindywidualizowane leczenie paliatywne:

- populacja chorych na raka podstawnokomórkowego w stadium miejscowo zaawansowanym: Eibenschutz 2008 (terapia fotodynamiczna z zastosowaniem aminolewulinianu metylu - opis serii przypadków, N=14, pacjenci z olbrzymim rakiem podstawnokomórkowym), Moeholt 1996 (leczenie systemowe z zastosowaniem schematów chemioterapii opartych na związkach platyny – przegląd opisów/serii przypadków N=27),

- populacja chorych na raka podstawnokomórkowego z przerzutami odległymi: McCusker 2014 (BSC lub chemioterapia w większości przypadków oparta na związkach platyny - przegląd opisów przypadków z analizą przeżycia, N=19)

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrótowa charakterystyka głównych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Bada nie	Metodyka	Kryteria włączenia	Liczba pacjentów i punkty końcowe
ERIVANCE	<p>- badanie wieloośrodkowe</p> <p>- jednoramiennie (prospektywne bez grupy kontrolne)</p> <p>- otwarte</p> <p>- hipoteza:</p> <p>Pierwszorządowym celem badania było zweryfikowanie hipotezy, że odsetek pacjentów, u których wystąpi obiektywna odpowiedź na leczenie wyniesie co najmniej 20% w populacji pacjentów z laBCC oraz 10% dla populacji z dmBCC.</p> <p>Badanie miało 80% prawdopodobieństwo, iż hipoteza zerowa (założenie iż ORR w grupie laBCC oraz dmBCC wynosi poniżej odpowiednio: 20% oraz 10%) zostanie odrzucona w przypadku uzyskania ORR wynoszącej 37% w grupie chorych z dmBCC (zakładając co najmniej 20 leczonych pacjentów), oraz 34% w grupie chorych z laBCC (zakładając 80 leczonych pacjentów)</p> <p>- okres obserwacji - mediana (miesiące): 30 miesięcy od momentu przeprowadzenia pierwszej oceny efektów leczenia</p> <p>- interwencja: wismodegib, 150 mg, doustnie (cykl 28 dni);</p> <p>mediana czasu leczenia, miesiące (zakres): Pierwsza ocena efektów leczenia: laBCC: 9,7 (1,1-18,7), dmBCC: 10,0 (0,7-16,4)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek \geq 18 lat • Histologicznie potwierdzony laBCC lub mBCC • ECOG \leq 2 • W populacji pacjentów mBCC choroba mierzalna zgodnie z kryteriami RECIST 1.0 (STEVIE: wg kryterium RECIST 1.1, przerzuty odległe; US-EAP: przerzuty do kości określone, jako niemierzalne, przerzuty odległe) • W populacji laBCC co najmniej jedna zmiana o średnicy co najmniej 10 mm, potwierdzona histopatologicznie, która została uznana za nieresekcyjną lub leczenie chirurgiczne p/wskazane/niezależne, konieczny, co najmniej jeden zabieg radioterapii (chyba, że przeciwwskazany), po którym doszło do udokumentowanej progresji choroby • Kobiety/mężczyźni w wieku reprodukcyjnym, w przypadku stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych (w przypadku mężczyzn - przez ich partnerki) • Pacjenci z zespołem 	<p><u>Liczba pacjentów:</u> laBCC: 63, dmBCC: 33</p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <p>Pierwszorządowy: obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR),</p> <p>Pozostałe: częściowa, całkowita odpowiedź na leczenie, czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie ogółem, progresja choroby, czas wolny od progresji choroby, stabilizacja choroby, zgony, przeżycie całkowite, jakość życia, rezygnacje z leczenia ogółem, z powodu AE, na prośbę pacjenta/ prowadzącego badanie, utrata z okresu obserwacji, progresji choroby, zgonu oraz inne, zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, pozostałe zdarzenia niepożądane</p>
STEVIE	<p>- badanie wieloośrodkowe</p> <p>- jednoramiennie (prospektywne bez grupy kontrolne)</p> <p>- otwarte</p> <p>- hipoteza: brak</p> <p>- okres obserwacji – mediana (miesiące): laBCC: 12,7 dmBCC: 12,9</p> <p>interwencja: wismodegib, 150 mg, doustnie (cykl 28 dni);</p> <p>mediana czasu leczenia, miesiące: 8,6: laBCC: 8,5, dmBCC: 12,1</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety/mężczyźni w wieku reprodukcyjnym, w przypadku stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych (w przypadku mężczyzn - przez ich partnerki) • Pacjenci z zespołem 	<p><u>Liczba pacjentów:</u> laBCC: 468, dmBCC: 31;</p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <p>Pierwszorządowy: częstość występowania zdarzeń niepożądanych do progresji choroby lub niedopuszczalnych efektów toksycznych (zdarzenia niepożądane (TEAE) ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, pozostałe zdarzenia niepożądane, rezygnacje z leczenia ogółem, z powodu AE, na prośbę pacjenta/prowadzącego badanie, utrata z okresu obserwacji, progresji choroby, zgonu oraz inne)</p> <p>Pozostałe punkty końcowe: częściowa, całkowita odpowiedź na leczenie, progresja choroby, stabilizacja choroby, zgon</p>

Bada nie	Metodyka	Kryteria włączenia	Liczba pacjentów i punkty końcowe
US-EAP	<ul style="list-style-type: none"> - badanie wieloośrodkowe - jednoramienne (prospektywne bez grupy kontrolne) - otwarte - hipoteza: nie dotyczy - okres obserwacji - mediana (miesiące): 6,5 (1,4-20,6) interwencja: wismodegib, 150 mg, doustnie (cykl 28 dni); mediana czasu leczenia, miesiące (zakres): laBCC: 5,7 (1,0; 19,6) dmBCC: 5,4 (0,4; 19,3) 	<ul style="list-style-type: none"> Gorlina-Goltza spełniający kryteria włączenia • Pisemna zgoda na udział w badaniu 	<p><u>Liczba pacjentów:</u> laBCC: 62, dmBCC: 57</p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <p>(brak informacji o pierwszorzędownym punkcie końcowym)</p> <p>Obiektywna, częściowa, całkowita odpowiedź na leczenie, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem, progresja choroby, stabilizacja choroby, zgony, rezygnacje z leczenia ogółem, z powodu AE, na prośbę pacjenta/prowadzącego badanie, utrata z okresu obserwacji, progresji choroby, zgonu oraz inne, zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, pozostałe zdarzenia niepożądane</p>

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 6 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 7, 8, 10 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL Rozdz. 13, 14.4.)

1. Niska wiarygodność odnalezionych prac przedstawiających wyniki postępowania paliatywnego po stronie komparatora
2. Brak określenia odsetka pacjentów objawowych w grupie chorych z dmBCC w odnalezionych badaniach.
3. Niska liczebność pacjentów w badaniach obserwacyjnych.

AKL. Rozdz. 14.4.:

„Wszystkie włączone do analizy głównej badania kliniczne (ERIVANCE, STEVIE, US-EAP) to odpowiednio liczebne, poprawnie zaprojektowane wieloośrodkowe prospektywne próby kliniczne bez grupy kontrolnej (IV A). Wnioski z prospektywnego badania bez grupy kontrolnej charakteryzują się niższą wiarygodnością od wniosków z badań z grupą referencyjną, niemniej w szczególnych przypadkach taki schemat badawczy jest akceptowalny. Urzędy do spraw rejestracji leków, w tym europejski (EMA), amerykański (FDA) i australijski (TGA) zaakceptowały rejestrację wismodegibu na podstawie badań bez grupy kontrolnej, ze względu na niewielką liczbę chorych spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia, brak alternatywnej terapii o uznanej skuteczności, która mogłaby zostać zastosowana w grupie kontrolnej oraz niskie prawdopodobieństwo spontanicznej remisji. Ze względu na niskie prawdopodobieństwo spontanicznego ustąpienia zmiany o charakterze miejscowo zaawansowanym lub przerzutu można z dużą pewnością wnioskować, że notowane w badaniach zmiany rozmiaru guza są efektem zastosowania wismodegibu - zastosowany schemat badawczy jest więc wystarczający do adekwatnej oceny efektywności leku w analizowanej populacji pacjentów. (...)

Włączone po stronie komparatora prace pod względem wiarygodności stanowią serie/opisy przypadków (IVA, IVD), co plasuje je na najniższym stopniu jeśli chodzi o ich wiarygodność. Niewielkie serie i opisy przypadków stanowią doniesienia o charakterze anegdotycznym i jako takie nie umożliwiają oceny efektywności klinicznej stosowanych interwencji - takich jak chemioterapia oparta na pochodnych platyny, czy terapia fotodynamiczna. Dane tego typu mogą być traktowane jedynie jako podstawa do generowania hipotez, które powinny zostać poddane weryfikacji w toku poprawnie zaprojektowanych badań. W niniejszej analizie klinicznej opisane dane niskiej wiarygodności dla komparatora przedstawiono ze względu na konieczność spełnienia wymogów formalno-prawnych („wymagania minimalne”), nakładających bezwzględny obowiązek przedstawienia wyników dla „terapii opcjonalnych” lub naturalnego przebiegu choroby – bez względu na jakość dostępnych danych. (...) nie odnaleziono żadnych badań, które umożliwiłyby rzetelną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa tych opcji.”

Dodatkowe ograniczenia wg analityków Agencji:

1. Dowody naukowe włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy cechuje ograniczona wiarygodność ze względu na brak badań RCT lub nRCT z grupą kontrolną.
2. O ile badania obserwacyjne dotyczące skuteczności praktycznej wismodeibu zostały ocenione wg skali NOS (6/9 pkt), to jakości badań klinicznych nie oceniono wg żadnej ze skal. Z tym, że jak wskazuje wnioskodawca: „W przypadku badań klinicznych typu *single-arm* lub opisów albo serii przypadków Wytyczne HTA nie rekomendują żadnej skali do oceny wiarygodności takich badań, w związku z tym włączone prace nie zostały ocenione przy użyciu skal punktowych. W ramach oceny wiarygodności opisano metodykę oraz omówiono ograniczenia wynikające z metodyki włączonych badań.” (AKL Rozdz. 4.6.1.)
3. Jedynie w jednym z trzech badań klinicznych (ERIVANCE) oprócz oceny odpowiedzi na leczenie przez badaczy przedstawiono ocenę niezależnego panelu ekspertów. Może to mieć pewne znaczenie dla wiarygodności wyników, gdyż wskaźnik ORR w ocenie niezależnego panelu ekspertów był znacznie niższy niż w ocenie badaczy (laBCC: 43% vs 60%, dmBCC: 30% vs 45%), niższe wartości oszacowano również dla CR w populacji laBCC (w populacji dmBCC nie odnotowano pacjentów z CR).
4. Tylko w jednym z badań (ERIVANCE) i tylko dla jednej populacji (dmBCC) oszacowano całkowite przeżycie pacjentów (mediana 33,4 m-ca), co mogło wynikać z krótkiego okresu obserwacji w pozostałych badaniach.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (AKL Rozdz. 13):**

1. Brak badań typu head-to-head porównujących efekty leczenia wismodegibu z wybranym komparatorem;
2. Brak możliwości ilościowego porównania pośredniego z wybranym komparatorem.

W odniesieniu do odrębnego przeglądu badań opisujących wyniki zindywidualizowanego leczenia paliatywnego, ograniczenia są związane przede wszystkim z charakterem dostępnych danych naukowych:

1. do przeglądu włączono dane z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla analizowanej populacji – zidentyfikowane dowody naukowe obejmowały jedynie badania opisowe, nisko klasyfikowane w hierarchii wiarygodności doniesień naukowych: serie i przeglądy opisów pojedynczych przypadków;
2. liczebność chorych spełniających kryteria włączenia była niska, a informacje o kryteriach oceny wyników leczenia i okresie obserwacji – ograniczone
3. ograniczona wiarygodność wnioskowania z wyników opartych na opisach przypadków wynika przede wszystkim z retrospektywnego charakteru oceny, braku jednolitych dla całej grupy przypadków kryteriów rozpoznania laBCC/dmBCC i oceny efektów leczenia, jak również braku jednolitego dla wszystkich opisywanych pacjentów standardu opisu przebiegu leczenia i wyników;
4. badania typu opisu przypadków mogą w dużym stopniu obejmować pacjentów nietypowych, u których obserwowano nietypowy przebieg choroby lub nieoczekiwane wyniki leczenia, co ogranicza możliwość uogólniania opisywanych efektów leczenia;
5. populację badania Eibenschutz 2008 stanowiła szczególna grupa chorych z laBCC – z rozpoznaniem olbrzymiego raka podstawnokomórkowego; grupa ta stanowi nietypową subpopulację w ramach laBCC, pacjentów u których miejscowe zaawansowanie BCC nie wynika przede wszystkim z agresywności typu histologicznego BCC (w badaniu Eibenschutz 2008 większość przypadków stanowiły raki powierzchniowe, zaliczane generalnie do BCC niskiego ryzyka), ale z wieloletniego zaniedbania diagnozy i leczenia – wyniki terapii fotodynamicznej uzyskane w tej grupie chorych nie są zatem reprezentatywne dla ogółu chorych z laBCC;
6. jako potencjalne ograniczenie przeglądu badań dla komparatora można również wskazać decyzję o wykluczeniu z przeglądu dla komparatora serii i przeglądów przypadków, opisujących wyniki leczenia <10 pacjentów, oraz prac starszych niż opublikowanych w 1981 roku.

AKL Rozdz. 14.3

„(...) Populacja pacjentów z laBCC w badaniach klinicznych jest zatem w pełni zgodna z charakterystyką chorych, którzy zostaną objęci leczeniem w ramach wnioskowanego PL. W odniesieniu do subpopulacji chorych na dmBCC, zapisy programu zawężają docelową grupę chorych do pacjentów „objawowych” – zawężenie to wynika z charakterystyki produktu leczniczego Erivedge. Wymóg objawowości przerzutowego BCC został dodany w procesie rejestracji leku przez Europejską Agencję Leków (EMA) – stwierdzono, że takie zdefiniowanie wskazania, wykluczające bezobjawowe przypadki mBCC, ograniczy stosowanie wismodegibu do grupy najbardziej potrzebujących chorych, u których uzyskana poprawa będzie związana z największą, istotną klinicznie, korzyścią. W związku z dodaniem cechy objawowości do wskazania w końcowym etapie procesu rejestracji, cecha ta nie była uwzględniona w kryteriach włączenia do badań klinicznych, niemniej z opinii EMA należy wnosić, że w podgrupie objawowych chorych z dmBCC należy oczekiwać uzyskania jeszcze lepszych efektów klinicznych, niż w szerszej grupie z dmBCC, w której lek został oceniony.

Ponadto, w badaniach włączonych do przeglądu dla wismodegibu nie stawiano również wymogów dotyczących braku kwalifikacji do leczenia standardowego w przypadku chorych na mBCC (wymóg obecny w PL). W publikacji z badania rejestracyjnego brak jest informacji, czy pacjenci z dmBCC nie kwalifikowali się do leczenia chirurgicznego i radioterapii. Należy jednak zwrócić uwagę, że tej populacji sam charakter choroby (przerzuty odległe do narządów wewnętrznych oraz kości) ogranicza w sposób istotny wybór leczenia - zastosowanie leczenia chirurgicznego oraz radioterapii zgodnie z wytycznymi (np. algorytm NCCN 2014 – patrz: Analiza problemu decyzyjnego) w grupie pacjentów z mBCC zalecane jest w głównie w przypadku przerzutów regionalnych, a nie przerzutów odległych.”

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

WISMODEGIB

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności wismodegibu w badaniach klinicznych w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawonokórkowym (laBCC) – odpowiedź na leczenie i przeżycie

Badanie	Czas trwania leczenia	Sposób oceny	Odpowiedź na leczenie							Przeżycie				
			N	ORR, % (95%CI)	ORR, czas trwania – mediana (95%CI)	CR, n (%)	PR, n (%)	SD, n (%)	PD, n (%)	N	PFS, mediana (95%CI) – m-ce	roczne, % (95%CI)	dwuletnie, % (95%CI)	całkowite (OS), mediana (95%CI) – m-ce
ERIVANCE	9,7 (1,1-18,7) miesięcy	IPR	63	43 (30; 56)*	7,6 (1,0; 12,9)	13 (21)*	14 (22,2)*	24 (38)*	8 (12,7)*	71	9,5 (7,4; 11,9)	-	-	-
		INV		60 (47; 72)*	7,6 (1,4; 16,6)	20 (32)*	18 (28,6)*	15 (24)*	6 (10)*		11,3 (9,5; 16,8)	bd	bd	n/o
	Okres obserwacji 30 miesięcy ^a	INV		60,3 (47,2; 71,7)	N = 38 26, 2 (9,0; 37,6)	20 (32)	18 (28,6)	15 (24)	6 (10)	63	12,9 (10,2; 28,0)	93,2 (86,8; 99,6)	85,5 (76,1; 94,8)	n/o
STEVIE	8,5 miesiąca	INV	453	66,7 (62,1; 71,0)**	22,7 (16,8; NE)	153 (34)**	149 (33)**	118 (26,0)**	11 (2,0)**	465	24,5 (20,1; NE)	-	-	-
US-EAP	5,7 (1,05-9,61) miesięcy	INV	56	46,4 (33,0; 60,3)***	Mediana czasu do wystąpienia ORR 2,6 (1,0; 11,0)	6 (10,7)***	20 (35,7)***	27 (48,2)***	0 (0,0)***	-	-	-	-	-

bd – brak danych; INV - ocena przeprowadzona przez badaczy biorących udział w próbie klinicznej (investigator assessment); IPR - ocena przeprowadzona przez niezależny panel ekspertów (independent panel review assessment); NE – nie oszacowano ze względu na zbyt małą liczbę zdarzeń; n/o – nie osiągnięto

a) okres obserwacji od momentu przeprowadzenia pierwszej analizy danych;

*) niemożliwe do oceny/brak danych dla 4 (6%) chorych z laBCC oraz 1 (3%) chorych z dmBCC;

***) niemożliwe do oceny/brak danych dla 22 (5%) chorych z laBCC oraz 4 (14%) chorych z dmBCC;

****) niemożliwe do oceny/brak danych dla chorych 3 (5,4%) z laBCC oraz 4 (10,4%) chorych z dmBCC

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności wismodegibu w populacji z rakiem podstawonokomórkowym z przerzutami odległymi (dmBCC) – odpowiedź na leczenie i przeżycie

Badanie	Czas trwania leczenia	Sposób oceny	Odpowiedź na leczenie							Przeżycie				
			N	ORR, % (95%CI)	ORR, czas trwania – mediana (95%CI)	CR, n (%)	PR, n (%)	SD, n (%)	PD, n (%)	N	PFS, mediana (95%CI) – m-ce	roczne, % (95%CI)	dwuletnie, % (95%CI)	całkowite (OS), mediana (95%CI) – m-ce
ERIVANCE	10,0 (0,7-16,4) miesięcy	IPR	33	30 (16; 48)*	7,6 (2,1; 11,1)	0 (0,0)*	10 (30)*	21 (63)*	1 (3,0)*	33	9,5 (7,4; NE)	-	-	-
		INV		45 (28; 62)*	12,9 (1,9; 12,9)	0 (0,0)*	15 (45,5)*	15 (45)*	2 (6,0)*		9,2 (7,4; NE)	bd	bd	n/o (13,86; NE)
	okres obserwacji 30 miesięcy ^a	INV		48,5 (30,8; 66,2)	14,8 (5,5; 17,0)	0 (0,0)	16 (48,5)	14 (42)	2 (6,0)		9,3 (7,4; 16,6)	78,7 (64,7; 92,7)	62,3 (45,4; 79,3)	33,4 (18,1; NE)
STEVIE	12,1 miesięcy	INV	29	37,9 (20,7; 57,7)	10,0 (5,7; NE)	2 (7,0)**	9 (31,0)**	10 (34)**	4 (14)**	31	13,1 (6,7; 15,7)	-	-	-
US-EAP	5,4 (0,4-19,3) miesięcy	INV	39	30,8 (17,0; 47,6)**	-	2 (5,1)***	10 (25,6)***	20 (51,3)***	3 (7,7)***	-	-	-	-	-

bd – brak danych; INV - ocena przeprowadzona przez badaczy biorących udział w próbie klinicznej (investigator assessment); IPR - ocena przeprowadzona przez niezależny panel ekspertów (independent panel review assessment); NE – nie oszacowano ze względu na zbyt małą liczbę zdarzeń; n/o – nie osiągnięto

a) okres obserwacji od momentu przeprowadzenia pierwszej analizy danych;

*) niemożliwe do oceny/brak danych dla 4 (6%) chorych z laBCC oraz 1 (3%) chorych z dmBCC;

**) niemożliwe do oceny/brak danych dla 22 (5%) chorych z laBCC oraz 4 (14%) chorych z dmBCC;

***) niemożliwe do oceny/brak danych dla chorych 3 (5,4%) z laBCC oraz 4 (10,4%) chorych z dmBCC;

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem podstawonokomórkowym (BCC) – jakość życia

Badanie	Kwestionariusz	Czas trwania leczenia [mediana]	Oceniana domena	N	Średnia zmiana w porównaniu do wartości wyjściowej (95% CI)
ERIVANCE	SF-36 (skrótowa wersja)	12 tygodni	MCS (aspekt emocjonalny)	82	2,20 (-0,22; 4,62)
		24 tygodnie		75	2,29 (0,05; 4,53)
		Końcowa ocena wyników		20	-3,80 (-10,55; 2,96)
		12 tygodni	PCS (aspekt fizyczny)	82	-1,25 (-2,86; 0,36)
		24 tygodnie		75	-1,90 (-3,75; -0,05)
		Końcowa ocena wyników		20	-2,86 (-7,39; 1,66)
STEVIE	Skindex	8,5 miesiąca	aspekt emocjonalny	499	„istotna klinicznie poprawa w zakresie funkcjonowania emocjonalnego”

W przypadku klinicznych punktów końcowych zgodnych z wytycznymi EUnetHTA, w badaniu ERIVANCE u pacjentów leczonych wismodegibem w okresie 30 miesięcy od daty przeprowadzenia pierwszej analizy wyników w populacji laBCC mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta, a w populacji dmBCC wyniosła 33,4 m-ca. Odnotowano spadek jakości życia wg skróconej wersji kwestionariusza SF-36. W badaniach STEVIE i US-EAP nie oceniano przeżycia całkowitego, natomiast jakość życia oceniana w badaniu STEVIE wg kwestionariusza Skindex uległa „istotnej klinicznie poprawie w zakresie funkcjonowania emocjonalnego” (brak danych liczbowych).

W przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego badania ERIVANCE, tj. ocenie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), uzyskana obiektywna odpowiedź w okresie leczenia zarówno w ocenie badaczy (laBCC: 60%, dmBCC: 45%), jak i w ocenie niezależnego komitetu oceniającego (laBCC: 43%, dmBCC: 30%) była istotnie wyższa ($p < 0,001$) niż zakładana w ramach hipotezy zerowej (laBCC: 20%, dmBCC: 10%), co wg autorów publikacji potwierdza skuteczność leczenia. Zbliżone wyniki otrzymano w badaniu STEVIE, nieco niższe w badaniu US-EAP. W badaniu ERIVANCE efekt leczenia wismodegibem utrzymywał się w dłuższym okresie czasu, tj. w 30-miesięcznym okresie obserwacji.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności wismodegibu w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym (laBCC) w badaniach obserwacyjnych

Badanie	Czas trwania leczenia / obserwacji [mediana]	N	Odpowiedź ogółem*, n (%)	CR, n (%)	PR, n (%)
Demirci 2015	34,8 tygodni / 9,5 miesiąca	6	6 (100)	2 (33)	4 (67)
Gill 2013	10 tygodni / 8,0 miesiąca	7	6 (85,7)	2 (29)	4 (57)

* CR lub PR

W badaniach obserwacyjnych odpowiedź na leczenie ogółem uzyskano u wszystkich (Demirci 2015) lub u większości pacjentów z laBCC (Gill 2013), u około 30% pacjentów była to odpowiedź całkowita. Z tym, że należy zwrócić uwagę na niewielką liczebność próby w obu badaniach (Demirci 2015 – 6 pacjentów, Gill 2013 – 7 pacjentów).

W publikacjach nie oceniano „klinicznych punktów końcowych” zgodnych z wytycznymi EUnetHTA.

ZINDYWIDUALIZOWANE LECZENIE PALIATYWNE

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności zindywidualizowanego leczenia paliatywnego* w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym (laBCC), odmianą olbrzymi rak podstawnokomórkowy – opis serii przypadków (Eibenschutz 2008)

Autor pracy	Okres obserwacji	CR, % pacjentów	Wznowa choroby, n/N
Eibenschutz 2008	6 m-cy (od zakończenia terapii)	bd	0/14
	12 m-cy (od zakończenia terapii)	39%	5/14
	36 m-cy (od zakończenia terapii)	bd	8/14

* terapia fotodynamiczna z zastosowaniem aminolewulinianu metylu

W przeglądzie opisie serii przypadków (Moeholt 1996) dotyczącym skuteczności zindywidualizowanego leczenia paliatywnego pacjentów z olbrzymim rakiem podstawnokomórkowym - odmianą miejscowo zaawansowanego raka podstawnokomórkowego (laBCC), u pacjentów przyjmujących terapię fotodynamiczną z zastosowaniem aminolewulinianu metylu, całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskano u blisko 40% pacjentów (u 46% pacjentów odpowiedź całkowita).

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności zindywidualizowanego leczenia paliatywnego* w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnkomórkowym (laBCC) – przegląd opisów/serii przypadków (Moeholt 1996)

Autor pracy	Odpowiedź na leczenie	Czas do wystąpienia progresji choroby (miesiące)	Czas obserwacji (miesiące)
Gutrie 1982	CR	22	22 ^a
Gutrie 1982	CR	30	30 ^a
Gutrie 1982	CR	81	81 ^a
Gutrie 1985	PR	+3	+3
Gutrie 1985	CR	17	+26 ^b
Gutrie 1985	PR	11	+20 ^b
Luxenberg 1986	CR	+10	+10
Luxenberg 1986	CR	17	+26 ^b
Luxenberg 1986	CR	38	+51
Luxenberg 1986	NC	5	+16
Luxenberg 1986	PR	11	+20 ^b
Dickie 1988	CR	9	9
Kaufmann 1988	PR	6	6
Kaufmann 1988	PR	5	5
Pfeiffer 1989	CR	18	26
Gutrie 1990	PR	7	7
Gutrie 1990	PR	+15	+15
Gutrie 1990	NC	-	?
Gutrie 1990	NC	-	?
Baxter 1990	CR	-	-
Morley 1990	PR	12	+12
Morley 1990	PR	10	+34
Merimsky 1992	NE	-	4
Merimsky 1992	CR	+60	+60 ^c
Merimsky 1992	CR	+8	+8
Neudorfer 1993	CR	+60	+60
Moeholt 1995	NE	20	+28
Łącznie**	CR: 11 (45,8%) PR: 8 (33,3%) NC: 3 (12,5%) NE: 2 (8,4%)	Zakres: od +3 do +60 m-cy	Zakres: od +3 do 81 m-cy

* leczenie systemowe z zastosowaniem schematów chemioterapii opartych na związkach platyny

** nie wliczono chorych, opisanych w pracy *Moeholt 1996* dwa razy;

a) Pacjenci ci zostali również opisani w pracy *Gutrie 1985* oraz *1990*; b) ten sam chory został opisany także w pracy *Luxenberg 1986*; c) ten sam pacjent został przedstawiony również w pracy *Neudorfer 1993*;

W przeglądzie opisów/serii przypadków (Moeholt 1996) dotyczącym skuteczności zindywidualizowanego leczenia paliatywnego pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnkomórkowym (laBCC), u pacjentów przyjmujących leczenie systemowe z zastosowaniem schematów chemioterapii opartych na związkach platyny odpowiedź na leczenie (częściową lub całkowitą) uzyskano łącznie u blisko 80% pacjentów (u 46% pacjentów odpowiedź całkowitą).

W AKL wnioskodawcy w opisie wyników pochodzących z tego przeglądu nie odniesiono się do „klinicznych punktów końcowych” zgodnych z wytycznymi EUnetHTA – nie były one oceniane w tej publikacji:

„Ze względu na fakt, iż w wielu przedstawionych przypadkach okres obserwacji jest krótki, a większość pacjentów zaprezentowanych w opisanych pracach pozostała przy życiu w momencie ucięcia obserwacji, w pracy Moeholt 1996 nie oceniono całkowitego przeżycia. Autorzy podali czas obserwacji, który zdefiniowali jako czas od momentu rozpoczęcia leczenia chemioterapią do zgonu lub ostatniego raportowanego okresu obserwacji, w którym pacjent pozostawał przy życiu.” (AKL Rozdz. 7.4, s. 70);

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w populacji pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym z przerzutami odległymi (dmBCC) – przegląd opisów przypadków (McCusker 2014)

Interwencja	ID przypadku	OS [liczba miesięcy]	Ostatni status OS [przeżycie – TAK; zgon – NIE]	Odpowiedź na leczenie*
BSC	<i>Baker 1983</i>	1	Nie	Nie dotyczy
	<i>Bradshaw 1999</i>	1	Nie	Nie dotyczy
	<i>Gold 2007</i>	1	Nie	Nie dotyczy
	<i>Howat 1987</i>	1	Nie	Nie dotyczy
	<i>Ionescu 2006</i>	0	Nie	Nie dotyczy
	<i>Junor 1992</i>	7	Nie	Nie dotyczy
	<i>Keenan 1981</i>	0,5	Nie	Nie dotyczy
	<i>Mikhail 1986</i>	19	Tak	Nie dotyczy
	<i>Pena 2009</i>	48	Tak	Nie dotyczy
	<i>Postlethwaite 1990</i>	12	Tak	Nie dotyczy
	<i>Quin 1990</i>	2	Nie	Nie dotyczy
	<i>Schwartz1986</i>	1	Nie	Nie dotyczy
	<i>Smith 1983</i>	12	Nie	Nie dotyczy
Podsumowanie BSC [N=13], zakres lub n (%)		0-48	Tak: 3 (23,1) Nie: 10 (76,9)	Nie dotyczy
CTH	<i>Bason 1990</i>	24	Nie	R
	<i>Degner 1991</i>	2	Nie	PD
	<i>Elghissassi 2009</i>	5	Nie	PD
	<i>Kim 2009</i>	12	Nie	PD
	<i>Kleinberg 1982</i>	3	Nie	Brak danych
	<i>Wieman 1983</i>	9	Tak	CR**
Podsumowanie CTH [N=6], zakres lub n (%)		2-24	Tak: 1 (16,7) Nie: 5 (83,3)	CR: 1 (16,7) PD lub R: 4 (66,7) Brak danych: 1 (16,7)
Podsumowanie ogółem [N=19], zakres lub n (%)		0-48	Tak: 4 (21,1) Nie: 15 (78,9)	CR: 1 (5,3) PD lub R: 4 (21,1) Brak danych / nie dotyczy: 14 (73,7)

W przeglądzie opisów przypadków McCusker 2014 dotyczącym skuteczności zindywidualizowanego leczenia paliatywnego pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym z przerzutami odległymi uwzględnionych, spośród 13 pacjentów przyjmujących BSC u 8 pacjentów zaobserwowano bardzo krótki czas przeżycia całkowitego: 0-2 m-ce, u 4 pacjentów przeżycie całkowite było dłuższe i wynosiło 7-19 m-cy, najdłuższy zaobserwowany czas przeżycia całkowitego wynosił 48 m-cy (pacjent pozostawał przy życiu w momencie zakończenia obserwacji).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

WISMODEGIB

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa wismodegibu w populacji ogólnej pacjentów z rakiem podstawnkomórkowym – wyniki ogólne

Badanie	Okres obserwacji - mediana	Zgony ogółem		Przerwanie leczenia			Zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie terapii (TEAE)				Ciężkie zdarzenia niepożądane	
		N	n (%)	N	ogółem, n (%)	z powodu AE, n (%)	N	Ogółem, n (%)	stopnia I/II, n (%)	Stopnia III/IV, n (%)	N	n (%)
ERIVANCE	9,7 miesiący	104	16 (15,4)	104	53 (51)	12 (11,5)	104	104 (100)	-	-	104	26 (25) ***
	30 miesięcy**		33 (31,7)		96 (92,3)	22 (21,1)		104 (100)	45 (43)	58 (55,8)		36 (34,6)
STEVIE	12,7-12,9 miesiąca	499	31 (6,2)*	499	400 (80)	180 (36,0)*	499	491 (98)	-	-	499	108 (22)
US-EAP	6,5 miesiący	117	3 (2,5)*	63	17 (26,9)* ¹	6 (6,0)*	117	115 (98,2)	470 (76,2)*	210 (42,0)	117	18 (15,3)*

TEAE - zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie terapii (ang. *treatment-emergent adverse events*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych, ** okres obserwacji od momentu przeprowadzenia pierwszej analizy danych, *** z czego zdarzenia niepożądane V stopnia odnotowano u 7 pacjentów: 3 przypadki zgonu bez ustalonej przyczyny, po jednym przypadku nagłego zawału mięśnia sercowego, udaru, niedokrwiennego, choroby opon mózgowo-rdzeniowych, wstrząsu hipowolemicznego

1) dodatkowo 71,4% pacjentów zaprzestało leczenia w ramach prowadzonego badania ze względu na fakt, iż wismodegib stał się produktem dostępnym na rynku leków

W badaniu ERIVANCE podczas leczenia wismodegibem każdy z pacjentów doświadczył występowania zdarzeń niepożądanych. Zbliżone wyniki otrzymano w badaniach STEVIE i US-EAP (ok. 98%).

W badaniu ERIVANCE w blisko 10-miesięcznym okresie leczenia zmarło 15% pacjentów, po 30 miesiącach od momentu przeprowadzenia pierwszej analizy danych, odsetek zgonów wyniósł blisko 32%. W badaniach STEVIE i US-EAP odsetki zgonów były niższe.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa wismodegibu w populacji ogólnej pacjentów z rakiem podstawonokomórkowym – wyniki w podziale na poszczególne zdarzenia niepożądane.

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Okres obserwacji	N	Dni do wystąpienia AE, mediana (95%CI)	AE ogółem, n (%)	AE I/II stopnia, n (%)	AE III/IV stopnia, n (%)
Skurcze mięśni	ERIVANCE	10 miesięcy	104	-	71* (68)	67* (64)	4* (4)
		30 miesięcy**		-	74 (71,2)	68 (65,4)	6 (5,8)
	STEVIE	12,7-12,9 miesiąca	499	2,83 (2,30;3,68)***	317 (64)*	279 (56)*	38 (8,0)*
	US-EAP	6,5 miesięcy	117	37 (28; 44)	84 (70,6)	82 (68,9)	2 (1,7)
Zaburzenia smaku	ERIVANCE	10 miesięcy	104	-	53* (51)	53* (51)	0* (0,0)
		30 miesięcy**		-	58 (55,8)	58 (55,8)	0 (0,0)
	STEVIE	12,7-12,9 miesięcy	499	6,51 (3,71; 9,56)***	269 (53)	258 (51)*	11 (2,0)*
	US-EAP	6,5 miesięcy	117	41 (30; 52)	84 (70,6)	84 (70,6)	0 (0,0)
Łysienie	ERIVANCE	10 miesięcy	104	-	65* (63)	65* (63)	0* (0,0)
		30 miesięcy**		-	69 (66,3)	69 (66,3)	0 (0,0)
	STEVIE	12,7-12,9 miesiąca	499	5,55 (4,86; 5,75)***	307 (62,0)	305 (61)*	2 (<1)*
	US-EAP	6,5 miesięcy	117	87 (74; 104)	69 (58)	69 (58)	0 (0,0)
Biegunka	ERIVANCE	10 miesięcy	104	-	23* (22)	24* (21)	1* (1,0)
		30 miesięcy**		-	28 (26,9)	25 (24)	3 (2,9)
	STEVIE	12,7-12,9 miesiąca	499	-	83 (17)*	80 (16)*	3 (<1)*
	US-EAP	6,5 miesięcy	117	38 (22; 116)	30 (25,2)	28 (23,5)	2 (1,6)
Nudności	ERIVANCE	10 miesięcy	104	-	30* (29)	30 (29)*	0 (0,0)*
		30 miesięcy**		-	34 (32,7)	34 (32,7)	0 (0,0)
	STEVIE	12,7-12,9 miesiąca	499	-	80 (17)*	79 (16)*	1 (<1)*
	US-EAP	6,5 miesięcy	117	30 (11; 130)	23 (19,3)	23 (19,3)	0 (0,0)
Zmęczenie	ERIVANCE	10 miesięcy	104	-	37* (36)	33* (32)	4* (4,0)
		30 miesięcy**		-	45 (43,3)	40 (38,4)	5 (4,8)
	STEVIE	12,7-12,9 miesiąca	499	-	80 (17)*	68 (14)*	12 (3)*
	US-EAP	6,5 miesięcy	117	42 (16; 120)	23 (19,3)	22 (18,5)	1 (0,8)
Utrata masy ciała	ERIVANCE	10 miesięcy	104	-	48* (46)	43* (41)	5* (5,0)
		30 miesięcy**		-	54 (51,9)	45 (43,4)	9 (8,7)
	STEVIE	12,7-12,9 miesiąca	499	-	161 (32)	143 (28)*	18 (4)*
	US-EAP	6,5 miesięcy	117	175 (114; 293)	19 (16,0)	19 (16,0)	0 (0,0)
Zmniejszenie łaknienia	ERIVANCE	10 miesięcy	104	-	24* (23)	21* (20)	3* (3,0)
		30 miesięcy**		-	29 (27,9)	26 (25)	3 (2,9)
	STEVIE	12,7-12,9 miesiąca	499	-	126 (25)*	115 (23)*	11 (2,0)*
Kaszel	ERIVANCE	30 miesięcy*	104	-	20 (19,2)	20 (19,2)	0 (0,0)
Zaparcia	ERIVANCE	30 miesięcy*	104	-	20 (19,2)	20 (19,2)	0 (0,0)
Wymioty	ERIVANCE	30 miesięcy*	104	-	18 (17,3)	18 (17,3)	0 (0,0)
Ból głowy	ERIVANCE	30 miesięcy*	104	-	15 (14,4)	15 (14,4)	0 (0,0)
Zapalenie nosogardzieli	ERIVANCE	30 miesięcy*	104	-	13 (12,5)	13 (12,5)	0 (0,0)
Rak kolczysto-komórkowy	ERIVANCE	30 miesięcy*	104	-	12 (11,5)	8 (8,6)	3 (2,9)

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Okres obserwacji	N	Dni do wystąpienia AE, mediana (95%CI)	AE ogółem, n (%)	AE I/II stopnia, n (%)	AE III/IV stopnia, n (%)
Ból stawów	ERIVANCE	30 miesięcy*	104	-	17 (16,3)	16 (15,3)	1 (1,0)
Całkowita utrata smaku	ERIVANCE	30 miesięcy*	104	-	12 (11,5)	12 (11,5)	0 (0,0)
	STEVIE	12,7-12,9 miesiąca	499	-	156 (23)*	145 (20)*	11 (3)*
Świąd	ERIVANCE	30 miesięcy*	104	-	11 (10,6)	10 (10,6)	1 (1,0)
Dyspepsja	ERIVANCE	30 miesięcy*	104	-	11 (10,6)	11 (10,6)	0 (0,0)

U pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym przyjmujących wismodegib do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: skurcze mięśni, zaburzenia smaku, łysienie, biegunka, nudności, zmęczenie, utrata masy ciała.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności wismodegibu w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym (laBCC) w badaniach obserwacyjnych

Zdarzenie niepożądane, n (%)	Demirci 2015	Gill 2013
N	6	7
Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane	5 (83)	6 (86)
Zgon	1 (17)*	0 (0)
Łysienie	3 (50)	2 (29)
Zaburzenia smaku	2 (33)	2 (29)
Zaburzenia węchu	1 (17)	-
Szumy uszne	1 (17)	-
Jadłowstręt	-	1 (13)
Skurcze mięśni	4 (67)	2 (29)
Rak kolczystokomórkowy (nowe zachorowania)	-	2 (29)
Nieżyt nosa	1 (17)	-

*Zgon z przyczyn kardiologicznych, niezwiązanych z leczeniem

W badaniach obserwacyjnych u większości pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym (laBCC) przyjmujących wismodegib wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były skurcze mięśni, łysienie i zaburzenia smaku. W badaniu Gill nie odnotowano zgonów, w badaniu Demirci 2015 zgon wystąpił u jednego z 6 pacjentów opisanych w badaniu.

ZINDYWIDUALIZOWANE LECZENIE PALIATYWNE

- Populacja z zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym (laBCC):**

„Jedynie w pracy Eibenschutz 2008 podano informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych towarzyszących zastosowanej terapii (tu: fotodynamicznej), bazując na informacjach przedstawionych dla całej populacji pacjentów opisanych w badaniu (N=17), tj. z uwzględnieniem chorych ze zmianami o mniejszej rozległości - nie wyłącznie olbrzymich BCC.

Leczeniu towarzyszyło uczucie dyskomfortu oraz dolegliwości bólowe o łagodnym (45%) oraz ciężkim (55%) stopniu nasilenia. Stopień nasilenia bólu był skorelowany z wielkością oraz umiejscowieniem zmian. Żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu towarzyszących dolegliwości bólowych, żaden też nie poprosił o podanie środków znieczulających. W większości przypadków ból ustępował po chłodzeniu (za pomocą wody w atomizerze) miejsca naświetlania/ lub chwilowym zaprzestaniu naświetlania.

Nie odnotowano przypadków ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych. Występujące przypadki obrzęku, zaczerwienienia (rumień), strupków (owrzodzeń) miały charakter łagodny i ustąpiły w czasie do 2 tygodni po zakończeniu każdej z sesji.” (AKL Rozdz. 7.5.)

- **Populacja pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym z przerzutami odległymi (dmBCC):**

W badaniu McCusker 2014 nie oceniano bezpieczeństwa.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Odnaleziono jedną dodatkową publikację, która ukazała się po dacie złożenia wniosku refundacyjnego: Viscusi 2015 – opis serii przypadków pacjentów stosujących wismodegib w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka podstawnokomórkowego (laBCC). Do badania włączono 24 pacjentów (31 zmian nowotworowych). Analitykom Agencji nie udało się uzyskać dostępu do pełnego tekstu publikacji, stąd przedstawione poniżej wyniki pochodzą jedynie z abstraktu.

Tabela 22. Wyniki skuteczności wismodegibu w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym (laBCC) – opis serii przypadków (Viscusi 2015).

Punkt końcowy	Wynik
Kompletna odpowiedź kliniczna (CCR)	17/31 guzów (55%)
Częściowa odpowiedź kliniczna (PCR)	13/31 guzów (42%)
Stabilizacja choroby (SD)	1/31 guzów (3%)
Progresja choroby (PD)	0/31 guzów (0%)
Przeżycie wolne od choroby (DFS) u pacjentów z CCR – średnia (zakres)	9,3 m-ca (2-21 m-ca)
Redukcja guza u pacjentów z PCR – średnia (zakres)	52% (11-80%)
Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych	2/24 pacjentów (8%)

W badaniu Viscusi 2015 (dostęp do abstraktu) kompletną odpowiedź kliniczną zaobserwowano w przypadku 55% guzów, częściową – 42% guzów, a stabilizacja choroby wystąpiła w przypadku 1 guzu (1 pacjent). Autorzy publikacji zwracają uwagę, że odpowiedź na wismodegib zaobserwowano w przypadku każdego pacjenta i każdego guza, że odpowiedź ta była różnorodna, a zakres zdarzeń niepożądanych i tolerancji na leczenie szeroki (w abstrakcie brak szczegółowych informacji odnośnie bezpieczeństwa).

Nie odniesiono się do „klinicznych punktów końcowych” zgodnych z wytycznymi EUnetHTA.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

ChPL Erivedge:

Posumowanie profilu bezpieczeństwa:

Najczęściej występujące działania niepożądane leku (ADR) występujące u ≥ 30 % pacjentów obejmowały: skurcze mięśni (74,6 %), łysienie (65,9 %), zaburzenia smaku (58,7 %), zmniejszenie masy ciała (50,0 %), zmęczenie (47,1 %), nudności (34,8 %) i biegunka (33,3%).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

- Obumarcie zarodka lub płodu lub poważne wady rozwojowe

Produkt Erivedge podawany kobiecie w ciąży może spowodować obumarcie zarodka lub płodu lub poważne wady rozwojowe (...).Produktu leczniczego Erivedge bezwzględnie nie wolno stosować u kobiet w ciąży.

- Porady

Kobiety w wieku rozrodczym

Erivedge jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym, które nie przestrzegają zaleceń Programu Zapobiegania Cięży Erivedge.

Kobieta w wieku rozrodczym musi być świadoma, że:

- Erivedge niesie za sobą ryzyko uszkodzenia nienarodzonego dziecka,
- nie może przyjmować Erivedge, jeśli jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę
- musi uzyskać negatywny wynik testu ciążowego przeprowadzonego przez wykwalifikowany personel medyczny, w okresie 7 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem Erivedge,
- w okresie prowadzenia leczenia musi co miesiąc uzyskiwać negatywny wynik testu ciążowego, nawet jeśli przestanie miesiączkować (...)
- podczas okresu przyjmowania produktu Erivedge musi stosować dwie rekomendowane metody antykoncepcyjne (...) chyba, że zobowiąże się do powstrzymania od współżycia seksualnego (abstynencja) (...)
- nie może karmić piersią w okresie leczenia produktem Erivedge oraz przez okres 24 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.

Mężczyźni

- Wismodegib przenika do nasienia. W celu uniknięcia potencjalnej ekspozycji płodu podczas ciąży, mężczyzna musi być świadomy, że:
- Erivedge niesie za sobą ryzyko uszkodzenia nienarodzonego dziecka, jeżeli mężczyzna podejmuje współżycie bez odpowiednich zabezpieczeń z ciążarną kobietą,
- Zawsze musi stosować rekomendowaną antykoncepcję (patrz punkt „Antykoncepcja” poniżej oraz punkt 4.6).
- Jest zobowiązany poinformować lekarza prowadzącego w przypadku, gdy jego partnerka zajdzie w ciążę w czasie stosowania przez niego produktu Erivedge lub w okresie 2 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.
- Rak kolczystokomórkowy skóry (Cutaneous squamous cell carcinoma - cuSCC)

U pacjentów z zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym (BCC) istnieje zwiększone ryzyko rozwinienia raka kolczystokomórkowego skóry (cuSCC). Jego przypadki odnotowano u chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego, leczonych produktem Erivedge. Nie ustalono, czy występowanie raka kolczystokomórkowego skóry jest związane z terapią produktem Erivedge. Z tego powodu należy rutynowo obserwować wszystkich pacjentów przyjmujących produkt Erivedge, a raka kolczystokomórkowego skóry należy leczyć zgodnie ze standardami.

Komunikaty bezpieczeństwa URPL

- komunikat odwołujący się do nieprawidłowości/nieczytelności w zapisie/wyglądzie etykiety naklejonej na buteleczkę z kapsułkami leku Erivedge.

Źródło: <http://bip.urpl.gov.pl/article/komunikat-do-fachowych-pracownikow-ochrony-zdrowia-dotyczacy-produktu-leczniczego-erivedge-wismodegib-wazna-informacja-dotyczaca-etykiet-na-butelkach->

- komunikat odnoszący się do przedstawionego przez firmę Roche programu zapobiegania ciąży w czasie terapii produktem leczniczym Erivedge

Źródło:

http://bip.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/5003/original/Erivedge_DHCP_14.11.2013.pdf?1384939125

FDA

„Na stronach FDA zidentyfikowano dokument podsumowujący wprowadzone zmiany w zakresie charakterystyki produktu leczniczego w sekcji dotyczącej bezpieczeństwa terapii wismodegibu, które zostały uzgodnione i zaakceptowane przez Center for Drug Evaluation and Research (CDER).

Biorąc pod uwagę wcześniejsze doniesienia, iż stosowanie produktu leczniczego Erivedge® u kobiet w ciąży niesie za sobą ryzyko poważnych wad płodu, włączając ryzyko jego śmierci zgodnie z ustaleniami CDER prowadzi się konieczność weryfikacji statusu ciąży na okres siedmiu dni przed rozpoczęciem leczenia wismodegibem u wszystkich kobiet będących w okresie rozrodczym. Dodatkowo bezwzględnie zaleca się stosowanie skutecznych form antykoncepcji u kobiet poddanych leczeniu, będących w okresie rozrodczym zarówno podczas jak i po zakończeniu terapii produktem. W przypadku leczenia mężczyzn będących w okresie rozrodczym zaleca się stosowanie prezerwatyw podczas wszystkich podjętych kontaktów seksualnych (zarówno w kontaktach seksualnych z kobietą ciężarną) odbywanych przez mężczyzn stosujących produkt leczniczy Erivedge®.” (AKL s. 95)

Źródło: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm450147.htm>

4.3. Komentarz Agencji

Dostępne dowody naukowe są niskiej jakości (brak badań RCT lub nRCT z grupą kontrolną), ponadto tylko w jednym z badań (ERIVANCE) i tylko dla jednej populacji (dmBCC) oszacowano całkowite przeżycie pacjentów (mediana 33,4 m-ca), co mogło wynikać z krótkiego okresu obserwacji w pozostałych badaniach. Trudno jest odnieść się do tego wyniku ze względu na brak grupy kontrolnej oraz fakt, że dowody naukowe dotyczące komparatora - zindywidualizowanego leczenia paliatywnego, to przegląd opisów przypadków, a przedstawione w nich dane są niepełne. Dodatkowo interwencje ujęte jako zindywidualizowane leczenie paliatywne są bardzo różnorodne, co utrudnia wnioskowanie odnośnie skuteczności komparatora we wnioskowanych wskazaniach i uniemożliwia przeprowadzenie porównania z wismodegibem.

Wyniki jednoramiennych badań klinicznych (ERIVANCE, STEVIE, US-EAP) sugerują, że wismodegib może wykazywać się pewną skutecznością pod względem uzyskania odpowiedzi na leczenie: wskaźnik ORR dla populacji laBCC wyniósł od 43% do 67%, dla populacji dmBCC od 30% do 49%, w zależności od badania i tego, czy był oceniany przez badaczy czy przez niezależny panel ekspertów. Z tym że odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź (CR) w populacji laBCC wynosił od 11% do 34%, a w populacji dmBCC większość pacjentów nie osiągnęła CR (CR od 0% do 7% pacjentów). Ponadto odpowiedź na leczenie jest surogatowym punktem końcowym. Nie przedstawiono dowodów, aby przekładał się na przeżycie całkowite pacjentów.

Badania obserwacyjne, zarówno włączone do AKL wnioskodawcy (Demirci 2015, Gill 2013), jak i dodatkowe badanie odnalezione przez analityków (Viscusi 2015), wydają się potwierdzać skuteczność wismodegibu w zakresie odpowiedzi na leczenie w populacji laBCC (brak badań dla populacji dmBCC). Wskazują na wyższą odpowiedź, niż osiągnięto w badaniach eksperymentalnych, gdyż odpowiedź na leczenie ogółem uzyskano u wszystkich lub u większości pacjentów. Należy jednak zwrócić uwagę na niewielką liczebność próby w badaniach Demirci 2015 – 6 pacjentów i Gill 2013 – 7 pacjentów (Viscusi 2015 – 24 pacjentów, 31 guzów).

W badaniu ERIVANCE podczas leczenia wismodegibem każdy z pacjentów doświadczył występowania zdarzeń niepożądanych. Zbliżone wyniki otrzymano w badaniach STEVIE i US-EAP (ok. 98%). Również w badaniach obserwacyjnych u większości pacjentów z laBCC przyjmujących wismodegib wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych to były zdarzenia I i II stopnia.

W badaniach ERIVANCE, STEVIE i US-EAP u pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym przyjmujących wismodegib do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: skurcze mięśni, zaburzenia smaku, łysienie, biegunka, nudności, zmęczenie, utrata masy ciała. Podobne wyniki otrzymano w badaniach obserwacyjnych, w których najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były skurcze mięśni, łysienie i zaburzenia smaku.

Podsumowując, skuteczność i bezpieczeństwo wismodegibu we wnioskowanych wskazaniach wymaga potwierdzenia badaniami z grupą kontrolną i dłuższym okresem obserwacji.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności zastosowania wismodegibu (produkt leczniczy Erivedge), w ramach wnioskowanego programu lekowego leczenia dorosłych pacjentów, niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii, z rozpoznaniem:

- miejscowo zaawansowany raka podstawnokomórkowy (laBCC– ang. *locally advanced basal cell carcinoma*);
- objawowy rak podstawnokomórkowy z przerzutami odległymi (dmBCC – ang. *metastatic basal cell carcinoma; distant metastasis*).

Porównywane interwencje

Ocenianą interwencję zdefiniowano zgodnie z opisem wnioskowanego programu lekowego, tj. jako leczenie wismodegibem podawanym doustnie w dawce 150 mg, stosowanym do czasu określonego w programie kryteriów wyłączenia, w tym do progresji choroby lub nadmiernej toksyczności.

Komparator zdefiniowano jako „zindywidualizowane leczenie paliatywne” obejmujące zróżnicowane interwencje w tym uśmierzanie bólu, leczenie ran, opiekę psychologiczną, leczenie miejscowe, terapię fotodynamiczną oraz chemioterapię z udziałem pochodnych platyny. Na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów wyznaczono odsetki pacjentów korzystających z różnych form zindywidualizowanego leczenia paliatywnego.

Tabela 23. Odsetek pacjentów korzystających z poszczególnych opcji zindywidualizowanego leczenia paliatywnego

	laBCC	dmBCC
Terapia fotodynamiczna	■	■
Terapia miejscowa	■	■
Chemioterapia cisplatyną	■	■
Leczenie przeciwbólowe	■	■
Opieka psychologiczna	■	■
Leczenie rany	■	■

Zgodnie z założeniami analizy zindywidualizowane leczenie paliatywne stosowane było również przez pacjentów z ramienia interwencji, u których nastąpiła progresja choroby, tj. u których zakończono terapię wismodegibem.

Perspektywa

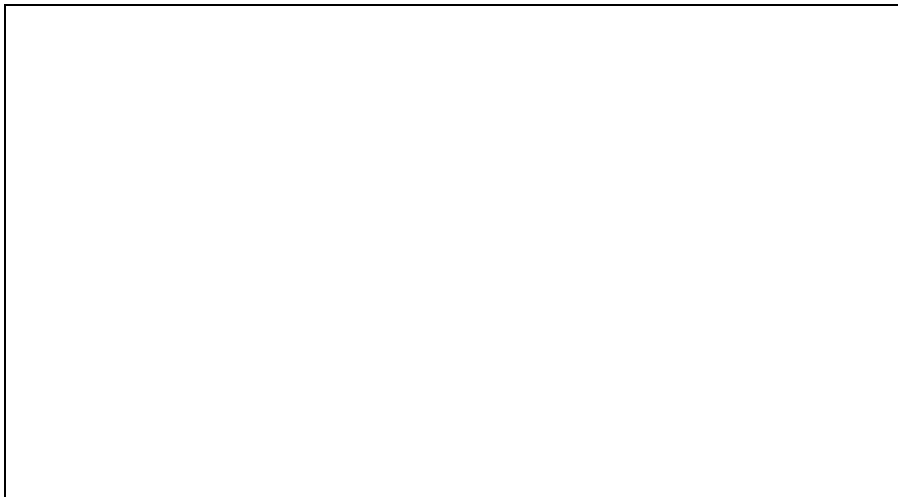
Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent).

Strategia analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA), która bazuje m.in. na wynikach przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy efektywności klinicznej (AKL). W programie Excel opracowano składający się z trzech stanów (przeżycie wolne od progresji choroby, progresja choroby, zgon) model Markowa, w którym modelowano efekty i koszty porównywanych strategii postępowania w dożywotnym horyzoncie czasowym (37 lat

dla laBCC i 25 lat dla dmBCC). Z uwagi na krótką długość cyklu (1 tydzień) nie uwzględniono korekty połowy cyklu. Zmienne wyjściowe do modelu określające płeć oraz wiek pacjenta zostały zaczerpnięte z charakterystyki populacji chorych biorących udział w badaniu klinicznym ERIVANCE. Strukturę drzewa decyzyjnego skonstruowano w oparciu o dostarczone przez Wnioskodawcę dane z badania ERIVANCE, dane o przebiegu analizowanej jednostki chorobowej oraz opinie ekspertów medycznych.

Rysunek 1. Schemat modelu ekonomicznego



Stanem wyjściowym w ramieniu wismodegibu jest stan „PFS”, a stanem wyjściowym w ramieniu komparatora jest „progresja choroby”.

Komentarz analityków Agencji: Nie zostało wyjaśnione, dlaczego pacjenci z ramienia komparatora są włączani do modelu w innym stanie niż pacjenci z ramienia interwencji. Uwaga ta została przekazana wnioskodawcy w Piśmie o niespełnieniu wymagań minimalnych, znak pisma: PLR.4600.1661.3.2015.DD (rozdział 2.2 AWA).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

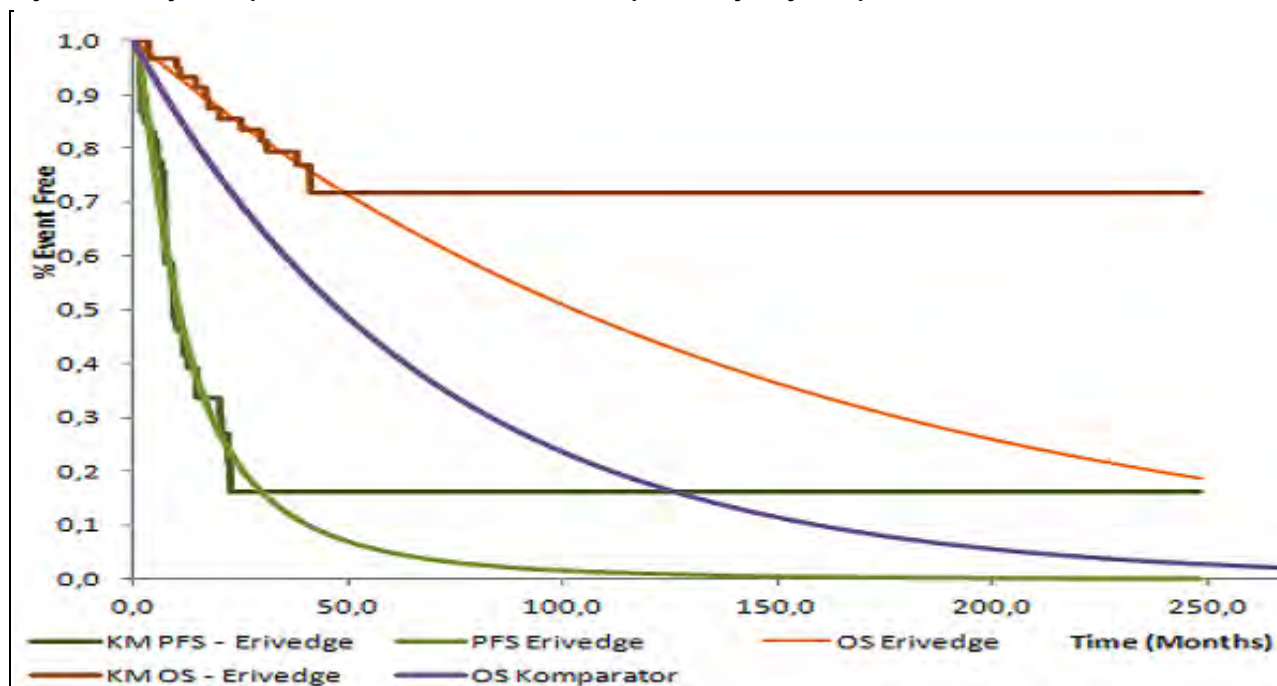
Skuteczność kliniczna

Udostępnione przez wnioskodawcę dane dotyczące skuteczności wismodegibu zaczerpnięto z badania ERIVANCE (dane z poziomu pacjenta z datą odcięcia maj 2013, tj. dla okresu obserwacji wynoszącego 30 miesięcy od *primary analysis*, gdzie czas obserwacji w *primary analysis* wyniósł 9-22 miesięcy). Do krzywych Kaplana-Meiera określających PFS i OS pacjentów stosujących wismodegib dopasowano krzywe parametryczne, na podstawie których wyznaczono prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi stanami w modelu.

laBCC

Wartości OS dla leczonych wismodegibem pacjentów z lokalnie zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym skóry (laBCC) obliczono w oparciu o krzywą wykładniczą, a wartości PFS w oparciu o krzywą log-normalną. Obliczając OS dla pacjentów z ramienia komparatora posłużono się wynikiem serii badań ankietowych przeprowadzonych wśród panelu ekspertów medycznych przedstawionym w pracy Mikudina 2014, które wskazały na medianę przeżycia wynoszącą 48 miesięcy. Tygodniowe prawdopodobieństwo zgonu skalkulowano na podstawie formuły: $P_{zgon} = \frac{-\ln(0,5)}{\text{mediana OS}} = 0,0033$.

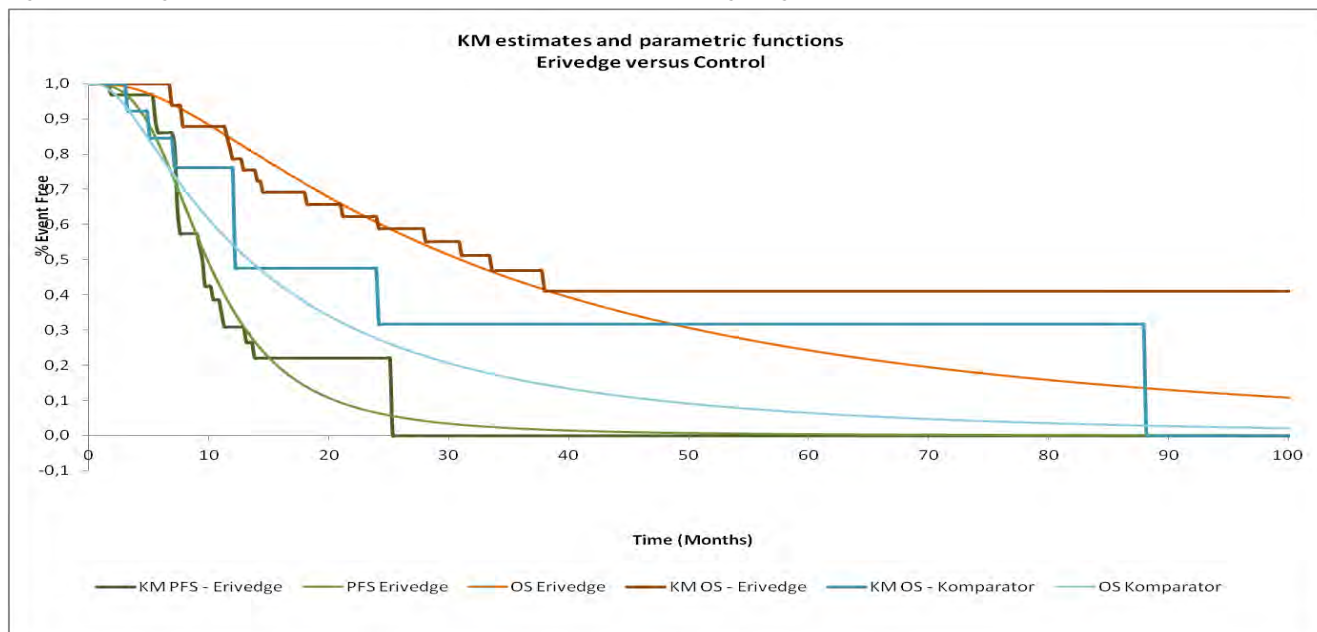
Wykres 1. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS wraz z parametrycznym dopasowaniem - IaBCC.



dmBCC

Wartości OS dla leczonych wismodegibem pacjentów z przerzutami odległymi raka podstawno komórkowego skóry (dmBCC) obliczono w oparciu o krzywą log-normalną, a wartości PFS w oparciu o krzywą log-logistyczną. Przeżycie całkowite w ramieniu komparatora oszacowano na podstawie krzywej Kaplana-Meiera wyznaczonej dla wybranej grupy chorych z przeglądu *McCusker 2014*, tj. 13 pacjentów, którzy nie byli leczeni chirurgicznie ani za pomocą radioterapii spośród 100 pacjentów uwzględnionych w badaniu. Do krzywej Kaplana-Meiera dla komparatora dopasowano krzywą log-normalną.

Wykres 2. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS wraz z parametrycznym dopasowaniem - dmBCC.



Przyjęto założenie, że zastosowanie zindywidualizowanego leczenia paliatywnego nie wpłynie na zatrzymanie procesu chorobowego, tj. na uzyskanie stanu bez progresji choroby bądź spowolnienie progresji choroby. Zarówno w IaBCC jak i w dmBCC nie uwzględniono PFS dla komparatora zakładając, że wszyscy pacjenci

w grupie komparatora trafiają do stanu „progresja”, z którego nie jest możliwe przejście do stanu „brak progresji”.

Uwzględnione koszty

Dane kosztowe w modelu obejmują koszty terapii wismodegibem, koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty leczenia poważnych i ciężkich zdarzeń niepożądanych. Szczegółowy sposób kalkulacji kosztów przedstawiono w rozdziale 4.2.4 AE wnioskodawcy.

Wismodegib

Informacje dotyczące kosztu stosowania leku Erivedge (wismodegib) zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Koszty leku Erivedge (opakowanie 28 x 150 mg; EAN: 5902768001020)

Z uwagi na wnioskowany sposób refundacji powyższe ceny są identyczne z perspektywy NFZ jak i z perspektywy wspólnej. W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono dodatkowego kosztu związanego z podaniem wismodegibu gdyż postać leku (kapsułki) wskazuje, że lek może być przyjmowany w warunkach domowych. Założono, że wydanie leku odbywać się będzie w ramach świadczenia „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonywaniem programu” i nie generuje dodatkowych kosztów. Na podstawie badania *Erivance* przyjęto wartości współczynnika *compliance* na poziomie 94,02% dla pacjentów z laBCC i 96,25% dla pacjentów z dmBCC.

Zindywidualizowane leczenie paliatywne

Częstość stosowania poszczególnych interwencji medycznych w ramach zindywidualizowanego leczenia paliatywnego określono na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród 3 ekspertów medycznych. Uwzględniono:

- koszty terapii fotodynamicznej,
- koszty terapii miejscowej (imikwimod, 5-florouracyl),
- koszty chemioterapii (cisplatyna),
- koszty leczenia przeciwbólowego (paracetamol, ketonal),
- koszty opieki psychologicznej (psychoterapia)
- koszty leczenia ran (antyseptyki, maści, sterylne opatrunki).

Koszty leczenia przeciwbólowego uwzględniono jako koszty stałe, tj. stosowane z określoną częstotliwością w ciągu roku, a pozostałe koszty uwzględniono jako koszty jednorazowe (krótkotrwałe).

Tabela 25. Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego

Rodzaj kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	laBCC	dmBCC	laBCC	dmBCC
Koszty jednorazowe [zł]	896,28	542,52	1 457,69	1 010,13
Koszty stałe tygodniowe [zł]	0,42	0,64	5,74	8,75

Należy podkreślić, że koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego ponoszone są również przez pacjentów z ramienia interwencji, którzy zakończyli przyjmowanie wismodegibu z powodu progresji choroby.

Diagnostyka i monitorowanie leczenia

Założono, że monitorowanie pacjentów leczonych wismodegibem w ramach programu lekowego rozliczane będzie w ramach świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka podstawnkomórkowego (wismodegib)”. Ponadto do kosztu każdego badania monitorującego doliczono koszty świadczenia „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” w ramach którego wydawany będzie lek. Łączny koszt diagnostyki i monitorowania leczenia wismodegibem ponoszony każdego tygodnia obliczono na poziomie 86,76 zł. Koszt ten dotyczy zarówno dmBCC jak i laBCC.

Pacjenci nieobjęci programem lekowym (zindywidualizowane leczenie paliatywne) monitorowani są w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej średnio raz na 3 miesiące, co przekłada się na tygodniowy koszt 2,24 zł dla pacjentów z laBCC oraz 2,70 zł dla pacjentów z dmBCC. Ponadto w pierwszym tygodniu ponoszone są koszty diagnostyki do poszczególnych procedur terapeutycznych, których łączny średni koszt wynosi 17,45 zł (laBCC) lub 12,54 zł (dmBCC).

Leczenie działań niepożądanych

Uwzględniono koszty leczenia ciężkich działań niepożądanych, które pojawiły się u więcej niż 2% populacji chorych, tj. zmęczenie, skurcze mięśni oraz omdlenia. W przypadku zmęczenia i omdlenia uwzględniono jedynie koszt porady ambulatoryjnej, a w leczeniu skurczu mięśni uwzględniono dodatkowo koszt tygodniowego stosowania nier refundowanych leków (tolperyzon, baclofen lub diazepam). Całkowity, średni tygodniowy koszt leczenia działań niepożądanych wynosi 0,09 zł z perspektywy NFZ i 0,13 zł z perspektywy wspólnej.

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności przyjęto na podstawie badania *Shingler 2013*, które odnaleziono w ramach przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania użyteczności w bazie *Pubmed*, *CRD* oraz *CEA Registry*. Wartości użyteczności stanów zdrowia zostały skalkulowane jako ważona proporcją pacjentów z zadaną wielkością zmiany średnia w poszczególnych stanach zdrowia (badanie *Erivance*).

Tabela 26. Wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu

Stan	laBCC	dmBCC
PFS	0,86	0,84
Progresja choroby	0,69	0,71

Nie uwzględniono spadku użyteczności związanego z wystąpieniem działań niepożądanych.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości rozważano dyskontowanie na poziomie:

- 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych,
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów,
- 5% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej – pacjenci z laBCC.

Parametr	Terapia wismodegibem	Zindywidualizowane leczenie paliatywne	Terapia wismodegibem	Zindywidualizowane leczenie paliatywne
Perspektywa	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
Efekt [QALY]				

Parametr	Terapia wismodegibem	Zindywidualizowane leczenie paliatywne	Terapia wismodegibem	Zindywidualizowane leczenie paliatywne
Efekt inkrementalny [QALY]				
z RSS				
Koszt leczenia* [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
ICUR [zł/QALY]				
bez RSS				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
ICUR [zł/QALY]	114 108		114 297	

*Do kosztów leczenia w ramieniu wismodegibu zaliczają się również koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego po wystąpieniu progresji choroby i koszty leczenia działań niepożądanych, które częściowo finansowane są przez pacjenta.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie wismodegibu w miejsce zindywidualizowanego leczenia paliatywnego u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnkomórkowym skóry jest droższe i bardziej skuteczne. Biorąc pod uwagę zaproponowany instrument dzielenia ryzyka, oszacowany ICUR dla porównania wismodegib vs zindywidualizowane leczenie paliatywne wyniósł [redacted] z perspektywy NFZ oraz [redacted] z perspektywy wspólnej. Wariant nieuwzględniający zaproponowany RSS wskazuje na ICUR na poziomie 114 108 zł/QALY (perspektywa NFZ) oraz 114 297 zł/QALY (perspektywa wspólna). Obliczone wartości znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej – pacjenci z dmBCC.

Parametr	Terapia wismodegibem	Zindywidualizowane leczenie paliatywne	Terapia wismodegibem	Zindywidualizowane leczenie paliatywne
Perspektywa	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
z RSS				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
ICUR [zł/QALY]				
bez RSS				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
ICUR [zł/QALY]	150 271		150 551	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie wismodegibu u pacjentów z rakiem podstawnkomórkowym skóry z przerzutami odległymi (dmBCC) jest droższe i bardziej skuteczne niż jedynie zindywidualizowane leczenie paliatywne. Biorąc pod uwagę zaproponowany instrument dzielenia ryzyka, oszacowany ICUR wyniósł [redacted] z perspektywy NFZ oraz [redacted] z perspektywy wspólnej. Wartości te są poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Wariant nieuwzględniający zaproponowany RSS wskazuje na ICUR na poziomie 150 271 zł/QALY (perspektywa NFZ) oraz 150 551 zł/QALY (perspektywa wspólna) - wartości te przewyższają wskazany w ustawie o refundacji próg opłacalności.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Dla każdej z rozpatrywanych subpopulacji pacjentów (laBCC oraz dmBCC) **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji** – nie przedstawiono randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wismodegibu nad technologią alternatywną. W aneksie do analizy ekonomicznej (Rozdział 5.11 AE wnioskodawcy) przedstawiono wyniki analizy progowej wykonanej zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji i § 5. ust. 6 i Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją tj. przedstawiono wyniki obliczeń CZN, przy której wartość CUR wnioskowanej technologii nie będzie wyższa od wartości CUR terapii porównywanej.

Tabela 29. Wyniki analizy progowej wnioskodawcy – obliczenia ceny progowej zgodne z Art. 13 ustawy o refundacji.

Wskazanie	laBCC		dmBCC	
	NFZ	wspólna	NFZ	wspólna
Perspektywa				
z RSS				
bez RSS	nie istnieje	nie istnieje	nie istnieje	nie istnieje

W populacji pacjentów z dmBCC w porównaniu uwzględniającym RSS progowa CZN opakowania leku Erivedge wynosi [redacted] z perspektywy NFZ lub [redacted] z perspektywy wspólnej. [redacted]

[redacted] Dla pozostałych porównań progowa cena zbytu netto „nie istnieje” co oznacza, że nawet przy zerowej cenie leku Erivedge współczynnik CUR ocenianej interwencji byłby wyższy od CUR porównywanej terapii. Wynika to z wysokich kosztów leczenia pacjentów z ramienia interwencji (kosztów diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego, kosztów leczenia działań niepożądanych oraz kosztów leczenia paliatywnego, ponoszonych przez pacjentów, którzy z powodu progresji choroby zakończyli terapię wismodegibem), które nawet bez uwzględnienia ceny wismodegibu są znacznie wyższe od kosztu zindywidualizowanego leczenia paliatywnego. Klarownie przedstawiają to Tabele 50 i 51 analizy wnioskodawcy (str. 69-70 AE wnioskodawcy).

Dodatkowo wnioskodawca obliczył wartość progowej CZN tj. ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, tj. 119 577 zł/QALY.

Tabela 30. Wartość CZN, przy której koszt QALY wynosi 119 577 zł.

Wskazanie	laBCC		dmBCC	
	NFZ	wspólna	NFZ	wspólna
Perspektywa				
z RSS				
bez RSS	19 655,79	19 624,18	14 845,49	14 809,97

Interpretując powyższe wartości należy sobie zdawać sprawę z ograniczonej wiarygodności danych klinicznych, które wykorzystano do obliczeń ceny progowej.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Przeprowadzono deterministyczną, jednokierunkową analizę wrażliwości, której wyniki szczegółowo przedstawiono w rozdziale 4.4.3 AE wnioskodawcy.

laBCC

Poniżej przedstawiono wyniki jedynie tych wariantów analizy dla populacji z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnkomórkowym, które spowodowały zmianę wnioskowania o kosztowej efektywności ocenianego.

Tabela 31. Wyniki kluczowych wariantów analizy wrażliwości wnioskodawcy - laBCC

Wariant analizy wrażliwości	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR względem analizy podst.	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR względem analizy podst.
z uwzględnieniem RSS				
PFS wyznaczony na podstawie oceny badaczy biorących udział w próbie klinicznej				
Dyskontowanie efektów zdrowotnych: 5%				
Horyzont czasowy: 4 lata				
bez uwzględniania RSS				
PFS wyznaczony na podstawie oceny badaczy biorących udział w próbie klinicznej	152 955	+34,0%	153 088	+33,9%
<i>Compliance</i> 100%	121 237	+6,2%	121 426	+6,2%
Dyskontowanie efektów zdrowotnych: 5%	131 419	+15,2%	131 636	+15,2%
Horyzont czasowy: 4 lata	480 883	+321,4%	480 553	+320,4%

W analizie dotyczącej pacjentów z laBCC największą (ponad 320%) zmianę wartości ICUR zaobserwowano przy wykorzystaniu horyzontu czasowego analizy z badania klinicznego, równego 4 lata, zamiast testowanego w analizie 37-letniego horyzontu, tożsamego z horyzontem dożywnym. Również wykorzystanie alternatywnych wartości PFS oraz zwiększenie stopy dyskontowej dla efektów klinicznych, a dla wariantu bez RSS dodatkowo większa wartość współczynnika *compliance*, wskazuje na brak efektywności kosztowej ocenianej interwencji. Powyższe wyniki wskazują na dużą zależność wyników analizy od wykorzystanych wartości klinicznych. Biorąc pod uwagę niepewność wykorzystanych danych klinicznych, wyniki analizy wnioskodawcy należy traktować z dużą dozą ostrożności.

dmBCC

Żaden z wariantów analizy wrażliwości dotyczący populacji pacjentów z dmBCC nie wskazał na zmianę wnioskowania dotyczącą opłacalności refundowania ocenianej technologii.

Wynik każdego z testowanych wariantów wskazuje, że terapia wismodegibem pacjentów z dmBCC jest nieefektywna kosztowo bez uwzględnienia RSS.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Jako komparator wybrano „zindywidualizowane leczenie paliatywne”, w skład którego wchodzi wiele opcji terapeutycznych, z których większość jest refundowana.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	1. Brak badań z grupą kontrolną oceniających skuteczność wismodegibu, zarówno w laBCC jak i dmBCC. 2. Dane dotyczące skuteczności komparatora w laBCC zaczerpnięto z abstraktu konferencyjnego ISPOR <i>Mikudina 2014</i> przedstawiającego wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów - nie zostało ono uwzględnione w analizie klinicznej. 3. Dla komparatora w dmBCC wykorzystano dane z populacji nieidentycznej z populacją uwzględnioną w AKL*
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	NIE/?	Biorąc pod uwagę znacznie krótszy horyzont czasowy uwzględnionych w AKL badań, stosunkowo krótki oczekiwany czas przeżycia oraz niepewność wyników klinicznych należałoby rozważyć zastosowanie w modelu horyzontu czasowego krótszego niż dożywni – został przedstawiony w analizie wrażliwości.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną, jednokierunkową analizę wrażliwości

*W AKL uwzględniono 19 pacjentów z badania *McCusker 2014*, podczas gdy w AE tylko 13. Wyłączono pacjentów o przeżyciu krótszym niż 3 miesiące oraz dołączono 3 pacjentów, dla których nie było informacji czy byli leczeni chirurgicznie/radioterapią.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

1) Wykorzystaną w analizie techniką analityczną jest analiza użyteczności kosztów, która właściwa jest dla oceny technologii medycznych charakteryzujących się wyższą skutecznością. Przyjęta technika analityczna wydaje się być zasadna, aczkolwiek należy mieć na uwadze ograniczoną wiarygodność przesłanek wskazujących na wyższość wismodegibu nad komparatorem (brak bezpośredniego porównania, niemożność przeprowadzenia porównania pośredniego).

2) Istotnym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest założenie zgodnie z którym pacjenci z grupy interwencji włączani są do modelu w stanie „brak progresji”, podczas gdy pacjenci z grupy komparatora włączani są w stanie „progresja” i jedynym innym stanem, o którego mogą się przemieścić jest „zgon”. Zdaniem analityków Agencji nieuzasadnione jest przyjęcie tego założenia, które w istotny sposób zawyża dodatkowy efekt zdrowotny wismodegibu - włączenie pacjentów z ramienia komparatora w stanie „progresja” wiąże się z przypisaniem im wyższej śmiertelności oraz niższej wartości użyteczności w porównaniu do pacjentów z ramienia interwencji włączanych w stanie „brak progresji”. Na ten błąd strukturalny zwrócono również uwagę w irlandzkiej rekomendacji *NCPE 2014*. Na brak przedstawienia założeń, na podstawie których przyjęto różne stany wyjściowe dla interwencji i komparatora zwrócono uwagę w piśmie o niespełnieniu wymagań minimalnych (Rozdział 2.2 AWA). W odpowiedzi odniesiono się jedynie do różnych wartości użyteczności przypisanym poszczególnym stanom i przedstawiono wyniki wskazujące, że przypisanie stanowi „progresja” wartości użyteczności stanu „brak progresji” w ramieniu komparatora miało by niewielki wpływ na wyniki analizy. Zdaniem analityków AOTMiT wyjaśnienie to jest niewystarczające, gdyż wejście pacjenta do modelu w stanie „progresja” wiąże się nie tylko z przypisaną mu mniejszą wartością użyteczności, ale również z większą

śmiertelnością niż w stanie PFS. Zaprezentowana przez wnioskodawcę niespójna konstrukcja modelu zawyża inkrementalny efekt zdrowotny wismodegibu (QALYG) nie tylko poprzez zaniżenie jakości życia pacjentów w ramieniu komparatora, ale również poprzez zaniżenie ich oczekiwanej długości życia.

3) Śmiertelność pacjentów w stanie „brak progresji” nie uwzględnia przeżycia z badania Erivance, ale bazuje jedynie na wartościach śmiertelności z populacji ogólnej. Przyjęty w modelu sposób obliczeń zawyża przeżycie pacjentów z ramienia interwencji – pacjenci z ramienia komparatora nie trafiają do tego stanu w modelu. W rozdziale *Obliczenia własne Agencji* przedstawiono wyniki po uwzględnieniu przez analityków AOTMiT właściwych prawidłowych wartości przeżycia w stanie „brak progresji”.

3) W modelu nie uwzględniono spadku użyteczności związanego z wystąpieniem działań niepożądanych, choć badanie Erivance wskazuje, że 100% pacjentów przyjmujących wismodegib doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, a 25% ciężkich zdarzeń niepożądanych (*Sekulic 2012*). Podejście takie zawyża efekt zdrowotny ocenianego leku.

4) Zastrzeżenia wzbudza sposób uwzględnienia w modelu kosztów leczenia działań niepożądanych - mimo, że u wszystkich pacjentów przyjmujących wismodegib zaobserwowano wystąpienie działań niepożądanych, uwzględniono jedynie te spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych (III i IV st.), które występowały u więcej niż 2% pacjentów. Z uwagi na dużą różnorodność występujących działań niepożądanych, w modelu uwzględniono jedynie zmęczenie, skurcze mięśni i omdlenia, które – zgodnie z wyliczeniami przedstawionymi w analizie wnioskodawcy – generują stosunkowo niewielkie koszty.

5) W analizie uwzględniono dożywni horyzont czasowy, tj. 37 lat dla pacjentów z laBCC oraz 25 lat dla pacjentów z dmBCC. Wykorzystanie dożywni horyzontu czasowego jest zazwyczaj podejściem właściwym dla analiz CUA, natomiast może być ograniczeniem w przypadku, gdy nie ma przekonujących dowodów na skuteczność ocenianego leku w późniejszym okresie – po zaprzestaniu terapii. Horyzont czasowy uwzględnionego w analizie ekonomicznej wnioskodawcy badania Erivedge wynosi 4 lata, a przedstawiony model szacuje znaczący wzrost QALY aż do ok. 30 roku horyzontu czasowego. Zestawienie zmiany inkrementalnych wyników kosztów i efektów wraz ze zmianą horyzontu czasowego dla pacjentów z laBCC klarownie przedstawiają poniższe wykresy.

Możliwe jest, że efekt zdrowotny wismodegibu utrzymuje się wiele lat po zakończeniu terapii (na co wskazują krzywe przeżycia przedstawione w rozdziale 5.1.2 AWA), ale należy pamiętać, że takie założenie bazuje na wynikach klinicznych badań o ograniczonej wiarygodności i nie jest pewne, czy odpowiadać będzie rzeczywistej skuteczności wismodegibu. W kanadyjskiej rekomendacji *pCODR 2014 economic* wskazano, że właściwym horyzontem czasowym analizy byłby horyzont 10-letni. Jako uzasadnienie napisano, że mimo iż oczekiwane przeżycie pacjentów z laBCC może być dłuższe, to po 10 latach jedynie 0,2% pacjentów znajduje się w stanie

„brak progresji”, dlatego nie należy po tym czasie oczekiwać dodatkowego efektu zdrowotnego wismodegibu. Wyjaśnienie to nie jest w pełni zasadne, gdyż nawet pacjenci w stanie *progresja* mogą generować dodatkowy efekt zdrowotny spowodowany stosowaniem wismodegibu, aczkolwiek w rozdziale *Obliczenia własne Agencji*, AWA w jednym z wariantów analizy wrażliwości przedstawiono wyniki obliczone dla 10-letniego horyzontu czasowego.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości wykazała dużą zależność wyników od wprowadzonych danych dotyczących skuteczności klinicznej i stosunkowo niewielką zależność od wprowadzonych danych kosztowych.

Dużym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest brak badań porównujących wismodegib z wybranym komparatorem – brak jest publikacji przedstawiających takie badania. Wykorzystane dane kliniczne opierają się na:

- badaniu jednoramiennym (Erivance) - w przypadku wismodegibu;
- badaniu ankietowym przeprowadzonym wśród 5 ekspertów klinicznych (*Mikudina 2014* – abstrakt ISPOR) – w przypadku komparatora w laBCC;
- przeglądu *McCusker 2014* (przypadki pacjentów z mBCC, opublikowane w latach 1981-2011 w PubMed), z którego wyekstrahowano dane dotyczące 13 pacjentów (ze 100 pacjentów uwzględnionych w publikacji) spełniających kryteria włączenia do programu lekowego – w przypadku komparatora w dmBCC.

Oparcie modelu na wynikach zdrowotnych niewielkiej liczby pacjentów, opinii ekspertów oraz badaniu bez grupy kontrolnej, ogranicza wiarygodność wyników analizy. Biorąc pod uwagę oszacowaną w analizie wnioskodawcy wysoką wartość inkrementalnego efektu zdrowotnego () prognozowany wzrost inkrementalnego efektu zdrowotnego utrzymujący się wiele lat po zaprzestaniu terapii wismodegibem oraz wzrost wyników analizy (ICUR) powyżej progu opłacalności w zależności od wartości parametrów klinicznych (alternatywne oszacowanie PFS, podwyższenie stopy dyskontowej dla efektów zdrowotnych – rozdział 5.2.3 AWA) należy z ograniczonym zaufaniem interpretować wyniki analizy wnioskodawcy.

Pewne zastrzeżenia wzbudzają też brak uwzględnienia spadku użyteczności związanego z działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem wismodegibu – badanie Erivance wskazuje, że wszyscy pacjenci otrzymujący lek Erivedge doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, a 25% z nich – ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W analizie nie uwzględniono również PFS dla komparatora przyjmując, że jest ono zerowe – pacjenci z grupy komparatora zostali włączani do modelu w stanie „progresja” i mogli się przemieścić jedynie do stanu „zgon”. Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne w bazie PubMed, ale nie odnaleziono wartości PFS dla pacjentów z laBCC lub dmBCC, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii. Pomimo braku danych dotyczących wartości PFS u pacjentów leczonych zindywidualizowanym leczeniem paliatywnym, założenie zerowej wartości PFS w ramieniu komparatora jest podejściem niewłaściwym, które zawiąza względny efekt zdrowotny wismodegibu.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności analizy przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości wejściowych modelu (cena wismodegibu, użyteczności stanów zdrowia, wiek pacjentów, stopy dyskontowe) i sprawdzenie, czy uzyska się przewidywane wyniki. Spodziewane wyniki (wzrost/spadek ICUR w zależności od wprowadzonej zmiany) uzyskano dla każdego z testowanych parametrów. Do analizy załączono raport z przeprowadzonej (z perspektywy NFZ dla wariantu bez RSS) walidacji (rozdział 5.2 AE wnioskodawcy).

W toku przeprowadzonej przez analityków Agencji weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu

zidentyfikowano błędne przypisanie wartości przeżycia pacjentów w stanie „brak progresji”, co zostało opisane w AWA w rozdziale 5.3.1 pkt 3. Błąd ten został skorygowany w obliczeniach opisanych w rozdziale *Obliczenia własne Agencji*.

Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji twórcy analizy wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie systematyczne analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania wismodegibu w leczeniu BCC. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych, których wyniki można byłoby porównać z wynikami analizy wnioskodawcy. Strategię przeszukiwania baz danych zaprezentowano w rozdziale 5.10 AE wnioskodawcy. Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne w bazach Pubmed, Cochrane i CRD, ale nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych, dla których byłoby możliwe porównanie wynikami modelu wnioskodawcy.

W trakcie wyszukiwania rekomendacji odnaleziono kanadyjską rekomendację *pCODR 2014 economic (styczeń 2014)*, w której wskazano, że zgodnie z przedłożoną przez firmę Hoffman-LA Roche analizą ekonomiczną, w której porównano wismodegib z BSC, dodatkowy efekt kliniczny wismodegibu waha się w zakresie od 0,403 do 0,679 QALY dla pacjentów z laBCC oraz od 0,729 do 0,773 QALY dla pacjentów z dmBCC. Liczby te znacznie odbiegają od obliczonych w modelu wnioskodawcy, [redacted]. Przedstawione tam oszacowania Economic Guidance Panel wskazują na jeszcze niższą wartość dodatkowego efektu zdrowotnego.

W opublikowanej w styczniu 2014 r. irlandzkiej rekomendacji *NCPE 2014* nie podano obliczonej w analizie wartości dodatkowego efektu zdrowotnego, ale biorąc pod uwagę przedstawioną tam wysoką wartość ICUR (556 657 €/QALY w laBCC i 240 902 €/QALY w dmBCC), nawet przy założeniu wnioskowanej tam wyższej niż w Polsce ceny leku Erivedge można przypuszczać, że wartość QALYG była znacznie niższa niż wskazana w analizie wnioskodawcy.

Z uwagi na brak dostępności cytowanej analizy ekonomicznej analitykom Agencji nie udało się wyjaśnić z czego wynikają rozbieżności pomiędzy tymi wynikami, a wynikami analizy wnioskodawcy. Powodami zaistniałych rozbieżności mogą być błędy strukturalne modelu (np. zawyżone przeżycie pacjentów w stanie „brak progresji” w ramieniu interwencji) lub wykorzystanie alternatywnych danych klinicznych dla komparatora (abstrakt *Mikudina 2014*, z którego zaczerpnięto wyniki dla komparatora w laBCC pochodzi z listopada 2014, tzn. opublikowany został po wydaniu powyższych rekomendacji). W rozdziale *Obliczenia własne Agencji* przeprowadzono obliczenia, których wyniki wskazują na niższą wartość QALY, tj. bliższą wskazanej w rekomendacji.

Walidacja zewnętrzna

Walidacji zewnętrznej nie przeprowadzono „ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań oceniających wyniki zdrowotne oraz koszty stosowania porównywanych technologii medycznych” (rozdział 4.1.7 AE wnioskodawcy).

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na ograniczenia dotyczące konstrukcji modelu oraz wykorzystanych danych klinicznych, wyniki przedstawionej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej uznano za mało wiarygodne. W celu otrzymania bardziej wiarygodnych wyników zmodyfikowano model przypisując pacjentom w stanie „brak progresji” wartości śmiertelności z badania Erivance zamiast – jak to było przyjęte w analizie wnioskodawcy – śmiertelności z populacji ogólnej. Wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 33. Wyniki CUA wg analityków AOTMiT - perspektywa wspólna

	LYG	QALYG	ICUR [zł/QALY] z RSS	ICUR [zł/QALY] bez RSS
laBCC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	136 289
dmBCC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	189 972

Oszacowania analityków Agencji wskazują na brak efektywności kosztowej wismodegibu w populacji pacjentów z laBCC [redacted] oraz w dmBCC w wariancie bez RSS.

Przedstawione powyżej wyniki wydają się być bardziej wiarygodne niż wyniki przedstawione w analizie wnioskodawcy, aczkolwiek nie wszystkie ograniczenia zostały wyeliminowane. Z uwagi na brak wiarygodnych danych dotyczących rzeczywistej różnicy efektywności wismodegibu względem komparatora nie jest możliwe przedstawienie w pełni wiarygodnych wyników, które odpowiadałyby rzeczywistej sytuacji.

Analitycy AOTMiT przeprowadzili analizę wrażliwości, w której dodatkowo uwzględniono następujące zmiany:

Wariant 1: Uwzględnienie mediany przeżycia pacjentów z dmBCC (23 miesiące) na podstawie publikacji *Mikudina 2014*. Publikacja ta przedstawia wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów, ale ponieważ w analizie wnioskodawcy została wykorzystana do oszacowania przeżycia pacjentów z laBCC uznano, że zasadne jest wykorzystanie jej również w subpopulacji pacjentów z dmBCC.

Wariant 2: Przyjęcie identycznej wartości użyteczności stanów „brak progresji” i „progresja” (0,69 w laBCC i 0,71 w dmBCC). Podejście takie niweluje błąd strukturalny modelu, w którym stanem wyjściowym pacjentów leczonych wismodegibem jest stan „brak progresji”, który od razu przypisuje wismodegibowi wyższą użyteczność.

Wariant 3: Przyjęcie krótszego, 10-letniego, horyzontu czasowego. Zasadność testowania krótszego horyzontu czasowego wyjaśniono w AWA, rozdział 5.3.1, pkt 5.

Powyższe warianty analizy wrażliwości analityków AOTMiT testowano oddzielnie (analiza jednokierunkowa) oraz łącznie. Wyniki (wartości ICUR) przedstawiono z perspektywy wspólnej.

Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości wg analityków AOTMiT.

	Subpopulacja	LYG	QALYG	ICUR [zł/QALY] z RSS	ICUR [zł/QALY] bez RSS
Wariant 1	dmBCC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	327 902
Wariant 2	dmBCC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	208 562
	laBCC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	149 700
Wariant 3	dmBCC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	212 431
	laBCC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	256 408
Wszystkie zmiany łącznie	dmBCC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	491 863
	laBCC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	307 907

Każdy z testowanych wariantów wskazał na niższą wartość efektu zdrowotnego QALY oraz wzrost wartości ICUR. W przypadku subpopulacji pacjentów z dmBCC największy wzrost wyników (na niekorzyść wismodegibu) sprawiło uwzględnienie danych dotyczących przeżycia pacjentów z publikacji *Mikudina 2014*, a w przypadku pacjentów z laBCC – zastosowanie krótszego horyzontu czasowego. Wariant uwzględniający wszystkie testowane w analizie wrażliwości zmiany można potraktować jako wariant maksymalny analizy.

5.4. Komentarz Agencji

Przedstawione przez wnioskodawcę oszacowania wskazują na opłacalność refundacji leku Erivedge na zaproponowanych warunkach, jednak w opinii analityków Agencji są mało wiarygodne. Wyniki wariantów uwzględniających RSS z perspektywy wspólnej wskazują na ICUR w wysokości [redacted] dla pacjentów z laBCC i [redacted] dla pacjentów z dmBCC. [redacted]

Analiza wrażliwości dotycząca pacjentów z laBCC wskazała, że przy uwzględnieniu alternatywnej wartości PFS lub niewielkiej zmianie wartości stopy dyskontowej dla efektów zdrowotnych wartość ICUR wzrasta powyżej progu opłacalności, wynoszącego 119 577 zł/QALY. Największą zmianę, tj. wzrost ICUR o ponad 320%

zaobserwowano przy uwzględnieniu krótszego, tj. 4-letniego horyzontu czasowego. W każdym z wariantów analizy wrażliwości [redacted] bez RSS – jest kosztowo nieopłacalna. [redacted]

W rozdziale 5.3 AWA analitycy Agencji wskazali na szereg ograniczeń, które mogły wpłynąć na zawyżenie skuteczności wismodegibu. Są to przede wszystkim: oparcie modelu na danych klinicznych o niewielkiej wiarygodności (badanie jednoramienne, opinie ekspertów, mała liczebność populacji), nieprawidłowa konstrukcja modelu (odmienne stany wejściowe dla porównywanych terapii, zawyżenie przeżywalności pacjentów w stanie „brak progresji”) oraz brak uwzględnienia wpływu działań niepożądanych wismodegibu na jakość życia. Należy zwrócić uwagę, że w modelu nie uwzględniono spadku użyteczności związanego z wystąpieniem działań niepożądanych, choć badanie ERIVANCE wskazuje, że wszyscy pacjenci przyjmujący wismodegib doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, co nie tylko zawyża efekt zdrowotny leku, ale także zaniża koszty. Analitycy Agencji przeprowadzili własne obliczenia, niwelujące najpoważniejsze z ograniczeń analizy wnioskodawcy. Wariant podstawowy, w którym przypisaną prawidłową wartość przeżywalności pacjentów w stanie „brak progresji” wskazuje na wzrost ICUR do [redacted]. Dodatkowo testowano alternatywne dane kliniczne dla komparatora w dmBCC (*Mikudina 2014*), zmianę wartości użyteczności (niwelującą błąd związany z przypisaniem odmiennych stanów wyjściowych dla interwencji i komparatora) oraz krótszy horyzont czasowy. Każda z tych zmian spowodowała obniżenie QALYG i wzrost ICUR. Wszystkie zmiany łącznie wskazały na ICUR (z uwzględnieniem RSS) w wysokości [redacted].

Pomimo przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono publikacji oceniających efektywność kosztową stosowania wismodegibu w rozpatrywanej jednostce chorobowej. W kanadyjskiej rekomendacji *pCODR 2014 economic* przytoczono wyniki analizy ekonomicznej złożonej przez *Hoffmann-La Roche Ltd*, wskazujące na znacznie niższy dodatkowy efekt inkrementalny: 0,403-0,679 QALY dla pacjentów z laBCC oraz 0,729-0,773 QALY dla pacjentów z dmBCC. Również wysoka wartość ICUR wskazana w irlandzkiej rekomendacji *NCPE 2014* (556 657 €/QALY w laBCC i 240 902 €/QALY w dmBCC) może wskazywać na niższą wartość dodatkowego efektu zdrowotnego wismodegibu. Brak dostępu do cytowanych w rekomendacjach analiz ekonomicznych uniemożliwia określenie przyczyn rozbieżności wyników zdrowotnych pomiędzy tymi analizami a analizą wnioskodawcy.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu przedstawienia wydatków NFZ ponoszonych w przypadku objęcia refundacją wismodegibu (leku Erivedge) w ramach zaproponowanego programu lekowego obejmującego dorosłych pacjentów z rozpoznaniem:

- miejscowo zaawansowanego raka podstawno komórkowego (laBCC),
 - objawowego raka podstawnokomórkowego z przerzutami odległymi (dmBCC),
- którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. NFZ.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 4-letnim horyzoncie czasowym (2016-2019).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji wismodegibu. Z uwagi na brak standardu postępowania w tej grupie chorych stosowane jest zindywidualizowane leczenie paliatywne, obejmujące wybrane opcje leczenia spośród: leczenia przeciwbólowego, leczenia rany, terapii miejscowej, opieki psychologicznej, chemioterapii cisplatyną oraz terapii fotodynamicznej. Obliczone na podstawie opinii ekspertów odsetki pacjentów stosujących poszczególne opcje leczenia paliatywnego przedstawiono w rozdziale 5.1.1 AWA.

Scenariusz nowy zakłada refundację wismodegibu w ramach wnioskowanego programu lekowego. Zgodnie z założeniami tego scenariusza wszyscy pacjenci z populacji docelowej zostaną objęci terapią wismodegibem, ale uwzględniając dynamikę kwalifikacji pacjentów do programu lekowego (oszacowaną na podstawie udostępnionych przez wnioskodawcę danych sprzedażowych dla leku Erivedge w Wielkiej Brytanii, Niemczech i Francji) założono, że część pacjentów (ok. 40%) rozpocznie terapię wismodegibem w drugim roku horyzontu czasowego. Podobnie jak w analizie ekonomicznej przyjęto, że po przerwaniu terapii w ramach programu lekowego wszyscy pacjenci otrzymają zindywidualizowane leczenie paliatywne. Szczegółowe oszacowania dotyczące dynamiki sprzedaży wismodegibu przedstawiono w rozdziale 4.4.2 BIA wnioskodawcy.

Analiza wrażliwości

Oprócz analizy podstawowej przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych (scenariusz maksymalny i minimalny), w której wykorzystano maksymalne i minimalne wartości oszacowań populacyjnych podanych przez ekspertów.

Wyniki każdego ze scenariuszy przedstawiono w wariacie uwzględniającym RSS i bez uwzględnienia RSS.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Do oszacowania populacji wykorzystano publikację *Byfield 2013*, w której przeanalizowano dane ubezpieczonych w Optum Research Database dotyczące ponad 6,6 mln osób, z których 68 782 miało rozpoznane *nieczerniakowe nowotwory skóry (NMSC)*. Przyjęto, że wskaźniki oszacowane dla NMSC są zbliżone do wskaźników dla zaawansowanych NMSC. Dane z tej publikacji dotyczące zapadalności i rozpowszechnienia w poszczególnych grupach wiekowych oraz dane GUS dotyczące ludności Polski wykorzystano do obliczenia liczebności populacji pacjentów z laBCC oraz dmBCC przyjmując, że rak podstawnokomórkowy stanowi 89,1% przypadków nieczerniakowych nowotworów skóry [Włodarkiewicz 2011]. W grupie pacjentów z przerzutowym BCC odsetek chorych z przerzutami odległymi (87,9%) określono na podstawie wyników badania Erivance; odsetki osób niekwalifikujących się do chirurgii i radioterapii w laBCC oraz odsetek pacjentów z populacji docelowej, którzy kwalifikować się będą do terapii wismodegibem ustalono w oparciu o opinie ekspertów. Szacując populację docelową w pierwszym roku horyzontu oprócz zapadalności (nowych pacjentów) uwzględniono również chorobowość, tj. pacjentów, którzy zachorowali na laBCC i dmBCC we wcześniejszych latach. Szczegóły oszacowań przedstawiono w rozdziale 4.3. BIA wnioskodawcy.

Komentarz analityków Agencji: Obliczając odsetek pacjentów z laBCC, którzy nie kwalifikują się do chirurgii i radioterapii wykluczono opinię eksperta, którego oszacowania odbiegały od oszacowań dwóch pozostałych ekspertów (wartości od 6-100-krotnie wyższe niż odpowiedzi pozostałych ekspertów). Jego oszacowania, które powodowały wzrost wyników BIA nie zostały wykorzystane w analizie wrażliwości (analizie scenariuszy skrajnych). Wykluczenie jednego z oszacowań, które znacznie odbiega od innych nie jest błędne, aczkolwiek zasadne byłoby uwzględnienie tej wartości w analizie wrażliwości.

Koszty

Uwzględniono koszty wismodegibu, zindywidualizowanego leczenia paliatywnego, diagnostyki i monitorowania w programie lekowym, które bardziej szczegółowo zostały opisane w rozdziale AWA dotyczącym analizy ekonomicznej (Rozdział 5.1.2 AWA). W porównaniu do CUA w BIA nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych.

W BIA wykorzystano wartości kosztów rocznych terapii wismodegibem oraz diagnostyki i monitorowania w zależności od miesiąca, w którym pacjent został włączony do programu lekowego. Koszty te zostały obliczone w modelu dołączonym do analizy ekonomicznej i uwzględniają śmiertelność oraz przerwanie leczenia wismodegibem.

W scenariuszu istniejącym obliczono średni koszt zindywidualizowanego leczenia paliatywnego przypadający na jednego pacjenta w populacji dmBCC oraz laBCC poprzez wykorzystanie opisanych w rozdziale AWA wartości kosztów stałych i jednorazowych oraz uwzględnienie rozkładu pacjentów w poszczególnych grupach kosztów (noworozpoznani, kontynuujący leczenie). Analogicznie obliczono koszt zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w scenariuszu nowym u pacjentów niezakwalifikowanych do programu w danym roku. W przypadku pacjentów, którzy zakończyli terapię w ramach programu lekowego wykorzystano wartości obliczone w modelu dołączonym do analizy CUA.

Szczegółowy opis oszacowania kosztów znajduje się w rozdziale 4.5 AE wnioskodawcy.

Komentarz analityków Agencji: Sposób obliczenia kosztów, które zostały wykorzystane w BIA nie jest w pełni klarowny. W rozdziale 6.3.3 przeprowadzono obliczenia własne Agencji, które – podobnie jak BIA wnioskodawcy - bazują na wynikach kosztowych obliczonych w AE wnioskodawcy.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (populacja docelowa)	91	33	33*	34
w tym: pacjenci z laBCC	67	26	27	27
w tym: pacjenci z dmBCC	25	7	7	7
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0	0	0
Pacjenci stosujący wismodegib w scenariuszu nowym	55*	69	33*	34
w tym: pacjenci z laBCC	41	52	27	27
w tym: pacjenci z dmBCC	15	17	7	7

*Różnice pomiędzy liczebnościami populacji cząstkowych i całkowitych wynikają z przyjętych zaokrągleń.

Zgodnie z wynikami BIA wnioskodawcy wismodegib będzie stosowany przez 55, 69, 33 i 34 pacjentów w kolejnych latach refundacji. W drugim roku refundacji większa liczba pacjentów stosujących wismodegib w scenariuszu nowym (69) niż liczba pacjentów z populacji docelowej (33) wynika z przyjętej w analizie dynamiki rynku, zgodnie z którą część pacjentów populacji docelowej uwzględnionych w roku pierwszym, w scenariuszu nowym uwzględniona została w roku drugim. Liczebności pacjentów w populacji docelowej oraz populacji uwzględnionej w scenariuszu nowym dla lat I-IV łącznie są identyczne.

Komentarz analityków Agencji: Podane w tabeli liczby pochodzą z dołączonego do analizy BIA kalkulatora. W papierowej wersji analizy BIA wnioskodawcy przedstawiono inne liczebności pacjentów stosujących wismodegib w scenariuszu nowym (45, 68, 45 i 34 zamiast wykorzystanych w modelu 55, 69, 33 i 34), ale jest to błąd edytorski, który nie ma wpływu na wyniki analizy.

Wszystkie wyniki analizy BIA przedstawione zostały z perspektywy NFZ.

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	bez RSS				z RSS			
	I rok	II rok	III rok	IV rok	I rok	II rok	III rok	IV rok
Scenariusz istniejący								
Scenariusz nowy								
Koszty inkrementalne								
Koszty sumaryczne [zł]	6 304 410	15 856 865	15 029 715	13 048 738				

Wyniki BIA wnioskodawcy uwzględniający zaproponowany RSS wskazują, że refundacja leku Erivedge na wnioskowanych warunkach spowoduje wzrost wydatków NFZ [redacted]. Wariant nieuwzględniający RSS wskazuje na wydatki inkrementalne NFZ w wysokości 6,3 mln zł w 2016 r., 15,9 mln zł w 2017 r., 15,0 mln zł w 2018 r. i 13,0 mln zł w 2019 r.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Komentarz dotyczący liczebności uwzględnionej populacji został zamieszczony w rozdziale 6.3.1
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	bd	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK/?	Wyniki bazujące na określonej w formularzu wniosku refundacyjnego rocznej wielkości dostaw wskazują na nieznacznie większe wydatki inkrementalne NFZ.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W analizie scenariuszy skrajnych testowano niektóre parametry wpływające na liczbę pacjentów stosujących wismodegib w scenariuszu nowym.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Zastrzeżeniem analityków Agencji dotyczącym kalkulatora, w którym obliczono wyniki BIA jest specyficzna konstrukcja modelu, uniemożliwiająca przetestowanie alternatywnych parametrów kosztowych (np. ceny wismodegibu) bez odwołania do modelu analizy ekonomicznej. Ponadto, z uwagi na konstrukcję modelu utrudnione jest również wykorzystanie alternatywnych danych populacyjnych. Z tego względu w rozdziale 6.3.3 przedstawiono własne oszacowania wpływu na budżet NFZ, liczone *de novo*.

Wykorzystane dane wydają się być właściwe. Znaczny wpływ na wyniki ma wielkość oszacowanej populacji, gdyż przy wysokiej cenie leku nawet niewielka zmiana liczby pacjentów stosujących wismodegib może spowodować dużą różnicę kosztów ponoszonych przez płatnika. W celu zweryfikowania poprawności oszacowań populacji docelowej wykorzystano oszacowania przekazane przez ekspertów klinicznych, które zestawiono poniżej.

Tabela 38. Oszacowanie liczby pacjentów, którzy będą stosować wismodegib w scenariuszu nowym.

Ekspert kliniczny	Szacunkowa liczba pacjentów
[REDACTED]	20-30
[REDACTED]	30-40
Dr hab. Joanna Maj KK w dziedzinie dermatologii i wenerologii	50
[REDACTED]	200

Wykorzystane w BIA liczby pacjentów stosujących wismodegib, tj. 55, 69, 33 i 34 w kolejnych latach horyzontu czasowego nie odbiegają znacznie od wielkości podanych przez większość ekspertów, ale przy wysokiej cenie leku nawet niewielkie niedoszacowanie populacji może znacznie zaniżyć rzeczywiste wydatki płatnika. Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia uwzględniające średnią z podanych przez ekspertów liczb pacjentów (z uwzględnieniem skrajnego oszacowania populacji przez jednego z ekspertów), tj. ok. 78 osoby rocznie. Wyniki obliczeń przedstawiono w rozdziale 6.3.3.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych (jednokierunkową lub wielokierunkową – w zależności od wariantu - analizę wrażliwości), w ramach której testowano wybrane parametry wykorzystane do oszacowania populacji, takie jak:

- dmBCC: liczba chorych z mBCC i odsetek pacjentów z przerzutami odległymi (sc. maksymalny) lub odsetek pacjentów mBCC kwalifikujących się do leczenia wismodegibem (sc. minimalny);
- laBCC: odsetek BCC wśród pacjentów z NMSC i odsetek pacjentów niekwalifikujący się do chirurgii (sc. maksymalny) lub odsetek pacjentów z laBCC kwalifikujących się do leczenia wismodegibem (sc. minimalny).

Na podstawie wprowadzonych zmian obliczono liczby pacjentów kwalifikujących się do terapii wismodegibem w ramach zaproponowanego programu lekowego, które zestawiono poniżej.

Tabela 39. Liczba pacjentów kwalifikujących się do terapii wismodegibem w zależności od wariantu analizy.

	2016	2017	2018	2019
Analiza podstawowa	91	33	33	34
Scenariusz minimalny	76	27	27	28
Scenariusz maksymalny	161	60	60	62

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych, w których uwzględniona została dynamika rynku przedstawione zostały poniżej.

Tabela 40. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – wydatki inkrementalne NFZ [mln zł]

Wariant analizy	2016	2017	2018	2019
Wariant uwzględniający RSS				
Analiza podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant bez RSS				
Analiza podstawowa	6 304 410	15 856 865	15 029 715	13 048 738
Scenariusz minimalny	5 222 618	13 087 570	12 255 290	10 541 235
Scenariusz maksymalny	11 088 858	28 064 035	27 132 256	23 904 249

Wariant maksymalny wskazuje na prawie dwukrotny wzrost inkrementalnych wydatków NFZ w porównaniu do wyników analizy podstawowej: zarówno z RSS jak i bez RSS. Wydatki inkrementalne płatnika znacznie się zwiększają wraz ze wzrostem uwzględnionej w analizie liczebności populacji.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Sposób przeprowadzenia obliczeń w przedstawionym przez wnioskodawcę modelu utrudnia wykorzystanie alternatywnych danych populacyjnych i weryfikację poprawności jego konstrukcji. W ramach weryfikacji przedłożonej przez wnioskodawcę analizy wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono obliczenia własne, w których wykorzystano obliczone w analizie ekonomicznej inkrementalne koszty stosowania wismodegibu (wszystkie kategorie kosztowe uwzględnione łącznie) w pierwszych latach horyzontu czasowego. Do obliczeń wykorzystano średni koszt ważony 26% udziałem pacjentów z dmBCC (74% laBCC).

Tabela 41. Całkowity, średni koszt [zł] leczenia 1 pacjenta ponoszony w poszczególnych latach leczenia wismodegibem.

Rok	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok
Wariant z RSS				
Wariant bez RSS				

Obliczenia własne przeprowadzono w dwóch wariantach:

- wykorzystując oszacowania populacji przedstawione w analizie wnioskodawcy, tj. 55, 69, 33 i 34 w kolejnych latach horyzontu czasowego;
- wykorzystując średnią roczną wartość oszacowań ekspertów klinicznych, tj. 78 pacjentów rocznie – opis przedstawiono w rozdziale 6.3.1. W wariantcie tym nie uwzględniono większej liczby pacjentów w pierwszym roku (tj. pacjentów, którzy spełnili kryteria kwalifikacji do programu we wcześniejszych latach) ani dynamiki rynku. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42. Wyniki BIA [zł] wg analityków Agencji.

Rok	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok
Populacja na podstawie oszacowań wnioskodawcy				
Wariant z RSS				
Wariant bez RSS	10 792 210	17 459 388	13 159 777	12 201 036
Populacja na podstawie opinii ekspertów				
Wariant z RSS				
Wariant bez RSS	15 305 316	20 864 688	23 369 970	24 733 176

Wyniki obliczeń analityków AOTMiT bazujące na oszacowaniach populacji wykorzystanych w analizie wnioskodawcy są zbliżone do wyników przedstawionych przez wnioskodawcę. Wskazują na większe niż pierwotnie oszacowano wydatki inkrementalne NFZ w pierwszych dwóch latach (o ponad 70% pierwszym roku i ok. 10% w drugim), ale mniejsze (o ok. 10%) w kolejnych.

Wyniki bazujące na średnich oszacowaniach ekspertów wskazują na większy wpływ na budżet płatnika niż to oszacowano w analizie wnioskodawcy. Dla wariantu uwzględniającego zaproponowany RSS w rozważanym horyzoncie czasowym dodatkowe wydatki NFZ rosną od 10 do ponad 18 mln zł. Założeniem tego wariantu jest stała liczba pacjentów rozpoczynających program leczenia wismodegibem każdego roku, co może odbiegać od rzeczywistej sytuacji, gdyż w pierwszych latach liczba ta może być większa – do programu włączeni mogą

zostać pacjenci, którzy kwalifikowaliby się do leczenia we wcześniejszych latach, ale rozpoczną terapię dopiero po refundacji wismodegibu.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki BIA wnioskodawcy wskazują na wzrost wydatków płatnika o [REDACTED] – z uwagi na przyjętą w analizie stopniową dynamikę sprzedaży w pierwszym roku prognozowane są mniejsze wydatki, a w drugim - największe. Niektóre warianty analizy wskazują na znacznie większy wpływ na budżet NFZ – przykładem jest scenariusz maksymalny, w którym przetestowano alternatywne wskaźniki epidemiologiczne, wskazujący na wzrost wydatków [REDACTED]. Obliczenia analityków AOTMiT bazujące na dokonanych przez ekspertów oszacowaniu populacji wskazują na wzrost dodatkowych wydatków [REDACTED]. Wszystkie przytoczone powyżej wyniki dotyczą wariantu uwzględniającego zaproponowany RSS.

Analiza wydaje się być przeprowadzona prawidłowo, na co wskazują zbliżone wyniki obliczeń dokonanych przez analityków Agencji. Należy mieć jednak na uwadze, że z powodu wysokiego kosztu terapii wismodegibem (obliczony w CUA inkrementalny koszt terapii pacjenta z IaBCC w 4-letnim horyzoncie czasowym [REDACTED]), nieznacznie większa liczba pacjentów włączonych do programu niż założono skutkować będzie znacznym dodatkowym obciążeniem finansowym NFZ.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające na upowszechnieniu wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach wynikających ze stosowania produktów tańszych niż limit. W wyniku przeprowadzonych działań nastąpić ma zmiana podstawy limitu na najtańszy lek w grupie limitowej, poprzez zwiększenie sprzedaży leków z ceną detaliczną za DDD niższą od ceny za DDD leku stanowiącego podstawę limitu w grupie.

Zaproponowanym w analizie rozwiązaniem, tj. upowszechnienie wśród lekarzy i pacjentów informacji o tańszych odpowiednikach poprzez takie działania jak np. „udostępnienie internetowej bazy informującej o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu; rozpowszechnienie broszur, wydanie biuletynu, ogłoszenia społeczne w mediach” (rozdział 2.1. AR) nie jest rozwiązaniem dotyczącym refundacji leków w myśl ustawy o refundacji. Niespełniony jest warunek zapisany w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte ustawy o refundacji, który mówi, że AR „*powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, (...) których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet*”. Uwaga o niespełnieniu wymagań formalnych została przekazana wnioskodawcy w *Piśmie o niespełnieniu wymagań, o których mowa w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. Poz. 388.* (znak: PLR 4600.1661.3.2015.DD). W ramach odpowiedzi wnioskodawca stwierdził, że przedstawiona AR realizuje ww. zapisy prawne, z których „nie wynika (...) jednoznacznie, że jedynym słusznym rozwiązaniem za pomocą którego zostaną wygenerowane oszczędności jest objęcie refundacją produktów leczniczych”. Wg analityków Agencji argumentacja przedstawiona przez wnioskodawcę nie jest zadowalająca, a przedłożona AR wnioskodawcy nie została przeprowadzona poprawnie.

Wg analityków Agencji przedłożona AR wnioskodawcy nie została przeprowadzona poprawnie. Należy również podkreślić, że informowanie o istnieniu tańszych zamienników refundowanych leków jest ustawowym obowiązkiem osoby wydającej lek (Art. 44 Ustawy o refundacji), co tym bardziej podważa zasadność zaproponowanego rozwiązania. W związku z powyższym w analizie weryfikacyjnej zdecydowano się na nieprzedstawianie założeń i wyników analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 43. Uwagi do zapisów programu lekowego zgłoszone przez ekspertów klinicznych

Ekspert	Treść uwagi	Fragment programu lekowego, do którego odnosi się uwaga
Dr hab. n. med. Joanna Maj - Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	„Należy zwrócić uwagę, aby pacjenci byli kwalifikowani do tej terapii, dopiero po dyskwalifikacji od leczenia operacyjnego w najbardziej wyspecjalizowanych ośrodkach chirurgii onkologicznej.”	1. Kryteria kwalifikacji: 1.1 Histologicznie potwierdzone rozpoznanie miejscowo zaawansowanego raka podstawnocomórkowego lub objawowego raka podstawnocomórkowego z przerzutami odległymi; u pacjentów, u których: 1) nowotwór jest w stadium nieoperacyjnym lub występują przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego definiowane jako (...)
[redacted]	[ekspert nie zgłosił uwag]	-
[redacted]	„Proponowałbym, aby badania TK lub MR wykonywać co 10 lub 12 tygodni- i w przypadku chorych z laBCC i mBCC”	„Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu 1. Badania przy kwalifikacji (...) 11) badanie TK lub MR w przypadku wskazań klinicznych, dla oceny głębokości naciekania nowotworowego lub udokumentowania zmian przerzutowych”
[redacted]	„Projekt programu lekowego jest dobrze skonstruowany, nie mam uwag.”	-

Dodatkowe uwagi analityków Agencji:

Należy zwrócić uwagę, że zapisy w dziale „Badania przy kwalifikacji do leczenia wismodegibem” nie określają jasno, czy wszystkie wymienione tam badania należy wykonywać w momencie włączania do programu, czy dopuszcza się przedstawienie wyników badań wcześniej wykonanych. Szczególne znaczenie może mieć to przy badaniu wymienionym w p. 11 (Badanie TK lub MR w przypadku wskazań klinicznych dla oceny głębokości naciekania nowotworowego lub udokumentowania zmian przerzutowych), które może być sfinansowane jeszcze przed włączeniem do programu w ramach jgp.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Erivedge (wismodegib) we wskazaniu objawowy rak podstawnokomórkowy z przerzutami oraz miejscowo zaawansowany rak podstawnokomórkowy niespełniający kryteriów leczenia chirurgicznego lub radioterapii, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.09.2015 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Erivedge, wismodegib, basal cell carcinoma. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji, w tym 3 pozytywne (HAS, G-BA, CADTH/pCODR) i 4 negatywne (NCPE, SMC, AWMSG, PTAC). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na brak innej skutecznej metody leczenia dla rozpatrywanej populacji chorych z jednoczesną korzyścią kliniczną uzyskiwaną dzięki nowej metodzie. Natomiast rekomendacje negatywne skupiają się głównie na kosztach terapii, które przekraczają próg efektywności kosztowej. W dwóch przypadkach (SMC, AWMSG) na negatywny wynik rekomendacji wpływ miało niespełnienie wymogów formalnych w zakresie wymaganej dokumentacji. W jednym z dokumentów (HAS) wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją (poziom refundacji 100%). Szczegóły dotyczące znalezionych rekomendacji przedstawia tabela poniżej.

Tabela 44. Rekomendacje refundacyjne dla Erivedge (wismodegib).

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS, Francja 2013	Leczenie dorosłych pacjentów z: - objawowym rakiem podstawnokomórkowym z przerzutami (mBCC) - miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym niespełniającym kryteriów leczenia chirurgicznego i radioterapii (laBCC)	Pozytywna rekomendacja dla leku Erivedge we wskazaniu i dawkowaniu zgodnym z zaleceniami producenta ze względu na brak alternatywnych, skutecznych terapii dla tej grupy pacjentów oraz korzyść kliniczną zastosowania wismodegibu. Zalecany poziom refundacji to 100%. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-06/erivedge_ct13179_def.pdf
G-BA/IQWIG, Niemcy 2014	Pacjenci z objawowym rakiem podstawnokomórkowym z przerzutami (mBCC) lub miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym niespełniającym kryteriów leczenia chirurgicznego i radioterapii (laBCC),	Rekomendacja pozytywna wydana przez G-BA stwierdza, że terapia wismodegibem jest dobrym punktem początkowym dla uzyskania niewielkich dodatkowych korzyści u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym. Natomiast w grupie pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym z przerzutami dodatkowa korzyść nie została potwierdzona. Wcześniej wismodegib został negatywnie zaopiniowany przez IQWIG z powodu braku wystarczających dowodów w zakresie korzyści klinicznych (brak grupy kontrolnej w badaniu). https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/press-releases/wismodegib-in-basal-cell-carcinoma-added-benefit-not-proven.3763.html https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1922/2014-02-06_AM-RL-XII_Vismodegib_2013-08-15-D-069_BAnz.pdf

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH/pCODR, Kanada 2013	Pacjenci od 18 roku życia z objawowym rakiem podstawnocomórkowym z przerzutami (mBCC) lub miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnocomórkowym niespełniającym kryteriów leczenia chirurgicznego i radioterapii (laBCC), w tym pacjenci z zespołem Gorlina-Goltza	Rekomendacja pozytywna ze względu na korzyści kliniczne zastosowania wismodegibu oraz brak obecnej skutecznej terapii dla rozpatrywanej grupy pacjentów. Rekomendacja zastrzega jednak konieczność obniżenia ceny terapii do poziomu efektywności kosztowej. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-erivedge-bcc-fr-rec.pdf
NCPE, Irlandia 2014	Leczenie dorosłych pacjentów z: - objawowym rakiem podstawnocomórkowym z przerzutami (mBCC) - miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnocomórkowym niespełniającym kryteriów leczenia chirurgicznego i radioterapii (laBCC)	Negatywna rekomendacja, ze względu na brak efektywności kosztów przy wnioskowanej cenie. http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2013/05/Vismodegib-Summary-Erivedge-210114.pdf
SMC, Szkocja 2013	Leczenie dorosłych pacjentów z: - objawowym rakiem podstawnocomórkowym z przerzutami (mBCC)	Rekomendacja negatywna spowodowana niespełnieniem wymogów formalnych (braki w złożonej dokumentacji).
AWMSG, Walia 2013	- miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnocomórkowym niespełniającym kryteriów leczenia chirurgicznego i radioterapii (laBCC)	https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/924_13_vismodegib_Erivedge/vismodegib_Erivedge http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1037
PTAC, Nowa Zelandia 2015	Leczenie podstawnocomórkowego raka skóry u pacjentów z zespołem Gorlina-Goltza	Rekomendacja negatywna. Wskazano na potrzebę kontynuacji badań nad wismodegibem, które pozwolą na najlepsze wykorzystanie kliniczne leku oraz rozważenie zastosowania terapii w szerszej populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnocomórkowym oraz rakiem podstawnocomórkowym z przerzutami. https://www.pharmac.health.nz/assets/ptac-minutes-2015-05.pdf

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 45. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym i aptecznym	Nie
Belgia	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	Nie
Bułgaria	0%	Produkt nie jest refundowany	Nie
Chorwacja	0%	Produkt nie jest refundowany	Nie
Cypr	0%	Produkt nie jest refundowany	Nie
Czechy	0%	Produkt nie jest refundowany	Nie
Dania	0%	Produkt nie jest refundowany	Nie
Estonia	0%	Produkt nie jest refundowany	Nie
Finlandia	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym i aptecznym	Nie
Francja	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu aptecznym	Nie
Grecja	0%	Produkt nie jest refundowany	Nie
Hiszpania	0%	Produkt nie jest refundowany	Nie
Holandia	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	Nie
Irlandia	0%	Produkt nie jest refundowany	Nie
Islandia	0%	Produkt nie jest refundowany	Nie
Liechtenstein	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym i aptecznym	Nie
Litwa	0%	Produkt nie jest refundowany	Nie
Luksemburg	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	Nie
Łotwa	0%	Produkt nie jest refundowany	Nie
Malta	0%	Produkt nie jest refundowany	Nie
Niemcy	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym i aptecznym	Nie
Norwegia	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym i aptecznym	Nie
Portugalia	0%	Produkt nie jest refundowany	Nie
Rumunia	0%	Produkt nie jest refundowany	Nie
Słowacja	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	Nie
Słowenia	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu aptecznym	Nie
Szwajcaria	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym i aptecznym	Nie
Szwecja	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	Nie
Węgry	0%	Produkt nie jest refundowany	Nie
Wielka Brytania	100%	Refundacja z funduszu Cancer Drug Fund	Nie
Włochy	0%	Produkt nie jest refundowany	Nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Erivedge jest finansowany w 14 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. Finansowanie Erivedge jest ograniczone do leczenia szpitalnego w 5 krajach (Belgia, Holandia, Luksemburg, Słowacja, Szwecja), natomiast w 2 krajach (Francja, Słowenia) lek finansowany jest wyłącznie w leczeniu aptecznym. Nieograniczona refundacja w leczeniu zarówno szpitalnym, jak i aptecznym występuje w 6 krajach (Szwajcaria, Niemcy, Norwegia, Liechtenstein, Finlandia, Austria). Ponadto w Wielkiej Brytanii lek finansowany jest z funduszu Cancer Drug Fund. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 46. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty odnośnie finansowania ze środków publicznych		
	za	przeciw	stanowisko własne
Dr hab. n. med. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	„Na rynku polskim nie ma obecnie środka leczniczego w terapii miejscowo zaawansowanego raka podstawnkomórkowego skóry lub objawowego raka podstawnkomórkowego skóry z przerzutami odległymi.”	Nie ma	„Terapia powinna dotyczyć chorych z zaawansowanymi rakami podstawnkomórkowymi, które nie mogą być leczone innymi metodami (chirurgiczna, radioterapia).”
[REDACTED]	„Wismodegib jest antagonistą receptora smo w wyniku czego powoduje zahamowanie szlaku sygnałowego hedgehog. Szlak sygnałowy hedgehog jest mechanizmem warunkującym rozwój i progresję raka podstawnkomórkowego skóry (bcc). Bcc jest nowotworem, który w absolutnej większości przypadków można wyleczyć, lub długotrwale leczyć w oparciu o metody miejscowe (przede wszystkim chirurgiczne). W niewielkim odsetku chorych w pewnym momencie nie ma już możliwości zastosowania leczenia miejscowego lub dochodzi do uogólnienia procesu nowotworowego. W takiej sytuacji jedynym metodą kontroli bcc staje się leczenie systemowe. Bcc jest nowotworem niewrażliwym na klasyczną chemioterapię, w związku z powyższym leczenie ukierunkowane na krytyczne zaburzenie molekularne w bcc daje chorym szansę na uzyskanie wyraźnej odpowiedzi (wycofanie procesu nowotworowego, zmniejszenie nasilenia objawów) przy akceptowalnym profilu toksyczności – działania niepożądane w stopniu nasilenia 3,4 wg ctc – nie przekraczały 5%.”	Nie ma	„Z uwagi na ograniczoną liczebnie populację chorych potencjalnie kwalifikujących się do leczenia wismodegibem, oraz brak innych systemowych opcji terapeutycznych dla tych pacjentów uważam, że dla ściśle zdefiniowanej grupy chorych takie leczenie powinno być w Polsce dostępne.”
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> „- Wismodegib jest lekiem skutecznym. - Wismodegib jest lekiem dobrze tolerowanym. - Stosunkowo niewielka populacja, która mogłaby zostać poddana terapii wismodegibem. - Brak jest innej skutecznej terapii w powyższym rozpoznaniu” 	Nie ma	„W badaniu I fazy NCT00607724 u 58% chorych na raka podstawnkomórkowego skóry (BCC) stwierdzono częściową (PR) lub całkowitą odpowiedź (CR) na leczenie. W badaniu ERIVANCE w grupie pacjentów z chorobą przerzutową (mBCC) odsetek obiektywnych odpowiedzi (OR) na wyniósł 30%. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 14,8 miesiąca. W grupie chorych na miejscowo zaawansowanego BCC (laBCC) odsetek OR wyniósł 43%, u 21% chorych odnotowano CR. PFS wyniósł 9,3 miesiąca w grupie mBCC i 12,9 miesiąca w grupie laBCC. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła odpowiednio 14,8 i

Ekspert	Argumenty odnośnie finansowania ze środków publicznych		
	za	przeciw	stanowisko własne
			26,2 miesiąca. U większości chorych doszło do zmniejszenia guzów. W badaniu typu Expanded Access NCT01160250 w grupie chorych na laBCC obserwowano OR u 46,4% chorych. W grupie z chorobą rozсіяną odsetek ten wynosił 30,8%. W badaniu STEVIE osiągnięto podobne wyniki: laBCC: ORR 64,9%, PFS 20,2 miesiąca, mediana czasu trwania odpowiedzi 22,7 miesiąca; mBCC: ORR 37,9%, PFS 13,1 miesiąca, mediana czasu trwania odpowiedzi 13,9 miesiąca. Wismodegib jest lekiem dobrze tolerowanym. W powyższych badaniach najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: skurcze mięśni, zaburzenia smaku, osłabienie, utrata włosów i nudności. Występowały one głównie w stopniu 1. i 2. wg CTCAE w 4.0. Właściwie wszystkie BCC wykazują aktywność szlaku Hedgehog — 90% wykazuje zaburzenie funkcji PTCH1, a 10% aktywujące mutacje onkogenne SMO [Ng J.M., Curran T. The Hedgehog's tale: developing strategies for targeting cancer. Nat. Rev. Cancer 2011; 11: 493–501]. W związku z tym wydaje się, że nie będzie konieczne poszukiwanie czynników predykcyjnych terapii.”
	<p>„1. Pozytywne wyniki badania II fazy ERIVANCE NCT00833417 dedykowane chorym na nieresekcyjnego lub przerzutowego raka podstawnkomorkowego skóry (...)</p> <p>2. Lek jest drobnocząsteczkowym stosowanym doustnie inhibitorem szlaku Hedgehog do leczenia chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego raka podstawnkomorkowego skóry</p> <p>3. Wismodegib jest rekomendowany przez polskie, europejskie (ESMO) i amerykańskie (NCCN) organizacje jako opcja terapeutyczna u chorych na na nieresekcyjnego lub przerzutowego raka podstawnkomorkowego skóry.”</p>	<p>„1. Konieczna jest ocena efektywności kosztowej terapii wismodegibem</p> <p>2. Brak czynników predykcyjnych terapii wismodegibem.”</p>	<p>„Chorzy na nieresekcyjnego lub przerzutowego raka podstawnkomorkowego skóry SA w dobrym stanie i wymagają dalsze terapii. Dane kliniczne dotyczące skuteczności leczenia wismodegibem opierają się na badaniach I i II fazy.”</p>

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Nie otrzymano.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 04.08.2015, znak PLR.4600.1661.2.2015.DD dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 Ustawy o refundacji analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego:

- Erivedge (wismodegib), kapsułki twarde, 150 mg, 28 kapsułek, EAN 5902768001020

we wskazaniu: miejscowo zaawansowany rak podstawnocomórkowy skóry lub objawowy rak podstawnocomórkowy skóry z przerzutami odległymi w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnocomórkowego skóry wismodegibem (ICD-10 C44)”

Wnioskowane warunki refundacji obejmują: utworzenie nowej grupy limitowej oraz bezpłatną dostępność w ramach programu lekowego. Wnioskowaną ceną zbytu netto jest [redacted] za opakowanie. Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Rak podstawnocomórkowy (BCC, basal cell carcinoma) jest powolnie rosnącym, miejscowo złośliwym nowotworem skóry wywodzącym się z nierogowaciejących komórek w warstwie podstawnej naskórka. Schorzenie dotyczy głównie osób powyżej 65 r.ż. rasy białej. Najczęstszą postacią raka podstawnocomórkowego jest postać guzkowa o typowym obrazie klinicznym (perłowej barwy guzek z wałowanym brzegiem). Rak podstawnocomórkowy bardzo rzadko tworzy przerzuty odległe i zazwyczaj ma bardzo dobre rokowanie. W przypadku nielicznych pacjentów z postacią miejscowo zaawansowaną nowotworu, gdzie brak jest możliwości leczenia chirurgicznego lub radioterapeutycznego rokowanie znacznie się pogarsza. W klasyfikacji ICD-10 rak podstawnocomórkowy należy do kategorii C44, która łączy kilka jednostek chorobowych należących do *Innych nowotworów skóry* takich jak: rak podstawnocomórkowy, rak płaskonabłonkowy oraz typy mieszane. Według ekspertów klinicznych liczba pacjentów z zaawansowanym rakiem podstawnocomórkowym oraz rakiem podstawnocomórkowym z przerzutami może wahać się od 20 do 250 osób.

Alternatywne technologie medyczne

Komparatorem wybranym przez wnioskodawcę jest *zindywidualizowane leczenie paliatywne* obejmujące interwencje stosowane u pacjentów w zależności od przebiegu choroby. Jak dotąd nie ma refundowanej skutecznej technologii medycznej, możliwej do zastosowania u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnocomórkowym skóry lub objawowym rakiem podstawnocomórkowym skóry z przerzutami odległymi.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Nie odnaleziono badań randomizowanych dotyczących wismodegibu.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

a) wismodegib

- trzy prospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej: ERIVANCE (laBCC: N=63, dmBCC: N=33), STEVIE (laBCC: N=468, dmBCC: N=31), US-EAP (laBCC: N=62, dmBCC: N=57);

- dwa badania obserwacyjne: retrospektywne Demirci 2015 (przeгляд kart pacjentów, laBCC: N=6), prospektywne Gill 2013 (opis serii przypadków, laBCC: N=7)

b) komparator - zindywidualizowane leczenie paliatywne:

- populacja chorych na raka podstawnocomórkowego w stadium miejscowo zaawansowanym: Eibenschutz 2008 (terapia fotodynamiczna z zastosowaniem aminolewulinianu metylu - opis serii przypadków, N=14, pacjenci z olbrzymim rakiem podstawnocomórkowym), Moeholt 1996 (leczenie systemowe z zastosowaniem schematów chemioterapii opartych na związkach platyny – przeгляд opisów/serii przypadków N=27),

- populacja chorych na raka podstawnkomórkowego z przerzutami odległymi: McCusker 2014 (BSC lub chemioterapia w większości przypadków oparta na związkach platyny - przegląd opisów przypadków z analizą przeżycia, N=19)

W badaniu ERIVANCE u pacjentów leczonych wismodegibem w okresie 30 miesięcy od daty przeprowadzenia pierwszej analizy wyników w populacji laBCC mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta, a w populacji dmBCC wyniosła 33,4 m-ca. Odnotowano spadek jakości życia wg skróconej wersji kwestionariusza SF-36. W badaniach STEVIE i US-EAP nie oceniano przeżycia całkowitego, natomiast jakość życia oceniana w badaniu STEVIE wg kwestionariusza Skindex uległa „istotnej klinicznie poprawie w zakresie funkcjonowania emocjonalnego” (brak danych liczbowych).

Dostępne dowody naukowe są niskiej jakości (brak badań RCT lub nRCT z grupą kontrolną), ponadto tylko w jednym z badań (ERIVANCE) i tylko dla jednej populacji (dmBCC) oszacowano całkowite przeżycie pacjentów, co mogło wynikać z krótkiego okresu obserwacji w pozostałych badaniach. Trudno jest odnieść się do tego wyniku ze względu na brak grupy kontrolnej oraz fakt, że dowody naukowe dotyczące komparatora - zindywidualizowanego leczenia paliatywnego, to przegląd opisów przypadków, a przedstawione w nich dane są niepełne. Dodatkowo interwencje ujęte jako zindywidualizowane leczenie paliatywne są bardzo różnorodne, co utrudnia wnioskowanie odnośnie skuteczności komparatora we wnioskowanych wskazaniach i uniemożliwia przeprowadzenie porównania z wismodegibem.

Wyniki jednoramiennych badań klinicznych (ERIVANCE, STEVIE, US-EAP) sugerują, że wismodegib może wykazywać się pewną skutecznością pod względem uzyskania odpowiedzi na leczenie: wskaźnik ORR dla populacji laBCC wyniósł od 43% do 67%, dla populacji dmBCC od 30% do 49%, w zależności od badania i tego, czy był oceniany przez badaczy czy przez niezależny panel ekspertów. Z tym że odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź (CR) w populacji laBCC wynosił od 11% do 34%, a w populacji dmBCC większość pacjentów nie osiągnęła CR (CR od 0% do 7% pacjentów). Ponadto odpowiedź na leczenie jest surogatowym punktem końcowym. Nie przedstawiono dowodów, aby przekładał się na przeżycie całkowite pacjentów.

Badania obserwacyjne, zarówno włączone do AKL wnioskodawcy (Demirci 2015, Gill 2013), jak i dodatkowe badanie odnalezione przez analityków (Viscusi 2015), wydają się potwierdzać skuteczność wismodegibu w zakresie odpowiedzi na leczenie w populacji laBCC (brak badań dla populacji dmBCC). Wskazują na wyższą odpowiedź, niż osiągnięto w badaniach eksperymentalnych, gdyż odpowiedź na leczenie ogółem uzyskano u wszystkich lub u większości pacjentów. Należy jednak zwrócić uwagę na niewielką liczebność próby w badaniach Demirci 2015 – 6 pacjentów i Gill 2013 – 7 pacjentów (Viscusi 2015 – 24 pacjentów, 31 guzów).

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu ERIVANCE podczas leczenia wismodegibem każdy z pacjentów doświadczył występowania zdarzeń niepożądanych. Zbliżone wyniki otrzymano w badaniach STEVIE i US-EAP (ok. 98%). Również w badaniach obserwacyjnych u większości pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnkomórkowym (laBCC) przyjmujących wismodegib wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych to były zdarzenia I i II stopnia.

W badaniach ERIVANCE, STEVIE i US-EAP u pacjentów z rakiem podstawnkomórkowym przyjmujących wismodegib do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: skurcze mięśni, zaburzenia smaku, łysienie, biegunka, nudności, zmęczenie, utrata masy ciała. Podobne wyniki otrzymano w badaniach obserwacyjnych, w których najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były skurcze mięśni, łysienie i zaburzenia smaku.

Podsumowując, skuteczność i bezpieczeństwo wismodegibu we wnioskowanych wskazaniach wymaga potwierdzenia badaniami z grupą kontrolną i dłuższym okresem obserwacji.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W celu oceny opłacalności stosowania leku Erivedge na wnioskowanych warunkach przeprowadzono analizę efektywności kosztów porównującą wismodegib ze zindywidualizowanym leczeniem paliatywnym. Oddzielnie dla laBCC i dmBCC opracowano 3-stanowy model Markova, w dożywotnym horyzoncie czasowym. Dane kliniczne dla wismodegibu zaczerpnięto z jednoramiennego badania ERIVANCE, dla komparatora w laBCC z badania ankietowego *Mikudina 2014*, a dla komparatora w dmBCC z częściowych wyników badania *McCusker 2014*. Uwzględniono koszty ocenianych terapii, diagnostyki i monitorowania oraz leczenia ciężkich działań niepożądanych.

Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza wskazuje na opłacalność refundacji leku Erivedge na zaproponowanych warunkach, jednak w opinii analityków Agencji jest mało wiarygodna. Wyniki wariantów uwzględniających RSS z perspektywy wspólnej wskazują na ICUR w wysokości [REDACTED]

[REDACTED]. Z racji braku badań RCT porównujących wismodegib z wybranym komparatorem zachodzą okoliczności opisane w art. 13.3 Ustawy o refundacji, ale dla większości wariantów nie było możliwe określenie ceny progowej, gdyż nawet przy zerowej cenie leku Erivedge koszty programu lekowego znacznie przewyższały koszty komparatora.

W rozdziale 5.3 AWA analitycy Agencji wskazali na szereg ograniczeń, które mogły wpłynąć na zawyżenie skuteczności wismodegibu. Są to przede wszystkim: oparcie modelu na danych klinicznych o niewielkiej wiarygodności (badanie jednoramienne, opinie ekspertów, mała liczebność populacji), nieprawidłowa konstrukcja modelu (odmienne stany wejściowe dla porównywanych terapii, zawyżone przeżycie pacjentów leczonych wismodegibem w stanie „brak progresji”) oraz brak uwzględnienia wpływu działań niepożądanych wismodegibu na jakość życia. Przeprowadzono obliczenia własne, które wskazały na wyższą wartość ICUR, przewyższającą próg opłacalności kosztowej w leczeniu pacjentów z laBCC ([REDACTED]). Wartość ICUR dla populacji dmBCC wyniosła [REDACTED] i pozostaje poniżej progu opłacalności kosztowej [REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W BIA wnioskodawcy oszacowano dodatkowe wydatki poniesione przez NFZ w przypadku objęcia refundacją wismodegibu w ramach wnioskowanego programu lekowego. W 4-letnim horyzoncie czasowym porównano scenariusz istniejący zakładający brak refundacji wismodegibu ze scenariuszem nowym, w którym wszyscy pacjenci kwalifikujący się do terapii wismodegibem zostaną włączeni do programu. Zakładając, że część pacjentów zostanie włączonych dopiero w drugim roku horyzontu określono, że do programu zostanie włączonych 55, 69, 33 34 osoby w kolejnych latach refundacji.

Oszacowania wnioskodawcy uwzględniające zaproponowany RSS wskazują na dodatkowe wydatki NFZ w wysokości [REDACTED]

[REDACTED] Analiza wydaje się być wykonana prawidłowo, ale jej wyniki w dużym stopniu zależą od uwzględnionej w analizie liczby pacjentów. Oszacowanie bazujące na średniej liczbie pacjentów z oszacowań ekspertów (78 pacjentów rocznie) wskazuje na roczne wydatki inkrementalne [REDACTED]. Wariant maksymalny analizy wnioskodawcy, uwzględniający alternatywne wskaźniki populacyjne wskazuje na wydatki inkrementalne w wysokości [REDACTED]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Według uwag zgłoszonych przez ekspertów klinicznych należy zwrócić uwagę, aby pacjenci byli kwalifikowani do tej terapii, dopiero po dyskwalifikacji od leczenia operacyjnego w najbardziej wyspecjalizowanych ośrodkach chirurgii onkologicznej.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego przez analityków Agencji wyszukiwania znaleziono trzy pozytywne rekomendacje refundacyjne dla wismodegibu pochodzące z Francji (HAS), Niemiec (G-BA) i Kanady (CADTH/pCODR). Zwracano w nich głównie uwagę na brak innej skutecznej metody leczenia u rozpatrywanej grupy pacjentów oraz możliwą do uzyskania korzyść kliniczną. Cztery negatywne rekomendacje dla leku zostały wydane w Wielkiej Brytanii (AWMSG, SMC), Irlandii (NCPE) oraz Nowej Zelandii (PTAC). Negatywny wynik rekomendacji wynikał m.in. z niespełnienia wymogów formalnych w zakresie wymaganej dokumentacji (SMC, AWMSG) lub zbyt wysokiej ceny terapii (NCPE).

Uwagi dodatkowe

Z datą 14 sierpnia 2015 r. zarejestrowany został produkt leczniczy Odomzo (sonidegib) ze wskazaniem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnkomórkowym (BCC), którzy nie kwalifikują się do leczniczej operacji chirurgicznej lub radioterapii. Jest to jedno z dwóch wnioskowanych dla Erivedge wskazań.

13. Źródła

AWMSG 2013	AWMSG, Vismodegib (Erivedge®) Roche Products Ltd, October 2013. Statement of Advice. http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1037 [Dostęp w dniu 29.09.2015]
BAD 2008	Telfer NR, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. British Journal of Dermatology, 2008; 159: 35-48. http://www.bad.org.uk/library-media/documents/BCC_2008.pdf [Dostęp w dniu 29.09.2015]
Byfield 2013	Dacosta Byfield S., Chen D., Mi Yim Y., Reyes C., Age distribution of patients with advanced non-melanoma skin cancer in the United States; Arch Dermatol Res. 2013; 305: 845–850.
ChPL Erivedge 2015	Charakterystyka produktu leczniczego Erivedge®, ostatnia aktualizacja w dniu 16 lutego 2015 r. (aktualna) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002602/human_med_001659.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [Dostęp w dniu 29.09.2015]
Demirci 2015	Demirci H, Worden F, Nelson CC, Elnor VM, Kahana A. Efficacy of Vismodegib (Erivedge) for Basal Cell Carcinoma Involving the Orbit and Periocular Area. Ophthal Plast Reconstr Surg 2015 Feb 11. (badanie obserwacyjne - seria przypadków)
EDF 2012	Trakatelli M, Morton C, Nagore E, Ulrich C, Del Marmol V, Peris K, Basset-Seguín N. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. Eur J Dermatol. 2014 May-Jun;24(3):312-29. http://www.euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines/category/5-guidelines-miscellaneous?download=24:guideline-basal-cell-carcinoma-update-2012 [Dostęp w dniu 29.09.2015]
Eibenschutz 2008	Eibenschutz L, Marenda S, Buccini PL, De SP, Ferrari A, Mariani G, et al. Giant and large basal cell carcinoma treated with topical photodynamic therapy. Eur J Dermatol 2008;18(6):663-6.
EPAR Erivedge 2013	EMA Erivedge® Assessment report 25 April 2013 EMA/297688/2013 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002602/WC500146820.pdf) (wyniki dla analizy głównej)
EPAR Odomzo 2015	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002839/WC500192972.pdf
Erdem 2015	Erdem GU, Sendur MA, Ozdemir NY, Yazici O, Zengin N. A comprehensive review of the role of Hedgehog pathway and Vismodegib in the management of Basal Cell Carcinoma. Curr Med Res Opin 2015 Feb 17;1-45 (przegląd systematyczny)
ERIVANCE 2014	Dessinioti C, Plaka M, Stratigos AJ: Vismodegib for the treatment of basal cell carcinoma: results and implications of the ERIVANCE BCC trial. Future Oncol 2014, 10: 927-936(wyniki dla 24 miesięcy)
ERIVANCE Dreno 2014	Dreno B, Basset-Seguín N, Caro I, Yue H, Schadendorf D: Clinical benefit assessment of vismodegib therapy in patients with advanced basal cell carcinoma. Oncologist 2014, 19: 790-796 (wyniki dodatkowe)
ERIVANCE Schadendorf 2012	Schadendorf D, Migden MR, Oro AE, et al. Vismodegib in advanced basal cell carcinoma: 24 month ERIVANCE update (abstrakt, poster konferencyjny) (wyniki dla 24 miesięcy)
ERIVANCE Sekulic 2012	Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguín N, Long term safety and efficacy of Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (BCC): 18 month update of the pivotal ERIVANCE BCC study (poster konferencyjny) (wyniki dla 18 miesięcy)
ERIVANCE Sekulic 2012	Sekulic A., Migden MR, Oro AE, et al. Long term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (BCC): 24 month update of the pivotal ERIVANCE BCC study (poster konferencyjny) (wyniki dla 24 miesięcy)
ERIVANCE Sekulic 2012	Sekulic,A., Migden,M.R., Oro,A.E., Dirix,L., Lewis,K.D., Hainsworth,J.D., Solomon,J.A., Yoo,S., Arron,S.T., Friedlander,P.A., Marmur,E., Rudin,C.M., Chang,A.L., Low,J.A., Mackey,H.M., Yauch,R.L., Graham,R.A., Reddy,J.C., and Hauschild,A. (2012): Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. N.Engl.J.Med., 366:2171-2179. (wyniki dla analizy głównej)
ERIVANCE Sekulic 2012	Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Efficacy and safety of the hedgehog pathway inhibitor Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (BCC): ERIVANCE BCC study update, 48th Annual Asco Meeting, Chicago 2012, June 1 (abstrakt, poster konferencyjny) (wyniki dla 6 miesięcy)

ERIVANCE Sekulic 2012	Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Efficacy and safety of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (BCC): 12 months update of the ERIVANCE BCC study, ESMO Congress Vienna, 2012, 26th September – October (abstrakt, poster konferencyjny) (wyniki dla 12 miesięcy)
ERIVANCE Sekulic 2014	Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguín N, Garbe C, Gesierich A, Lao C 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 2014, (abstrakt, poster) (wyniki dla 30 miesięcy - final analysis)
ERIVANCE Sekulic 2014	Sekulic A, Migden M, Basset-Seguín N, Garbe C, Gesierich A, Lao C, et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (aBCC): Final update (30-month) of the pivotal ERIVANCE BCC study. Pigm Cell Melanoma Res 2014;27(6):1228. (abstrakt) (wyniki dla 30 miesięcy - final analysis)
G-BA/ IQWiG 2014	Ocena G-BA i decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Erivedge w Niemczech (06.02.2014): https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1922/2014-02-06_AM-RL-XII_Vismodegib_2013-08-15-D-069_BAnz.pdf Vismodegib – Benefit assessment acc. to § 35a Social Code Book V; Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) 05.08 2013. https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/press-releases/vismodegib-in-basal-cell-carcinoma-added-benefit-not-proven.3763.html [Dostęp w dniu 29.09.2015]
Gill 2013	Gill, H.S., Moscato, E.E., Chang, A.L.S., Soon, S., and Silkiss, R.Z. (2013): Vismodegib for periocular and orbital basal cell carcinoma. JAMA Ophthalmol., 131:1591-1594. (badanie obserwacyjne - seria przypadków)
HAS 2013	HAS, Transparency committee 18.12.1013. Erivedge (vismodegib) http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-06/erivedge_ct13179_def.pdf Dostęp w dniu 29.09.2015]
London Cancer 2014	P.Thomson, M. Wade, Guidelines for the Management of Basal Cell, London Cancer, Carcinoma, 2014. http://www.londoncancer.org/media/76370/london-cancer-bcc-guidelines-2013-v1.0.pdf [Dostęp w dniu 29.09.2015]
McCusker 2014	McCusker M., Basset-Seguín N., Dummer R., Lewis K., Schadendorf D., Sekulic A., Hou J., Wang L., Yue H., and Hauschild A. (2014): Metastatic basal cell carcinoma: prognosis dependent on anatomic site and spread of disease. Eur.J.Cancer, 50:774-783
Migden 2015	Migden M.R., Gumiński A., Gutzmer R., Dirix L., Lewis K.D., Combemale P., Herd R.M., Kudchadkar R., Trefezzer U. et al. (2015): Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. The Lancet Oncology, 6:716-728.
Mikudina 2014	Mikudina B, Péter T, Nagy B, Horváth K. Cost-effectiveness of vismodegib vs standard-of-care therapy in the treatment of locally-advanced or symptomatic metastatic basal cell carcinoma in Hungary – an adaptation to the global cost-effectiveness model. ISPOR 17th Annual European Congress; 8-12 November 2014; Amsterdam, the Netherlands. PCN112
Moeholt 1996	Moeholt K, Aagaard H, Pfeiffer P, Hansen O: Platinum-based cytotoxic therapy in basal cell carcinoma. A review of the literature. Acta Oncol 1996, 35: 677-682.
NCCN 2015	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines - Basal cell skin cancer. Version 1.2015. http://www.nccn.org/about/news/ebulletin/ebulletindetail.aspx?ebulletinid=142 [Dostęp w dniu 29.09.2015]
NCPE 2014	NCPE, Cost effectiveness of vismodegib (Erivedge) for the treatment of adult patients with symptomatic metastatic basal cell carcinoma and locally advanced basal cell carcinoma inappropriate for surgery or radiotherapy; styczeń 2014 http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2013/05/Vismodegib-Summary-Erivedge-210114.pdf [Dostęp w dniu 29.09.2015]
NCT00833417	Rekord z rejestru ClinicalTrials.gov – wyniki badania NCT00833417 - Ostatni dostęp w dniu 24.04.2014 (http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00833417) (wyniki dla analizy głównej, jakość życia)
Onkologia Kliniczna 2015	Krzakowski. M., Potemski P., Warzocha K., Wysocki P.: 40.4.2 Rak podstawnokomórkowy; Onkologia Kliniczna Tom II, Via Medica (s. 861-863). Gdańsk 2015
Pabiańczyk 2011	Pabiańczyk P, Cieślik K, Tuleja T., Metody leczenia raka podstawnokomórkowego skóry, Chirurgia Polska 2011, 13, 1, 48–58.
pCODR 2013	pCODR Expert Review Committee, Final Recommendation for vismodegib (Erivedge) 10.01.2013 https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-erivedge-bcc-fn-rec.pdf [Dostęp w dniu 29.09.2015]

pCODR 2014 economic	pan-Canadian Oncology Drug Review Final, Economic Guidance Report Vismodegib (Erivedge) for Basal Cell Carcinoma; January 10, 2014
Pfeiffer 1990	Pfeiffer P, Hansen O, Rose C: Systemic cytotoxic therapy of basal cell carcinoma. A review of the literature. Eur J Cancer 1990, 26: 73-77.
Prescrire International 2015	Vismodegib (Erivedge) In basal cell carcinoma: too many unknown; Prescrire International, 2014; 34 (369): 493-496 http://english.prescrire.org/en/4B903E0D7965D507251ED15A4D431FA4/Download.aspx [Dostęp w dniu 29.09.2015]
PTAC 2008	Therapeutics Advisory Committee (PTAC) and PTAC Subcommittees; 2008 https://www.pharmac.health.nz/assets/ptac-minutes-2015-05.pdf [Dostęp w dniu 29.09.2015]
PTOK 2013	Rutkowski P, Wysocki P.J., red. Czerniaki skóry. W: Krzakowski M, Warzocha K., red. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_09_Czerniaki%20skory.pdf [Dostęp w dniu 29.09.2015]
Rutkowski 2014	Rutkowski P., Jassem J., Krzakowski M., Złośliwe nowotwory skóry. Praktyczny przewodnik dla lekarzy, Via Medica, Gdańsk 2014. s. 191-199.
Sekulic 2012	Sekulic,A., Migden,M.R., Oro,A.E., Dirix,L., Lewis,K.D., Hainsworth,J.D., Solomon,J.A., Yoo,S., Arron,S.T., Friedlander,P.A., Marmur,E., Rudin,C.M., Chang,A.L., Low,J.A., Mackey,H.M., Yauch,R.L., Graham,R.A., Reddy,J.C., and Hauschild,A. (2012): Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. N.Engl.J.Med., 366:2171-2179.
Shingler 2013	Shingler S. L., Garside J., Samanta K., et all. Utilities for advanced basal cell carcinoma. Journal of Medical Economics Vol. 16, No. 6,2013,777-783.
SMC 2013	Scottish Medicines Consortium (SMC). Vismodegib (Erivedge®) 150 mg hard capsules (No: 924/13). 06 September 2013 https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/924_13_vismodegib_Erivedge/vismodegib_Erivedge [Dostęp w dniu 29.09.2015]
STEVIE Basset-Seguin 2015	Basset-Seguin N, Hauschild A, Grob JJ, Kunstfeld R, Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. Lancet Oncol. 2015 Jun;16(6):729-36. (wyniki dla analizy cząstkowej)
Szczeklik 2015	Krzakowski M., Krzemieniecki K., Wysocki W. i in. Wybrane zagadnienia onkologii klinicznej. W: Interna Szczeklika 2015. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2014. s. 2274-2275.
US-EAP Chang 2013	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. (publikacja główna)
US-EAP Weiss 2013	Weiss GJ, Oro AE, Chang LS, et al. Expanded access study of laBCC and mBCC patients treated with Hedgehog-pathway inhibitor vismodegib ESMO congress Vienna 2013 P1111PD (poster prezentujący końcowe wyniki)
Viscusi 2015	Viscusi KS, Hanke CW. Vismodegib for Locally Advanced Basal Cell Carcinoma: Descriptive Analysis of a Case Series and Comparison to the Literature. J Drugs Dermatol. 2015 Sep 1;14(9):956-62.
Włodarkiewicz 2011	Włodarkiewicz A., Kozicka D., Michajłowski I., Sobjanek M., Niekra M., Nałęcz D. Rak skóry – analiza epidemiologiczna, kliniczna i wyników leczenia chirurgicznego 1406 chorych. Przegląd Dermatologiczny 2011 98, 104-111.

14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Wismodegib (Erivedge) stosowanego w leczeniu raka podstawnocomórkowego. [REDACTED]
Instytut Arcana, Kraków 2015
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Wismodegib (Erivedge) stosowanego w leczeniu raka podstawnocomórkowego. [REDACTED]
[REDACTED] Instytut Arcana, Kraków 2015
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Wismodegib (Erivedge) stosowanego w leczeniu raka podstawnocomórkowego. [REDACTED]
[REDACTED] Instytut Arcana, Kraków 2015
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Wismodegib (Erivedge) stosowanego w leczeniu raka podstawnocomórkowego. [REDACTED] Instytut Arcana, Kraków 2015
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Wismodegib (Erivedge) stosowanego w leczeniu raka podstawnocomórkowego. [REDACTED]. Instytut Arcana, Kraków 2015