



Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8/510
30-732 Kraków
tel./fax. +48 12 263 60 38



**Wismodegib (Erivedge®) w leczeniu
zaawansowanego raka
podstawnokomórkowego
- analiza efektywności klinicznej**



SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY	5
2. INDEKS SKRÓTÓW.....	6
3. STRESZCZENIE	7
4. METODYKA	12
4.1. Cel	12
4.2. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	12
4.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	13
4.4. Metody identyfikacji badań	18
4.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	21
4.6. Ocena jakości danych	22
4.7. Analiza statystyczna	23
5. PRZEGLĄD BADAŃ WTÓRNYCH	24
6. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY: WISMODEGIB W LECZENIU CHORYCH NA ZAAWANSOWANEGO RAKA PODSTAWNOKOMÓRKOWEGO	25
6.1. Wyniki wyszukiwania	25
6.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	27
6.3. Charakterystyka interwencji	32
6.4. Skuteczność	33
6.5. Bezpieczeństwo	51
7. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY: ZINDYWIDUALIZOWANE LECZENIE PALIATYWNE CHORYCH NA RAKA PODSTAWNOKOMÓRKOWEGO W STADIUM MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM	66
7.1. Wyniki wyszukiwania	66
7.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	67
7.3. Charakterystyka interwencji	69
7.4. Skuteczność	69
7.5. Bezpieczeństwo	72
8. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY: ZINDYWIDUALIZOWANE LECZENIE PALIATYWNE CHORYCH NA RAKA PODSTAWNOKOMÓRKOWEGO Z PRZERZUTAMI ODLEGŁYMI	73
8.1. Wyniki wyszukiwania	73
8.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	75
8.3. Charakterystyka interwencji	76
8.4. Skuteczność	77
8.5. Bezpieczeństwo	79
9. PRÓBA PORÓWNIANIA WYNIKÓW DOTYCZĄCYCH EFEKTYWNOŚCI INTERWENCJI OCENIANEJ I KOMPARATORA W OBU WNIOSKOWANYCH WSKAZANIACH	80
10. POSZERZONA OCENA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ.....	85
10.1. Cel i zakres	85
10.2. Charakterystyka badań	85
10.3. Skuteczność	88

10.4. Bezpieczeństwo	89
11. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	91
11.1. Cel i zakres	91
11.2. Profil bezpieczeństwa wg charakterystyki produktu leczniczego Erivedge®	91
11.3. Informacje publikowane przez URPL, EMA i FDA	94
11.4. Ocena bezpieczeństwa w oparciu przeglądu oceniające bezpieczeństwo wismodegibu w populacjach szerszych niż zdefiniowana	97
11.5. Ocena bezpieczeństwa w oparciu o wyniki badań klinicznych przeprowadzonych w szerszej populacji pacjentów	102
12. WNIOSKI	127
13. OGRANICZENIA	131
14. Dyskusja	133
14.1. Wyszukiwanie i selekcja	133
14.2. Wybór komparatora	134
14.3. Wiarygodność zewnętrzna	135
14.4. Wiarygodność wewnętrzna	137
14.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami	138
15. ANEKS	141
15.1. Strategie wyszukiwania: wismodegib	141
15.2. Strategie wyszukiwania: komparator	145
15.3. Diagramy selekcji publikacji	149
15.4. Wyniki badania ERIVANCE w kolejnych punktach obserwacji (<i>cut off</i>)	151
15.5. Wybrane wyniki badania STEVIE z zakresu bezpieczeństwa	153
15.6. Definicje punktów końcowych w badaniach dla wismodegibu	154
15.7. Badanie <i>Eibenschutz 2008</i> – dane z poziomu pacjenta	158
15.8. Badanie <i>Moeholt 1996</i> – dane z poziomu pacjenta	159
15.9. Badanie <i>McCusker 2014</i> – dane z poziomu pacjenta	161
15.10. Ocena jakości badań obserwacyjnych (NOS)	163
16. PIŚMIENNICTWO	165
16.1. Publikacje dla wismodegibu	165
16.2. Publikacje dla komparatora	168

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY

Autorzy - Instytut Arcana Sp. z o.o.

Imię i nazwisko	Funkcja	Udział
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Współpraca po stronie zleceniodawcy:

[REDACTED]

[REDACTED]

Data zakończenia analizy:

maj 2015 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.
ul. Płk S. Dąbka 8/510
30-732 Kraków

2. INDEKS SKRÓTÓW

aBCC	Zaawansowany rak podstawnkomórkowy (ang. <i>advanced basal cell carcinoma</i>), tj. miejscowo zaawansowana lub przerzutowa postać raka podstawnkomórkowego
AE	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BCC	Rak podstawnkomórkowy (ang. <i>basal cell carcinoma</i>)
bd (-)	Brak danych/nie oceniano
BSA	Powierzchnia ciała (ang. <i>body surface area</i>)
BSC	Leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i>)
CTH	Chemioterapia
dmBCC	Rak podstawnkomórkowy (ang. <i>basal cell carcinoma</i>) z przerzutami odległymi (ang. <i>distant metastases</i>)
DOR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>)
INV	Ocena przeprowadzona przez badaczy biorących udział w próbie klinicznej (<i>investigator assessment</i>)
IPR	Ocena przeprowadzona przez niezależny panel ekspertów (<i>independent panel review assessment</i>)
laBCC	Miejscowo zaawansowany rak podstawnkomórkowy (ang. <i>locally advanced basal cell carcinoma</i>)
mBCC	Przerzutowy rak podstawnkomórkowy (ang. <i>metastatic basal cell carcinoma</i>)
NE	Nie oszacowano ze względu na zbyt małą liczbę zdarzeń
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
NMSC	Nieczerniakowe raki skóry (ang. <i>non-melanoma skin cancers</i>)
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PD	Progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
PDD	Metoda fotodynamiczna diagnostyki zmian nowotworowych
PDT	Terapia fotodynamiczna (ang. <i>photodynamic therapy</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PL	Program Lekowy
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i>)
R	Wznowa (ang. <i>recurrence</i>)
Roche CTPRRD	<i>Roche Clinical Trial Protocol Registry and Results Database</i>
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)
SCC	Rak kolczystokomórkowy skóry (ang. <i>squamous cell carcinoma</i>)
TEAE	Zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie terapii (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>)
UICC	<i>International Union Against Cancer Classification</i>

3. STRESZCZENIE

Cel

Celem analizy efektywności klinicznej jest odpowiedź na pytanie: czy doustne podanie wismodegibu w dawce dziennej wynoszącej 150 mg w leczeniu pacjentów z:

- miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnkomórkowym (laBCC), niespełniającymi kryterium kwalifikacji do leczenia chirurgicznego i radioterapii;
- objawowym, rakiem podstawnkomórkowym z przerzutami do narządów odległych (dmBCC), niespełniającymi kryterium kwalifikacji do leczenia chirurgicznego i radioterapii

jest skuteczne i bezpieczne w porównaniu z komparatorem - zindywidualizowanym leczeniem paliatywnym, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną.

W przypadku pacjentów z podejrzeniem przerzutowego raka podstawnkomórkowego, przerzuty odległe muszą być histopatologicznie potwierdzone jako ogniska raka podstawnkomórkowego.

Analiza została opracowana na zlecenie firmy *Roche Polska Sp. z o.o.*

Metodyka

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków. Analiza kliniczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego, w której sformułowano kluczowe elementy pytania klinicznego (PICOS).

Populację zdefiniowano zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, jako chorych z rozpoznaniem laBCC lub dmBCC, jeżeli nowotwór jest nieoperacyjny lub występują przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego i radioterapii lub nastąpiła progresja po radioterapii. W przypadku pacjentów z podejrzeniem przerzutowego raka podstawnkomórkowego, przerzuty odległe muszą być histopatologicznie potwierdzone jako ogniska raka podstawnkomórkowego.

Ocenę przeprowadzono względem komparatora określonego jako „zindywidualizowane leczenie paliatywne”, obejmujące stosowanie (w monoterapii,

sekwencyjnie lub w kombinacjach) zróżnicowanych interwencji bez założenia wyleczenia, w tym leczenia wspomagającego (*best supportive care*), leczenia miejscowego, terapii fotodynamicznej i chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Oceniano wyniki związane z celami terapeutycznymi we wnioskowanym wskazaniu, tj. odpowiedź guza na leczenie (ustąpienie lub zmniejszenie zmiany), przeżywalność całkowitą i bez progresji choroby, jakość życia i bezpieczeństwo terapii.

Włączeniu do analizy podlegały badania z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności – w przypadku braku badań z grupą kontrolną włączano badania jednoramienne oraz serie i przeglądy przypadków. Ze względu na brak badań porównujących wismodegib z inną interwencją przeprowadzono odrębny przegląd badań dla komparatora.

Ponadto przeprowadzono dodatkowe analizy, w których ujęto poszerzony zakres danych dotyczących efektywności praktycznej i bezpieczeństwa wismodegibu.

Przegląd systematyczny: wismodegib w leczeniu chorych na zaawansowanego raka podstawnkomórkowego

W procesie wyszukiwania odnaleziono trzy prospektywne badania bez grupy kontrolnej (*ERIVANCE*, *STEVIE*, *US-EAP*) spełniające kryteria włączenia do analizy, w których oceniano wyniki leczenia pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanego raka podstawnkomórkowego. We wszystkich pracach pacjenci włączeni do badania otrzymywali doustnie

wismodegib w dawce dziennej wynoszącej 150 mg.

W badaniach *STEVIE* oraz *US-EAP* mediana czasu leczenia wynosiła od 6 do 12 miesięcy, a w próbie *ERIVANCE* przedstawiono wyniki dla 30 miesięcy od daty przeprowadzenia pierwszej analizy.

Próba *ERIVANCE* jest badaniem o najdłuższym okresie obserwacji/leczenia, w oparciu o które dokonano

rejestracji leku *Erivedge*[®], wobec czego jego wyniki uznano za kluczowe dla oceny efektywności klinicznej.

Skuteczność: laBCC

Wyniki badania *ERIVANCE* wskazują, że w okresie obserwacji wynoszącym blisko 3 lata zastosowanie wismodegibu wśród pacjentów z laBCC, dla których dostępne opcje terapeutyczne zostały wyczerpane związane jest z uzyskaniem:

- **ORR_{INV}**: obiektywnej odpowiedzi na leczenie (pierwszorzędowy punkt końcowy) u 60,3% (95% CI: 47,2; 71,7) pacjentów;
- **CR_{INV}**: całkowitej odpowiedzi na leczenie u 32% pacjentów;
- **PR_{INV}**: częściowej odpowiedzi na leczenie u 28,6% pacjentów;
- **SD_{INV}**: stabilizacji choroby u 24% pacjentów;
- **PFS_{INV}**: mediany czasu wolnego od progresji wynoszącej 12,9 miesiąca (95% CI: 10,2; 28,0).
- **OS_{INV}**: mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta.

Jakościowa ocena korzyści klinicznej, przeprowadzona przez niezależny panel lekarzy, wykazała ponadto, że największą korzyść kliniczną odnosili pacjenci, których stan wyjściowy oceniono jako najcięższy.

Wyniki badania *STEVIE* są zbliżone do efektów raportowanych w ramach badania *ERIVANCE* w zakresie częstość występowania odpowiedzi na leczenie (ORR) jak również czasu jej trwania.

Skuteczność: dmBCC

Wyniki badania *ERIVANCE* wskazują, że zastosowanie wismodegibu wśród pacjentów z dmBCC, związane jest

z uzyskaniem:

- **ORR_{INV}**: obiektywnej odpowiedzi na leczenie wśród 48,5% (95% CI: 30,8; 66,2) pacjentów;
- **PR_{INV}**: częściowej odpowiedzi na leczenie u 48,5% pacjentów;
- **SD_{INV}**: stabilizacji choroby u 42% pacjentów;
- **PFS_{INV}**: mediany czasu wolnego od progresji wynoszącej 9,3 miesiąca (95% CI: 7,4; 16,6);
- **OS_{INV}**: mediany przeżycia całkowitego wynoszącej 33,4 miesiąca (95% CI: 18,1; NE).

W badaniu *STEVIE*, przeprowadzonym w większej populacji chorych, uzyskano wyniki zbliżone do efektów raportowanych w ramach badania *ERIVANCE* w zakresie częstości występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) i czasu trwania odpowiedzi.

Bezpieczeństwo

W badaniu *ERIVANCE* odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego (AE) wynosił 21,2%. Podczas leczenia wismodegibem każdy z pacjentów doświadczył wystąpienia jakiegokolwiek AE. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas trwania badania należały: skurcze mięśni (71,2%), łysienie (66,3%), utrata masy ciała (52,9%) oraz zmniejszenie łaknienia (58,8%) i zmęczenie (43,3%). Zdecydowana większość z raportowanych zdarzeń niepożądanych występowała w I/II stopniu nasilenia. Wyniki pozostałych dwóch prac (*STEVIE*, *US-EAP*), potwierdzają, iż leczeniu wismodegibem towarzyszą najczęściej skurcze mięśni, przypadki utraty owłosienia oraz spadek masy ciała a także zmęczenie.

Przegląd systematyczny: zindywidualizowane leczenie paliatywne chorych na zaawansowanego raka podstawnomórkowego

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań klinicznych oceniających efekty zastosowania którejkolwiek z interwencji zaliczonych do zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w analizowanej populacji chorych. W związku z tym po stronie komparatora przedstawiono dane o niższej wiarygodności: serie i przeglądy obejmujące co najmniej 10 pacjentów.

Populacja z laBCC

Odnaleziono łącznie dwie prace, spełniające kryteria włączenia do przeglądu dla populacji z laBCC. W jednej pracy oceniano efekty leczenia z zastosowaniem terapii

fotodynamicznej (*Eibenschutz 2008*) w serii pacjentów z olbrzymim BCC, podczas gdy druga praca (*Moeholt 1996*) stanowi przegląd opisanych w literaturze opisów/serii przypadków chorych z laBCC poddanych leczeniu systemowemu z zastosowaniem schematów chemioterapii opartych na związkach platyny.

W ramach badania *Eibenschutz 2008* opisano wyniki leczenia 13 pacjentów z olbrzymim BCC definiowanym jako średnica zmiany powyżej 5 cm którym zaordynowano terapię fotodynamiczną z zastosowaniem aminolewulinianu metylu. W dłuższym okresie obserwacji odsetek wyleczeń

w populacji pacjentów z olbrzymim BCC wynosił 39%. U jednego pacjenta częściowa odpowiedź nastąpiła po 6 miesiącach od zakończenia leczenia. Po upływie 3 lat od momentu zakończenia leczenia odnotowano 8 przypadków wznowy. U 5 chorych wznowa wystąpiła w okresie 12 miesięcy od zakończenia leczenia, u pozostałych 3 - w okresie 36 miesięcy. Terapii fotodynamicznej towarzyszyły dolegliwości bólowe oraz inne miejscowe zdarzenia niepożądane w postaci obrzęku bądź rumienia.

W pracy *Moeholt 1996* przedstawiono opublikowane przypadki pacjentów z laBCC niekwalifikujących się do standardowej terapii leczonych schematami chemioterapii opartymi na cisplatynie.

Zastosowanie chemioterapii opartej na związkach platyny u chorych z laBCC niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego/radioterapii pozwoliło na uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie w 45,8% opisanych przypadków. Częściową odpowiedź na leczenie raportowano u 33,3% chorych. Czas do wystąpienia progresji choroby zawierał się w zakresie od +3 do 60 miesięcy, podczas gdy czas obserwacji zakresie od +3 do 81 miesięcy. W badaniu nie oceniono bezpieczeństwa stosowanego leczenia.

Obie odnalezione prace cechuje bardzo niska wiarygodność, nie umożliwiającą oceny efektywności klinicznej.

Populacja z dmBCC

Odnaleziono jedno badanie, spełniające kryteria włączenia do przeglądu badań opisujących wyniki zindywidualizowanego leczenia paliatywnego u chorych z rozpoznaniem dmBCC, niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii: przegląd

Poszerzona ocena efektywności praktycznej

Odnaleziono 2 badania obserwacyjne, w których wismodegib stosowano w rzeczywistej praktyce klinicznej, zgodnie z warunkami rejestracji (150 mg dziennie, monoterapia): *Demirci 2015* i *Gill 2013*. Leczenie zastosowano łącznie u 13 pacjentów z laBCC, umiejscowionym w obrębie oczodołu lub okolicy oka, u których nie można było zastosować standardowej terapii. Mediana leczenia w wymienionych badaniach wynosiła, odpowiednio, 8 miesięcy i 10 tygodni a mediana okresu obserwacji: 9,5 oraz 8 miesięcy.

W obu badaniach obserwacyjnych odnotowano wysokie odsetki odpowiedzi na leczenie wismodegibem. Co

opisów przypadków *McCusker 2014*. Do opisywanej analizy włączono 100 przypadków mBCC, z czego 19 chorych spełniało kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej: rozpoznanie dmBCC oraz zastosowanie zindywidualizowanego leczenia paliatywnego (u 13 chorych nie zastosowano aktywnego leczenia, a u 6 - chemioterapię, w większości przypadków opartą na cisplatynie). Oceniano całkowite przeżycie (OS) od rozpoznania mBCC, podano również informacje o odpowiedzi na chemioterapię.

W grupie 19 opisanych chorych z dmBCC czas OS od momentu rozpoznania mBCC do ostatniej opublikowanej obserwacji zawierał się w zakresie od 0 do 48 miesięcy, przy czym 3 chorych nadal żyło w czasie ostatniej obserwacji. Dla chorych leczonych CTH zakres OS był węższy i wynosił 2 do 24 miesięcy, a 1 pacjent wciąż żył w momencie ostatniej obserwacji. Ogółem u analizowanych chorych z dmBCC, u których nie było możliwości podjęcia standardowego leczenia w postaci chirurgii lub radioterapii, odpowiedź na leczenie zaobserwowano u jednego chorego, leczonego chemioterapią. U pozostałych chorych doszło do progresji, wznowy lub zastosowano wyłącznie leczenie wspomagające, co również oznacza praktycznie brak możliwości cofnięcia się zmian chorobowych. Maksymalne odnotowane przeżycie wyniosło 48 miesięcy, u chorego, u którego nie zastosowano aktywnego leczenia; pacjent nadal żył w ostatnim momencie obserwacji.

W badaniu *McCusker 2014* nie oceniano bezpieczeństwa terapii.

najmniej częściowa odpowiedź na leczenie wystąpiła u wszystkich (100%) pacjentów w badaniu *Demirci 2015* i 85,7% pacjentów w badaniu *Gill 2013*. Odpowiedź całkowitą notowano u, odpowiednio, 33 i 29% pacjentów a odpowiedź częściową – 67 i 57% pacjentów. Ponadto w badaniu *Gill 2013* u 71% chorych nastąpiło całkowite wygojenie owrzodzeń. Odnotowano jeden przypadek progresji.

Profil zdarzeń niepożądanych był zgodny profilem bezpieczeństwa wismodegibu znanym z badań przedrejestracyjnych. Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane odnotowano u 83 i 86% pacjentów,

odpowiednio w badaniu *Demirci 2015* i *Gill 2013*. Najczęściej w leczeniu towarzyszyły skurcze mięśni (67

i 29%), łysienie (50 i 29%) i zaburzenia smaku (33 i 29%).

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa potwierdziła, że podanie wismodegibu w monoterapii pacjentom z chorobami nowotworowymi można uznać za terapię o akceptowalnym bezpieczeństwie, dobrze tolerowaną przez znaczną część pacjentów.

W Charakterystyce produktu leczniczego *Erivedge*[®] do bardzo często występujących zdarzeń niepożądanych ($\geq 1/10$) notowanych w czasie leczenia zaliczono zmniejszenie apetytu, zaburzenia lub brak smaku, nudności, biegunkę, zaparcia, wymioty, niestrawność, łysienie, świąd, wysypkę, skurcze mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, brak miesiączki, zmniejszenie masy ciała, uczucie zmęczenia i ból. Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występowały: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, odwodnienie, hiponatremia, zmniejszenie odczuwania smaku, bóle w nadbrzuszu, ból brzucha, utrata rzęs (brwi), nieprawidłowy wzrost włosów, bóle pleców, bóle w klatce piersiowej pochodzenia mięśniowo-szkieletowego, bóle mięśni,

Wnioski

Rak podstawnkomórkowy skóry jest najczęściej występującym rakiem skóry na świecie. Jest to nowotwór wolno rosnący, nieinwazyjny, który bardzo rzadko rozwija się zarówno do stadium miejscowego zaawansowania jak również przerzutowego. Progresa do stadium zaawansowanego wiąże się jednak, zwłaszcza przy braku możliwości zastosowania leczenia chirurgicznego lub radioterapii, z istotnym pogorszeniem rokowania i cierpieniem chorego, wynikającym między innymi z obecności rozległych, szpecących zmian i deformacji, często umiejscowionych w obrębie głowy i szyi. Wystąpienie odległych przerzutów związane jest z istotnym skróceniem przeżycia.

Molekularne przyczyny rozwoju BCC związane są ze zmianami genetycznymi w ścieżce przekazywania sygnału *Hedgehog*, prowadzącymi do zaburzeń przejawiających się nadmierną proliferacją komórek podstawnych naskórka. Wismodegib jest pierwszym zarejestrowanym lekiem, będącym inhibitorem białka błonowego SMO, które uczestniczy w transdukcji sygnału *Hedgehog*. Nadmierna aktywność tego białka jest przyczyną karcynogenezy skórnej.

bóle bocznej części tułowia, bóle mięśniowo-szkieletowe i osłabienie.

Nie odnaleziono żadnych alertów dotyczących bezpieczeństwa na stronach agencji rejestracyjnych tj. URPL, EMA oraz FDA, informujących o wystąpieniu nowych, dotychczas niezidentyfikowanych zdarzeń niepożądanych.

Dobłą tolerancję wismodegibu potwierdzają wyniki badań przeprowadzonych w szerszej populacji pacjentów z nowotworami, w których lek stosowano zarówno w dawce zarejestrowanej (150 mg dziennie), jak i w wyższych dawkach. Łącznie w 9 pierwotnych badaniach włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa wismodegibem leczono 397 pacjentów z rozpoznaniem onkologicznym. Rodzaj raportowanych zdarzeń niepożądanych był zbliżony do obserwowanych w populacji z aBCC.

Przeprowadzona analiza kliniczna wykazała, że zastosowanie wismodegibu związane jest z klinicznie istotną korzyścią w postaci ustąpienia, całkowitego lub częściowego, zmian chorobowych stanowiących przyczynę cierpienia chorego, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Badanie *ERIVANCE* jest pierwszą opublikowaną w literaturze medycznej próbą kliniczną oceniającą efekty leczenia w analizowanej grupie pacjentów, a pozytywne rezultaty stosowania wismodegibu i akceptowalny profil bezpieczeństwa zostały potwierdzone także w dwóch pozostałych prospektywnych badaniach klinicznych: *STEVIE* i *US-EAP*. Opublikowano już również dwa badania obserwacyjne, w których notowano wysokie odsetki odpowiedzi na leczenie a profil bezpieczeństwa był zbliżony do opisywanego w badaniach przedrejestracyjnych.

Produkt leczniczy *Erivedge*[®] jest obecnie jedyną dostępną opcją leczniczą zarejestrowaną w leczeniu pacjentów z zaawansowaną postacią BCC. Jak podkreślają urzędy rejestracyjne oraz zagraniczne agencje zajmujące się oceną technologii medycznych,

wprowadzenie wismodegibu do obrotu oraz objęcie tego leku finansowaniem ze środków publicznych umożliwi wypełnienie luki terapeutycznej (tzw. *unmet needs*).

Efektywność kliniczna wismodegibu została uznana przez europejskie i amerykańskie gremia naukowe (ESMO i NCCN), które rekomendują stosowanie tego leku u chorych z zaawansowanym rakiem podstawnocomórkowym. Wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego potwierdzają wnioski z przeglądu wytycznych klinicznych, wskazującego na brak, poza wismodegibem, jakichkolwiek opcjonalnych interwencji, dających uzasadnioną wynikami badań naukowych szansę na ograniczenie objawów choroby lub wydłużenie przeżycia w analizowanej, wąskiej grupie pacjentów.

Wnioskowany program lekowy „WISMODEGIB w leczeniu chorych na zaawansowanego raka

podstawnocomórkowego (ICD-10 C44)” pozwoli na objęcie opieką chorych na zaawansowaną chorobę, związaną nie tylko ze złym rokowaniem ale również, z powodu specyfiki obrazu klinicznego (rany, owrzodzenia i deformacje występujące często w obrębie głowy i szyi) - z dodatkowym cierpieniem spowodowanym społeczną izolacją. Wismodegib będzie stosowany jako ostatnia linia leczenia, tj. u chorych, u których nie ma możliwości zastosowania metod uznawanych za standard terapii – leczenia chirurgicznego ani radioterapii. Wprowadzenie produktu leczniczego *Erivedge*[®] na rynek farmaceutyczny oraz objęcie refundacją pozwoli na zaspokojenie potrzeb tych pacjentów z zaawansowaną postacią BCC, dla których dotychczas nie istniały jakiegokolwiek opcje terapeutyczne o potwierdzonej skuteczności i bezpieczeństwie.

4. METODYKA

4.1. Cel

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa wismodegibu (produkt leczniczy *Erivedge*[®] [1]) w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanego raka podstawnkomórkowego, 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 podstawnkomórkowego (laBCC – ang. *locally advanced basal cell carcinoma*),
 - objawowego raka podstawnkomórkowego z przerzutami odległymi (dmBCC – ang. *metastatic basal cell carcinoma; distant metastasis*). W przypadku pacjentów z podejrzeniem przerzutowego raka podstawnkomórkowego, przerzuty odległe muszą być histopatologicznie potwierdzone jako ogniska raka podstawnkomórkowego,
- 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?

4.2. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi HTA dla analiz efektywności klinicznej [2] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [3].

Prezentowana analiza kliniczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego, która została przedstawiona w odrębnym dokumencie.

Analiza obejmuje następujące elementy:

1. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych:

- sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
- konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
- przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;

- systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
2. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
3. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
4. Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
5. Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności.
6. Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
 - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
7. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [4].
8. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.

4.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Analiza główna – przegląd systematyczny dla wismodegibu

➤ **Populacja (P):**

- 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 podstawnkomórkowego, przerzuty odległe muszą być histopatologicznie potwierdzone jako ogniska raka podstawnkomórkowego.

➤ **Interwencja (I):** wismodegib podawany doustnie (kapsułka), w dawce dziennej 150 mg.

- **Komparator (C):** zindywidualizowane leczenie paliatywne, obejmujące następujące interwencje (w monoterapii, sekwencyjnie lub w kombinacjach):
 - 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 imikwimodem lub 5-fluorouracylem;
 - leczenie miejscowe w postaci terapii fotodynamicznej;
 - chemioterapia oparta na pochodnych platyny.

- **Punkty końcowe (O):**
 - 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).

- **Typ badania (S):**
 - badania z randomizacją (RCT),
 - badania porównawcze bez randomizacji (kliniczne i obserwacyjne; prospektywne i retrospektywne).

- **Dostępność/język:** publikacja pełnotekstowa¹ 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.

- **Kryteria wykluczenia:** inna, niż opisana w kryteriach włączenia populacja, inny sposób podania lub dawkowanie wismodegibu, punkty końcowe z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki etc., prace opublikowane w językach innych niż opisane w kryteriach włączenia.

W przypadku nie odnalezienia 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.

¹ 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.)

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Do poszerzonej analizy bezpieczeństwa włączano publikacje spełniające następujące kryteria, przy czym w przypadku badań z grupą kontrolną włączono jedynie ramiona, w których podawano wismodegib:

- **Populacja (P):** pacjenci onkologiczni ogółem, pacjenci z zespołem Gorlina-Goltza;
- **Interwencja (I):** wismodegib w monoterapii (dopuszczano zastosowanie różnych dawek wismodegibu);
- **Punkty końcowe (O):** dotyczące bezpieczeństwa;
- **Typ badania (S):**
 - badania z randomizacją (RCT),
 - badania porównawcze bez randomizacji,
 - badania typu *single-arm*.
- **Dostępność/język:** publikacje pełnotekstowe w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Kryteria wykluczenia obejmowały prace, w których populację włączoną do badania stanowili zdrowi ochotnicy, jak również 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. Nie uwzględniano też prac opublikowanych wyłącznie w postaci streszczeń oraz posterów/prezentacji jak również opublikowanych w innych niż w/w językach.

Poszerzona analiza efektywności praktycznej:

- badania obserwacyjne, w których stosowano wismodegib u chorych z IaBCC lub dmBCC, które nie spełniły innych kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego.

Przegląd badań wtórnych:

- przeglądy systematyczne dotyczące efektywności leczenia wismodegibem wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem podstawnkomórkowym.

Informacje na temat poszerzenia kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego, ze względu na nieodnalezienie badań spełniających pierwotne kryteria selekcji

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.

Ponadto, ze względu na stwierdzony w wyniku systematycznego wyszukiwania brak opublikowanych badań, porównujących w analizowanej populacji wnioskowaną interwencję do wybranego komparatora, jak również do jakichkolwiek interwencji innych niż wybrany komparator (brak badań z grupą kontrolną), podjęto, zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań² [3], decyzję o przeprowadzeniu dodatkowego przeglądu systematycznego, opisującego wyniki zindywidualizowanego postępowania paliatywnego. Wstępne wyszukiwanie wskazywało, że nie przeprowadzono dotychczas badań w populacji z rozpoznaniem zaawansowanego BCC, dla terapii innych niż wismodegib. Z tego względu kryteria włączenia dla komparatora poszerzono dopuszczając kwalifikację do przeglądu badań z najniższego poziomu wiarygodności: serii lub przeglądów opisów przypadków, obejmujących co najmniej 10 pacjentów.

Dla przeglądu systematycznego przeprowadzonego dla komparatora sformułowano następujące kryteria włączenia:

Przegląd systematyczny dla komparatora

➤ **Populacja (P):**

- 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 nieodnalezienia badań dla populacji spełniającej powyższe kryteria dopuszczono następujące poszerzenie kryteriów włączenia dla P: dmBCC bez określenia, czy choroba była objawowa; BCC określony jako „zaawansowany”; przypadki BCC opisane jako głęboko naciekające lub olbrzymie i jednocześnie umiejscowione w okolicach wysokiego ryzyka; BCC określone jako nieresekcyjne lub niekwalifikujące się do leczenia standardowego – o ile populacji chorych nie ograniczono wyłącznie do typów histologicznych niskiego ryzyka (tj. do wyłącznie powierzchniowych lub guzkowych BCC).

➤ **Interwencja (I):** zindywidualizowane leczenie paliatywne, obejmujące następujące interwencje (w monoterapii, sekwencyjnie lub w kombinacjach):

- leczenie wspomagające (BSC – *best supportive care*), w tym leczenie ran, uśmierzanie bólu, opieka psychologiczna oraz każde postępowanie opisane jako odstępianie od aktywnego leczenia („brak leczenia”);
- leczenie miejscowe imikwimodem lub 5-fluorouracylem;
- leczenie miejscowe w postaci terapii fotodynamicznej;
- chemioterapia oparta na pochodnych platyny.

W przypadku nieodnalezienia badań dla interwencji spełniającej powyższe kryteria dopuszczono następujące poszerzenie kryteriów włączenia dla I: mniejsza część populacji

² tj. w celu przedstawienia porównania, z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – nierefundowaną lub z naturalnym przebiegiem choroby

mogła być poddana innej interwencji niż zdefiniowana, np. chemioterapia bez udziału pochodnej platyny lub nieokreślona.

➤ **Punkty końcowe (O):**

- 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).

W badaniach opisowych, typu seria przypadków lub przegląd opisów pojedynczych przypadków uwzględniano wyłącznie prace, w których podano informację o czasie przeżycia lub czasie trwania odpowiedzi, a w przypadku pozostałych punktów końcowych: o okresie obserwacji.

➤ **Typ badania (S):**

- badania z randomizacją (RCT);
- badania porównawcze bez randomizacji (kliniczne i obserwacyjne; prospektywne i retrospektywne);
- badania typu *pretest/posttest*, opisujące wyniki leczenia ≥ 10 chorych;
- serie przypadków, opisujące wyniki leczenia ≥ 10 chorych;
- przeglądy opisów pojedynczych przypadków, opisujące wyniki leczenia ≥ 10 chorych;
- inne opisy grupy pacjentów, opisujące ≥ 10 chorych.

➤ **Dostępność/język:** publikacja pełnotekstowa w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

➤ **Kryteria wykluczenia:**

- niewłaściwa populacja: chorzy na BCC, dla których nie określono stadium zaawansowania, przy braku przesłanek, że populacja obejmuje chorych z aBCC; populacje mieszane pod względem stopnia zaawansowania, o niestalonym odsetku chorych z aBCC; chorzy, u których możliwe było przeprowadzenie leczenia chirurgicznego lub radioterapii; populacje, z których wykluczano chorych z agresywnymi typami BCC (*morpheaform, infiltrative, metatypical*) lub z BCC wysokiego ryzyka; rak kolczystokomórkowy, czerniak;
- niewłaściwa interwencja: leczenie chirurgiczne, radioterapia, leczenie neoadjuwantowe (przed chirurgią lub radioterapią), leczenie skojarzone z chirurgią lub radioterapią; leki celowane; brak informacji o zastosowanym leczeniu (leczenie nieznanne); chemioterapia bez udziału pochodnych platyny;

- niewłaściwa metodyka: badania farmokokinetyczne lub farmakodynamiczne, opis przypadku (N=1), przeglądy badań innych niż opisy przypadków, wytyczne, artykuły poglądowe, badania epidemiologiczne;
- niewłaściwe wyniki: brak danych o okresie obserwacji lub przeżywalności lub czasie trwania odpowiedzi w przeglądzie opisów lub serii przypadków; brak wyników dla grupy aBCC (lub, w której chorzy z aBCC stanowili większość pacjentów).

4.4. Metody identyfikacji badań

4.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi HTA [2] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i EMTREE (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- *Cochrane Library* – *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;
- *Center for Reviews and Dissemination* (CRD);
- Medline (przez PubMed);
- EMBASE (*embase.com*).

Zastosowane strategie wyszukiwania zamieszczono w aneksie (15.1 *Strategie wyszukiwania: wismodegib*); te same kwerendy umożliwiały wyszukanie zarówno badań pierwotnych jak i wtórnych, oceniających wismodegib.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w dniu 05.05.2015 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły indeksowane w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

4.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i EMTREE (*Elsevier's Life Science*

Thesaurus) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - *Medline* przez PubMed;
 - *Cochrane Library* (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE;
- serwisy internetowe:
 - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*);
 - SBU (*Statens Beredning för Medicinsk Utvärdering*);
 - HAS (*Haute Autorité de Santé*);
 - CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
 - INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*);
- rejestry badań klinicznych:
 - <http://www.clinicaltrials.gov>;
 - *Roche Clinical Trial Protocol Registry and Results Database* (www.rocche-trials.com);
- strony towarzystw naukowych zajmujących się daną problematyką zdrowotną:
 - *American Society of Clinical Oncology* (www.asco.org);
 - *European Society of Medical Oncology* (www.esmo.org);
 - *American Academy of Dermatology* (www.aad.org);
 - *European Dermatology Forum* (euroderm.org).

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji do analizy głównej nie zastosowano ograniczeń interwencji alternatywnej, poszukiwanych punktów końcowych, typu badania (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.) ani ograniczeń językowych. Strategia wyszukiwania badań dla komparatora w bazie EMBASE, ze względu na bardzo dużą liczbę trafień, obejmowała ponadto filtry specyficzne dla badań i opisów przypadków oraz badań na ludziach. W pozostałych bazach nie zastosowano wspomnianych ograniczeń. Ponadto wyszukiwanie badań 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 przestarzałych³.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w dniu 05.05.2015 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia

³ Analogiczny limit czasowy zastosowano w aktualnej, opublikowanej pracy *McCusker 1981*, odnalezionej w wyniku wyszukiwania wstępnego

wyszukiwania („present”). Zastosowane strategie wyszukiwania zamieszczono w aneksie, odrębnie dla przeglądu głównego badań dla wismodegibu (15.1 *Strategie wyszukiwania: wismodegib*) oraz odrębnego przeglądu dla komparatora (15.2 *Strategie wyszukiwania: komparator*).

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona dwuetapowo, poprzez (1) wstępną analizę tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji, a następnie (2) selekcję pełnych tekstów publikacji. Selekcja dokonywana była niezależnie przez 2 analityków [redacted] którzy w przypadku niezgodności uzgadniali wspólne stanowisko na drodze konsensusu. Proces selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w aneksie, w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM [4].

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań oceniających wismodegib selekcją w etapie tytułów i streszczeń objęto łącznie 1 432 rekordów, z których 63 doniesienia wytypowano do etapu dalszej analizy na podstawie pełnego tekstu publikacji. Do przeglądu systematycznego badań pierwotnych włączono 3 badania oceniające efekty leczenia wismodegibem w analizowanej populacji, opisane łącznie w 16 doniesieniach. W ramach dodatkowych analiz uwzględniono jeden przegląd systematyczny, 9 opublikowanych badań klinicznych poświęconych ocenie bezpieczeństwa wismodegibu w leczeniu chorób nowotworowych (w tym chorych z rozpoznaniem BCC w przebiegu zespołu *Gorlina-Goltza*), dwie prace opisujące efektywność praktyczną wismodegibu oraz trzy przeglądy poświęcone ocenie bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

W wyniku dodatkowego wyszukiwania badań dla komparatora selekcją w etapie tytułów i streszczeń objęto łącznie 6 356 rekordów, z których 200 doniesień wytypowano do etapu dalszej analizy na podstawie pełnego tekstu publikacji. Ostatecznie kryteria włączenia do przeglądu dla komparatora spełniły 4 publikacje, opisujące 3 badania: 2 dla populacji z laBCC (3 publikacje) i 1 dla populacji z dmBCC (1 publikacja).

4.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych dla ocenianej interwencji (wismodegib) przeszukano rejestr badań klinicznych *ClinicalTrials.gov* oraz *Roche Clinical Trial Protocol Registry and Results Database*. W rejestrach zidentyfikowano 4 badania spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej (Tabela 1).

Tabela 1.
Charakterystyka badań zidentyfikowanych w rejestrach badań klinicznych

Numer badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
NCT02371967	<i>A Prospective Observational Study Of Erivedge® Treatment, Effectiveness, and Safety Outcomes In Patients With</i>	aBCC (laBCC, mBCC – zgodnie z lokalną rejestracją)	Wismodegib, podawany zgodnie z zaleceniami ChPL	Prospektywne, kohortowe badanie obserwacyjne	Rekrutacja (planowana data zakończenia: III 2020 r.)

Numer badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
	<i>Advanced Basal Cell Carcinoma</i>				
NCT00833417	<i>A Phase II, Multicenter, Single-Arm, Two-Cohort Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Vismodegib (GDC-0449) in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma</i>	aBCC (laBCC, mBCC)	Wismodegib 150 mg p.o.	Jednoramienne, wieloośrodkowe, <i>open-label</i> , faza II	Ukończone
NCT01160250	<i>A Single-Arm, Open-Label, Expanded Access Study of Vismodegib (GDC-0449) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma</i>	aBCC (laBCC, mBCC)	Wismodegib 150 mg p.o.	Jednoramienne, wieloośrodkowe, <i>open-label</i> , faza II; leczenie w trybie <i>expanded access</i>	Lek został dopuszczony do obrotu*
NCT01367665	<i>A Single Arm, Open-label, Phase II, Multicentre Study, to Assess the Safety of Vismodegib (GDC-0449) in Patient With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma (BCC)</i>	aBCC (laBCC, mBCC)	Wismodegib 150 mg p.o.	Jednoramienne, wieloośrodkowe, <i>open-label</i>	Badanie w toku, rekrutacja zakończona (planowana data zakończenia: IX 2016 r.)

Data ostatniego wyszukiwania: 05.05.2015 r.

* Lek został dopuszczony do obrotu, w związku z czym podawanie leku w procedurze *expanded access* nie mogło być kontynuowane

W wyniku systematycznego wyszukiwania badań do analizy klinicznej odnaleziono doniesienia przedstawiające trzech badań ujętych w tabeli powyżej. Wyniki badania o akronimie *NCT00833417* zostały opublikowane w pracy autorstwa *Sekulic 2012 (badanie ERIVANCE)*, kolejno próba *NCT01160250* – w pracy *Chang 2014 (US-EAP)* oraz ostatnie cząstkowe wyniki trwającej próby klinicznej *NCT01367665* – w posterze konferencyjnym *Dreno 2014 (STEVIE)*.

Ponadto zidentyfikowano trwające (etap rekrutacji) badanie obserwacyjne *NCT02371967*, prowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa wismodegibu w rzeczywistej praktyce klinicznej. Badanie to nie ma jeszcze wyników; pierwszą analizę wyników zaplanowano na 2020 rok.

4.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

➤ Dane jakościowe:

- kryteria włączenia pacjentów do badania;
- charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
- przyjęta definicja punktu końcowego;
- metoda oceny punktu końcowego;
- okres obserwacji.

➤ Dane ilościowe:

- dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy;
- dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia).

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoczonych formularzy.

4.6. Ocena jakości danych

4.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [2]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

W przypadku badań klinicznych typu *single-arm* lub opisów albo serii przypadków Wytyczne HTA [2] 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.

4.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

4.7. Analiza statystyczna

Ze względu na charakter odnalezionych prac (badania bez grupy kontrolnej) nie było możliwości przeprowadzenia jakichkolwiek obliczeń statystycznych pozwalających na statystyczną ocenę przewagi interwencji ocenianej nad komparatorem. Ze względu na brak grup kontrolnych w badaniach nie było również możliwości przeprowadzenia ilościowego porównania pośredniego. W związku z powyższym wnioski porównawcze w analizie klinicznej mają wyłącznie charakter jakościowy (opisowy).

W przypadku wyników dychotomicznych przedstawiano zawarte w publikacjach (lub obliczano) odsetki chorych, u których wystąpił dany punkt końcowy; jeżeli było to możliwe – z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI). W przypadku wyników ciągłych przedstawiano lub obliczano zmianę względem *baseline*.

5. PRZEGLĄD BADAŃ WTÓRNYCH

Odnaleziono jeden przegląd systematyczny przeprowadzony w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wismodegibu u chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka podstawnkomórkowego: *Erdem 2015* [27].

Kryteria włączenia do przeglądu *Erdem 2015* były szersze od kryteriów selekcji badań do własnej analizy klinicznej⁴. W pracy uwzględniono szeroki zakres dowodów naukowych, wykraczających poza badania przeprowadzone w populacji chorych z rozpoznaniem laBCC i mBCC, opublikowanych do 1 września 2014 roku (Tabela 2). Uwzględniano badania kliniczne wszystkich faz oraz dodatkowe analizy, nie stanowiące badań pierwotnych; zarówno prace opublikowane jak i doniesienia konferencyjne.

Tabela 2.
Charakterystyka prac włączonych do przeglądu badań wtórnych

Opis	<i>Erdem 2015</i>
Źródła	PubMed, ASCO Meeting abstracts, listy referencyjne
Zakres czasowy	Do 1 września 2014 r.
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne opublikowane w języku angielskim • Publikacje zawierające dane wystarczające do estymacji skuteczności i bezpieczeństwa wismodegibu
Badania włączone do przeglądu	<p>Badania w populacji z BCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Badania I fazy (3 badania):</u> <i>Von Hoff 2009</i> [46], <i>LoRusso 2011**</i>, <i>LoRusso 2013</i> [64] • <u>Badania II fazy (4 badania):</u> <i>Grob 2013*</i> (STEVIE)[†], <i>Chang 2014 (US-EAP)</i> [25], <i>Sekulic 2012 (ERIVANCE)</i> [11], <i>Tang 2012</i> [44] • <u>Inne:</u> <i>Lewis 2014*</i> (wtórna, porównawcza analiza przeżycia na podstawie połączonych wyników wybranych chorych z badań I i II fazy) [62], <i>Sekulic 2014*</i> (ocena trwałości odpowiedzi w podgrupie chorych, którzy przerwali leczenie w badaniu ERIVANCE z przyczyn innych niż progresja) [72] <p><u>Badania w populacji chorych z innymi guzami litymi (5 badań):</u> <i>Catenacci 2013*</i>, <i>Cohen 2013*</i>, <i>Belani 2013*</i>, <i>Gajjar 2013*</i>, <i>Jesus-Acosta 2014*</i></p>

*Abstrakt i/lub poster konferencyjny; **Badanie farmakokinetyki wykluczone z niniejszej analizy na podstawie abstraktu; [†]Poster z badania STEVIE nie uwzględniony w analizie własnej ze względu na odnalezienie bardziej aktualnych wyników tego badania w innych, późniejszych pracach

Na podstawie włączonych do przeglądu badań klinicznych, w których wismodegib był stosowany u chorych z laBCC i mBCC, BCC w przebiegu zepołu Gorlina oraz z innymi guzami litymi, autorzy przeglądu *Erdem 2015* konkludują, że wismodegib może być nową strategią leczenia chorych z miejscowo zaawansowanym i przerzutowym BCC. W badaniach wismodegib był lekiem ogółem dobrze tolerowanym, występujące zdarzenia niepożądane były akceptowalne a aktywność leku u chorych z laBCC i mBCC – obiecująca. Ponadto zauważono, że pozytywne wyniki badań dla wismodegibu w populacji chorych na laBCC i mBCC poskutkowały dopuszczeniem leku do obrotu przez FDA oraz pozytywnymi rekomendacjami w aktualnych wytycznych klinicznych - stosowania wismodegibu u pacjentów, u których nie jest właściwe zastosowanie chirurgii ani radioterapii.

⁴ Nie zidentyfikowano żadnego opublikowanego przeglądu ściśle odpowiadającego kryteriom włączenia dla populacji i interwencji, określonym w schemacie PICOS dla przeglądu własnego

6. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY: WISMODEGIB W LECZENIU CHORYCH NA ZAAWANSOWANEGO RAKA PODSTAWNOKOMÓRKOWEGO

6.1. Wyniki wyszukiwania

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie trzy, prospektywne, wielośrodkowe badania kliniczne bez grupy kontrolnej oceniające efektywność kliniczną wismodegibu podawanego doustnie w dawce dziennej wynoszącej 150 mg w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym:

- *ERIVANCE* [11-23];
- *STEVIE* [24];
- *US-EAP* [25, 26].

Próba kliniczna **ERIVANCE** jest badaniem rejestracyjnym, tj. badaniem na podstawie którego produkt leczniczy Erivedge[®] został dopuszczony do obrotu. Jest to również praca o najdłuższym okresie obserwacji/leczenia, dlatego też w opinii analityków wyniki tej pracy powinny stanowić podstawę wnioskowania o skuteczności wismodegibu.

Praca **STEVIE** jest badaniem trwającym, które zostało zaprojektowane w celu oceny bezpieczeństwa leczenia wismodegibem na większej liczbie próbie. Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez sponsora do badania zaplanowano włączenie 1200 pacjentów, obecnie (w ramach prowadzonego wyszukiwania) dostępne są wyniki III częściowej (etapowej) analizy bazującej na danych 499 dotychczas włączonych pacjentów.

Badanie **US-EAP** przeprowadzono celem zweryfikowania otrzymanych w ramach badania rejestracyjnego (*ERIVANCE*) efektów leczenia wismodegibem na większej liczbie populacji pacjentów, próba kliniczna została zakończona decyzją sponsora badania zaraz po wydaniu pozytywnej decyzji dotyczącej wprowadzenia przez FDA do obrotu produktu leczniczego Erivedge[®]. Większość z pacjentów uczestniczących w badaniu kontynuowała terapię wismodegibem poza badaniem klinicznym, po wprowadzeniu leku na rynek amerykański.

Charakterystyka prac została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 3.
Charakterystyka badań ERIVANCE, STEVIE, US-EAP

Badanie	<i>ERIVANCE</i>	<i>STEVIE</i>	<i>US-EAP</i>
Podtyp wg AOTMiT	IV A	IV A	IV A
Ocena w skali Jadad	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liczba ośrodków	Badanie wielośrodkowe (N = 31): Hiszpania, Włochy, Dania, Australia, Niemcy, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone)	Badanie wielośrodkowe (N = 36): Francja, Austria, Włochy, Niemcy, Szwecja, Hiszpania, Bułgaria,	Badanie wielośrodkowe (N = 11): Stany Zjednoczone

Badanie		<i>ERIVANCE</i>	<i>STEVIE</i>	<i>US-EAP</i>
Metodyka	Typ badania	Prospektywne badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej	Prospektywne badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej	Prospektywne badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej
	Randomizacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	Zaślepienie	Badanie otwarte (<i>open-label</i>)	Badanie otwarte (<i>open-label</i>)	Badanie otwarte (<i>open-label</i>)
	Hipoteza	Pierwszorzędownym 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. 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)	Brak	Nie dotyczy
Oceniane w badaniu punkty końcowe		Obiektywna, 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	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 Częściowa, całkowita odpowiedź na leczenie, progresja choroby, stabilizacja choroby, zgon	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
Analiza ITT dla oceny skuteczności		NIE*	NIE*	NIE*

Badanie	ERIVANCE	STEVIE	US-EAP
Utrata pacjentów z badania	3 (2,9%)**	bd	6 (5,0%)**
Źródła finansowania	Genentech INC, Hoffman La-Roche	F. Hoffmann-La Roche Ltd.	Roche, Genentech
Numer NCT	NCT00833417	NCT01367665	NCT01160250
Akronim badania	SHH4476g	MO25616	SHH4811g
Publikacje	Sekulic 2012 [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21]	Basset-Seguin 2015 [24]	Chang 2014 [25, 26]
Komentarz	W niniejszej analizie przedstawiono wyniki dla <i>primary analysis</i> oraz wyniki finalne (po 30 miesiącach od <i>primary analysis</i>). Wyniki analiz cząstkowych tj. po 6,12 oraz 18, 24 m-cach od <i>primary analysis</i> przedstawiono w aneksie.	W niniejszej analizie przedstawiono wyniki otrzymane w ramach III analizy cząstkowej dla populacji 500 pacjentów.	brak

*) wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz mieli co najmniej jedną ocenę efektów leczenia po rozpoczęciu badania (*post-baseline*); **) uznano iż zaprezentowane wartości są niemiernodajne, gdyż utrata badania odnosi się do grupy pacjentów dla których brak jest jakiegokolwiek wyniku dlatego też w tabeli przedstawiono jedynie liczby (odsetki) chorych, których utracono z okresu obserwacji.

6.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Populację włączoną do prac stanowili dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnkomórkowym, niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii oraz pacjenci z rakiem podstawnkomórkowym z przerzutami do narządów odległych.

Kryteria kwalifikacji chorych z laBCC obejmowały chorych z histologicznie potwierdzoną miejscowo zaawansowaną postacią BCC, z co najmniej jedną zmianą o średnicy ≥ 10 mm, która została uznana jako nieresekcyjna lub leczenie chirurgiczne było p/wskazane/niezalecane⁵. Guzy nieresekcyjne zostały zdefiniowane jako zmiany nawrotowe uprzednio przynajmniej dwukrotnie leczone operacyjnie w przypadku, gdy całkowita resekcja (wyleczenie) jest mało prawdopodobna lub w przypadku, gdy kolejne leczenie chirurgiczne związane jest z ryzykiem chorobowości/znaczących deformacji. Dodatkowo wśród tych pacjentów konieczne było zastosowanie co najmniej jednego cyklu radioterapii (o ile radioterapia nie była przeciwwskazana), po którym doszło do udokumentowanej progresji choroby.

W przypadku pacjentów z dmBCC kryteria włączenia odnosiły się do potwierdzenia jednej mierzalnej zmiany zgodnie z kryteriami RECIST. W badaniach STEVIE oraz US-EAP wszyscy chorzy charakteryzowali się obecnością przerzutów odległych, podczas gdy w badaniu ERIVANCE chorzy z rakiem podstawnkomórkowym z przerzutami do narządów odległych stanowili 88% (29/33) pacjentów z mBCC [62].

⁵ Zgodnie z kryteriami badania oceny nieresekcyjności dokonywał lekarz specjalista (dermatolog lub chirurg plastyczny)

Dla wszystkich pacjentów, niezależnie od stadium zaawansowania, warunkiem uczestnictwa w badaniu był dobry stan ogólny chorego (ECOG: 0-2). Pacjenci z zespołem *Gorlina-Goltza* mogli zostać włączeni do badania pod warunkiem spełnienia pozostałych kryteriów kwalifikacji.

Kryteria wykluczenia obejmowały ciążę, okres laktacji, nieprawidłową wydolność organów wewnętrznych, stosowanie innego leczenia przeciwnowotworowego w okresie ostatnich 21 dni przed włączeniem do badania, stwierdzone w wywiadzie choroby o przebiegu niekontrolowanym oraz inne schorzenia mogące mieć wpływ na efekty leczenia bądź też stanowiące przeciwwskazanie do leczenia wismodegibem.

Kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania przedstawiono poniżej.

Tabela 4.
Kryteria selekcji pacjentów do badań *ERIVANCE*, *STEVIE*, *US-EAP*

Kryterium	<i>ERIVANCE</i>	<i>STEVIE</i>	<i>US-EAP</i>
Kryteria włączenia			
Wiek ≥ 18 lat	+	+	+
Histologicznie potwierdzony laBCC lub mBCC	+	+	+
ECOG ≤ 2	+	+	+
W populacji pacjentów mBCC choroba mierzalna zgodnie z kryteriami RECIST 1.0	+	+ (wg kryterium RECIST 1.1, przerzuty odległe)	+ (przerzuty do kości określane, 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/niezalecane ⁶ , 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 <i>Gorlina-Goltza</i> spełniający kryteria włączenia	+	+	+
Pisemna zgoda na udział w badaniu	+	+	+
Kryteria wykluczenia			
Powierzchniowa, wielogniskowa postać BCC która może zostać uznana za nieresekcyjną ze względu na rozległość zmiany [12]	+	-	-
Poważna dysfunkcja narządów wewnętrznych	+	+	+
Ciąża, laktacja	+	+	+

⁶ Zgodnie z kryteriami badania oceny nieresekcyjności dokonuje lekarz specjalista (dermatolog lub chirurg plastyczny)

Kryterium	ERIVANCE	STEVIE	US-EAP
Leczenie przeciwnowotworowe w okresie ostatnich 21 dni przed włączeniem do badania	+ (28 dni)	+	+
Choroby o charakterze niekontrolowanym	+	+ (np. infekcje wymagające podania antybiotyku)	+
Inne choroby mogące wpłynąć na efekty leczenia bądź też stanowiące p/wskazanie do leczenia wismodegibem	+	+	+
Oczekiwana długość życia <12 tygodni	+	+	+

Większość chorych biorących udział w badaniu stanowili mężczyźni. Mediana wieku w momencie włączenia do badań wynosiła 62 lata (zakres: 18-100). Około 20% pacjentów włączonych do dwóch prac (*ERIVANCE*, *US-EAP*) stanowili chorzy z zespołem *Gorlina-Goltza*. Analizując przyczyny nieresekcyjności zmiany nowotworowej można stwierdzić, u 60% chorych w momencie włączenia do badania istniały przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego.

W populacji pacjentów z miejscowo zaawansowaną postacią BCC zmiany nowotworowe najczęściej umiejscowione były w obrębie twarzy i głowy (badanie *US-EAP*). W populacji pacjentów z dmBCC przerzuty były umiejscowione głównie w obrębie płuc (około 60% chorych) i węzłów chłonnych (około 25%).

Zdecydowana większość wszystkich chorych uczestniczących w badaniu poddana została wcześniejszemu leczeniu chirurgicznemu. Połowa chorych z rozsiałym BCC w ramach wcześniejszego leczenia poddana została radioterapii, około jedna trzecia pacjentów z mBCC otrzymywała wcześniejsze leczenie systemowe (m.in. chemioterapię).

Tabela 5.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań *ERIVANCE*, *STEVIE*, *US-EAP*

Parametr	<i>ERIVANCE</i> ¹		<i>STEVIE</i>		<i>US – EAP</i> ¹	
	<i>laBCC</i>	<i>dmBCC</i>	<i>laBCC</i>	<i>dmBCC</i>	<i>laBCC</i>	<i>dmBCC</i>
N	63	33	468	31	62	57
Płeć, M/K (%)	56/44	73/27	59/41	61/39	69,4/30,6	78,9/21,1
Wiek [lata], mediana (zakres)	62 (21-101)	62 (38-92)	72,0 (58-73)	63,0 (58-73)	61 (26-92)	63 (24-100)
ECOG, n (%)						
0	48 (76,2)	13 (39,4)	296 (63)	13 (42)	39 (62,9)	30 (52,6)
1	15 (21,1)	19 (57,6)	117 (25)	11 (36)	19 (30,6)	22 (38,6)
2	5 (7,0) [13]	1 (3,0) [13]	55 (12)	7 (23)	4,0 (6,5)	5 (8,8)
Chorzy z BCNS, n (%)	19 (19,7) [13]		96/454 (21)	2/31 (6)	12 (19,4)	7 (12,3)

Parametr	ERIVANCE ¹		STEVIE		US – EAP ¹	
	laBCC	dmBCC	laBCC	dmBCC	laBCC	dmBCC
Czas trwania choroby [lata]; średnia (SD)	-	-	7,89 (2,29– 17,77)	9,87 (5,20 –16,07)	12,1 (15)	4,9 (7,7)
Choroba mierzalna, n (%)	-	-	455 (97)	29 (94)	56 (90,3)	48 (84,2)
Guz nieoperacyjny, n (%)	24 (38,1)	-	204 (44)	-	27 (43,5)	-
P/wskazania do leczenia chirurgicznego, n (%)	39 (61,9)	-	264 (56)	-	35 (56,5)	-
Umieszczenie aBCC, n (%)	-	22 (66,7)	0 (0,0)	20 (64)	-	30 (52,6)
Płuca	-	-	-	-	40 (64,5)	5 (8,8)
Twarz	-	-	365 (78)	4 (13)	24 (38,7)	6 (10,5)
Głowa	-	-	54 (12)	4 (13)	14 (22,6)	12 (21,1)
Szyja	-	-	106 (23)	4 (13)	11 (17,7)	6 (10,5)
Tułów	-	-	82 (18)	4 (13)	7 (11,3)	3 (5,3)
Ramię	-	-	-	-	4 (6,5)	-
Noga	-	-	7 (2)	6 (19)	12 (19,4)	16 (28,1)
Inne	-	7 (21,2)	0 (0,0)	8 (26)	-	16 (28,1)
Węzeł chłonny	-	1 (3,1)	0 (0,0)	11 (35)	-	16 (28,1)
Kości	-	2 (6,2)	0 (0,0)	4 (13)	-	4 (7,0)
Wątroba	-	-	-	-	-	-
Wcześniejsze leczenie chirurgiczne, n (%)	56 (88,8) [13]	32 (97,0) [13]	-	-	57 (91,9)	54 (94,7)
Wcześniejsza radioterapia, n (%)	17 (27,0) [13]	19 (57,6) [13]	113 (24)	21 (68)	20 (32,3)	35 (61,4)
Wcześniejsze leczenie systemowe, n (%)	87(11,1) [13]	10 (30,3) [13]	-	-	11 (17,7)	20 (35,1)
Liczba miejsc zajętych nowotworem, n (%)	-	-	-	-	56 (90,3)	49 (86)
≤ 3	5 (7,9) [13]	11 (33,3) [13]	-	-	6 (9,7)	8 (14,0)
>3	-	-	-	-	-	-

1) charakterystyka uwzględnia cechy populacji ocenianej pod kątem efektywności klinicznej (*evaluable population*)

W pracy *Dreno 2014* [20] przedstawiono wyniki oceny stopnia zaawansowania/rozległości zmiany nowotworowej 63 pacjentów z miejscowo zaawansowaną postacią BCC włączonych do badania *ERIVANCE*. Fotografie pacjentów przedstawiono lekarzom uczestniczącym w ocenie wizualnego zaawansowania choroby pod kątem nieodwracalnych konsekwencji jakie miałyby zastosowanie leczenia standardowego (leczenie chirurgiczne, radioterapia). Dodatkowo lekarze oceniający mieli nieograniczony dostęp do kart pacjentów przedstawiających ich historię choroby oraz kryteria jakie wzięto pod uwagę włączając pacjenta do badania. Klasyfikacji stopnia ciężkości/zaawansowania/rozległości dokonywano w oparciu o dwie komponenty: prognozowany

efekt kosmetyczny leczenia (prawdopodobne oszpecenie, konieczność dalszych procedur (rekonstrukcje) mających na celu poprawę funkcjonowania/przywrócenie funkcji), oraz funkcjonowania (dotyczące funkcjonowania). Stopień nasilenia choroby oceniano w skali od jeden do pięć, gdzie wartość pięć określa stopień najcięższy.

Poniżej tabelarycznie przedstawiono sposób definiowania poszczególnych komponentów branych pod uwagę w ocenie stopnia ciężkości choroby⁷.

Tabela 6.
Ocena stopnia ciężkości choroby (badanie ERIVANCE)

Wynik		5	4	3	2	1
Wyjściowy stopień ciężkości choroby	Kosmetyka	Oszpecenie, bez braku możliwości rekonstrukcji/zastosowania protezy	Oszpecenie przy konieczności rekonstrukcji/zastosowania protezy	Niewielkie oszpecenie, bez konieczności zastosowania rekonstrukcji	Blizny, bez oszpecenia	Ograniczona, brak blizn
	Funkcjonowanie	Istotne upośledzenie	Widoczne upośledzenie	Nieznaczne upośledzenie	Brak wpływu	Brak wpływu
Korzyść kliniczna	Korzyść kliniczna	Istotna korzyść kliniczna	Niewielka korzyść kliniczna	Brak korzyści klinicznej	Jakakolwiek gorsza korzyść kliniczna	Istotna niekorzyść kliniczna

Indeks ciężkości: 5 – bardzo ciężkie, 4 – umiarkowanie ciężkie, 3 – ciężkie, 2 – umiarkowane, 1 – łagodne

Tabela 7.
Wyniki oceny stopnia ciężkości choroby - wyjściowy stopień ciężkości (potencjalnego oszpecenia w przypadku zastosowania standardowej terapii)

Wynik	1	2	3	4	5	Brak danych
n (%)	10 (15,9)	2 (3,2)	4 (6,3)	8 (12,7)	37 (58,7)	2 (3,2)

Większość ocenianych pacjentów 45/63 (71,4%) uzyskała najwyższe wskaźniki punktowe obrazujące wysoki stopień ciężkości choroby (4-5). Oznacza to, iż podjęcie leczenia dostępnymi metodami terapeutycznymi (leczenie chirurgiczne, radioterapia) doprowadziłoby do istotnych deformacji/oszpecenia chorego (a tym samym konieczności zastosowania operacji rekonstruujących struktury twarzy/konieczności wstawienia protez twarzowych etc.) jak również do utraty funkcji. U pozostałych 25,4% chorych wyjściowy stopień ciężkości choroby określono punktowo w przedziale od 1-3, co oznacza, iż pacjenci ci w przypadku leczenia standardowego zostaliby oszpeceni w mniejszym stopniu, głównie przez obecność rozległych blizn.

⁷ Następnie, porównując zdjęcia przed i po terapii, określano korzyść kliniczną po zastosowaniu leczenia wismodegibem – wyniki opisano w rozdziale *Skuteczność*

6.3. Charakterystyka interwencji

We wszystkich trzech badaniach (*ERIVANCE*, *STEVIE* oraz *US-EAP*) pacjenci, niezależnie od stadium zaawansowania choroby, przyjmowali doustnie wismodegib w dawce dziennej wynoszącej 150 mg. Długość cyklu w badaniach wynosiła 28 dni. Zgodnie z protokołem badań leczenie wismodegibem kontynuowano do momentu zaistnienia jednego z trzech stanów: progresja choroby, nieakceptowana toksyczność towarzysząca leczeniu bądź decyzja pacjenta o wycofaniu z badania/leczenia. Protokoły nie zezwalały na redukcję dawki wismodegibu, dozwolone było natomiast czasowe zaprzestanie leczenia. W próbie klinicznej *ERIVANCE* maksymalny czas zaprzestania leczenia został określony na poziomie 4 tygodni, podczas gdy w pracach *STEVIE* i *US-EAP* był on dwukrotnie dłuższy i wynosił 8 tygodni.

W próbie klinicznej *ERIVANCE* pierwszą analizę wyników (*primary analysis*) przeprowadzono po około 9 miesiącach przyjmowania leczenia przez ostatniego włączonego do badania pacjenta. Kolejną analizę wyników przedstawiono po 6, 12 oraz 18 i 24 oraz 30 miesiącach od momentu przeprowadzenia pierwszej analizy wyników. Wyniki analiz cząstkowych (tj. wyniki po 6, 12 oraz 18 i 24 miesiącach okresu obserwacji od przeprowadzenia pierwszej analizy) nie odbiegają znacząco od wyników najbardziej aktualnych tj. wyników po 30 miesiącach od przeprowadzenia analizy głównej (*primary analysis*), z tego względu w niniejszym rozdziale przedstawiono jedynie wyniki analizy przeprowadzonej w ramach pierwszej analizy oraz po 30 miesiącach od jej przeprowadzenia (wyniki analiz cząstkowych przedstawiono w aneksie rozdz.15.4). Po okresie obserwacji wynoszącym 30 miesięcy 14 pacjentów (16,9%) kontynuowało leczenie, podczas gdy 63 (60,6%) chorych nadal pozostawało w obserwacji w celu oszacowania przeżycia (dla całej populacji).

W pracy *STEVIE* mediana czasu trwania leczenia do momentu III analizy cząstkowej (ang. *interim analysis*) wynosiła 8,6 miesiąca (laBCC: 8,5 vs dmBCC 12,1 miesięcy). W momencie przeprowadzenia oceny efektów leczenia 99 (20%) pacjentów nadal otrzymywało leczenie wismodegibem, podczas gdy u 400 leczenie zostało już zakończone, głównie z powodu wystąpienia AE (n = 180), progresji choroby (n = 70) lub na prośbę pacjenta (n=52).

W badaniu *US-EAP* mediana czasu trwania leczenia wynosiła 5,5 miesiąca (zakres: 0,4-19,6), podczas gdy mediana okresu obserwacji wynosiła 6,5 miesiąca (zakres: 1,4-20,6). Badanie zostało zakończone decyzją sponsora po uzyskaniu decyzji o dopuszczeniu produktu leczniczego *Erivedge*[®] do obrotu w USA.

Tabela 8.
Charakterystyka interwencji w badaniach *ERIVANCE*, *STEVIE*, *US-EAP*

Parametr	<i>ERIVANCE</i>	<i>STEVIE</i>	<i>US - EAP</i>
Dawka	150 mg	150 mg	150 mg
Sposób podania	doustnie	doustnie	doustnie
Długość cyklu	28 dni	28 dni	28 dni
Czas trwania leczenia	Do progresji choroby, nieakceptowanej toksyczności, prośby pacjenta o wycofanie z badania lub zakończenia eksperymentu	Do progresji choroby (oceny dokonał badacz), nieakceptowanej toksyczności, prośby pacjenta o wycofanie z badania, zgonu	Do progresji choroby, (oceny dokonał badacz), nieakceptowanej toksyczności, prośby pacjenta wycofanie z badania lub zakończenia eksperymentu
Mediana czasu leczenia, miesiące (zakres)	Pierwsza ocena efektów leczenia laBCC: 9,7 (1,1-18,7) dmBCC: 10,0 (0,7-16,4) Wyniki końcowe: bd	8,6 laBCC: 8,5 dmBCC: 12,1	laBCC: 5,7 (1,0; 19,6) dmBCC: 5,4 (0,4; 19,3)
Mediana czasu obserwacji, miesiące (zakres)	30 ¹	laBCC: 12,7 dmBCC: 12,9	6,5 (1,4-20,6)

1) 30 miesięcy od momentu przeprowadzenia pierwszej oceny efektów leczenia

6.4. Skuteczność

6.4.1. Charakterystyka punktów końcowych

W próbie klinicznej *ERIVANCE* pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu była obiektywna odpowiedź na leczenie oceniana przez niezależny panel lekarzy (IPR). Drugorzędowymi punktami końcowymi w badaniu *ERIVANCE* były: odpowiedź na leczenie oceniana przez badaczy (INV), czas trwania odpowiedzi na leczenie, czas wolny od progresji choroby, przeżycie całkowite, częstość występowania zdarzeń niepożądanych. Pierwszą analizę wyników (ang. *primary analysis*) zaplanowano po 9 miesiącach od momentu podania ostatniemu włączonemu pacjentowi pierwszej dawki wismodegibu. Pierwszorzędownym 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% w populacji z dmBCC. Oceny efektów leczenia w badaniu *ERIVANCE* dokonywano co 4 tygodnie. W przypadku pacjentów z chorobą mierzalną, radiograficzną ocenę odpowiedzi guza na leczenie przeprowadzono wyjściowo oraz co 8 tygodni. Populację włączoną do analizy skuteczności (*evaluable analysis*) stanowili pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę wismodegibu oraz u których niezależny patolog potwierdził BCC w ramach badania histopatologicznego.

W momencie projektowania badania *ERIVANCE* brak było oficjalnie przyjętej definicji odpowiedzi na leczenie dla pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnkomórkowym, odpowiedź na leczenie (ang. *response*) definiowano jako co najmniej 30% redukcję wielkości zmiany (wizualnej i radiograficznej) lub całkowity zanik towarzyszącego owrzodzenia (jeśli obecne wyjściowo). Odpowiedź musiała zostać potwierdzona po czterech tygodniach od pierwszego udokumentowania

jej wystąpienia. Szczegółowo definicje odpowiedzi na leczenie przedstawiono w Aneksie (rozdział 15.5).

W pracy *STEVIE* oceny efektów leczenia wismodegibem dokonano w oparciu o dane dla wszystkich pacjentów z BCC, z potwierdzoną w oparciu o kryteria RECIST chorobą mierzalną (w momencie włączenia do badania) oraz którzy mieli co najmniej jedną ocenę efektów leczenia wismodegibem po włączeniu do badania. Oceny odpowiedzi guza na leczenie dokonano w oparciu o kryteria RECIST wersja 1.1.

W próbie klinicznej *US-EAP* populację włączoną do oceny skuteczności stanowili chorzy, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz posiadali wyniki dla co najmniej jednego okresu *post-baseline* (lub którzy zmarli w okresie pierwszych 30 dni od podania pierwszej dawki wismodegibu). Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu była obiektywna odpowiedź na leczenie. Pozostałe punkty końcowe to: całkowita odpowiedź na leczenie, częściowa odpowiedź na leczenie, progresja oraz stabilizacja choroby jak również czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie.

W badaniu *US-EAP* oceny efektów leczenia dokonywano co 4-8 tygodni. Wśród pacjentów z mierzalnymi zmianami potwierdzonymi radiologicznie, badania diagnostyczne (CT oraz MRI) wykonywano co 8-16 tygodni. Pacjenci z chorobą niemierzalną oceniani byli przez prowadzących badanie pod kątem progresji choroby. Obiektywną odpowiedź na leczenie definiowano jako sumę całkowitej oraz częściowej odpowiedzi na leczenie, potwierdzoną przez badaczy podczas dwóch następujących po sobie wizyt (co 4 tygodnie). Pojawienie się nowych zmian BCC traktowano w badaniu jako progresję choroby.

W badaniach włączonych do przeglądu autorzy dokonali oceny efektów leczenia wismodegibem w podziale na włączone populacje, dlatego też wyniki zaprezentowano osobno dla populacji pacjentów z laBCC oraz z dmBCC.

Wyniki badania *ERIVANCE* przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zaczerpnięte z publikacji *Sekulic 2012* [11] (*primary analysis*) oraz *Sekulic 2014* [21] (30 miesięcy później), o ile nie wskazano inaczej. Wyniki badania *US-EAP* [25] przedstawione w niniejszym rozdziale pochodzą z publikacji pełnotekstowej, o ile nie oznaczono inaczej.

Sposób przedstawienia wyników prezentuje tabela poniżej.

Tabela 9.
Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach ERIVANCE, STEVIE, US-EAP

Parametr	ERIVANCE	STEVIE	US - EAP
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) [suma CR i PR]	% (95% CI)	% (95% CI)	% (95% CI)
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	n (%)	n (%)	n (%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	n (%)	n (%)	n (%)
Stabilizacja choroby (SD)	n (%)	n (%)	n (%)
Progresja choroby (PD)	n (%)	n (%)	n (%)
Czas do wystąpienia ORR	Nie oceniano	Mediana (95% CI)	Nie oceniano
Czas trwania ORR (DOR)	Mediana (95% CI)	Mediana (95% CI)	Nie oceniano
Przeżycie całkowite (OS)	Mediana (95% CI)	-	Nie oceniano
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	Mediana (95% CI)	Mediana (95% CI)	Nie oceniano

6.4.2. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)

Autorzy wszystkich badań dokonali oceny obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) oddzielnie dla populacji pacjentów z IaBCC oraz dmBCC.

W badaniu rejestracyjnym ERIVANCE oceny odpowiedzi dokonywał zarówno niezależny komitet oceniający (ang. *independent panel review, IPR*) jak również sami badacze (ang. *investigators, INV*). W pracy STEVIE oraz US-EAP oceny efektów leczenia dokonywali sami badacze uczestniczący w eksperymencie.

Definicje obiektywnej odpowiedzi na leczenie przedstawiono w aneksie.

Tabela 10.
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) – badania ERIVANCE, STEVIE, US-EAP

Badanie	Czas trwania leczenia [mediana]	Sposób oceny	N	% (95% CI)	DOR mediana (95% CI)
laBCC					
ERIVANCE	9,7 (1,1-18,7) miesięcy	IPR	63	43 (30; 56)*	7,6 (1,0; 12,9)
		INV		60 (47; 72)*	7,6 (1,4; 16,6)
	Okres obserwacji 30 miesięcy ^a	INV		60,3 (47,2; 71,7)	N = 38 26, 2 (9,0; 37,6)
STEVIE	8,5 miesiąca	INV	453	66,7 (62,1; 71,0)**	22,7 (16,8; 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)
dmBCC					
ERIVANCE	10,0 (0,7-16,4) miesięcy	IPR	33	30 (16; 48)*	7,6 (2,1; 11,1)
		INV		45 (28; 62)*	12,9 (1,9; 12,9)
	okres obserwacji 30 miesięcy ^a	INV		48,5 (30,8; 66,2)	14,8 (5,5; 17,0)
STEVIE	12,1 miesięcy	INV	29	37,9 (20,7; 57,7)**	10,0 (5,7; NE)
US-EAP	5,4 (0,4-19,3) miesięcy	INV	39	30,8 (17,0; 47,6)***	-

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

W badaniu głównym *ERIVANCE* dla populacji pacjentów z laBCC w ocenie obiektywnej odpowiedzi na leczenie przeprowadzonej przez niezależny komitet oceniający (pierwszorzędowy punkt końcowy) w okresie 9,8 miesięcy leczenia 43% (95% CI: 30; 56) chorych uzyskało obiektywną odpowiedź na leczenie. Uzyskana obiektywna odpowiedź na leczenie jest istotnie wyższa ($p < 0,001$) niż zakładana w ramach hipotezy zerowej (20% chorych), co potwierdza skuteczność leczenia. W ocenie badaczy biorących udział w badaniu obiektywna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 60% chorych. Wyniki badania *ERIVANCE* wskazują, iż efekt leczenia wismodegibem utrzymuje się w dłuższym okresie leczenia/obserwacji. Końcowe wyniki badania *ERIVANCE* (okres obserwacji – 30 miesięcy) wskazują, iż odsetek ten nie uległ zmianie i nadal wynosi 60,3% a czas trwania odpowiedzi na leczenie wynosi 26,2 miesiąca (95% CI: 9,0; 37,6).

Autorzy badania *STEVIE* podali, że w okresie leczenia wynoszącym 8,5 miesiąca 66,7% (95%CI: 62,1; 71,0) chorych z laBCC uzyskało obiektywną odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie wynosił 22,7 miesiąca (95% CI: 16,8; NE). Czas do uzyskania ORR wynosił 2,6 miesiąca (95% CI: 2,0; 2,8).

W pracy *US-EAP* w okresie leczenia wynoszącym niecałe sześć miesięcy wystąpienie obiektywnej odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów z laBCC raportowano u 46,4% leczonych wismodegibem. Mediana czasu do wystąpienia ORR w tym badaniu wynosiła 2,6 miesiąca (95% CI: 1,0; 11,0).

W próbie klinicznej *ERIVANCE* odsetek pacjentów z dmBCC, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie niezależnego panelu ekspertów wynosi 30% (95% CI: 16; 48), co oznacza, iż uzyskana odpowiedź jest istotnie wyższa niż ta zakładana w ramach hipotezy badania (przekroczono próg 10% chorych, u których wystąpił ORR; $p = 0,001$). W ocenie samych badaczy odsetek ten wynosił 45% (95% CI: 28; 62). W okresie 30 miesięcy po przeprowadzeniu pierwszej analizy wyników odsetek ten był zbliżony i wynosił 48,5% (95% CI: 30,8; 66,2) wskazując, iż efekt leczenia wismodegibem utrzymuje się w czasie. Mediana czasu trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie wynosi 14,8 miesiąca (95% CI: 5,5; 17,0).

W badaniu *STEVIE* w populacji pacjentów z dmBCC obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskano u 37,9% (95%CI: 20,7 – 57,7) chorych, czas trwania ORR wynosił 10,0 (95%CI: 5,7 - NE) miesiąca. Czas do uzyskania ORR wynosił 2,8 miesiąca (95% CI: 1,8; 3,7).

W pracy *US-EAP* w okresie leczenia wynoszącym niespełna pół roku odsetek pacjentów z dmBCC, u których obserwowano obiektywną odpowiedź na leczenie wynosi 30,8% (95%CI: 17,0; 47,6).

Dodatkowo autorzy pracy *US-EAP* przeprowadzili również analizę wpływu czynników demograficzno-klinicznych na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR). Wyniki przedstawia tabela poniżej.

Spośród czterech wybranych przez autorów pracy czynników mogących mieć wpływ na uzyskanie ORR autorzy wskazali, iż jedynie wcześniejsze leczenie systemowe wiąże się z istotnie mniejszym prawdopodobieństwem uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w podgrupie pacjentów z laBCC.

W grupie chorych z rozsiałym BCC z przerzutami do narządów odległych nie wykazano, aby którakolwiek z cech populacji badanej przez autorów pracy miała wpływ na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

Tabela 11.
Analiza jednoczynnikowa wpływu poszczególnych cech na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) dla populacji laBCC oraz dmBCC – badanie ERIVANCE

Badanie	Badany czynnik		Populacja	Wyniki		Wartość p
US-EAP	Wiek	<65/≥65 lat	laBCC	N = 32 ORR: 15 (47) Time to ORR: 5,3 m-ca	N = 24 11 (46) Time to ORR: 7,7 m-cy	1,000
			dmBCC	N = 21 6 (29)	N = 18 6 (33)	1,00
	Wcześniejsza radioterapia	TAK/NIE	laBCC	N = 15 8 (53) Time to ORR: 6,9 m-ca	N = 41 18 (44) Time to ORR: 5,4 m-ce	0,561

			dmBCC	N = 23 5 (22)	N = 16 7 (44)	0,174
	Wcześniejsze leczenie systemowe	TAK/NIE	laBCC	N = 9 0 (0,0) Time to ORR: 5,7 m-ca	N = 47 26 (55) Time to ORR: 6,4 m-ce	0,002
			dmBCC	N = 13 3 (23)	N = 26 9 (35)	0,714
	Liczba miejsc zajętych nowotworem	1/>1 miejsce	laBCC	N = 30 16 (53) Time to ORR: 7,0 m-ca	N = 26 10 (38) Time to ORR: 5,0 m-ce	0,295
			dmBCC	N = 16 5 (31)	N = 23 7 (30)	1,000

W pracy *Dreno 2014* [20] przedstawiono wyniki oceny korzyści klinicznej będącej efektem leczenia wismodegibem u 63 pacjentów z laBCC uczestniczących w badaniu *ERIVANCE*. Szczegółowy opis oceny przedstawiono w rozdziale 6.2. Analizując korzyść kliniczną będącą efektem leczenia wismodegibem oceniający uznali, że istotną/jakąkolwiek korzyść z zastosowanego leczenia odniosło 48/63 (76,2%) pacjentów (korzyść określono punktowo w przedziale 4-5, gdzie 5 oznacza znaczącą korzyść kliniczną). Pacjenci będący wyjściowo w najcięższym stanie odnieśli największą korzyść kliniczną. 21 z 37 pacjentów zakwalifikowanych, jako najcięższej choroby (5 punktów) w opinii oceniających odniosło największą korzyść kliniczną.

Zależność pomiędzy oceną wyjściową stopnia ciężkości choroby a wystąpieniem korzyści klinicznej przedstawiają tabele poniżej.

Tabela 12.
Wyniki - wyjściowy stopień ciężkości (potencjalnego oszpeceenia)/korzyść kliniczna – badanie ERIVANCE

Wynik	Wyjściowy stopień ciężkości choroby n (%)	Korzyść kliniczna n (%)
1	10 (15,9)	7 (11,1)
2	2 (3,2)	4 (6,4)
3	4 (6,3)	2 (3,2)
4	8 (12,7)	7 (11,1)
5	37 (58,7)	41 (65,1)
Brak danych	2 (3,2)	2 (3,2)

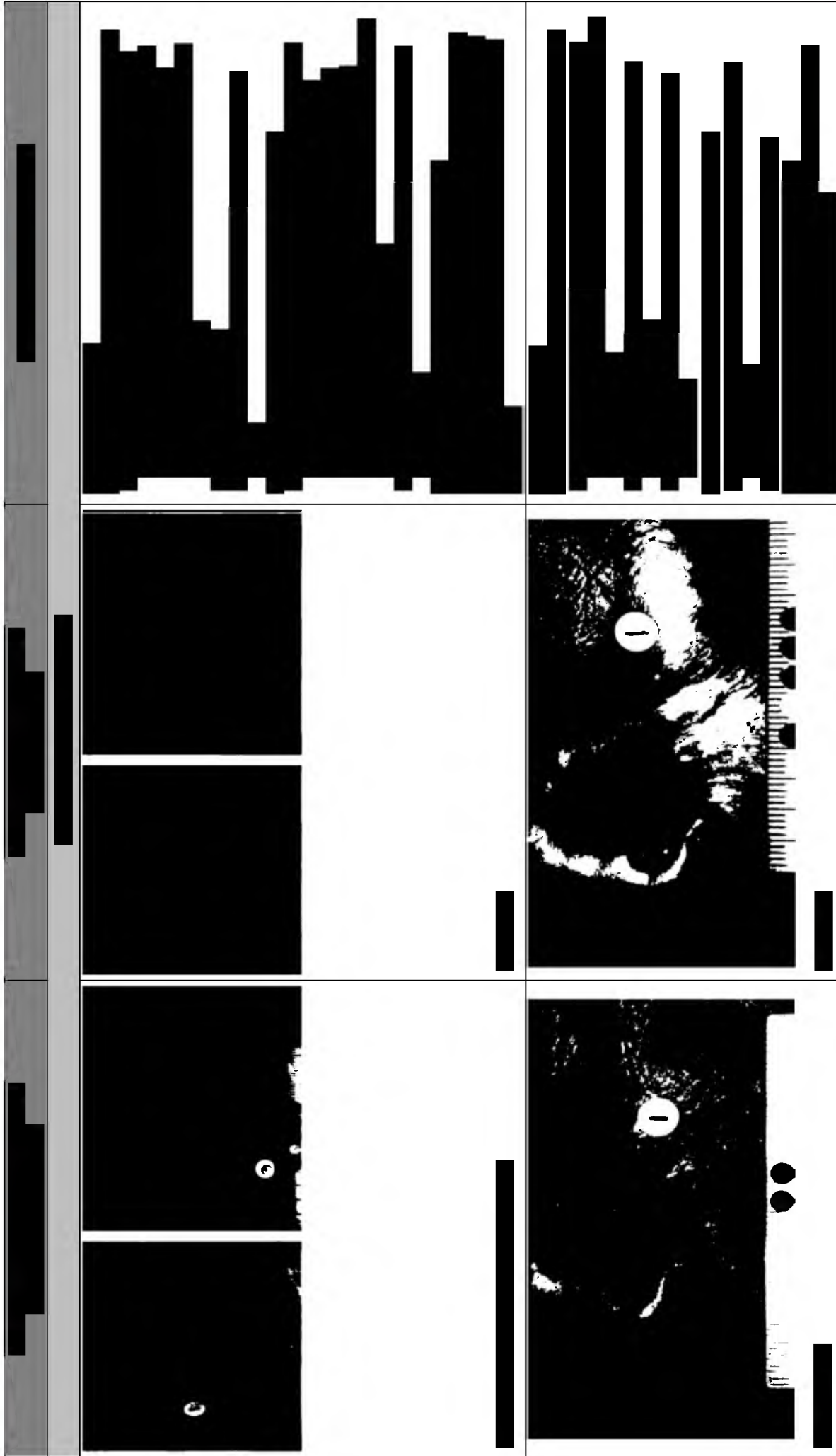
Tabela 13.
Zależność - wyjściowy stopień ciężkości (oszacowania) a korzyść kliniczna z leczenia wismodegibem
– badanie ERIVANCE (liczba pacjentów)

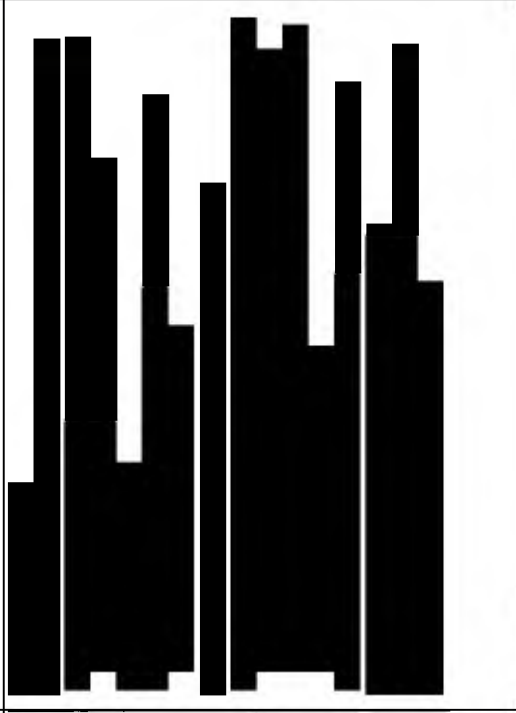
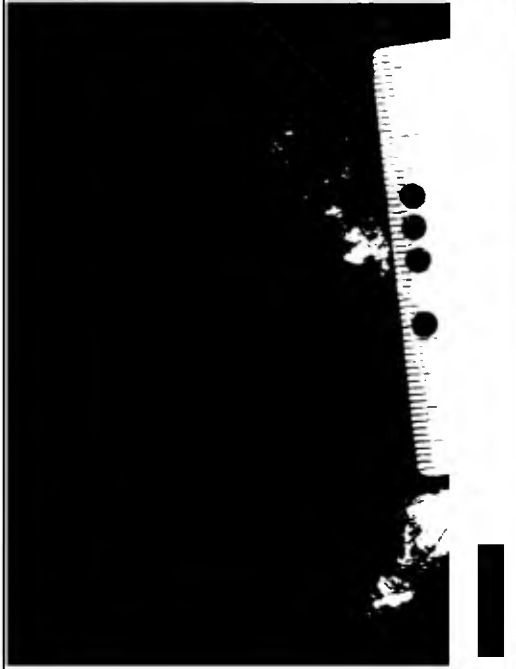
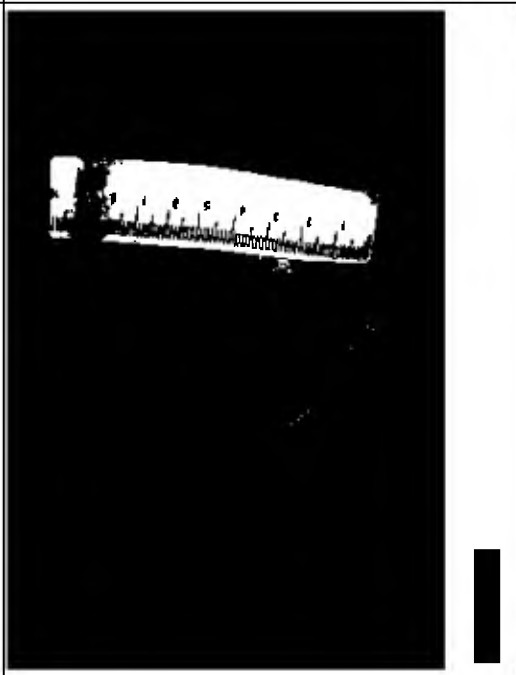
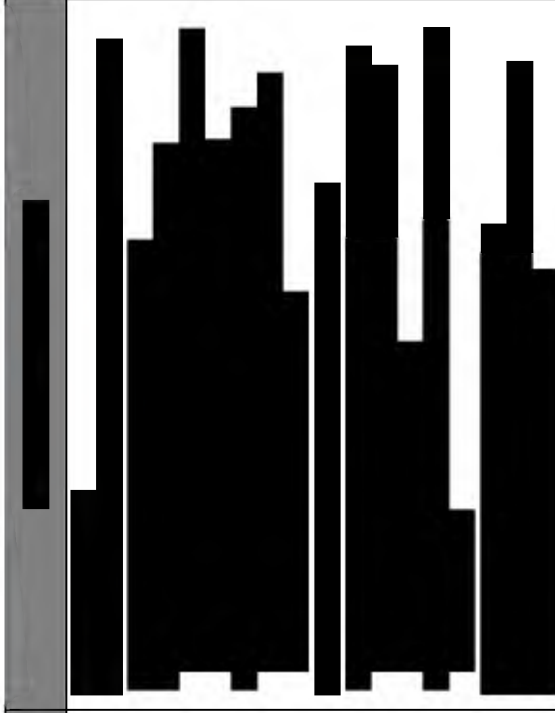
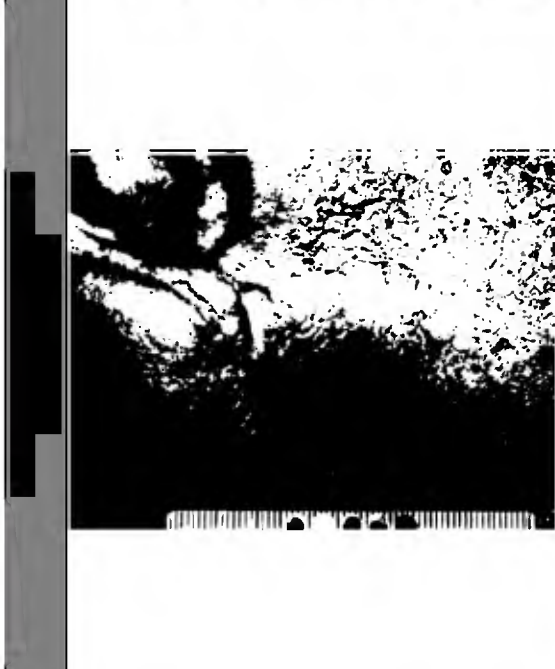
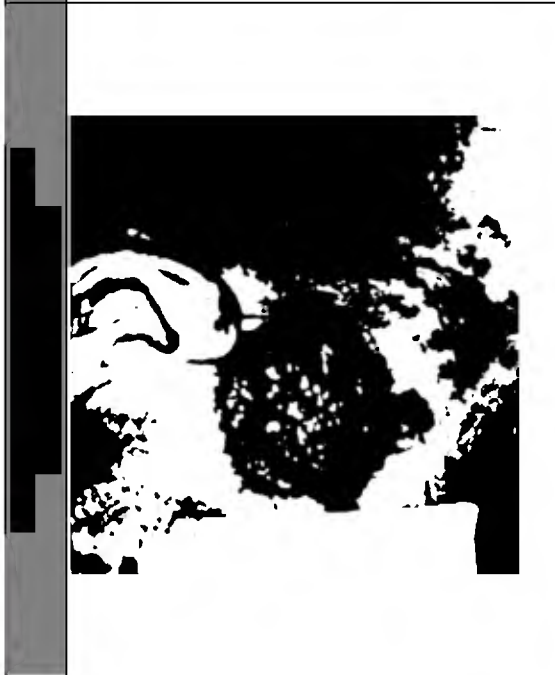
Stopień ciężkości choroby n	Korzyść kliniczna n				
	1	2	3	4	5
1	0	0	0	2	8
2	0	1	0	0	1
3	0	0	0	0	4
4	0	0	0	1	7
5	7	3	2	4	21

Duży stopień zgodności zarówno w zakresie wyjściowego stopnia ciężkości choroby jak również korzyści klinicznej powstałej po leczeniu wismodegibem pomiędzy oceną poszczególnych lekarzy a oceną przeprowadzoną przez niezależny panel oceniający dostarcza przekonujących dowodów na to, iż leczenie wismodegibem związane jest z uzyskaniem istotnych klinicznie odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym, którzy nie kwalifikują się do standardowego leczenia.



 <p>[Redacted]</p>	 <p>[Redacted]</p>	 <p>[Redacted]</p>
 <p>[Redacted]</p>	 <p>[Redacted]</p>	 <p>[Redacted]</p>





6.4.3. Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)

Zarówno w badaniu *ERIVANCE* jak również w pracach *STEVIE* i *US-EAP* oceniano częstość wystąpienia całkowitej odpowiedzi w podziale na populacje pacjentów z miejscowo zaawansowanym jak również przerzutowym rakiem podstawnkomórkowym.

W badaniu rejestracyjnym *ERIVANCE* oceny odpowiedzi dokonywał zarówno niezależny komitet oceniający (ang. *independent panel review, IPR*) jak również sami badacze (ang. *investigators, INV*). W pracy *STEVIE* oraz *US-EAP* oceny dokonywali badacze uczestniczący w eksperymencie.

Autorzy włączonych prac całkowitą odpowiedź na leczenie definiowali zgodnie z rekomendacjami RECIST 1.0 (*ERIVANCE*) oraz 1.1 (*STEVIE, US-EAP*). Definicje całkowitej odpowiedzi na leczenie przedstawiono w aneksie.

Tabela 15.
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) – badania *ERIVANCE, STEVIE, US-EAP*

Badanie	Czas trwania leczenia [mediana]	Sposób oceny	N	n (%)
laBCC				
ERIVANCE	9,7 (1,1-18,7) miesięcy	IPR	63	13 (21)*
		INV		20 (32)*
	okres obserwacji 30 miesięcy ^a	INV		20 (32)
STEVIE	8,5 miesięcy	INV	453	153 (34)**
US-EAP	5,7 (1,05-9,61) miesięcy	INV	56	6 (10,7)***
dmBCC				
ERIVANCE	10,0 (0,7-16,4) miesięcy	IPR	33	0 (0,0)*
		INV		0 (0,0)*
	okres obserwacji 30 miesięcy ^a	INV		0 (0,0)
STEVIE	12,1 miesięcy	INV	29	2 (7,0)**
US-EAP	5,4 (0,4-19,3) miesięcy	INV	39	2 (5,1)***

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;

W badaniu rejestracyjnym *ERIVANCE* odsetek pacjentów z laBCC, u których w opinii niezależnego panelu ekspertów wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie, wynosił 20,1%, podczas gdy w ocenie badaczy odsetek ten był wyższy i wynosił 32%. Efekt leczenia wismodegibem utrzymywał się przez następne 30 miesięcy od momentu przeprowadzenia pierwszej analizy wyników - odsetek pacjentów, u których doszło do wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie wynosił 32%.

Autorzy badania *STEVIE* raportowali, iż wśród chorych z laBCC całkowita odpowiedź na leczenie wystąpiła u 153/453 (34%) leczonych.

W pracy *US-EAP* w grupie pacjentów z laBCC całkowitej odpowiedzi na leczenie doświadczyło 6 pacjentów (10,7%) poddanych terapii wismodegibem.

W próbie klinicznej *ERIVANCE* wśród pacjentów z dmBCC nie odnotowano przypadków wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie (niezależnie od okresu obserwacji).

W badaniu *STEVIE* w okresie leczenia wynoszącym 12,1 miesiący wystąpienie całkowitej odpowiedzi na leczenie wśród chorych z dmBCC raportowano u 2/29 (7,0%) chorych.

W pracy *US-EAP* u subpopulacji chorych z dmBCC całkowita odpowiedź na leczenie miała miejsce u dwóch pacjentów (5,1%).

6.4.4. Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)

Autorzy badań *ERIVANCE* oraz *STEVIE* i *US-EAP* przedstawili dane dotyczące częstości występowania częściowej odpowiedzi na leczenie (PR).

W badaniu rejestracyjnym *ERIVANCE* oceny odpowiedzi dokonywał zarówno niezależny komitet oceniający (ang. *independent assessment review*) jak również badacze (ang. *investigators*). W pracy *STEVIE* oraz *US-EAP* oceny dokonywali sami badacze uczestniczący w eksperymencie.

We wszystkich próbach klinicznych oceniano wystąpienie częściowej odpowiedzi na leczenie (PR), zgodnie z kryteriami proponowanymi przez RECIST 1.0 (*ERIVANCE*) oraz 1.1 (*STEVIE*, *US-EAP*). Definicję częściowej odpowiedzi na leczenie przyjętą w badaniach przedstawiono w aneksie.

Tabela 16.
Częściowa odpowiedź na leczenie ogółem (PR) – badania *ERIVANCE*, *STEVIE*, *US-EAP*

Badanie	Czas trwania leczenia [mediana]	Sposób oceny	N	n (%)
laBCC				
ERIVANCE	9,7 (1,1-18,7) miesięcy	IPR	63	14 (22,2)*
		INV		18 (28,6)*
	okres obserwacji 30 miesięcy ^a	INV		18 (28,6)
STEVIE	8,5 miesiące	INV	453	149 (33)**
US-EAP	5,7 (1,05-9,61) miesięcy	badacze	56	20 (35,7)***

Badanie	Czas trwania leczenia [mediana]	Sposób oceny	N	n (%)
dmBCC				
ERIVANCE	10,0 (0,7-16,4) miesięcy	IPR	33	10 (30)*
		INV		15 (45,5)*
	okres obserwacji 30 miesięcy ^a	INV		16 (48,5)
STEVIE	12,1 miesięcy	INV	29	9 (31,0)**
US-EAP	5,4 (0,4-19,3) miesięcy	INV	39	10 (25,6)***

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;

W pracy *ERIVANCE* wyniki odnoszące się do częstości wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie dla populacji pacjentów z laBCC zaprezentowane przez niezależny panel ekspercki różnią się nieznacznie od tych przedstawionych przez badaczy. Odsetek chorych, u których wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie wynosi odpowiednio 22,2% oraz 28,6%. Najbardziej aktualne wyniki pracy *ERIVANCE* wskazują, iż efekt leczenia wismodegibem utrzymuje się w dłuższym okresie czasu.

Autorzy badania *STEVIE* podali, iż łącznie w populacji pacjentów z laBCC odsetek chorych z częściową odpowiedzią na leczenie wynosił 33%. W badaniu *US-EAP* w okresie leczenia wynoszącym 5,7 miesięcy odsetek pacjentów z laBCC, u których obserwowano wystąpienie częściowej odpowiedzi na leczenie wynosił 35,7%.

W pracy *ERIVANCE* w okresie leczenia wynoszącym 10 miesięcy w ocenie niezależnego komitetu eksperckiego częściowa odpowiedź na leczenie wystąpiła u 30% pacjentów z dmBCC przyjmujących wismodegib, podczas gdy w ocenie badaczy biorących udział w eksperymencie analizowany punkt końcowy wystąpił u 45,5% chorych leczonych. Ostateczne wyniki badania *ERIVANCE* potwierdzają długookresową skuteczność terapii wismodegibem.

Autorzy badania *STEVIE* podali, iż częściowa odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z dmBCC wystąpiła u 31% chorych. W pracy *US-EAP* w czasie leczenia wynoszącym 5,4 miesiące odsetek pacjentów z dmBCC, u których raportowano częściową odpowiedź na leczenie, wynosił 25,6%.

6.4.5. Stabilizacja choroby (SD)

We wszystkich włączonych próbach klinicznych raportowano wyniki dotyczące wystąpienia stabilizacji choroby (SD).

W badaniu rejestracyjnym *ERIVANCE* oceny dokonywał zarówno niezależny komitet oceniający (ang. *independent assessment review*) jak również badacze uczestniczący w eksperymencie (ang. *investigators*). W pracy *STEVIE* oraz *US-EAP* oceny efektów leczenia dokonywali badacze uczestniczący w eksperymencie. Definicje stabilizacji choroby przedstawiono w aneksie.

Tabela 17.
Stabilizacja choroby (SD) – badania ERIVANCE, STEVIE, US-EAP

Badanie	Czas trwania leczenia [mediana]	Sposób oceny	N	n (%)
laBCC				
ERIVANCE	9,7 (1,1-18,7) miesięcy	IPR	63	24 (38)*
		INV		15 (24)*
	okres obserwacji: 30 miesięcy ^a	INV		15 (24)
STEVIE	8,5 miesięcy	INV	453	118 (26,0)**
US-EAP	5,7 (1,05-9,61) miesięcy	INV	56	27 (48,2)***
dmBCC				
ERIVANCE	10,0 (0,7-16,4) miesięcy	IPR	33	21 (63)*
		INV		15 (45)*
	okres obserwacji: 30 miesięcy ^a			14 (42)
STEVIE	12,1 miesięcy	INV	29	10 (34)**
US-EAP	5,4 (0,4-19,3) miesięcy	INV	39	20 (51,3)***

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;

W badaniu *ERIVANCE* odsetek pacjentów z laBCC, u których wystąpiła stabilizacja choroby raportowany przez badaczy wynosił 38%, a raportowany przez niezależny panel ekspertów - 24%. W badaniu *STEVIE* wystąpienie stabilizacji choroby odnotowano u 26% chorych z laBCC, a w badaniu *US-EAP* - u 48,2%.

W badaniu *ERIVANCE*, w okresie leczenia wynoszącym 10 miesięcy stabilizacja choroby, według niezależnego komitetu oceniającego, miała miejsce u 63% pacjentów z dmBCC. Ostateczne wyniki tego badania wskazują, iż stabilizacja choroby wystąpiła u 42% chorych leczonych wismodegibem. Autorzy badania *STEVIE* odnotowali wystąpienie stabilizacji choroby u 34% chorych z dmBCC. W pracy *US-EAP* w okresie leczenia wynoszącym 5,4 miesiąca stabilizację choroby uzyskano u 51,3% chorych z dmBCC leczonych wismodegibem.

6.4.6. Progresja choroby (PD)

Autorzy badań *ERIVANCE* oraz prób *STEVIE* i *US-EAP* przedstawili dane dotyczące częstości występowania progresji choroby (PD).

W badaniu rejestracyjnym *ERIVANCE* oceny dokonywał zarówno niezależny komitet oceniający (ang. *independent assessment review*) jak również badacze (ang. *investigators*). W pracy *STEVIE* oraz *US-EAP* oceny dokonywali sami badacze uczestniczący w eksperymencie. Definicję progresji choroby przyjętą w badaniach przedstawiono w aneksie.

Tabela 18.
Progresja choroby (PD) – badania ERIVANCE, STEVIE, US-EAP

Badanie	Czas trwania leczenia [mediana]	Sposób oceny	N	n (%)
laBCC				
ERIVANCE	9,7 (1,1-18,7) miesięcy	IPR	63	8 (12,7)*
		INV		6 (10)*
	okres obserwacji: 30 miesięcy ^a	INV		6 (10)
STEVIE	8,5 miesięcy	INV	453	11 (2,0)**
US-EAP	5,7 (1,05-9,61) miesięcy	INV	56	0 (0,0)***
dmBCC				
ERIVANCE	10,0 (0,7-16,4) miesięcy	IPR	33	1 (3,0)*
		INV		2 (6,0)*
	okres obserwacji: 30 miesięcy ^a	INV		2 (6,0)
STEVIE	12,1 miesięcy	INV	29	4 (14)**
US-EAP	5,4 (0,4-19,3) miesięcy	INV	39	3 (7,7)***

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;

W badaniu rejestracyjnym *ERIVANCE* w okresie leczenia wynoszącym 9,7 miesięcy w ocenie niezależnego komitetu progresja choroby wystąpiła u 12,7% chorych z laBCC. Podobne odsetki otrzymano, gdy oceny dokonali sami badacze, według których odsetek ten wynosił 10,0%. Autorzy pracy *STEVIE* podali, iż wśród chorych z laBCC progresji choroby doświadczyło jedynie 2,0% pacjentów. W badaniu *US-EAP* gdzie okres leczenia wynosił 5,7 miesięcy nie odnotowano przypadków progresji choroby wśród chorych z grupy pacjentów z laBCC.

Wyniki otrzymane w badaniu *ERIVANCE* w ramach *primary analysis* wskazują, że tylko jeden pacjentów w grupie chorych z dmBCC doznał progresji choroby. W ocenie samych badaczy, u dwóch pacjentów pomimo leczenia wismodegibem nastąpiła progresja choroby. Autorzy pracy *STEVIE* podali, iż wśród chorych z dmBCC progresji choroby doświadczyło 14% pacjentów. W pracy *US-EAP* odsetek leczonych pacjentów z grupy dmBCC, u których doszło do wystąpienia progresji choroby, wynosił 7,7%.

6.4.7. Czas wolny od progresji choroby (PFS)

Mediana czasu wolnego od progresji choroby (PFS) została podana w badaniach *ERIVANCE* oraz *STEVIE*.

Tabela 19.
Czas wolny od progresji choroby (PFS) – badania *ERIVANCE*, *STEVIE*

Badanie	Czas trwania leczenia [mediana]	Sposób oceny	N	PFS mediana (95% CI)
laBCC				
ERIVANCE	9,7 (1,1-18,7) miesięcy	INV	71	9,5 (7,4; 11,9)
		IPR		11,3 (9,5; 16,8)
	okres obserwacji: 30 miesięcy ^a	INV	63	12,9 (10,2; 28,0)
STEVIE	8,5 miesięcy	INV	465	24,5 (20,1; NE)
dmBCC				
ERIVANCE	10,0 (0,7-16,4) miesięcy	INV	33	9,5 (7,4; NE)
		IPR		9,2 (7,4; NE)
	okres obserwacji: 30 miesięcy ^a	INV		9,3 (7,4; 16,6)
STEVIE	12,1 miesięcy	INV	31	13,1 (6,7; 15,7)

a) okres obserwacji od momentu przeprowadzenia pierwszej analizy danych;

Mediana czasu wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji pacjentów z laBCC dla badania *ERIVANCE* po 9,8 miesiącach leczenia wynosiła 9,5 (95% CI: 7,0; 11,9) miesiąca. W dłuższym okresie obserwacji wynoszącym 30 miesięcy od momentu przeprowadzenia pierwszej analizy wyników mediana czasu wolnego od progresji choroby w kohorcie pacjentów z laBCC wynosiła 12,9 miesiąca (95% CI: 10,2; 28,0). W populacji pacjentów z dmBCC mediana czasu wolnego od progresji choroby wynosiła 9,3 miesiąca (95% CI: 7,4; 16,6).

W pracy *STEVIE* mediana czasu wolnego od progresji w populacji pacjentów z laBCC wynosiła 24,5 (95% CI: 20,1; NE) miesiąca, podczas gdy dla grupy pacjentów z dmBCC – 13,1 (95% CI: 6,7; 15,7) miesiąca.

6.4.8. Przeżycie całkowite (OS)

Całkowite przeżycie pacjentów poddanych terapii wismodegibem oceniono w badaniu *ERIVANCE*.

Tabela 20.
Przeżycie całkowite (OS) – badanie *ERIVANCE*

Badanie	Czas trwania leczenia [mediana]	Sposób oceny	N	Przeżycie roczne % (95% CI)	Przeżycie dwuletnie % (95% CI)	OS mediana (95% CI)
laBCC						
<i>ERIVANCE</i>	9,7 (1,1-18,7) miesięcy	INV	71	bd	bd	Nie oszacowano
	okres obserwacji: 30 miesięcy ^a	INV	63	93,2 (86,8; 99,6)	85,5 (76,1; 94,8)	Nie oszacowano
dmBCC						
<i>ERIVANCE</i>	10,0 (0,7-16,4) miesięcy	INV	33	bd	bd	Nie oszacowano (13,86; NE)
	okres obserwacji: 30 miesięcy ^a	INV		78,7 (64,7; 92,7)	62,3 (45,4; 79,3)	33,4 (18,1; NE)

a) okres obserwacji od momentu przeprowadzenia pierwszej analizy danych;

W okresie 30 miesięcy od daty przeprowadzenia pierwszej analizy wyników w populacji pacjentów z laBCC mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. Roczne przeżycie w tej grupie pacjentów wynosiło 93,2% (95% CI: 86,8; 99,6) podczas gdy przeżycie dwuletnie - 85,5% (95% CI: 76,1; 94,8).

W populacji pacjentów z dmBCC mediana przeżycia całkowitego wynosiła 33,4 miesiąca (95% CI: 18,1; NE). Roczne przeżycie wynosiło 78,7% (95% CI: 64,7; 92,7), a przeżycie dwuletnie - 62,3% (95% CI: 45,4; 79,3).

W badaniu *STEVIE* podano jedynie, iż ze względu na niską liczbę zdarzeń (zgonów) oszacowanie przeżycia całkowitego w momencie zbierania danych było niemożliwe. Łącznie, dotychczas odnotowano 31 przypadków zgonów, 28 w grupie chorych z laBCC oraz 3 w grupie dmBCC.

Mediana czasu obserwacji wynosiła odpowiednio dla populacji laBCC 12,7 miesiąca (95% CI: 12,1; 13,3) oraz 12,9 miesiąca (95% CI: 9,6; 17,8).

6.4.9. Jakość życia

Autorzy badania *ERIVANCE* dokonali oceny jakości życia w oparciu o skróconą wersję kwestionariusza SF-36, analizując dwie główne komponenty tj. jakość życia w aspekcie emocjonalnym (MCS) i fizycznym (PCS) w populacji chorych z zaawansowaną postacią raka podstawnokomórkowego [12].

Tabela 21.
Jakość życia [12] – badanie *ERIVANCE*

Badanie	Czas trwania leczenia [mediana]	Oceniana domena	N	Średnia zmiana w porównaniu do wartości wyjściowej (95% CI)
<i>ERIVANCE</i>	12 tygodni	MCS	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)
<i>ERIVANCE</i>	12 tygodni	PCS	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)

Wśród pacjentów poddanych leczeniu wismodegibem w momencie oceniania wyników odnotowano spadek liczby punktów w obu domenach SF-36. Trudno ocenić, czy dana zmiana była istotna klinicznie.

Autorzy próby klinicznej *STEVIE* podali, iż leczenie wismodegibem związane było z istotną klinicznie poprawą w zakresie funkcjonowania emocjonalnego mierzoną wg kwestionariusza Skindex 16 w grupie chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym.

6.5. Bezpieczeństwo

W badaniu rejestracyjnym *ERIVANCE* ocenę profilu bezpieczeństwa wismodegibu przeprowadzono w populacji wszystkich pacjentów włączonych do badania. Oceny bezpieczeństwa dokonano analizując liczbę zgonów, częstość występowania zdarzeń niepożądanych (TEAE), ich rodzaj i stopień nasilenia oraz wycofanie leczenia ogółem i wycofanie leczenia z powodu AE. Klasyfikacji występujących w badaniu zdarzeń niepożądanych dokonano w oparciu o wytyczne NCI CTC 3.0.

W badaniach *STEVIE* oraz *US-EAP* analizy profilu bezpieczeństwa wismodegibu dokonano w oparciu o dane dla pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

Oceny bezpieczeństwa dokonano analizując liczbę zgonów (w podziale na związane/niezwiązane z leczeniem), częstość występowania zdarzeń niepożądanych (TEAE⁸), ich rodzaj, stopień nasilenia oraz wycofanie leczenia ogółem i z powodu AE. Klasyfikacji występujących w badaniu zdarzeń niepożądanych dokonano w oparciu o wytyczne NCI CTC 4.0. Zarówno w badaniu *ERIVANCE* jak również *STEVIE* przedstawiono TEAE, które wystąpiły, u co najmniej 10% chorych.

W badaniu *ERIVANCE* dane dotyczące bezpieczeństwa gromadzono do 45 dni od momentu podania ostatniej dawki leku lub wycofania z badania, a w pozostałych badaniach - do 30 dni od momentu podania ostatniej dawki leku.

⁸ Zdarzenia niepożądane ujawniające się lub nasilające w czasie od momentu rozpoczęcia leczenia wismodegibem do 30 dni po jego zakończeniu

We wszystkich próbach klinicznych dane przedstawiono łącznie dla populacji chorych z IaBCC i dmBCC (łącznie stanowiących populację chorych z zaawansowanym BCC - aBCC).

6.5.1. Zgony ogółem

We wszystkich włączonych pracach autorzy analizowali częstość występowania zgonów ogółem podczas trwania badania.

Tabela 22.
Zgony ogółem – badania *ERIVANCE*, *STEVIE*, *US-EAP*

Badanie	Okres obserwacji [mediana]	N	n (%)
ERIVANCE	9,7 miesięcy	104	16 (15,4)
	30 miesięcy**	104	33 (31,7)
STEVIE	12,7-12,9 miesiąca	499	31 (6,2)*
US-EAP	6,5 miesięcy	117	3 (2,5)*

* Obliczono na podstawie dostępnych danych; ** okres obserwacji od momentu przeprowadzenia pierwszej analizy danych

W badaniu *ERIVANCE* w okresie leczenia wynoszącym niespełna 10 miesięcy zmarło 16 chorych. Ostatnie dane z badania *ERIVANCE* wskazują, iż odsetek zgonów wynosił 31,7%. Żaden ze zgonów nie był związany z leczeniem wismodegibem.

W pracy *STEVIE* łącznie zmarło 31 pacjentów (6,2%), pięciu pacjentów zmarło z powodu progresji choroby, kolejnych pięciu z innych przyczyn; pozostałych 21 pacjentów - z powodu zdarzeń niepożądanych, w większości uznanych za niezwiązane z leczeniem wismodegibem.

W próbie klinicznej *US-EAP* łącznie zmarło 3 chorych (2,5%). Jeden pacjent zmarł z powodu powikłań po operacji chirurgicznej przeprowadzonej celem usunięcia raka płaskonabłonkowego.

6.5.2. Przerwanie leczenia ogółem

W dwóch pracach (*ERIVANCE*, *STEVIE*, *US-EAP*) raportowano dane dotyczące częstości wystąpienia przerwania leczenia wismodegibem bez względu na przyczynę.

Tabela 23.
Przerwanie leczenia ogółem – badania *ERIVANCE*, *STEVIE*, *US-EAP*

Badanie	Okres obserwacji [mediana]	N	n (%)
ERIVANCE	10 miesięcy	104	53 (51)
	30 miesięcy**		96 (92,3)
STEVIE	12,7-12,9 miesiąca	499	400 (80)
US-EAP	6,5 miesięcy	63	17 (26,9)* ¹

* Obliczono na podstawie dostępnych danych; ** okres obserwacji od momentu przeprowadzenia pierwszej analizy danych

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

Odsetek chorych którzy zaprzestali dalszego leczenia wismodegibem różnił się pomiędzy badaniami. W badaniu rejestracyjnym był on najwyższy i wynosił w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji 92,3%. W pracy US-EAP wynosił on 26,9%, podczas gdy w badaniu *STEVIE* - 80%

W badaniu *ERIVANCE* autorzy przedstawili najczęstsze powody przerywania leczenia wismodegibem. Wystąpienie zdarzeń niepożądanych (21,1%), decyzja pacjenta (26%) oraz progresja choroby (27,9%) stanowiły trzy główne powody przerywania leczenia przez pacjentów przyjmujących wismodegib. Pozostałe powody to: zgon (2,9%), utrata z okresu obserwacji (2,9%) oraz decyzja lekarzy dotycząca zaprzestania dalszego leczenia (9,8%) oraz inne - nieokreślone (1,9%).

6.5.3. Przerwanie leczenia z powodu AE

W dwóch pracach (*ERIVANCE*, *STEVIE*, *US-EAP*) autorzy dokonali oceny częstości występowania rezygnacji z dalszego leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Tabela 24.
Przerwanie leczenia z powodu AE - badania *ERIVANCE*, *STEVIE*, *US-EAP*

Badanie	Okres obserwacji [mediana]	N	n (%)
<i>ERIVANCE</i>	9,7 miesięcy	104	12 (11,5)
	30 miesięcy**		22 (21,1)
<i>STEVIE</i>	12,7-12,9 miesiąca	499	180 (36,0)*
<i>US-EAP</i>	6,5 miesięcy	63	6 (6,0)*

* Obliczono na podstawie dostępnych danych; ** okres obserwacji od momentu przeprowadzenia pierwszej analizy danych

W próbie klinicznej *ERIVANCE* odsetek pacjentów przerywających leczenie wismodegibem z powodu zdarzeń niepożądanych wynosił 21,1%. W próbie klinicznej *US-EAP* odsetek ten był niższy i wynosił 6,0%, podczas gdy w badaniu *STEVIE* wynosił on aż 36%.

6.5.4. Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAE)

We wszystkich trzech badaniach raportowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem zaistniałych w okresie leczenia tzn. pojawiających się (wcześniej nieobecnych) lub nasilających w czasie trwania leczenia.

Tabela 25.
Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAE)

Badanie	Okres leczenia [mediana]	TEAE ogółem	TEAE I/II stopnia	TEAE III-V stopnia
ERIVANCE	10 miesięcy	104 (100)	-	-
	30 miesięcy**	104 (100)	45 (43)	58 (55,8)
STEVIE	12,7-12,9 miesiąca	491 (98)		-
US-EAP	6,5 miesięcy	491 (98,2)	470 (76,2)*	210 (42,0)

* obliczono na podstawie dostępnych danych; ** okres obserwacji od momentu przeprowadzenia pierwszej analizy danych

Zdarzenia niepożądane występowały u zdecydowanej większości pacjentów przyjmujących wismodegib. W badaniu rejestracyjnym ponad połowę z raportowanych zdarzeń niepożądanych (55,8%) stanowiły TEAEs w III/IV stopniu nasilenia.

6.5.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)

We wszystkich trzech pracach autorzy przedstawili dane dotyczące częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Dodatkowo w badaniach *ERIVANCE* oraz *STEVIE* podano informacje dotyczące rodzaju obserwowanych zdarzeń niepożądanych.

W badaniu *ERIVANCE* przedstawiono ponadto szczegółowe dane dotyczące wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs), w tym SAEs w V stopniu nasilenia, tj. zakończonych zgonem (Tabela 26).

Tabela 26.
Ciężkie zdarzenia niepożądane - badania *ERIVANCE*, *STEVIE*, *US-EAP*

Badanie	Okres obserwacji [mediana]	N	n (%)
ERIVANCE	10 miesięcy	104	26 (25)
	30 miesięcy**		36 (34,6)
STEVIE	12,7-12,9 miesiąca	499	108 (22)
US-EAP	6,5 miesięcy	117	18 (15,3)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych; ** okres obserwacji od momentu przeprowadzenia pierwszej analizy danych

Autorzy badania *ERIVANCE* wskazali, iż w okresie leczenia wynoszącym niespełna 10 miesięcy ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 26 (25%) pacjentów. Odsetek chorych, u których odnotowano wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych w dłuższym okresie obserwacji wynosił 34,6%.

W pracy *STEVIE* częstość występowania SAEs została określona na poziomie, 22% podczas gdy w pracy *US-EAP* odsetek ten wyniósł 15,3%.

W badaniu *STEVIE* najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożadanymi o charakterze ciężkim były: zapalenie płuc (9 przypadków, 2%), pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (7 przypadków, 2%) oraz odwodnienie/rak kolczystokomórkowy (po 5 przypadków, 1%).

Tabela 27.
Ciężkie zdarzenia niepożądane: w dowolnym oraz w V stopniu nasilenia (ERIVANCE)

Rodzaj ciężkiego zdarzenia niepożądanego	Okres obserwacji [mediana]	N	Dowolny stopień [n (%)]	V stopień [n (%)]
Ogółem	10 miesięcy	104	26 (25,0)	7 (6,7)
Zgon bez ustalenia przyczyny	10 miesięcy	104	3 (2,9)	3 (2,9)
Niewydolność serca	10 miesięcy	104	2 (1,9)	0 (0,0)
Zapalenie płuc	10 miesięcy	104	2 (1,9)	0 (0,0)
Tętniak płuc	10 miesięcy	104	2 (1,9)	0 (0,0)
Nagły zawał mięśnia sercowego	10 miesięcy	104	1 (1,0)	1 (1,0)
Dusznica bolesna	10 miesięcy	104	1 (1,0)	0 (0,0)
Zaburzenia pracy lewego przedsionka	10 miesięcy	104	1 (1,0)	0 (0,0)
Zawał mięśnia sercowego	10 miesięcy	104	1 (1,0)	0 (0,0)
Kardiomiopatia	10 miesięcy	104	1 (1,0)	0 (0,0)
Krwawienie z oka	10 miesięcy	104	1 (1,0)	0 (0,0)
Afagia	10 miesięcy	104	1 (1,0)	0 (0,0)
Krwawienie z przewodu pokarmowego	10 miesięcy	104	1 (1,0)	0 (0,0)
Niedrożność w obrębie jelita cienkiego	10 miesięcy	104	1 (1,0)	0 (0,0)
Cholestaza	10 miesięcy	104	1 (1,0)	0 (0,0)
Zapalenie tkanki łącznej	10 miesięcy	104	1 (1,0)	0 (0,0)
Wirusowe zapalenie opon mózgowych	10 miesięcy	104	1 (1,0)	0 (0,0)
Infekcje dróg moczowych	10 miesięcy	104	1 (1,0)	0 (0,0)
Złamanie kręgu	10 miesięcy	104	1 (1,0)	0 (0,0)
Toksyczność polekowa	10 miesięcy	104	1 (1,0)	0 (0,0)
Złamanie kompresyjne kręgu	10 miesięcy	104	1 (1,0)	0 (0,0)
Odwodnienie	10 miesięcy	104	1 (1,0)	0 (0,0)
Hipokaliemia	10 miesięcy	104	1 (1,0)	0 (0,0)
Czerniak złośliwy	10 miesięcy	104	1 (1,0)	0 (0,0)
Czerniak złośliwy (postać przerzutowa)	10 miesięcy	104	1 (1,0)	0 (0,0)
Rak kolczystokomórkowy	10 miesięcy	104	1 (1,0)	0 (0,0)

(postać przerzutowa)				
Rak przełyku	10 miesięcy	104	1 (1,0)	0 (0,0)
Mięsak	10 miesięcy	104	1 (1,0)	0 (0,0)
Rak koczystokomórkowy	10 miesięcy	104	1 (1,0)	0 (0,0)
Napady padaczkowe	10 miesięcy	104	1 (1,0)	0 (0,0)
Udar niedokrwienny	10 miesięcy	104	1 (1,0)	1 (1,0)
Choroba opon mózgowo rdzeniowych	10 miesięcy	104	1 (1,0)	1 (1,0)
Omdlenia	10 miesięcy	104	1 (1,0)	0 (0,0)
Niewydolność nerek	10 miesięcy	104	1 (1,0)	0 (0,0)
Zachyłstowe zapalenie płuc	10 miesięcy	104	1 (1,0)	0 (0,0)
Zakrzepica żył głębokich	10 miesięcy	104	2 (1,9)	0 (0,0)
Krwawienia	10 miesięcy	104	1 (1,0)	0 (0,0)
Wstrząs hipowolemiczny	10 miesięcy	104	1 (1,0)	1 (1,0)
Niedociśnienie ortostatyczne	10 miesięcy	104	1 (1,0)	0 (0,0)

6.5.6. Skurcze mięśni

We wszystkich trzech pracach autorzy dokonali oceny bezpieczeństwa uwzględniając dane dotyczące częstości występowania skurczów mięśni.

Tabela 28.
Skurcze mięśni - badania ERIVANCE, STEVIE, US-EAP

Badanie	Okres obserwacji [mediana]	N	Dni do wystąpienia AE [mediana (95% CI)]	AE ogółem n (%)	AE I/II stopnia n (%)	AE III/IV stopnia n (%)
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)

* obliczono na podstawie dostępnych danych, ** okres obserwacji od momentu przeprowadzenia pierwszej analizy danych; *** miesiące

W najdłuższym okresie obserwacji próby klinicznej *ERIVANCE* łącznie u 71,2% pacjentów odnotowano wystąpienie skurczów mięśni, zdecydowana większość z raportowanych przypadków wystąpiła w I/II stopniu nasilenia.

W pozostałych pracach, gdzie okres leczenia nie przekraczał 13 miesięcy, odsetek chorych, u których wystąpiły skurcze mięśni mieścił się w zakresie od 64% do 70,6%. Podobnie jak w badaniu rejestracyjnym, zdecydowana większość z raportowanych przypadków wystąpiła w I/II stopniu nasilenia.

Autorzy badania *STEVIE* podali, iż czas do wystąpienia skurczów mięśni wynosi 2,83 (95% CI: 2,30; 3,68) miesiąca. Wyniki analizy dodatkowej, wskazują, iż chorzy, którzy kontynuowali terapię wismodegibem przez okres ponad 12 miesięcy byli bardziej narażeni na wystąpienie zdarzeń niepożądanych niż chorzy leczeni przez okres krótszy niż rok (Tabela 83).

6.5.7. Zaburzenia smaku

Autorzy trzech badań raportowali dane dotyczące wystąpienia zaburzeń smaku wśród pacjentów leczonych wismodegibem.

Tabela 29.
Zaburzenia smaku - badania *ERIVANCE*, *STEVIE*, *US-EAP*

Badanie	Okres obserwacji [mediana]	N	Dni do wystąpienia AE; mediana (95% CI)	AE ogółem n (%)	AE I/II stopnia n (%)	AE III/IV stopnia n (%)
<i>ERIVANCE</i>	10 miesięcy	104	-	53* (51)	53* (51)	0* (0,0)
	30 miesięcy**		-	58 (55,8)	58 (55,8)	0 (0,0)
<i>STEVIE</i>	12,7-12,9 miesięcy	499	6,51 (3,71; 9,56)***	269 (53)	258 (51)*	11 (2,0)*
<i>US-EAP</i>	6,5 miesięcy	117	41 (30; 52)	84 (70,6)	84 (70,6)	0 (0,0)

* obliczono na podstawie dostępnych danych; ** okres obserwacji od momentu przeprowadzenia pierwszej analizy danych; *** miesiące

Częstość występowania zaburzeń smaku w I/II stopniu nasilenia wśród pacjentów przyjmujących wismodegib dotyczyła w zależności od badania od 51% do 70,6% chorych.

W próbie klinicznej *US-EAP* mediana czasu do wystąpienia w/w zdarzenia wynosiła 41 (95% CI: 30; 52) dni, podczas gdy w badaniu *STEVIE* mediana wynosiła 6,51 (95%CI: 3,71; 9,56) miesiące.

6.5.8. Łysienie

We wszystkich trzech pracach autorzy dokonali oceny częstości występowania przypadków łysienia wśród pacjentów z aBCC.

Tabela 30.
Łysienie - badania ERIVANCE, STEVIE, US-EAP

Badanie	Okres obserwacji [mediana]	N	Dni do wystąpienia AE; mediana (95% CI)	AE ogółem n (%)	AE I/II stopnia n (%)	AE III/IV stopnia n (%)
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)

* obliczono na podstawie dostępnych danych, ** okres obserwacji od momentu przeprowadzenia pierwszej analizy danych

W badaniu rejestracyjnym u 66,3% leczonych wismodegibem odnotowano przypadki łysienia. W pozostałych pracach, gdzie okres leczenia nie przekraczał 13 miesięcy odsetek ten był nieznacznie niższy i wynosił w zależności od badania od 58% do 62%.

W badaniu *STEVIE* mediana czasu do wystąpienia w/w zdarzenia wynosiła 5,55 (95% CI: 4,86; 5,75) miesięcy. Wyniki analizy dodatkowej, wskazują, iż chorzy, którzy kontynuowali terapię wismodegibem przez okres ponad 12 miesięcy byli bardziej narażeni na wystąpienie zdarzeń niepożądanych niż chorzy leczeni przez okres krótszy niż rok (Tabela 83).

W próbie klinicznej *US-EAP* mediana czasu do wystąpienia w/w zdarzenia wynosiła 87 (95% CI: 74; 104) dni.

6.5.9. Biegunka

Autorzy wszystkich prac raportowali dane dotyczące występowania biegunki wśród pacjentów leczonych wismodegibem.

Tabela 31.
Biegunka - badania ERIVANCE, STEVIE, US-EAP

Badanie	Okres obserwacji [mediana]	N	Dni do wystąpienia AE; mediana (95% CI)	AE ogółem n (%)	AE I/II stopnia n (%)	AE III/IV stopnia n (%)
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)

* obliczono na podstawie dostępnych danych; ** okres obserwacji od momentu przeprowadzenia pierwszej analizy danych

Częstość występowania biegunki wśród pacjentów przyjmujących wismodegib we wszystkich próbach nie przekraczała 30%.

Autorzy badania *US-EAP* podali, iż mediana czasu do wystąpienia biegunki wynosiła 38 (95% CI: 22; 116) dni.

6.5.10. Nudności

We wszystkich trzech pracach autorzy dokonali oceny częstości występowania przypadków nudności wśród chorych przyjmujących wismodegib.

Tabela 32.
Nudności - badania *ERIVANCE*, *STEVIE*, *US-EAP*

Badanie	Okres obserwacji [mediana]	N	Liczba dni do wystąpienia AE; mediana (95% CI)	AE ogółem n (%)	AE I/II stopnia n (%)	AE III/IV stopnia n (%)
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)

* obliczono na podstawie dostępnych danych; ** okres obserwacji od momentu przeprowadzenia pierwszej analizy danych

W próbie klinicznej *ERIVANCE* charakteryzującej się najdłuższym okresem obserwacji niewiele ponad 30% chorych doświadczyło wystąpienia nudności.

W pracy *STEVIE* gdzie okres obserwacji nie przekraczał 13 miesięcy niespełna 20% chorych doświadczyło towarzyszących leczeniu nudności. Wyniki analizy dodatkowej, wskazują, iż chorzy, którzy kontynuowali terapię wismodegibem przez okres ponad 12 miesięcy byli bardziej narażeni na wystąpienie zdarzeń niepożądanych niż chorzy leczeni przez okres krótszy niż rok (Tabela 83).

W próbie klinicznej *US-EAP* mediana czasu do wystąpienia omawianego zdarzenia wynosiła 30 (95% CI: 11; 130) dni.

6.5.11. Zmęczenie

We wszystkich trzech pracach autorzy dokonali oceny częstości występowania przypadków zmęczenia.

Tabela 33.
Zmęczenie - badania *ERIVANCE*, *STEVIE*, *US-EAP*

Badanie	Okres obserwacji [mediana]	N	Dni do wystąpienia AE; mediana (95% CI)	AE ogółem n (%)	AE I/II stopnia n (%)	AE III/IV stopnia n (%)
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 miesiący	117	42 (16; 120)	23 (19,3)	22 (18,5)	1 (0,8)

* obliczono na podstawie dostępnych danych; ** okres obserwacji od momentu przeprowadzenia pierwszej analizy danych

W badaniu *ERIVANCE* wystąpienie zmęczenia odnotowano u 43% leczonych. W pozostałych pracach, w których okres obserwacji był krótszy i wynosił od 6-13 miesięcy, odsetek pacjentów skarżących się na zmęczenie nie przekraczał 20% leczonych. Większość z obserwowanych przypadków zmęczenia wystąpiła w I/II stopniu nasilenia.

W próbie klinicznej *US-EAP* mediana czasu do wystąpienia zmęczenia wynosiła 42 (95% CI: 16;120) dni.

6.5.12. Utrata masy ciała

We wszystkich trzech pracach autorzy przedstawili dane dotyczące częstości występowania przypadków utraty masy ciała.

Tabela 34.
Utrata masy ciała - badania *ERIVANCE*, *STEVIE*, *US-EAP*

Badanie	Okres obserwacji [mediana]	N	Dni do wystąpienia AE; mediana (95% CI)	AE ogółem n (%)	AE I/II stopnia n (%)	AE III/IV stopnia n (%)
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 miesiący	117	175 (114; 293)	19 (16,0)	19 (16,0)	0 (0,0)

* obliczono na podstawie dostępnych danych; ** okres obserwacji od momentu przeprowadzenia pierwszej analizy danych

Utrata masy ciała dotyczyła połowy (51,9%) pacjentów leczonych wismodegibem w ramach badania *ERIVANCE*. W pracy *STEVIE* odsetek chorych, u których doszło do wystąpienia utraty masy ciała wynosił 32%, podczas gdy w badaniu *US-EAP* - 16%.

W badaniu *US-EAP* mediana czasu do wystąpienia opisywanego zdarzenia wynosiła 175 (95% CI: 114; 293) dni.

Wyniki analizy dodatkowej przeprowadzonej w pracy *STEVIE*, wskazują, iż chorzy, którzy kontynuowali terapię wismodegibem przez okres ponad 12 miesięcy byli bardziej narażeni na wystąpienie zdarzeń niepożądanych niż chorzy leczeni przez okres krótszy niż rok (Tabela 83).

6.5.13. Zmniejszenie łaknienia

Autorzy prób klinicznych *ERIVANCE* oraz *STEVIE* zaprezentowali dane dotyczące przypadków wystąpienia zmniejszenia łaknienia.

Tabela 35.
Zmniejszenie łaknienia - badania *ERIVANCE*, *STEVIE*

Badanie	Okres obserwacji [mediana]	N	AE ogółem n (%)	AE I/II stopnia n (%)	AE III/IV stopnia n (%)
<i>ERIVANCE</i>	10 miesięcy	104	24* (23)	21* (20)	3* (3,0)
	30 miesięcy**		29 (27,9)	26 (25)	3 (2,9)
<i>STEVIE</i>	12,7-12,9 miesiąca	499	126 (25)*	115 (23)*	11 (2,0)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych, ** okres obserwacji od momentu przeprowadzenia pierwszej analizy danych

W ostatnich raportowanych wynikach badania *ERIVANCE* odsetek chorych, u których odnotowano zmniejszenie łaknienia wynosił 26,9%. W pracy *STEVIE* odsetek ten był bardzo zbliżony i wynosił 25%.

6.5.14. Kaszel

W pracy *ERIVANCE* podano dane dotyczące występowania przypadków kaszlu wśród pacjentów biorących udział w badaniu.

Tabela 36.
Kaszel - badanie *ERIVANCE*

Badanie	Okres obserwacji	N	AE ogółem n (%)	AE I/II stopnia n (%)	AE III/IV stopnia n (%)
<i>ERIVANCE</i>	30 miesięcy*	104	20 (19,2)	20 (19,2)	0 (0,0)

* okres obserwacji od momentu przeprowadzenia pierwszej analizy danych

W badaniu rejestracyjnym w najdłuższym okresie obserwacji kaszel wystąpił u 20 (19,2%) pacjentów przyjmujących wismodegib.

6.5.15. Zaparcia

Autorzy *ERIVANCE* zaprezentowali dane dotyczące przypadków wystąpienia zaparć.

Tabela 37.
Zaparcia - badanie *ERIVANCE*

Badanie	Okres obserwacji	N	AE ogółem n (%)	AE I/II stopnia n (%)	AE III/IV stopnia n (%)
<i>ERIVANCE</i>	30 miesięcy*	104	20 (19,2)	20 (19,2)	0 (0,0)

* okres obserwacji od momentu przeprowadzenia pierwszej analizy danych

W badaniu *ERIVANCE* zaparcia obserwowano u 20 (19,2%) chorych. Nie odnotowano przypadków występujących w III stopniu nasilenia.

6.5.16. Wymioty

Autorzy próby klinicznej *ERIVANCE* zaprezentowali dane dotyczące przypadków wystąpienia wymiotów wśród uczestników badania.

Tabela 38.
Wymioty - badanie *ERIVANCE*

Badanie	Okres obserwacji	N	AE ogółem n (%)	AE I/II stopnia n (%)	AE III/IV stopnia n (%)
<i>ERIVANCE</i>	30 miesięcy*	104	18 (17,3)	18 (17,3)	0 (0,0)

* okres obserwacji od momentu przeprowadzenia pierwszej analizy danych

W badaniu rejestracyjnym *ERIVANCE* częstość występowania wymiotów wynosiła 17,3%. Nie odnotowano przypadków wystąpienia tego zdarzenia w III lub IV stopniu nasilenia.

6.5.17. Ból głowy

W pracy *ERIVANCE* podano dane dotyczące występowania przypadków bólu głowy wśród pacjentów biorących udział w badaniu.

Tabela 39.
Ból głowy - badanie *ERIVANCE*

Badanie	Okres obserwacji	N	AE ogółem n (%)	AE I/II stopnia n (%)	AE III/IV stopnia n (%)
<i>ERIVANCE</i>	30 miesięcy*	104	15 (14,4)	15 (14,4)	0 (0,0)

* okres obserwacji od momentu przeprowadzenia pierwszej analizy danych

W badaniu *ERIVANCE* odsetek pacjentów, u których raportowano ból głowy wynosił 14,4%.

6.5.18. Zapalenie noso-gardzieli

Autorzy próby klinicznej *ERIVANCE* zaprezentowali dane dotyczące przypadków wystąpienia zapalenia nosogardzieli wśród uczestników badania.

Tabela 40.
Zapalenie noso-gardzieli - badanie *ERIVANCE*

Badanie	Okres obserwacji	N	AE ogółem n (%)	AE I/II stopnia n (%)	AE III/IV stopnia n (%)
<i>ERIVANCE</i>	30 miesięcy*	104	13 (12,5)	13 (12,5)	0 (0,0)

* okres obserwacji od momentu przeprowadzenia pierwszej analizy danych

W badaniu rejestracyjnym w najdłuższym raportowanym okresie obserwacji częstość występowania przypadków zapalenia nosogardzieli dotyczyła 13 (12,5%) chorych.

6.5.19. Rak kolczystokomórkowy

Autorzy próby klinicznej *ERIVANCE* zaprezentowali dane dotyczące przypadków wystąpienia raka kolczystokomórkowego wśród pacjentów przyjmujących wismodegib.

Tabela 41.
Rak kolczystokomórkowy - badanie *ERIVANCE*

Badanie	Okres obserwacji	N	AE ogółem	AE I/II stopnia	AE III/IV stopnia
<i>ERIVANCE</i>	30 miesięcy*	104	12 (11,5)	8 (8,6)	3 (2,9)

* okres obserwacji od momentu przeprowadzenia pierwszej analizy danych

Wystąpienie raka kolczystokomórkowego w badaniu *ERIVANCE* odnotowano u 11,5% pacjentów, w tym u 3 chorych (2,9%) – w III stopniu nasilenia.

6.5.20. Ból stawów

Autorzy próby klinicznej *ERIVANCE* zaprezentowali dane dotyczące przypadków wystąpienia bólu stawów wśród uczestników badania.

Tabela 42.
Ból stawów - badanie *ERIVANCE*

Badanie	Okres obserwacji	N	AE ogółem n (%)	AE I/II stopnia n (%)	AE III/IV stopnia n (%)
<i>ERIVANCE</i>	30 miesięcy*	104	17 (16,3)	16 (15,3)	1 (1,0)

* okres obserwacji od momentu przeprowadzenia pierwszej analizy danych

W badaniu rejestracyjnym *ERIVANCE* w ból stawów wystąpił u 17 (16,3%) pacjentów.

6.5.21. Całkowita utrata smaku

Autorzy próby klinicznej *ERIVANCE* oraz *STEVIE* zaprezentowali dane dotyczące przypadków wystąpienia całkowitej utraty smaku wśród uczestników badania.

Tabela 43.
Całkowita utrata smaku - badania *ERIVANCE*, *STEVIE*

Badanie	Okres leczenia	N	AE ogółem n (%)	AE I/II stopnia n (%)	AE III/IV stopnia n (%)
<i>ERIVANCE</i>	30 miesięcy*	104	12 (11,5)	12 (11,5)	0 (0,0)
<i>STEVIE</i>	12,7-12,9 miesiąca	499	156 (23)*	145 (20)*	11 (3)*

* okres obserwacji od momentu przeprowadzenia pierwszej analizy danych

W badaniu rejestracyjnym, w najdłuższym raportowanym okresie obserwacji, częstość występowania całkowitej utraty smaku dotyczyła 12 chorych (11,5%). W próbie *STEVIE* odsetek chorych, u których raportowano wystąpienie całkowitej utraty smaku był wyższy i wynosił 23%.

Dodatkowo w badaniu *ERIVANCE* podano również odsetek pacjentów, u których wystąpiła częściowa utrata smaku i wynosił on 10,6%.

6.5.22. Świąd

Autorzy próby klinicznej *ERIVANCE* zaprezentowali dane dotyczące przypadków wystąpienia świądu uczestników badania.

Tabela 44.
Świąd - badanie *ERIVANCE*

Badanie	Okres obserwacji	N	AE ogółem n (%)	AE I/II stopnia n (%)	AE III/IV stopnia n (%)
<i>ERIVANCE</i>	30 miesięcy*	104	11 (10,6)	10 (10,6)	1 (1,0)

* okres obserwacji od momentu przeprowadzenia pierwszej analizy danych

W badaniu rejestracyjnym świąd wystąpił u 11 (10,6%) pacjentów leczonych wismodegibem, w tym u jednego chorego odnotowano świąd w III stopniu nasilenia.

6.5.23. Dyspepsja

Autorzy próby klinicznej *ERIVANCE* zaprezentowali dane dotyczące przypadków wystąpienia dyspepsji wśród uczestników badania.

Tabela 45.
Dyspepsja - badanie ERIVANCE

Badanie	Okres obserwacji	N	AE ogółem n (%)	AE I/II stopnia n (%)	AE III/IV stopnia n (%)
ERIVANCE	30 miesięcy*	104	11 (10,6)	11 (10,6)	0 (0,0)

* okres obserwacji od momentu przeprowadzenia pierwszej analizy danych

Autorzy badania *ERIVANCE* podali, iż u 11 pacjentów (10,6%) leczonych wismodegibem towarzyszyło wystąpienie dyspepsji, w I lub II stopniu nasilenia.

7. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY: ZINDYWIDUALIZOWANE LECZENIE PALIATYWNE CHORYCH NA RAKA PODSTAWNOKOMÓRKOWEGO W STADIUM MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM

7.1. Wyniki wyszukiwania

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnego badania klinicznego z grupą kontrolną, opisującego wyniki postępowania paliatywnego u chorych na raka podstawnokomórkowego w stadium miejscowego zaawansowania (laBCC). Po poszerzeniu kryteriów wyszukiwania do dowodów naukowych o niższej wiarygodności zidentyfikowano dwie prace spełniające kryteria włączenia: *Eibenschutz 2008* [75] oraz *Moeholt 1996* [76,77].

Praca *Eibenschutz 2008* [75] stanowi opis serii przypadków, obejmującej 13 pacjentów z olbrzymim rakiem podstawnokomórkowym (ang. *giant basal carcinoma*), u których zastosowano leczenie fotodynamiczne. Pomimo braku informacji wprost dotyczącej stopnia zaawansowania choroby, biorąc pod uwagę cechy populacji włączonej tj. wielkość oraz umiejscowienie zmiany (lokalizacja w obszarze „wysokiego ryzyka”), stadium zaawansowania nowotworu określone wg kryteriów UICC (większość przypadków w stadium T3) oraz przeciwwskazania do leczenia standardowego (zły ogólny stan zdrowia, jednoczesne stosowanie antykoagulantów zwiększające ryzyko krwawień) uznano iż populacja ta przynajmniej częściowo może obejmować chorych, u których zasadne byłoby rozpoznanie laBCC.

Praca *Moeholt 1996* [76] stanowi aktualizację opublikowanego wcześniej przeglądu prac poświęconych efektywności różnych schematów chemioterapii stosowanych w leczeniu zaawansowanej postaci raka podstawnokomórkowego [77]. Autorzy pracy podali, iż w celu identyfikacji poszukiwanych badań przeszukano bazę Medline oraz sprawdzono referencje prac włączonych. Łącznie w ramach zaktualizowanej pracy *Moeholt 1996* opisano dane 53 pacjentów z miejscowo zaawansowanym oraz przerzutowym rakiem podstawnokomórkowym poddanych chemioterapii opartej na związkach platyny w leczeniu zaawansowanej postaci raka podstawnokomórkowego.

Tabela 46.
Charakterystyka prac włączonych do analizy – prace *Eibenschutz 2008*, *Moeholt 1996*

Badanie	<i>Eibenschutz 2008</i>	<i>Moeholt 1996</i>
Podtyp wg AOTMiT	IV A	IV D
Ocena w skali Jadad	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liczba ośrodków	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Badanie		<i>Eibenschutz 2008</i>	<i>Moeholt 1996</i>
Metodyka	Typ badania	Seria przypadków (dane gromadzone retrospektywnie)	Przegląd opisów/serii przypadków uwzględniający analizę wyników leczenia
	Randomizacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	Zaślepienie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	Hipoteza	Nie dotyczy (badanie opisowe)	Nie dotyczy
Oceniane w badaniu punkty końcowe		Całkowita odpowiedź na leczenie, częściowa odpowiedź na leczenie, brak odpowiedzi na leczenie, wznowa choroby, czas do wystąpienia wznowy choroby, efekt kosmetyczny, bezpieczeństwo	Całkowita odpowiedź na leczenie, częściowa odpowiedź na leczenie, brak zmian, czas do wystąpienia progresji choroby
Analiza ITT dla oceny skuteczności		Nie dotyczy	Nie dotyczy
Utrata pacjentów z badania		Nie dotyczy	Nie dotyczy
Źródła finansowania		Brak zewnętrznych źródeł finansowania	Brak danych
Numer NCT		Nie dotyczy	Nie dotyczy
Akronim badania		Brak	Brak
Publikacje		<i>Eibenschutz 2008</i> [75]	<i>Moeholt 1996</i> [76], <i>Pfeiffer 1990</i> [77]

Opisy/serie przypadków zgodnie z obowiązującą hierarchią należą do dowodów naukowych o niskiej wiarygodności. Wytyczne HTA nie wskazują skali właściwej do oceny prac typu przegląd lub seria przypadków. Wśród czynników obniżających wiarygodność wnioskowania z wyników opartych na opisach / przeglądach przypadków można wskazać: retrospektywny charakter oceny a dodatkowo w pracy *Moeholt 1996* - brak definicji rozpoznania BCC w stadium miejscowego zaawansowania.

7.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Do pracy *Eibenschutz 2008* włączono ogółem 17 pacjentów z olbrzymim oraz dużym rakiem podstawnokomórkowym o średnicy zmiany powyżej 4 cm (duże BCC) oraz 5 cm (olbrzymie BCC), nieleczonych w okresie ostatnich 6 miesięcy. Pacjenci z zespołem Gorlina, skórą pergaminową oraz porfirią a także chorzy, którzy przeszli lub u których planowano leczenie immunosupresyjne zostali wyłączeni z badania. Średni wiek dla populacji 17 pacjentów włączonych do badania wynosił 71 lat (zakres: 56-92). Pod względem histologicznym większość z włączonych przypadków stanowiła postać powierzchowna BCC (ang. *superficial BCC*). Ponad 60% zmian zlokalizowanych było na głowie oraz twarzy a 70% pacjentów nie kwalifikowało się do leczenia standardowego. Szczegółowe cechy populacji włączonej do badania (uwzględniającej dane dla całej populacji włączonej) przedstawia tabela poniżej.

W ramach niniejszego rozdziału przedstawiono wyniki dla populacji pacjentów z olbrzymim BCC, ze względu na większe prawdopodobieństwo, iż populacja ta najbardziej odpowiada populacji wnioskowanej, z powodu rozległości zmian i ich stopnia zaawansowania (stadium T3 w klasyfikacji AJCC).

Do przeglądu *Moeholt 1996* włączono łącznie 24 prace (serie/opisy przypadków) prezentujące efekty leczenia z zastosowaniem chemioterapii opartej na związkach platyny wśród 53 pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem podstawnkomórkowym skóry (wszystkie przypadki BCC potwierdzono histologicznie). Grupę chorych z laBCC, którzy spełniali kryteria włączenia do przeglądu (tj. niekwalifikowani się do leczenia chirurgicznego/radioterapii) dla których jedynym leczeniem (monoterapia) była chemioterapia stanowiło łącznie 27 pacjentów. Średni wiek chorych wynosił 69,5 roku. Brak danych dotyczących innych cech populacji nie pozwolił na przedstawienie szczegółowej charakterystyki chorych.

Tabela 47.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych – prace *Eibenschutz 2008*, *Moeholt 1996*

Parametr	Charakterystyka	
	<i>Eibenschutz 2008</i>	<i>Moeholt 1996</i> **
N	17 (19 zmian) w tym 14 zmian o charakterze <i>giant BCC</i>	27 przypadków
Płeć, M/K (%)	59/41	Brak danych
Wiek [lata], średnia (zakres)	71 (56-92)	69,5 (49-88)
Średnica zmiany, cm*	>4 cm	Brak danych
Umiejscowienie BCC, n(%)*		Brak danych
Głowa	5 (26)	
Twarz	8 (42)	
Tułów	4 (21)	
Kończyny	2 (11)	
Przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego, n (%)	12 (70)	Brak danych
Nawrót BCC, n (%)*	3 (15,7)	Brak danych
Postać histologiczna BCC, n (%)*		Brak danych
Powierzchniowy	17 (89)	
Guzkowy	1 (5)	
Mieszany	1 (5)	
Cecha T wg UICC n (%)*		Brak danych
T₂ (2-5 cm)	5 (26)	
T₃ (>5 cm)	14 (74)	
Głębokość inwazji, mm, średnia (zakres)	0,6 (0,2; 4,0)	Brak danych
Szczególnie trudna lokalizacja zmiany, n (%)*	13 (68)	Brak danych

* charakterystyka dotyczy całkowitej liczby zmian (n = 19); ** dotyczy populacji z laBCC, leczonej jedynie chemioterapią

7.3. Charakterystyka interwencji

W badaniu *Eibenschutz 2008* zastosowaną interwencję stanowiła terapia fotodynamiczna, w której jako fotouczulacz zastosowano produkt Metvix[®] (aminolewulinian metylu). Przed rozpoczęciem właściwego leczenia każda zmiana nowotworowa została przygotowana w celu ułatwienia przenikania kremu do wnętrza tkanki poprzez usunięcie (zeskrobanie) części guza. Następnie aplikowano krem zawierający 160 mg aminolewulinianu metylu (MAL). Po trzech godzinach krem został usunięty, a zmianę naświetlano światłem o długości fali wynoszącej 630 nm i energii wynoszącej 75 J cm⁻². Czas naświetlania dobierano automatycznie w zależności od dawki i intensywności światła. Na pełny cykl leczenia składały się cztery sesje naświetlenia co dwa tygodnie. W przypadku oznak choroby wśród pacjentów poddanych pierwszemu cyklowi leczenia chorych poddawano kolejnemu cyklowi w odstępie 3 miesięcy. Autorzy badania podkreślili, iż w czasie leczenia oraz w okresie obserwacji zastosowanie innego typu terapii miejscowych było zabronione. Jedenaście zmian leczono jednym cyklem, podczas gdy pozostałe 8 dwoma cyklami PDT. Dla 16 z 17 włączonych pacjentów okres obserwacji wynosił co najmniej 36 miesięcy.

Autorzy pracy *Moeholt 1996* podali jedynie, iż wszyscy pacjenci przyjmowali chemioterapię opartą na związkach platyny. Mediana liczby cykli chemioterapii dla wszystkich pacjentów (N=53) wynosiła 3 (zakres: 2-12). Spośród pacjentów przyjmujących chemioterapię jako jedyne leczenie laBCC, u zdecydowanej większości zastosowano połączenie cisplatyny z adriamycyną, u 3 chorych - jedynie cisplatynę, podczas gdy z pozostałych 7 pacjentów każdy został poddany innemu rodzajowi chemioterapii: CaA, PF, PE, RE/VAC, PVdB, MitVB lub PFB.

Tabela 48.
Charakterystyka interwencji w pracy *Moeholt 1996*

Rodzaj chemoterapii	n (%) pacjentów
PA	17 (63%)
P	3 (11,1%)
Inna (CaA, PF, PE, RE/VAC, PVdB, MitVB, PFB)	7* (25,9%)

P: cisplatyna, A: adriamycyna, M: metotreksat; F: 5-fluorouracyl; V: winkrystyna; Vd: windezyna; Mit: mitomycyna; B: bleomycyna, E: etopozyd; Ca: karboplatyna; *łącznie 7 pacjentów, z czego każdy z nich przyjmował inny z podanych rodzajów CT

7.4. Skuteczność

W badaniu *Eibenschutz 2008* pierwsze efekty leczenia oceniano po 6 miesiącach od zakończenia terapii. Całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) definiowano jako całkowity zanik zmiany nowotworowej w ocenie wizualnej, częściową odpowiedź na leczenie (PR) jako częściową remisję guza. Ponadto, po 12 oraz 36 miesiącach od zakończenia leczenia oceniano również nawrót choroby, całkowitą odpowiedź na leczenie oraz kosmetyczny efekt leczenia. Oceny skupisk komórek

nowotworowych dokonano z wykorzystaniem diagnostycznej techniki fluorescencji (PDD) w okresie 6, 12 oraz 36 miesięcy od zakończenia leczenia. Oceny efektu kosmetycznego dokonano biorąc pod uwagę następujące cechy: wystąpienie blizn, atrofie, depigmentacje oraz zaczerwienienie w obszarze leczenia. Ewaluacji efektu kosmetycznego dokonywał zarówno pacjent jak i lekarz nadzorujący w 6 oraz 36 miesiącu po zastosowaniu leczenia. „Bardzo dobry” efekt kosmetyczny definiowano jako brak widocznych zmian w miejscu leczenia, „dobry” efekt kosmetyczny jako obecność nieznacznie widocznych blizn, zaczerwienienia lub depigmentacji.

Do analizy klinicznej włączono wyniki uzyskane u 14 pacjentów z olbrzymim BCC.

W badaniu *Eibenschutz 2008* w dłuższym okresie obserwacji odsetek wyleczeń w populacji pacjentów z olbrzymim rakiem podstawnokomórkowym wynosił 39%. Jeden pacjent po 6 miesiącach od zakończenia leczenia doświadczył częściowej odpowiedzi na leczenie.

Po upływie 3 lat od momentu zakończenia leczenia odnotowano 8 przypadków wznowy choroby, wszystkie w populacji chorych z olbrzymim BCC. Pięć z nich w okresie 12 miesięcy od zakończenia leczenia, pozostałe 3 w okresie 36 miesięcy od zakończenia terapii.

Autorzy pracy *Moeholt 1996* oceny odpowiedzi na leczenie po zastosowanej chemioterapii dokonali w oparciu o kryteria proponowane przez WHO. W przypadku gdy autorzy prac pierwotnych definiowali odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami proponowanymi przez WHO autorzy pracy *Moeholt 1996* pozostawali przy ocenie dokonanej przez autorów prac pierwotnych. W pozostałych przypadkach autorzy opisywanej pracy (przeгляdu) przeprowadzili retrospektywną ocenę odpowiedzi na leczenie bazując na informacjach przedstawionych w oryginalnych pracach. W przypadku braku możliwości retrospektywnego określenia odpowiedzi na leczenie dany przypadek klasyfikowano jako „nie do oceny”.

Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) zdefiniowana została jako całkowity zanik zmian chorobowych w okresie co najmniej 4 tygodni. Częściową odpowiedź na leczenie definiowano (PR) jako co najmniej 50% redukcja wielkości zmiany nowotworowej przez okres co najmniej 4 tygodni bez oznak progresji choroby oraz braku nowych ognisk nowotworowych. Brak zmian (stabilizacja choroby) jako mniejsza niż 50% redukcja wielkości zmiany nowotworowej lub też mniejszy niż 25% wzrost wielkości zmiany bez nowych ognisk choroby. Progresję choroby (PD) definiowano jako co najmniej 25% zwiększenie rozmiaru zmiany lub pojawienie się nowych ognisk nowotworu.

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.

Tabela 49.
Skuteczność kliniczna – na podstawie danych z pracy Moeholt 1996

Autor pracy	Odpowiedź na leczenie	Czas do wystąpienia progresji choroby (miesiące)	Czas obserwacji (miesiące)
Gutrie 1982	CR	22	22 ^a

Autor pracy	Odpowiedź na leczenie	Czas do wystąpienia progresji choroby (miesiące)	Czas obserwacji (miesiące)
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
<u>Łącznie*</u>	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

CR: całkowita odpowiedź na leczenie; PR: częściowa odpowiedź na leczenie; NC: brak odpowiedzi, NE: brak możliwości oceny;

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*;

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

W grupie 27 pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym poddanych wyłącznie leczeniu z zastosowaniem chemoterapii czas obserwacji od momentu rozpoczęcia leczenia chemoterapią do ostatniej opublikowanej obserwacji zawierał się w zakresie od +3 do 81 miesięcy, podczas gdy czas do wystąpienia progresji choroby zawierał się w zakresie od +3 do 60 miesięcy.

Ogółem u analizowanych chorych z IaBCC całkowitą odpowiedź na leczenie po zastosowaniu chemioterapii odnotowano u 11 (45,8%) chorych. Częściowa odpowiedź na leczenie wystąpiła u 8 (33,3%) chorych.

7.5. Bezpieczeństwo

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 przeciwbólowych. 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.

8. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY: ZINDYWIDUALIZOWANE LECZENIE PALIATYWNE CHORYCH NA RAKA PODSTAWUKOMÓRKOWEGO Z PRZERZUTAMI ODLEGŁYMI

8.1. Wyniki wyszukiwania

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnego badania klinicznego z grupą kontrolną lub jednoramiennego, opisującego wyniki postępowania paliatywnego u chorych na raka podstawukomórkowego z przerzutami odległymi (dmBCC). Po poszerzeniu kryteriów wyszukiwania do dowodów naukowych o niższej wiarygodności zidentyfikowano jedną pracę spełniającą kryteria włączenia: *McCusker 2014* [78].

Ponadto w badaniu *Moeholt 1996* włączonym do przeglądu systematycznego opisującego wyniki zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w populacji pacjentów z laBCC (Rozdział 7), część populacji pacjentów stanowili chorzy z mBCC. Jednakże, że względu na brak danych określających udział w tej grupie chorych z przerzutami odległymi (w pracy nie podano informacji, czy chory miał przerzuty odległe, czy wyłącznie do regionalnych węzłów chłonnych), wyników tego badania nie uwzględniono w niniejszej części analizy.

Badanie *McCusker 2014* przeprowadzono w celu oceny całkowitej przeżywalności chorych na mBCC, na podstawie przeglądu opisów przypadków, opublikowanych w latach 1981-2011 i spełniających następujące, predefiniowane kryteria włączenia: rozpoznanie pierwotnego BCC zlokalizowanego na skórze, obecność potwierdzonego patologicznie przerzutu BCC, nie stanowiącego wyniku bezpośredniej inwazji komórek nowotworu z ogniska pierwotnego oraz obecność w opisie przypadku informacji o okresie obserwacji. Do opisywanej analizy włączono 100 przypadków mBCC (50 – z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych i 50 – z przerzutami do odległych narządów), z czego 19 chorych spełniało kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej: rozpoznanie dmBCC oraz zastosowanie zindywidualizowanego leczenia paliatywnego (przy czym nie zastosowano chirurgii ani radioterapii). Do niniejszej analizy klinicznej włączono wyniki opisane dla wspomnianych 19 chorych z dmBCC, w tym 6 pacjentów, u których zastosowano chemioterapię, u większości opartą na pochodnej platyny oraz 13 pacjentów, u których zastosowano wyłącznie leczenie wspomagające (brak aktywnego leczenia – *best supportive care*).

Charakterystykę pracy *McCusker 2014*, względem podstawowych cech metodyki badania, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 50.
Charakterystyka badania *McCusker 2014*

Badanie	<i>McCusker 2014</i>
Podtyp wg AOTMiT	IV D
Ocena w skali Jadad	Nie dotyczy
Liczba ośrodków	Nie dotyczy

Badanie		McCusker 2014
Metodyka	Typ badania	Przegląd opisów przypadków z analizą przeżycia
	Randomizacja	Nie dotyczy
	Zaślepienie	Nie dotyczy
	Hipoteza	Nie dotyczy (badanie opisowe)
Oceniane w badaniu punkty końcowe		Przeżycie całkowite
Analiza ITT dla oceny skuteczności		Nie dotyczy
Utrata pacjentów z badania		Nie dotyczy
Źródła finansowania		Roche-Genentech, F. Hoffmann-La Roche
Numer NCT		Nie dotyczy
Akronim badania		Brak
Publikacje		McCusker 2014 [78]
Komentarz		Wyniki analiz przeprowadzonych przez autorów publikacji dotyczą szerszej populacji (N=100) chorych z przerzutami odległymi i regionalnymi, z uwzględnieniem chorych, u których możliwe było leczenie chirurgiczne i/lub radioterapia. Dane dotyczące 19 pacjentów, spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej zaczerpnięto z tabel zawartych w załączniku do publikacji McCusker 2014.

Opisy przypadków należą do dowodów naukowych niskiej wiarygodności. Wytyczne HTA nie wskazują skali właściwej do oceny prac typu przegląd lub seria przypadków. Wśród czynników obniżających wiarygodność wnioskowania z wyników opartych na opisach przypadków można wskazać: retrospektywny charakter oceny, brak jednolitych dla całej grupy przypadków kryteriów rozpoznania mBCC i oceny efektów leczenia, jak również brak jednolitego dla wszystkich opisywanych pacjentów standardu opisu przebiegu leczenia i wyników. Istnieje również ryzyko, że badania typu opisu przypadków mogą w dużym stopniu obejmować pacjentów nietypowych, u których obserwowano nieoczekiwane wyniki leczenia.

Do cech zwiększających wiarygodność badania McCusker 2014 można zaliczyć systematyczność selekcji opisów przypadków, która została oparta na predefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, w tym w odniesieniu do kryteriów rozpoznania mBCC. Ponadto oceniany punkt końcowy, jakim jest całkowite przeżycie, należy do wyników obiektywnych, praktycznie niepodatnych na błędy systematyczne wynikające z heterogeniczności kryteriów oceny wyników leczenia.

8.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Do pracy *McCusker 2014* włączono przypadki mBCC spełniające kryteria rozpoznania mBCC zaproponowane przez *Lattes* i *Kessler* w 1951 roku. Do podgrupy chorych z dmBCC zakwalifikowano pacjentów z przerzutami do odległych węzłów chłonnych, narządów wewnętrznych, kości, mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych.

Charakterystykę podgrupy chorych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej (19 pacjentów z dmBCC, u których nie zastosowano chirurgii ani radioterapii, a zastosowano wyłącznie leczenie wspomagające lub chemioterapię) przedstawiono w tabeli poniżej. Wartości charakteryzujące wybraną podgrupę pacjentów obliczono na podstawie danych z poziomu indywidualnych pacjentów, podanych w załączniku do publikacji *McCusker 2014*. Szczegółowe zestawienie indywidualnych przypadków włączonych do analizy przedstawiono w załączniku.

Tabela 51.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania *McCusker 2014*, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej (dmBCC, zindywidualizowane leczenie paliatywne)

Parametr	McCusker 2014		
	CTH	BSC	Ogółem
N	6	13	19
Płeć, M/K (%)	67/33	69/31	68/32
Wiek w momencie rozpoznania BCC [lata], mediana (zakres)	52,5 (46-65)	58 (49-80)	55,5 (46-80)
Czas od rozpoznania BCC do rozpoznania mBCC [lata], mediana (zakres)	3,5 (0-10)	8 (0-29)	5,5 (0-29)
Wiek w momencie rozpoznania mBCC [lata], mediana (zakres)	56 (48-65)	61 (44-83)	59 (44-83)
Umiejscowienie pierwotnego ogniska BCC, n (%)			
Głowa i szyja	3 (50)	8 (62)	11 (58)
Tułów	3 (50)	5 (38)	8 (42)
Umiejscowienie przerzutu, n (%)*			
Płuco			9 (47,4)
Kości			7 (36,8)
Węzły chłonne			5 (26,3)
Szpiczek kostny			4 (21,1)
Wątroba			3 (15,8)
Nerka			1 (5,3)
Śledziona			1 (5,3)
Osierdzie			1 (5,3)
Oplucna			1 (5,3)

Parametr	McCusker 2014		
	CTH	BSC	Ogółem
Typ histologiczny pierwotnego ogniska BCC / przerzutu, n (%)			
<i>Morpheaphorm</i>			3 (15,8) / 1 (5,3)
<i>Infiltrative</i>			2 (10,5) / 2 (10,5)
<i>Basosquamous</i>			2 (10,5) / 1 (5,3)
Metatypical			2 (10,5) / 3 (15,8)
Nie określono			10[†] (52,6) / 12 (63,2)

* Odsetki nie sumują się do 100% ze względu na obecność przerzutów w >1 lokalizacji u 7 pacjentów

† W tym 1 wrzodzący BCC

Ogółem do analizy klinicznej włączono 19 pacjentów z dmBCC, u których mBCC rozpoznano w wieku od 44 do 80 lat (mediana: 59 lat) i z których większość (68%) stanowili mężczyźni. Pierwotne ognisko BCC u większości rozpatrywanych pacjentów (58%) znajdowało się w obrębie głowy lub szyi, a najczęściej występujące umiejscowienia przerzutu stanowiły: płuco (47,4%), kości (36,8%), węzły chłonne (26,3%), szpik kostny (21,1%) i wątroba (15,8%).

W opisach większości pacjentów nie określono typu histologicznego ogniska pierwotnego i przerzutu BCC, natomiast przypadki opisane obejmowały typy BCC określane jako agresywne: *morpheaform*, *infiltrative*, *basosquamous* i *metatypical*.

Pacjenci, u których odstępowano od aktywnego leczenia (BSC) byli przeciętnie starsi niż chorzy leczeni CTH, a czas jaki upłynął od rozpoznania BCC do diagnozy przerzutu BCC był w ich przypadku dłuższy.

8.3. Charakterystyka interwencji

Na 19 pacjentów z dmBCC, u których w leczeniu przerzutów nie zastosowano chirurgii ani radioterapii, u 13 (68,4%) nie podjęto aktywnego leczenia, a u 6 (31,6%) zastosowano chemioterapię. W podgrupie 6 chorych leczonych chemioterapią u większości chorych (n=4; 66,7%) zastosowano schemat z udziałem pochodnej platyny (wyłącznie cisplatyna, w monoterapii lub leczeniu skojarzonym).

W badaniu *McCusker 2014* nie przedstawiono bliższej charakterystyki leczenia wspomagającego (BSC). Dostępne informacje dotyczące zastosowanej u 31,6% chorych chemioterapii (CTH) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 52.
Charakterystyka zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w badaniu McCusker 2014

I	ID przypadku*	n (%)	Charakterystyka
BSC	<i>Baker 1983, Bradshaw 1999, Gold 2007, Howat 1987, Ionescu 2006, Junor 1992, Keenan 1981, Mikhail 1986, Pena 2009, Postlethwaite 1990, Quin 1990, Schwartz 1986, Smith 1983</i>	13 (68,4%)	Brak leczenia
CTH	<i>Bason 1990</i>	6 (31,6%)	4 kursy cisplatyny, bleomycyny i metotreksatu z leukoworyną (jako leczenie ratunkowe), następnie 3 kursy 5-FU, bleomycyny i metotreksatu. Leczenie wznowy (po 3 miesiącach od ukończenia pierwotnego leczenia): cisplatyna + 5-FU, następnie metotreksat i 5-FU.
	<i>Degner 1991</i>		5-FU w ciągłym wlewie, przez ok. 3 miesiące
	<i>Elghiassi 2009</i>		2 cykle cisplatyny
	<i>Kim 2009</i>		Chemioterapia – bliżej nieokreślona
	<i>Kleinberg 1982</i>		2 kursy cisplatyny, bleomycyny i winkrystyny
	<i>Wieman 1983</i>		2 cykle bleomycyny, następnie 5 cykli cisplatyny i winblastyny

* Nazwisko pierwszego autora i rok publikacji oryginalnego opisu przypadku (za: *McCusker 2014*)

8.4. Skuteczność

Jedynym punktem końcowym ocenianym w badaniu *McCusker 2014* było całkowite przeżycie (OS) od momentu rozpoznania mBCC. W oryginalnej publikacji wskaźniki OS oszacowano dla szerszych grup przypadków nie spełniających kryteriów włączenia do niniejszej analizy. Poniżej przedstawiono OS 19 pacjentów spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej.

Dla podgrupy chorych poddanych CTH podano również informację o odnotowanej odpowiedzi na leczenie. Nie opisano kryteriów oceny odpowiedzi, czasu trwania odpowiedzi ani okresu obserwacji, w którym oceniono wynik leczenia.

Wyniki dotyczące skuteczności postępowania w poszczególnych przypadkach przedstawiono w tabeli poniżej. Należy mieć na uwadze, że część pacjentów wciąż żyła w momencie ukończenia opisanej obserwacji (obserwacja ucięta), co zaznaczono w poniższej tabeli, w kolumnie „Ostatni status OS”.

Tabela 53.
Wyniki zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w populacji dmBCC (McCusker 2014)

I	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>Schwartz 1986</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>Wiemann 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)

* Dotyczy wyłącznie pacjentów leczonych CTH; ** No evidence of disease

W grupie 19 opisanych chorych z dmBCC czas OS od momentu rozpoznania mBCC do ostatniej opublikowanej obserwacji zawierał się w zakresie od 0 do 48 miesięcy, przy czym 3 chorych nadal żyło w czasie ostatniej obserwacji. Dla chorych leczonych CTH zakres OS był węższy i wynosił od 2 do 24 miesięcy, a 1 pacjent wciąż żył w momencie ostatniej obserwacji.

W podgrupie chorych leczonych CTH po zastosowanym leczeniu cytotoksycznym w większości przypadków (n=4) odnotowano progresję choroby lub wznowę, a u jednego chorego nie stwierdzono obecności choroby. Liczba chorych leczonych CTH wydaje się jednak zbyt mała dla wyprowadzania wniosków odnośnie skuteczności tej interwencji.

Ogółem u analizowanych chorych z dmBCC, u których nie było możliwości podjęcia standardowego leczenia w postaci chirurgii lub radioterapii, odpowiedź na leczenie odnotowano u jednego chorego (5,3% analizowanej próby). U pozostałych chorych doszło do progresji, wznowy lub zastosowano wyłącznie BSC (co również praktycznie oznacza brak możliwości cofnięcia się zmian chorobowych i prawdopodobnie progresję choroby do zgonu chorego). Maksymalne odnotowane przeżycie wyniosło 48 miesięcy, u chorego, u którego nie zastosowano aktywnego leczenia; pacjent nadal żył w ostatnim momencie obserwacji.

8.5. Bezpieczeństwo

W badaniu *McCusker 2014* nie oceniano bezpieczeństwa stosowanych interwencji; nie podano jakichkolwiek informacji dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych.

9. PRÓBA PORÓWNIANIA WYNIKÓW DOTYCZĄCYCH EFEKTYWNOŚCI INTERWENCJI OCENIANEJ I KOMPARATORA W OBU WNIOSKOWANYCH WSKAZANIACH

Populację wnioskowaną stanowią pacjenci z zaawansowanym rakiem podstawnkomórkowym, u których wszystkie dostępne opcje terapii tj. leczenie chirurgiczne i radioterapię zostały wyczerpane. Należy podkreślić, iż populacja docelowa obejmuje rzadkie i wysoce zróżnicowane przypadki, w związku z czym postępowanie w tej grupie chorych jest zindywidualizowane, ze względu na brak jednej skutecznej metody leczenia.

Interwencję ocenianą stanowi wismodegib – będący aktualnie jedyną dostępną opcją terapeutyczną zarejestrowaną w leczeniu pacjentów z zaawansowaną postacią BCC.

W świetle aktualnych wytycznych i stanowisk eksperckich nie istnieje inna standardowa terapia chorych na zaawansowanego raka podstawnkomórkowego, u których wyczerpano możliwości leczenia chirurgicznego i radioterapii, bądź, u których te metody leczenia nie mogą być zastosowane z innych względów (np. przeciwwskazania). Dlatego też dotychczas agencje rejestracyjne, regulujące wprowadzenie na rynek nowych produktów leczniczych, odstąpiły od wskazywania aktywnego komparatora dla wismodegibu. Ponadto, wszystkie wytyczne utrzymują, iż wismodegib ze względu na swoją udokumentowaną skuteczność stanowi obecnie jedyną, rekomendowaną terapię w leczeniu zaawansowanej postaci raka podstawnkomórkowego. Jak podkreślają zagraniczne agencje HTA, wprowadzenie wismodegibu do obrotu oraz objęcie tego leku finansowaniem ze środków publicznych umożliwi wypełnienie luki terapeutycznej (tzw. *unmet needs*) we wnioskowanej populacji.

Ze względu na brak innej udokumentowanej i skutecznej opcji leczenia w tej grupie pacjentów oraz duże zróżnicowanie w obrębie populacji docelowej komparator dla wismodegibu stanowić będzie „zindywidualizowane leczenie paliatywne”, zdefiniowane jako zbiór różnych interwencji podawanych w monoterapii, sekwencyjnie lub w kombinacjach, do których należą: leczenie wspomagające (BSC – *best supportive care*), w tym leczenie ran, uśmierzanie bólu, opieka psychologiczna oraz brak aktywnego leczenia („brak leczenia”), jak również zbiór interwencji podawanych zachowawczo tj. leczenie miejscowe imikwimodem lub 5-fluorouracylem; leczenie miejscowe w postaci terapii fotodynamicznej oraz chemioterapia oparta na pochodnych platyny.

W podjęciu decyzji dotyczącej wyboru komparatora wzięto pod uwagę 1) wnioski z wytycznych praktyki klinicznej; 2) stanowiska urzędów rejestracji leków i agencji HTA rejestrujących/oceniających wismodegib; 3) opinie polskich ekspertów zajmujących się leczeniem raka podstawnkomórkowego w Polsce. Podsumowując wszystkie powyższe źródła jednoznacznie wskazują, iż obecnie nie istnieje żadna inna technologia o udokumentowanej skuteczności, która z powodzeniem mogłaby zostać zastosowana w leczeniu pacjentów z zaawansowaną postacią raka podstawnkomórkowego, u których wszystkie dostępne opcje terapeutyczne zostały wyczerpane. W omawianych wytycznych oraz stanowiskach agencji rejestracyjnych oraz agencji HTA uznano, iż w tej grupie pacjentów zastosować typowe interwencje należące do *best supportive care* (tj. łagodzenie bólu, leczenie ran, opieka psychologiczna). Ponadto, w pojedynczych przypadkach mogą

być również podejmowane próby zastosowania metod leczenia zachowawczego tj. leczenia miejscowego z zastosowaniem kremów zawierających 5-fluorouracyl lub imikwimod) lub terapii fotodynamicznej; chemioterapii (schematy z udziałem pochodnych platyny), pomimo braku jednoznacznych dowodów naukowych potwierdzających jej skuteczność. Wybór ten jest również spójny z sugestiami innych agencji HTA, gdzie wskazano, iż komparator dla ocenianej interwencji mogą stanowić głównie interwencje stosowane w ramach *best supportive care*, rzadziej – leczenie miejscowe i chemioterapię.

W związku z powyższym za komparator w analizach HTA dla wismodegibu, we wskazaniach określonych zapisami wnioskowanego programu zdrowotnego, tj. w leczeniu BCC z przerzutami do narządów odległych lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli nowotwór jest nieoperacyjny lub występują przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego i radioterapii lub nastąpiła progresja po radioterapii, uznano **zindywidualizowane leczenie paliatywne**, obejmujące stosowanie zróżnicowanych interwencji bez założenia wyleczenia, w tym leczenia ran, uśmierzania bólu, opieki psychologicznej, leczenia miejscowego, terapii fotodynamicznej i chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Wytyczne kliniczne, stanowiska agencji rejestracyjnych oraz zagranicznych agencji HTA dotyczące wismodegibu, opinie polskich ekspertów medycznych oraz pełne uzasadnienie wyboru komparatora znajduje się w dokumencie APD – Rozdział 6, Tabela 13-15.

W ocenie efektów zdrowotnych, poszukiwano punktów końcowych rekomendowanych przez EMA, która uznała, iż z uwagi na bardzo rzadkie występowanie rozpatrywanego stanu chorobowego oraz biorąc pod uwagę naturalny przebieg choroby, że zmniejszenie rozmiaru guza, ocenione jako odpowiedź całkowita lub częściowa, jest klinicznie istotnym punktem końcowym w rozpatrywanej populacji chorych, tj. mBCC i laBCC, w którym wyczerpano opcje leczenia chirurgicznego i radioterapii lub metody te są przeciwwskazane.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących efektywności kliniczną wismodegibu z wybranym komparatorem w analizowanych wskazaniach. W świetle braku badań typu *head-to head* dla analizowanej interwencji autorzy analizy klinicznej zgodnie z wytycznymi HTA [2] zmodyfikowali kryteria włączenia prac do przeglądu i przeprowadzili dwa oddzielne wyszukiwania w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących oceny efektów indywidualnie dobranej metody leczenia paliatywnego w populacji laBCC jak również dmBCC.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dla wismodegibu zidentyfikowano łącznie trzy, prospektywne, wieloośrodkowe badania kliniczne bez grupy kontrolnej oceniające efektywność kliniczną wismodegibu podawanego doustnie w dawce dziennej wynoszącej 150 mg w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym:

- *ERIVANCE*;
- *STEVIE*;
- *US-EAP*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnego badania klinicznego opisującego wyniki postępowania paliatywnego u chorych na zaawansowanego raka

podstawnkomórkowego (laBCC/dmBCC). Po poszerzeniu kryteriów wyszukiwania do dowodów naukowych o niższej wiarygodności zidentyfikowano dwie prace spełniające kryteria włączenia dla populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnkomórkowym:

- *Eibenschutz 2008;*
- *Moeholt 1996,*

oraz jedną pracę również o niskiej wiarygodności przedstawiającą wyniki leczenia (przeżycie całkowite) u pacjentów z przerzutowym rakiem podstawnkomórkowym (dmBCC):

- *McCusker 2014.*

Zgodnie z zasadami EBM każda próba porównania/agregacji danych w przypadku porównania efektywności klinicznej interwencji na podstawie danych pochodzących z dwóch różnych źródeł powinna zostać poprzedzona wnikliwą oceną metodologii/ wiarygodności tych prac. Dlatego też w pierwszej kolejności przeprowadzono ocenę zasadności przeprowadzenia porównania zidentyfikowanych wyników oceniając wiarygodność źródeł tych wyników.

Zidentyfikowane prace po stronie interwencji ocenianej (wismodegibu) stanowią poprawnie zaprojektowane badania kliniczne o charakterze prospektywnym, ukierunkowane na ocenę efektywności klinicznej wismodegibu. Wielkość populacji we wszystkich pracach została uznana za reprezentatywną. Zastosowanie jasnych i dobrze sprecyzowanych kryteriów włączenia/wykluczenia do badań zapewniło adekwatny dobór populacji oraz jej homogenność. Zaplanowany w badaniach czas trwania leczenia/obserwacji jest odpowiednio długi, aby poprawnie ocenić efekty, które planowano ocenić. Ponadto, autorzy prac już na etapie projektowania badania opisali i określili szczegółowo nie tylko dobór punktów końcowych ale również definicję dla poszczególnych punktów końcowych i częstość ich oceny.

Odnalezione doniesienia naukowe po stronie komparatora to prace o najniższej wiarygodności zgodnie z hierarchią proponowaną przez EBM, wszystkie prace mają charakter retrospektywny. Praca *Eibenschutz 2008* stanowi opis serii przypadków, obejmującej 13 pacjentów z olbrzymim rakiem podstawnkomórkowym (ang. giant basal carcinoma), u których zastosowano leczenie fotodynamiczne. Pomimo braku informacji wprost dotyczącej stopnia zaawansowania choroby, biorąc pod uwagę cechy populacji włączonej tj. wielkość oraz umiejscowienie zmiany (lokalizacja w obszarze „wysokiego ryzyka”), stadium zaawansowania nowotworu określone wg kryteriów UICC (większość przypadków w stadium T3) oraz przeciwwskazania do leczenia standardowego (zły ogólny stan zdrowia, jednoczesne stosowanie antykoagulantów zwiększające ryzyko krwawień) uznano iż populacja ta przynajmniej częściowo może obejmować chorych, u których zasadne byłoby rozpoznanie laBCC.

Praca *Moeholt 1996* stanowi przegląd opublikowanych danych przedstawiających historię 53 pacjentów z miejscowo zaawansowanym oraz przerzutowym rakiem podstawnkomórkowym poddanych chemioterapii opartej na związkach platyny w leczeniu zaawansowanej postaci raka

podstawnokomórkowego, z czego 27 spełniało kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej: rozpoznanie laBCC oraz zastosowanie chemioterapii.

Praca *McCusker 2014* stanowi przegląd opisów przypadków, opublikowanych w latach 1981-2011 przedstawiających charakterystykę i wyniki leczenia 100 przypadków mBCC, z czego 19 chorych spełniało kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej: rozpoznanie dmBCC oraz zastosowanie zindywidualizowanego leczenia paliatywnego (przy czym nie zastosowano chirurgii ani radioterapii).

Ponadto, dodatkowo wiarygodność prac po stronie komparatora obniżają:

- mało reprezentatywna wielkość próby, w większości prac oceny skuteczności dokonano w oparciu o dane zebrane dla grupy 30 pacjentów;
- brak jednolitych dla całej grupy kryteriów rozpoznania laBCC jak również dmBCC, w skrajnych przypadkach jedynie lakoniczna wzmianka, iż włączono pacjentów z zaawansowaną postacią BCC, tak więc istnieje ryzyko, iż populacje przedstawione po stronie komparatora, różnią się od populacji dla której dostępne są wyniki leczenia wismodegibem; a tym samym, iż opisane efekty leczenia dotyczą innych niż wnioskowana dla wismodegibu efektów leczenia;
- brak jednolitej oceny efektów leczenia, jak również brak jednolitego dla wszystkich opisywanych pacjentów standardu opisu przebiegu leczenia i wyników; trudność z określeniu rzeczywistej efektywności klinicznej w tej grupie chorych.

Podsumowując, ze względu na znaczące różnice w zakresie wiarygodności danych dostępnych dla wismodegibu oraz wiarygodności danych po stronie komparatora, odstąpiono od przeprowadzenia porównania ilościowego uzyskanych wyników dla interwencji ocenianej i komparatora zarówno dla populacji pacjentów z laBCC jak również dmBCC. Uznano również, iż stopień zróżnicowania pomiędzy populacjami, definicjami i sposobem zaraportowania danych w badaniach po stronie interwencji ocenianej i komparatora jest na tyle znaczący, iż jakiegokolwiek podejmowanie działań zmierzających do ilościowego zestawienia danych może prowadzić do błędnych wniosków.

Tabela 54. Porównanie wiarygodności prac oceniających efektywność kliniczną wismodegibu oraz prac przedstawiających dane dotyczące efektywności komparatora – populacja IaBCC

Badanie	ERIVANCE		STEVIE		US-EAP		Eibenschutz 2008		Moeholt 1996	
Ocena wiarygodności wg AOTMiT	IV A	IV A	IV A	IV A	IV A	IV A	IV A	IV A	IV C	IV C
Typ badania	Badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej	Badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej	Badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej	Badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej	Badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej	Badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej	Seria przypadków	Przegląd opisów/serii przypadków		
Sposób oceny danych	Prospektywny	Prospektywny	Prospektywny	Prospektywny	Prospektywny	Prospektywny	Retrospektywny	Retrospektywny	Retrospektywny	Retrospektywny
Wielkość próby	100	100	499	499	100	100	13	13	27	27

Tabela 55. Porównanie wiarygodności prac oceniających efektywność kliniczną wismodegibu oraz prac przedstawiających dane dotyczące efektywności komparatora – populacja dmbCC

Badanie	ERIVANCE		STEVIE		US-EAP		McCusker 2014	
Ocena wiarygodności wg AOTMiT	IV A	IV A	IV A	IV A	IV A	IV A	IV D	IV D
Typ badania	Badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej	Badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej	Badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej	Badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej	Badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej	Badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej	Przegląd opisów przypadków	Przegląd opisów przypadków
Sposób oceny danych	Prospektywny	Prospektywny	Prospektywny	Prospektywny	Prospektywny	Prospektywny	Retrospektywny	Retrospektywny
Wielkość próby	100	100	499	499	100	100	100	19

10. POSZERZONA OCENA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ

10.1. Cel i zakres

W ramach oceny efektywności praktycznej przedstawiono dodatkowe dane dotyczące efektywności praktycznej wismodegibu, pochodzące z badań obserwacyjnych, które nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego. W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwa badania obserwacyjne, w których opisano wyniki leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym wismodegibem w rzeczywistej praktyce klinicznej: *Demirci 2015* [28] i *Gill 2013* [29].

W badaniu *Demirci 2015* dokonano retrospektywnego przeglądu kart wszystkich pacjentów leczonych w wybranym ośrodku wismodegibem od marca 2012 do października 2013 roku, z rozpoznaniem BCC szerzącego się w oczodole lub rozległego BCC umiejscowionego w okolicy oka. Badanie *Gill 2013* jest prospektywnym opisem serii przypadków - pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym, umiejscowionym w oczodole lub w okolicy oka niekwalifikującym się do standardowej terapii, leczonych w okresie od lutego do września 2012 roku.

Oba badania opisują wyniki leczenia przeprowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, po dopuszczeniu do obrotu leku *Erivedge*[®] na terytorium Stanów Zjednoczonych w analizowanym wskazaniu.

10.2. Charakterystyka badań

Do badania *Demirci 2015* włączono ogółem 8 pacjentów z laBCC, z czego 6 leczono wismodegibem w monoterapii – zgodnie z warunkami rejestracji a u 2 pozostałych wismodegib zastosowano w trybie *off-label* (jako leczenie adjuwantowe lub neoadjuwantowe). W niniejszej analizie uwzględniono 6 chorych leczonych wismodegibem w monoterapii, w tym 4 z zajęciem oczodołu i 2 z rozległą zmianą w okolicy oka (jedno- i obustronnie). Do leczenia wismodegibem zakwalifikowano pacjentów z wywiadem wielokrotnych, rozległych zabiegów chirurgicznych z powodu nawrotowego BCC; w przypadku każdego z pacjentów leczenie chirurgiczne byłoby związane z istotną chorobowością (jak deformacja, utrata wzroku, oka lub istotnych struktur oczodołu). Średni wiek pacjentów w momencie włączenia wynosił 71 lat (zakres: 60-86). Większość pacjentów stanowili mężczyźni. Od rozpoznania BCC do momentu włączenia do badania upłynęło średnio 20 lat (zakres: 7-50). Zaawansowanie choroby w klasyfikacji TNM oceniono jako T3aN0M0 (2 chorych), T3bN0M0 (3 chorych) lub T4N0M0 (1 chory). U jednego z pacjentów współwystępującym rozpoznaniem był zespół Gorlina-Goltza.

Do badania *Gill 2013* włączono siedmiu pacjentów z miejscowo zaawansowanym, naciekającym rakiem podstawnokomórkowym umiejscowionym w oczodole lub w okolicy oka, niekwalifikującym się do standardowej terapii. Włączeni pacjenci nie mogli zostać poddani leczeniu chirurgicznemu (poprzez rozległą resekcję lub wyłuszczenie gałki ocznej) w związku ze współistniejącą chorobowością jak również radioterapii (ze względu na liczne przeciwwskazania oraz preferencje samego pacjenta).

Średni wiek pacjentów w momencie włączenia wynosił 71 lat (zakres: 43-101). Większość pacjentów stanowili mężczyźni. Średnia wielkość zmiany nowotworowej wyniosła 3,4 cm (zakres: 1-6). Wszystkie siedem opisanych przypadków cechowało się występowaniem owrzodzeń w obrębie zmiany, ponadto wszystkie przypadki stanowiły raki nawrotowe, uprzednio poddane resekcji z zachowaniem zdrowych marginesów tkanki.

Wszyscy pacjenci włączeni do niniejszej analizy otrzymywali wismodegib w dawce dziennej wynoszącej 150 mg. W publikacji *Gill 2013* zaznaczono, że leczenie kontynuowano do wystąpienia jednego z następujących zdarzeń: całkowita remisja choroby, progresja choroby lub wola zaprzestania leczenia wyrażona przez pacjenta z jakiegokolwiek powodu. Mediana czasu leczenia wynosiła 8 miesięcy (zakres: 5-18 miesięcy) w badaniu *Demirci 2015* i 10 tygodni (zakres: 4-16 tygodni) w badaniu *Gill 2013*. Mediana okresu obserwacji w obu badaniach była zbliżona i wynosiła 9,5 (5-18) i 8,0 (5-10) miesięcy, odpowiednio w badaniach *Demirci 2015* i *Gill 2013*.

Podstawowe cechy metodyki badania oraz charakterystykę pacjentów włączonych do badań *Demirci 2015* i *Gill 2013* przedstawiono w tabeli (Tabela 56).

Tabela 56.
Charakterystyka badań włączonych do oceny efektywności praktycznej - Demirci 2015, Gill 2013

Cecha		Demirci 2015	Gill 2013
METODYKA	Schemat badania	Badanie obserwacyjne: retrospektywny przegląd kart pacjentów, pacjenci włączani konsekwentnie; 1 ośrodek w USA	Badanie obserwacyjne: prospektywny opis serii przypadków, pacjenci włączani konsekwentnie; 2 ośrodki w USA
	Podtyp AOTMiT	IV A	IV A
	Jakość badania (NOS)	6/9	6/9
POPULACJA	Kryteria włączenia/ wykluczenia	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> BCC szerzący się w oczodole lub rozległy BCC umiejscowiony w okolicy oka; Pacjent leczony doustnie wismodegibem (Erivedge) w okresie 03.2012-10.2013; Możliwość leczenia wismodegibem rozważano jeżeli leczenie chirurgiczne byłoby związane z istotną chorobowością (deformacją, utratą wzroku, podwójnym widzeniem, utratą oka lub istotnych struktur oczodołu itp.) 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Spełnienie kryteriów dotyczące wskazania dla produktu leczniczego Erivedge tj. pacjenci z miejscowo zaawansowanym BCC niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego (rozległa resekcja, wyluszczenie gałki ocznej), lub radioterapii (za dużą dawką promieniowania, preferencje pacjenta); Zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Poważna dysfunkcja narządów wewnętrznych; Ciąża/laktacja; Niezdolność do połykania kapsułek; Inne niekontrolowane stany chorobowe; Oczekiwana długość życia krótsza niż 3 miesiące.

Cecha		Demirci 2015	Gill 2013
	N	6*	7
	Wiek , średnia (zakres)	71 (60-86)	71 (43-101)
	Płeć , M/K n (%)	4 (67) / 2 (33)	5 (71) / 2 (29)
	Rasa , n (%) Biała/Latynoska	6 (100) / 0 (0)	6 (86) / 1 (14)
	Umiejscowienie , n (%)	Strona lewa: 4 (67) Strona prawa: 1 (17) Obustronnie: 1 (17) Zajęcie oczodołu: 4 (67)	Brew, górna lewa powieka: 2 (29) Dolna lewa powieka: 2 (29) Dolna prawa powieka: 2 (29) Lewy boczny kącik łzowy: 1 (13)
	Wielkość zmiany - cm , średnia (zakres)	b.d.	3,4 (1-6)
	Czas trwania choroby (BCC) - lata , średnia / mediana (zakres)	20 / 13,5 (7-50)	b.d.
	Wcześniejsze leczenie , n (%)	Wielokrotne, rozległe zabiegi chirurgiczne z powodu nawrotowego BCC: 6 (100)	1 wycięcie (FS): 3 (71) 3 wycięcia (FS): 1 (13) 4 wycięcia (MS): 1 (13)
	Liczba wznów , średnia (zakres)	b.d.	1,7 (1-4)
INTERWENCJA	Dawkowanie , mg dziennie	150	150
	Czas leczenia - tygodnie , średnia / mediana (zakres)	42,8 / 34,8 (21,7-78,3)	11,1 / 10,0 (4-16)
	Okres obserwacji - miesiące , średnia / mediana (zakres)	10,3 / 9,5 (5-18)	7,3 / 8,0 (5-10)

* Pacjenci leczeni wismodegibem w monoterapii, zgodnie z rejestracją (z analizy efektywności praktycznej wykluczono 2 chorych leczonych *off-label* – w leczeniu adjuwantowym lub neoadjuwantowym); wszystkie statystyki dotyczące 6 chorych leczonych wismodegibem w monoterapii oszacowano na podstawie danych z poziomu pacjenta zawartych w publikacji; FS: wycięcie chirurgiczne zmiany nowotworowej połączone z oceną pobranego materiału pod mikroskopem przy zastosowaniu metody skrawków mrożonych (ang. *frozen section*); MS: z zastosowaniem techniki mikrografii metodą Mohsa

W odniesieniu do wiarygodności badań należy zauważyć, że badania *Demirci 2015* i *Gill 2013* są badaniami obserwacyjnymi, czyli pozwalającymi na ocenę efektywności praktycznej lepiej niż badania eksperymentalne. Wismodegib był u w opisywanej grupie chorych stosowany zgodnie z warunkami rejestracji w USA. Badanie *Gill 2013* jest badaniem prospektywnym, co zwiększa jego wiarygodność w porównaniu z retrospektywnym badaniem *Demirci 2015*. W przypadku obu badań możliwość uogólnienia wniosków jest ograniczona małą liczebnością badanych prób – niska liczba

chorych w badaniach obserwacyjnych prowadzonych w 1-2 ośrodkach wynika z małej populacji chorych kwalifikujących się do leczenia wismodegibem w praktyce klinicznej.

Jakość badań obserwacyjnych oceniono w zalecanej w wytycznych HTA skali *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS). Każde z badań otrzymało 6 na 9 punktów w tej skali. Punktacja została obniżona z powodu braku grup kontrolnych. Szczegółowe wyniki oceny zamieszczono w załączniku.

10.3. Skuteczność

W badaniu *Demirci 2015* odpowiedź kliniczną na leczenie oceniano jako procentową zmianę najdłuższego wymiaru zmiany w przypadku guzów okolicy oka a w przypadku zmian umiejscowionych w oczodole – zmianę ich objętości. Wielkość zmian obliczano na podstawie wymiarów guza w badaniu TK lub MRI. Częściową odpowiedź na leczenie definiowano jako zmniejszenie guza w ocenie klinicznej lub radiologicznej o co najmniej 40%. Odpowiedź całkowitą definiowano jako całkowite wycofanie się BCC w ocenie klinicznej lub radiologicznej. Chorobę stabilną stwierdzano w przypadku braku zmiany rozmiaru guza lub zmniejszenie mniejsze niż o 40% w ocenie klinicznej lub radiologicznej. Oceny odpowiedzi dokonywano regularnie, odnotowując umiejscowienie zmian oraz poprzez ocenę radiologiczną (TK lub MRI w odstępach 3-4 miesięcznych).

W badaniu *Gill 2013* odpowiedź na leczenie oceniano biorąc pod uwagę procentową zmianę wielkości największej widocznej zmiany nowotworowej. Obecność i rozległość owrzodzenia w obrębie zmiany przed oraz po leczeniu raportowano niezależnie. Całkowitą odpowiedź na leczenie definiowano, jako brak widocznej zmiany nowotworowej (brak klinicznych dowodów na jej obecność). Częściową odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako zmniejszenie guza w porównaniu do wartości wyjściowej; wielkość częściowej odpowiedzi określono jako zmianę procentową względem wyjściowego rozmiaru guza. Progresję choroby określono jako jakikolwiek wzrost wielkości zmiany nowotworowej w dowolnym punkcie czasowym trwania badania. Odrębnie oceniano również owrzodzenia. Oceny odpowiedzi dokonywano w czasie leczenia co tydzień a następnie co 2-4 tygodni.

Odsetki chorych, u których odnotowano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie wismodegibem w badaniach *Demirci 2015* i *Gill 2013* zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 57.
Odpowiedź na leczenie wismodegibem w badaniach obserwacyjnych – *Demirci 2015, Gill 2013*

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

* CR lub PR

W obu badaniach obserwacyjnych, w okresie obserwacji o medianie 8-9,5 miesiąca, u pacjentów z rozpoznaniem laBCC obserwowano wysokie odsetki odpowiedzi na leczenie wismodegibem. Co

najmniej częściowa odpowiedź na leczenie wystąpiła u wszystkich (100%) pacjentów w badaniu *Demirci 2015* i 85,7% pacjentów w badaniu *Gill 2013*. Odpowiedź całkowitą notowano u odpowiednio, 33 i 29% pacjentów a odpowiedź częściową – 67 i 57% pacjentów.

W badaniu *Gill 2013* ponad 80% redukcję wielkości zmiany raportowano u 2/4 (50%) pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie. U pozostałych dwóch chorych, u których wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie procentowa redukcja zmiany nie przekroczyła 35%. U wszystkich chorych przed leczeniem występowały owrzodzenia. Leczenie wismodegibem doprowadziło do całkowitego wygojenia się owrzodzeń u 5/7 (71%) chorych. Efekty leczenia wismodegibem utrzymywały się przez cały okres obserwacji pacjentów.

Progresja choroby wystąpiła u jednego (14%) pacjenta leczonego wismodegibem w badaniu *Gill 2013*; w badaniu *Demirci 2015* w analizowanym okresie obserwacji nie odnotowano progresji u żadnego z pacjentów.

10.4. Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniach obserwacyjnych u chorych leczonych wismodegibem w monoterapii przedstawiono w tabeli (Tabela 58).

Tabela 58.
Bezpieczeństwo leczenia wismodegibem w badaniach obserwacyjnych – *Demirci 2015, Gill 2013*

Zdarzenie niepożądane, n (%)	<i>Demirci 2015</i>	<i>Gill 2013</i>
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 *Demirci 2015* i *Gill 2013* notowano zbliżony odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane – odpowiednio 83 i 86%. W żadnym z badań nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem (w badaniu *Demirci 2015* jeden chory zmarł z powodu niezwiązanej z leczeniem choroby kardiologicznej). Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były (odpowiednio) skurcze mięśni (67 i 29%), łysienie (50 i 29%) oraz zaburzenia

smaku (33 i 29%), ponadto w badaniu *Gill 2013* wystąpiły 2 nowe zachorowania na raka karczynki komórkowej (29%). Opisany profil zdarzeń niepożądanych jest zgodny profilem bezpieczeństwa wismodegibu u chorych z zaawansowanym BCC, znanym z badań przedrejestracyjnych.

11. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

11.1. Cel i zakres

Celem poszerzonej analizy bezpieczeństwa jest prezentacja pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest wismodegib (produkt leczniczy Erivedge®) poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. *serious*), o dużym nasileniu (ang. *severe*), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi HTA [2] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania produktu leczniczego Erivedge® podawanego w terapii zaawansowanego raka podstawnkomórkowego skóry.

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych [2] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [3], dokonano identyfikacji działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego o Erivedge® raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>), *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>), oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>].⁹

Dodatkowo mając na uwadze wytyczne HTA przedstawiono wyniki badań klinicznych dla ocenianej interwencji w szerszej populacji pacjentów z nowotworami (w tym z BCC w przebiegu zespołu *Gorlina-Goltza*). Szczegółowe kryteria kwalifikacji badań do poszerzonej oceny bezpieczeństwa przedstawiono w odpowiedniej części analizy poświęconej metodologii (rozdział 4.3).

Działania/zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego [1].

11.2. Profil bezpieczeństwa wg charakterystyki produktu leczniczego Erivedge®

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące działań niepożądanych zaprezentowane w aktualnej ChPL Erivedge®.

Profil bezpieczeństwa stosowania produktu Erivedge® opisano na podstawie badań klinicznych z udziałem 138 chorych na zaawansowanego raka podstawnkomórkowego w stadium rozsiewu (mBCC) i miejscowo zaawansowanego (laBCC), I i II fazy, w tym chorych otrzymujących dawkę wismodegibu wyższą niż 150 mg dziennie. Zasadniczo zaobserwowany profil bezpieczeństwa był spójny zarówno w przypadkach raka podstawnkomórkowego z przerzutami, jak i w przypadkach miejscowo zaawansowanego BCC [1].

⁹ Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 17.03.2015 r.

Najczęściej występujące działania niepożądane leku występujące u $\geq 30\%$ 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 biegunkę (33,3%) [1].

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem Erivedge® w badaniach klinicznych, za ChPL. Działania niepożądane klasyfikowano jako: bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) lub bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$) [1].

Tabela 59.
Profil działań niepożądanych stosowania produktu leczniczego Erivedge® wg ChPL [1]

Układ narządów	Bardzo częste $\geq 1/10$	Częste $\geq 1/100, < 1/10$
Badania diagnostyczne	-	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu	Odwodnienie, hiponatremia
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku, brak smaku	Zmniejszenie odczuwania smaku
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, biegunka, zaparcia, wymioty, niestrawność	Bóle w nadbrzuszu, ból brzucha
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie, świąd, wysypka	Utrata rzęs (brwi), nieprawidłowy wzrost włosów
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Skurcze mięśni, bóle stawów, bóle kończyn	Bóle pleców, bóle w klatce piersiowej pochodzenia mięśniowo-szkieletowego, bóle mięśni, bóle bocznej części tułowia, bóle mięśniowo-szkieletowe
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Brak miesiączki (<i>amenorrhea</i>)*	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmniejszenie masy ciała, uczucie zmęczenia, ból	Oslabienie

*wśród 138 pacjentów z BCC było 10 kobiet w wieku rozrodczym, brak miesiączki obserwowano u trzech z nich (30%).

Zaprezentowany w powyższej tabeli profil bezpieczeństwa jest zbieżny z oceną bezpieczeństwa zaprezentowaną w niniejszym przeglądzie.

W tabeli przedstawiono specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wismodegibu.

Tabela 60.
Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania oraz interakcje wismodegibu [1]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

<p>Obumarcie zarodka lub płodu lub poważne wady rozwojowe</p>	<p>Ryzyko ciężkich wad wrodzonych Nie stosować w ciąży oraz w okresie karmienia piersią Należy przestrzegać Programu zapobiegania ciąży Erivedge</p> <p>Wismodegib podawany kobiecie w ciąży może spowodować obumarcie zarodka lub płodu lub poważne wady rozwojowe. Inhibitory szlaku zwanego <i>Hedgehog pathway</i>, do których należy wismodegib odznaczają się udowodnionym działaniem embriotoksycznym i (lub) teratogennym u wielu gatunków zwierząt i mogą spowodować poważne zniekształcenia, w tym wady twarzoczaszki, wadylinii pośrodkowej ciała i wady kończyn. Produktu leczniczego Erivedge bezwzględnie nie wolno stosować u kobiet w ciąży.</p>
<p>Krwiodawstwo</p>	<p>Pacjenci nie powinni oddawać krwi w okresie leczenia produktem Erivedge oraz przez 24 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.</p>
<p>Dawstwo nasienia</p>	<p>Mężczyźni nie powinni być dawcami nasienia podczas terapii produktem Erivedge oraz 2 miesiące po jej zakończeniu.</p>
<p>Interakcje</p>	<p>Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu z silnymi induktorami CYP (np. ryfampicyna, karbamazepina lub fenytoina), ponieważ nie można wykluczyć zmniejszenia stężenia leku w osoczu oraz zmniejszania skuteczności wismodegibu.</p>
<p>Rak kolczystokomórkowy skóry</p>	<p>U pacjentów z zaawansowanym rakiem podstawnocomórkowym istnieje zwiększone ryzyko rozwinięcia raka kolczystokomórkowego skóry. Jego przypadki odnotowano u chorych na zaawansowanego raka podstawnocomórkowego, 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.</p>
<p>Dodatkowe środki ostrożności</p>	<p>Pacjenci powinni być poinformowani, że nie wolno przekazywać tego produktu leczniczego innym osobom oraz że wszelkie niewykorzystane kapsułki po zakończeniu terapii powinny zostać natychmiast usunięte przez pacjenta zgodnie z obowiązującymi przepisami.</p>
<p>Interakcje</p>	
<p>Wpływ równocześnie stosowanych produktów leczniczych na wismodegib</p>	<p>Produkty lecznicze zmieniające wartość pH górnego odcinka przewodu pokarmowego (na przykład inhibitory pompy protonowej, antagoniści receptora H₂ oraz substancje zobojętniające) mogą zmienić rozpuszczalność wismodegibu i zmniejszyć jego biodostępność. Jednakże, nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych dotyczących wpływu substancji zmieniających pH w żołądku na ogólnoustrojową ekspozycję na wismodegib. Zwiększenie dawki wismodegibu w przypadku jednoczesnego podawania z wymienionymi substancjami prawdopodobnie nie zrównoważy zredukowanej ekspozycji. W przypadku jednoczesnego podawania wismodegibu z inhibitorami pompy protonowej, antagonistami receptora H₂ oraz substancjami zobojętniającymi ogólnoustrojowa ekspozycja na wismodegib może ulec zmniejszeniu, jej wpływ na skuteczność wismodegibu jest nieznan. U pacjentów z achlorhydrią może wystąpić podobne zjawisko.</p> <p>Badania w warunkach <i>in vitro</i> wskazują, iż wismodegib jest substratem transportera wpływu, P-glikoproteiny (P-gp) i metabolizujących produkt enzymów CYP2C9 i CYP3A4. W przypadku podawania wismodegibu wraz z produktami leczniczymi hamującymi funkcję P-gp (na przykład klarytromycyna, erytromycyna, azytromycyna, werapamil, cyklosporyna) CYP2C9 (amiodaron, flukonazol lub mikonazol) lub CYP3A4 (boceprewir, klarytromycyna, koniwaptan, indynawir, itrakonazol, ketokonazol, lopinawir/rytonawir, nelfinawir pozakonazol, rytonawir, sakwinawir, telaprewir, telitromycyna lub worykonazol) ogólnoustrojowa ekspozycja na wismodegib oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z wismodegibem może ulec zwiększeniu. Jeśli wismodegib jest stosowany jednocześnie z substancjami indukującymi CYP (ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina, dziurawiec) ekspozycja na wismodegib może ulec zmniejszeniu.</p>

**Wpływ wismodegibu
na równocześnie
stosowane produkty
lecnicze**

Steroidy antykoncepcyjne

Wyniki badań interakcji lek-lek przeprowadzone z udziałem pacjentów chorych na raka wykazały, że ekspozycja układowa etynyloestradolu i noretyndronu nie zmienia się podczas jednoczesnego stosowania z wismodegibem. Niemniej jednak, powyższe badanie trwało jedynie 7 dni i nie można wykluczyć, że wismodegib stosowany przez dłuższy czas jest induktorem enzymów metabolizujących steroidy antykoncepcyjne. Indukcja może prowadzić do zmniejszenia ogólnoustrojowej ekspozycji na steroidy antykoncepcyjne, a zatem do zmniejszenia skuteczności antykoncepcji.

Wpływ na specyficzne enzymy i białka transportujące

Badania *in vitro* wskazują, że wismodegib może potencjalnie wykazywać działanie hamujące białko oporności raka piersi (breast cancer resistance protein – BCRP). Dane z interakcji *in vivo* nie są dostępne. Nie można wykluczyć, że wismodegib może powodować zwiększenie stężenia produktów leczniczych takich jak rozuwastatyna, topotekan i sulfasalazyna transportowanych przez to białko. Jednoczesne podanie powinno być przeprowadzone z zachowaniem ostrożności, może być konieczne dostosowanie dawki.

In vitro, CYP2C8 był najwrażliwszą na hamujące działanie wismodegibu izoformą CYP. Jednakże, wyniki badania dotyczącego interakcji międzylekowych przeprowadzonego u pacjentów z nowotworem wykazały, iż ogólnoustrojowa ekspozycja na rozyglitazon (substrat CYP2C8) nie podlega modyfikacji w przypadku jednoczesnego podania z wismodegibem. Dlatego można wykluczyć inhibicję enzymów CYP przez wismodegib *in vivo*.

In vitro wismodegib jest inhibitorem OATP1B1. Nie można wykluczyć, że wismodegib może zwiększać ekspozycję na substraty OATP1B1, na przykład bosentan, glibenklamid, repaglinid, walsartan i statyny. Zachowania ostrożności wymaga szczególnie jednoczesne stosowanie wismodegibu z jakąkolwiek statyną.

11.3. Informacje publikowane przez URPL, EMA i FDA

Na stronach EMA, URPL oraz FDA nie znaleziono żadnych nowych informacji dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Erivedge®.

Na stronie URPL odnaleziono dwa komunikaty, z których jeden dotyczył bezpieczeństwa użytkowania produktu leczniczego Erivedge® [48], podczas gdy drugi przedstawiał program zapobiegania ciąży w czasie terapii wismodegibem (wyciąg z programu zapobiegania ryzyka dla produktu Erivedge®) [47].

Pierwszy komunikat odwoływał się do nieprawidłowości/nieczytelności w zapisie/wyglądzie etykiety naklejonej na buteleczkę z kapsułkami leku Erivedge®. Firma Roche podkreśliła, iż w bardzo niewielu przypadkach informacja na etykiecie jest niepełna (brakuje pierwszych liter) bądź też warstwa kleju jest zbyt gruba, aby poprawie odczytać zapisy. Producent leku podaje, iż zaistniałe usterki nie mają wpływu na najistotniejsze informacje konieczne do prawidłowego ordynowania produktu leczniczego Erivedge®, gdyż są one przedstawione na wierzchniej warstwie etykiety. Ponadto podmiot odpowiedzialny dołoży wszelkich starań, aby w przyszłości takie sytuacje nie miały miejsca. Jako środek zapobiegawczy lekarze przepisujący lek poproszeni są aby przypomnieć pacjentom, iż ulotkę dołączoną do leku należy przechowywać przez cały okres trwania leczenia [48].

Drugi komunikat odnosi się do przedstawionego przez firmę Roche programu zapobiegania ciąży w czasie terapii produktem leczniczym Erivedge®. Produkt lecznicze Erivedge® ze względu na swoje działanie teratogenne jest bezwzględnie przeciwwskazany do stosowania u kobiet w ciąży. Dla tego leku przygotowano Program Zapobiegania Cięży (PPP), którego podstawą jest stosowanie

skutecznych środków antykoncepcyjnych zarówno w trakcie jak i po terapii wismodegibem u kobiet w wieku rozrodczym jak również u mężczyzn gdyż wismodegib może być obecny w nasieniu.

Lekarz prowadzący leczenie musi upewnić się, iż:

- wszyscy pacjenci zostali powiadomieni o ryzyku teratogenności związanej z ekspozycją na lek Erivedge®;
- pacjentów poinformowano, iż produktu leczniczego Erivedge® nie należy przekazywać innym osobom, oraz o tym, że powinni oni oddać niewykorzystane kapsułki po zakończeniu leczenia;
- wszyscy pacjenci w tym kobiety i mężczyźni niebędący w wieku rozrodczym otrzymają specjalną „Broszurę dla pacjenta” oraz „Kartę przypominającą dla pacjenta”, które podsumowują zalecenia PPP, których należy przestrzegać;
- wszyscy pacjenci uzupełnili i podpisali „Formularz potwierdzający otrzymanie porady” [47].

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 ciążarną) odbywanych przez mężczyzn stosujących produkt leczniczy Erivedge®.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności podczas stosowania

Biorąc pod uwagę mechanizm działania wismodegibu istnieje poważne ryzyko obumarcia płodu lub poważnego uszkodzenia płodu w przypadku podania leku kobietom w ciąży. W badaniach na zwierzętach wskazano, iż sama substancja ma działanie embriotoksyczne, teratogenne, gdy podawana w dawce wynoszącej 150 mg/dzień (dawka zaleca w leczeniu aBCC).

Wprowadza się konieczność weryfikacji statusu ciąży na okres siedmiu dni przed rozpoczęciem leczenia wismodegibu u 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 w okresie 7 miesięcy od zakończenia terapii.

W przypadku leczenia mężczyzn będących w okresie rozrodczym (nawet gdy u pacjenta przeprowadzono uprzednio zabieg wazektomii) konieczne jest stosowanie prezerwatyw podczas wszystkich kontaktów seksualnych odbywanych przez mężczyzn stosujących produkt leczniczy Erivedge® oraz na okres 3 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Ponadto nie zaleca się:

- Oddawania krwi osobom trzecim w okresie stosowania leczenia wismodegibem jak i w okresie 7 miesięcy od zakończenia terapii;
- Oddawania nasienia, ze względu na fakt, że wismodegib przenika do nasienia. Dotychczas nie zbadano, jaka ilość leku w nasieniu może stwarzać zagrożenie. Dlatego rekomenduje się, aby z oddaniem nasienia wstrzymać się do upływu co najmniej 3 miesięcy od podania ostatniej dawki leku.

Działania niepożądane

W badaniach klinicznych odnotowano również przypadki zaprzestania miesiączkowania u kobiet poddanych leczeniu wismodegibem.

Specjalne grupy pacjentów

Ciaża

W badaniach na ciężarnych szczurach podanie wismodegibu doustnie w czasie organogenezy w dawce niższej niż zalecana dawka dla ludzi skutkowało wystąpieniem embriotoksyczności i lub teratogenności. Obecnie brak jest zgłoszonych przypadków dotyczących stosowania produktu leczniczego Erivedge® u kobiet w ciąży. W momencie stwierdzenia ciąży u kobiety poddanej leczeniu wismodegibem należy skontaktować się z biurem Genentech.

Dane z badań na zwierzętach

W badaniach na zwierzętach ciężarnym szczurom podawano wismodegib doustnie w dawkach 10, 60, lub 300 mg/kg/dobę w okresie organogenezy. Przed i po implantacji zarodka straty w dawkach były zwiększone przy podaniu dawki 60 mg/kg /dobę (w przybliżeniu = 2 razy większa od ekspozycji (AUC) u pacjentów), co oznacza 100% resorpcje leku przez płód. Dawka 10 mg/kg /dobę (w przybliżeniu = 0,2 razy większa od ekspozycji (AUC) u pacjentów) skutkowała wystąpieniem wad rozwojowych oraz spowolnieniem rozwoju płodu.

Laktacja

Nie są dostępne dane dotyczące przenikania wismodegibu do mleka ludzkiego, wpływu leku na karmione piersią niemowlę jak również wpływu leku na produkcję mleka. Ze względu na możliwość wystąpienia poważnych działań niepożądanych u karmionych piersią niemowląt, nie zaleca się karmienia piersią podczas trwania terapii wismodegibem oraz w okresie 7 miesięcy od jej zaprzestania.

Wpływ na potencjał rozrodczy kobiet i mężczyzn

Testy ciążowe

U kobiet w wieku rozrodczym konieczne jest wykonanie testu ciążowego w okresie 7 dni przed rozpoczęciem leczenia wismodegibem.

Antykoncepcja

Kobiety muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w czasie trwania leczenia oraz na okres 7 miesięcy po jego zakończeniu.

Mężczyźni przyjmujący leczenie/narażeni na ekspozycję wismodegibem muszą stosować prezerwatywy podczas kontaktów seksualnych przez cały okres trwania leczenia oraz dodatkowo na okres 3 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Niepłodność

Kobiety

W czasie leczenia wismodegibem może wystąpić brak miesiączki. Brak jest informacji czy dane zdarzenie to ma charakter odwracalny.

Zaburzenia funkcji wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u chorych, u których stwierdzono zaburzenia funkcji wątroby.

11.4. Ocena bezpieczeństwa w oparciu przeglądu oceniającego bezpieczeństwo wismodegibu w populacjach szerszych niż zdefiniowana

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dodatkowo trzy prace przedstawiające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Erivedge® które zostały opisane poniżej.

Ventarola 2014 [45]

Praca *Ventarola 2014* [45] przedstawia wyniki przeglądu rejestru zdarzeń niepożądanych prowadzonego przed FDA w celu identyfikacji zdarzeń niepożądanych pojawiających się podczas leczenia wismodegibem. Autorzy pracy przeprowadzili wyszukiwanie zdarzeń niepożądanych, które zostały zgłoszone przez lekarzy, producentów leku jak również samych pacjentów w ramach systemu zgłaszania AE prowadzonego przez FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) po wyprowadzeniu wismodegibu na rynek (dane post-marketingowe), tj. w latach 2012 - 2013. Łącznie zidentyfikowano 65 zdarzeń niepożądanych. Średnia wieku pacjentów dla których raportowano zdarzenia niepożądane wynosiła 63 lata, 44% pacjentów stanowili mężczyźni. Niespełna połowa pacjentów (46,15%) stosowała wismodegib w ramach leczenia raka podstawnokomórkowego.

W ramach zidentyfikowanych zdarzeń niepożądanych najczęściej raportowano hepatotoksyczność (23,08%), zaburzenia ze strony pracy żołądka i jelit (33,85%) oraz powikłania zakrzepowe (13,85%).

Wszystkie przypadki opisane jako związane z hepatotoksycznością dotyczyły jednego z poniższych: zwiększenia stężenia/poziomu ASPAT/ALAT, podwyższenia poziomu bilirubiny, zapalenia wątroby lub marskości wątroby. Tylko jeden przypadek dotyczył hipoalbuminemii. Wśród wszystkich przypadków

zdarzeń niepożądanych związanych z hepatotoksycznością w siedmiu przypadkach wismodegib stosowano w leczeniu raka podstawnokomórkowego. W czterech przypadkach wismodegib był jedynym leczeniem stosowanym w czasie wystąpienia hepatotoksyczności (Tabela 61).

Należy zaznaczyć, iż wszystkie przypadki raportowanych w bazie FAERS zdarzeń niepożądanych nie zostały w żaden sposób potwierdzone, ani określone jako związane z leczeniem wismodegibem. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, iż określenie częstości występowania w/w zdarzeń jest niemożliwe, ze względu na brak danych dotyczących wielkości grupy poddanej ekspozycji na wismodegib. W ramach prowadzonych badań klinicznych pojawiły się pojedyncze zgłoszenia dotyczące przypadków hepatotoksyczności (Tabela 62).

Tabela 61.
Charakterystyka 65 pacjentów dla których raportowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych, które pojawiły się podczas leczenia wismodegibem

Wiek	Łącznie (N = 65)	Wskazanie	Łącznie (N = 65)
<30	1 (1,53)	Rak podstawnokomórkowy	30 (46,15)
30-39	4 (7,69)	Rak trzustki	8 (12,31)
40-49	8 (12,31)	chrząstniak mięsakowy	5 (7,69)
50-59	13 (32,31)	Rdzeniak	4 (6,15)
60-69	11 (16,92)	Rak głowy i szyi	4 (6,15)
70-79	7 (27,69)	Płaskonabłonkowy rak płuca	2 (3,08)
80-89	11 (44,62)	Szpiczak mnogi	1 (1,54)
>90	2 (3,10)	Rak endometrium	1 (1,54)
Brak danych	8 (12,31)	Rak skóry (nie określony) Rak wątroby Inne nieokreślone	1 (1,54) 1 (1,54) 8 (12,32)

Tabela 62.
Zdarzenia niepożądane związane z hepatotoksycznością raportowane w ramach badań klinicznych dla wismodegibu

Badanie	Rodzaj nowotworu	N	n (%)	Szczegóły
Sekulic 2012	Rak podstawnokomórkowy (dorośli)	104	1 (1,0)	Cholestaza
Sharma 2013	Guzy lite, 1 pacjent z BCC (dorośli)	63	0 (0,0)	-
LoRusso 2011	Guzy lite, 33 pacjentów z BCC	68	1 (1,5)	Podwyższona aktywność ALAT
LoRusso 2011	Guzy lite (dorośli)	67	0 (0,0)	-
Berlin 2013	Rak jelita grubego (dorośli)	97	0 (0,0)	-

Badanie	Rodzaj nowotworu	N	n (%)	Szczegóły
Von Hoff 2009	Rak podstawnkomórkowy (dorośli)	33	1 (3,3)	Podwyższona aktywność ALAT
Gajjar 2013	Rdzeniak u dzieci	34	9 (26,47)	7 (20,58%): Podwyższona aktywność AsPAT (stopień I) 1 (2,94%) Podwyższona aktywność AsPAT/ALAT (stopień III) 1 (2,94%) Podwyższona aktywność GGTP (stopień III)
Kaye 2012	Rak jajnika (dorośli)	52	3 (5,8)	Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych

Przeglądy dotyczące bezpieczeństwa stosowania wismodegibu

Juhasz 2014 [35]

Celem przeglądu systematycznego autorstwa *Juhasz 2014* było porównanie profilu bezpieczeństwa leczenia wismodegibem w grupie pacjentów z zaawansowanym rakiem podstawnkomórkowym z innymi terapiami stosowanymi ogólnoustrojowo w dermatologii. W ramach przeglądu danych dla wismodegibu zidentyfikowano i przedstawiono wyniki opublikowanych badań klinicznych poświęconych efektywności klinicznej wismodegibu w różnych populacjach. Prace te zostały szczegółowo omówione i przedstawione w rozdziale poświęconym ocenie bezpieczeństwa w oparciu o wyniki badań klinicznych przeprowadzone dla szerszej populacji pacjentów (rozdział 11.5) Aby uniknąć zbędnego duplikowania danych w tym rozdziale przedstawiono jedynie najważniejsze zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wismodegibem oraz wnioski z przeprowadzonego przeglądu systematycznego.

Podsumowując, leczeniu wismodegibem najczęściej towarzyszy wystąpienie zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, skurczów mięśni, utrata owłosienia, zaburzenia smaku, spadek masy ciała. Zdarzenia niepożądane w stopniu III/IV dotyczą głównie przypadków zmęczenia, wystąpienia nowych przypadków nowotworu skóry, infekcji oraz zdarzeń sercowych.

Populację eksponowaną stanowiło 198 pacjentów z zaawansowanym rakiem podstawnkomórkowym poddanych leczeniu wismodegibem w dawce 150 mg dziennie w badaniach I/II fazy. Do najczęściej raportowanych wydarzeń zaliczono zdarzenia niepożądane układu pokarmowego (95% w I/II stopniu nasilenia, 10% w stopniu III/IV). Drugim najczęstszym zdarzeniem niepożądanym występującym w badaniach były skurcze mięśni, których doświadczyło 60% pacjentów leczonych. Cięższe zdarzenia niepożądane o charakterze mięśniowo-szkieletowym w tym ból stawów odnotowano u 16% chorych leczonych. Utrata włosów (łysienie) raportowano u 53% pacjentów, zaburzenia smaku u 52%, podczas gdy utratę masy ciała i zmęczenie odpowiednio u 39% i 34% chorych.

Zaburzenia psychiczne wystąpiły u 13% pacjentów i przejawiały się w postaci stanów splątania po skrajne przypadki myśli samobójczych. Infekcje (niezależnie od stopnia nasilenia), w ramach których najczęściej obserwowano zapalenie płuc wystąpiły jedynie u 13% chorych.

W jedynym badaniu porównujących wismodegib z placebo w populacji pacjentów z zespołem Gorlina-Goltza stosowanym w profilaktyce raka podstawnocomórkowego (BCC) wykazano, iż leczeniu wismodegibem towarzyszy występowanie przypadków zaburzeń smaku, skurczów mięśni, utraty owłosienia oraz spadków masy ciała.

Inne badania kliniczne wskazują na podobny charakter i częstotliwości zdarzeń niepożądanych towarzyszących leczeniu wismodegibem. Najnowsze prace dotyczące bezpieczeństwa leczenia wismodegibem nie wskazują aby leczeniu towarzyszyły przypadki wydłużenia odcinka QT w ramach badania EKG jak również interakcji wismodegibu z innymi lekami.

Ash 2014 [31]

Autorzy pracy przedstawili przypadek 72 letniego pacjenta z rakiem podstawnocomórkowym leczonego wismodegibem, u którego rozwinęły się silne nudności, żółtaczka z towarzyszącymi zaburzeniami pracy enzymów wątrobowych w okresie jednego miesiąca od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Erivedge.

Dodatkowo autorzy pracy przeprowadzili przegląd wszystkich opublikowanych badań dotyczących efektywności wismodegibu do sierpnia 2013 oraz tabelaryczne zestawienie najważniejszych zdarzeń niepożądanych raportowanych w odnalezionych pracach. Zidentyfikowano łącznie 7 badań klinicznych, które zostały również opisane przez autorów niniejszego przeglądu w rozdziałach 6.5 oraz 11.5. Dlatego poniżej jedynie krótko przedstawiono najważniejsze wyniki i wnioski płynące z przeglądu.

Łącznie wśród 426 chorych leczonych odnotowano 1 528 przypadków zdarzeń niepożądanych (3,6 zdarzenia / pacjenta). W grupie placebo wśród 67 chorych wystąpiło 77 zdarzeń (1,1 zdarzenia / pacjenta). Łącznie w grupie 524 pacjentów leczonych wismodegibem raportowano 21 (4%) zgonów, dla siedmiu przypadków zgonu powodem była progresja choroby, dla kolejnych pięciu przypadków zgonów nie wykazano związku z leczeniem, następnie kolejne siedem przypadków uznano, że związek z leczeniem jest nieznany, ostatnie dwa przypadki zostały uznane jako nieprzypisane (*no attribution*).

Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie wismodegibem na podstawie danych z pięciu badań wynosił niespełna 40%, z czego 15% wszystkich przypadków zaprzestanie leczenia spowodowane było wystąpieniem toksyczności. Najczęściej leczenie przerywano z powodu następujących zdarzeń niepożądanych: skurcze mięśni, utrata łaknienia, zaburzenia smaku, ból brzuszny, zmęczenie, utrata masy ciała oraz zapalenie śluzówki, utrata owłosienia, suchość w ustach, jadłowstręt, biegunka oraz podwyższony poziom enzymów wątrobowych.

Dane z pięciu badań wskazują, że 129/339 (38,1%) pacjentów doświadczyło zdarzeń niepożądanych w stopniu co najmniej trzecim, głównie dolegliwości ze strony układu pokarmowego, skurczów mięśni, hiponatremii oraz zmęczenia. Inne badanie wskazuje, iż pacjenci leczeni wismodegibem doświadczyli wystąpienia zdarzeń niepożądanych dwa razy częściej niż pacjenci z grupy placebo (23,1% vs 11,5%).

Niespełna 30% pacjentów doświadczyło wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych głównie krwawienia z przewodu pokarmowego, niedrożności jelit, zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych, zapalenia uchyłków jelita, zastoju żółci, odwodnienia, ostrej niewydolność nerek i wstrząsu hipowolemicznego.

Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane przedstawia tabela poniżej (Tabela 63).

Tabela 63.
Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach

Rodzaj AE	WISMODEGIB		PLACEBO	
	Liczba zdarzeń	Odsetek pacjentów	Liczba zdarzeń	Odsetek pacjentów
Skurcze/ból mięśni	194	53,4	0	0
Zaburzenia smaku	179	49,3	11	16,4
Utrata owłosienia	141	38,8	5	7,5
Zmęczenie	116	32,0	14	20,9
Nudności	103	28,4	8	11,9
Spadek masy ciała	88	24,2	0	0
Zmniejszenie łaknienia	60	16,5	1	1,5
Biegunka	48	13,2	-	-
Ból brzuszny	42	11,6	8	11,9
Zaparcia	37	10,2	5	7,5
Inne udokumentowane zdarzenia niepożądane				
Hipokaliemia	8	2,2	bd	bd
Zmiana poziomu enzymów wątrobowych	5	1,4	0	0
Odwodnienie	4	1,1	bd	bd
Hyperkaliemia	3	0,8	bd	bd
Krwawienie	2	0,6	-	-
Niedrożność jelit	2	0,6	-	-
Wzrost poziomu potasu we krwi	1	0,3	-	-
Cholestaza	1	0,3	-	-
Nadwrażliwość na lek	1	0,3	-	-
Krwawienie z przewodu pokarmowego	1	0,3	-	-
Hiperbilirubinemia	1	0,3	-	-

- puste pola w pracy źródłowej

Zaburzenia opróżniania żołądka	1	0,3	-	-
Niewydolność nerek	1	0,3	-	-
Ostra niewydolność nerek	1	0,3	-	-

11.5. Ocena bezpieczeństwa w oparciu o wyniki badań klinicznych przeprowadzonych w szerszej populacji pacjentów

11.5.1. Wyniki wyszukiwania

Do poszerzonej analizy bezpieczeństwa włączono następujące badania, w których chorych ze zróżnicowanymi rozpoznaniem onkologicznymi leczono wismodegibem w monoterapii:

- 2 badania randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną (placebo), w których oceniano efektywność kliniczną wismodegibu w dawce 150 mg podawanego raz dziennie (*Tang 2012*, *Kaye 2012*). W badaniu *Tang 2012* [44] populację włączoną stanowili pacjenci z zespołem nabłoniaków znamionowych (*Basal Cell Nevus Syndrome*), natomiast w próbie klinicznej *Kaye 2012* [36] pacjenci z nabłonkowym rakiem jajnika bądź pierwotnym rakiem otrzewnej;
- 1 badanie randomizowane (*Sharma 2013*) [43] oceniające farmakokinetykę wismodegibu przy współudziale produktów żywnościowych w populacji pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi;
- 6 badań bez grupy kontrolnej, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia wismodegibem w następujących populacjach: w populacji pacjentów z nawracającymi, miejscowo zaawansowanymi lub przerzutowymi guzami litymi (*LoRusso 2011*) [33, 39, 40, 46], chrzęstniakiem mięsakiem (*Italiano 2013*) [34], rdzeniakiem zarodkowym (*Gajjar 2013*) [30], rakiem podstawnokomórkowym o dużym ryzyku nawrotu choroby - leczenie neoadjuwantowe (*Ally 2014*) [30], przerzutowym rakiem trzustki (*Kim 2014*) [37] oraz pacjenci z operacyjnym rakiem podstawnokomórkowym (*Sofen 2015*) [41].

Wyniki prób klinicznych *Tang 2012*, *Kaye 2012*, *Italiano 2013* oraz *Gajjar 2013* i *Sofen 2015* zostały opublikowane zarówno w postaci pełnotekstowych artykułów jak również w rejestrze *ClinicalTrials.gov*. W niniejszej analizie w pierwszej kolejności wykorzystywano wyniki zawarte w publikacji, a dane z źródła dodatkowego – w przypadku niedokładności lub braku poszukiwanych danych w publikacji. W przypadku niezgodności pomiędzy źródłami wybierano dane z publikacji. Uwzględnione dane kliniczne należy traktować jako pochodzące z pełnotekstowych publikacji, chyba że w analizie zaznaczono inaczej.

Tabela 64.
Charakterystyka badań włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa (szersza populacja pacjentów)

Metodyka	Ally 2014	Gajjar 2013	Italiano 2013	Kaye 2012	Kim 2014	LoRusso 2011	Sharma 2013	Sofen 2015	Tang 2012
Podtyp badania wg AOTMiT	IV A	IV A	IV A	II A	IV A	IV A	II A	IV A	II A
Liczba ośrodków	Jeden ośrodek (USA)	-	Wieloośrodkowe we: (n=6)	Wieloośrodkowe (USA, Europa, Ameryka Południowa)	B.d. o liczbie ośrodków (USA)	Wieloośrodkowe (n=3)	-	Wieloośrodkowe (n = 9, USA)	Wieloośrodkowe (n=3, USA)
Metodyka	Prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej	Prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej	Prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej	RCT, przeprowadzone w schemacie podwójnego zaślepienia (double blind)	Prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej	Prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej, przeprowadzone w schemacie otwartym (open label)	RCT, przeprowadzone w schemacie podwójnego zaślepienia (double blind)	Prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej, przeprowadzone w schemacie otwartym (open label)	RCT, przeprowadzone w schemacie podwójnego zaślepienia (double blind)
Informacje o utracie pacjentów z badania/ leczenia	TAK (27%)	TAK (3,0%)	TAK (82,2%)	TAK (76,9%)	TAK (20%)	TAK (1,5%)	NIE	TAK (34,%)	TAK*
Źródła finansowania	Damon Runyon Cancer research Foundation Clinical Investigator Award (CI-54-11)	Genentech, National Institutes of Health, the Cancer Center Core, the Noyes Brain Tumor Foundation, Musicians Against Childhood	French National Cancer Institute	Genentech Inc., Cancer Research UK, the UK Department of Health	National Institutes of Health, Michigan Institute for Clinical and Health Research, Genentech	Genentech	Cancer Therapy Evaluation, National Cancer Institute	Genentech	Genentech, National Institutes of Health, the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, National Cancer

		Cancer, the America Lebanese Syrian Associated Charities								Institute, Damon Runyon Cancer Research Foundation Clinical Investigator Award; The Swim across America Foundation, The Michael J. Rainin Family Foundation
Publikacje/inne źródła danych	Ally 2014 [30]	Gajjar 2013 [30]	Italiano 2013 [34]	Kaye 2012 [36,38]	Kim 2014 [37]	LoRusso 2011 [33,39, 40, 46]	Sharma 2013 [43]	Sofen 2015 [41, 42]	Tang 2012 [44]	
Identyfikator badania	NCT01631331	NCT00822458	NCT01267955	NCT00739661	NCT01195415		brak	NCT01201915	NCT00957229	

* 27% z grupy pacjentów otrzymujących wismodegib dla daty odcięcia 17 lutego 2011 oraz 54% z grupy pacjentów otrzymujących wismodegib dla daty odcięcia 31 stycznia 2012

11.5.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W 9 badaniach pierwotnych uwzględnionych w poszerzonej analizie wrażliwości łącznie leczono 397 pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej. W większości prób uczestniczyli dorośli chorzy, z wyjątkiem badania *Gajjar 2013* (populacja pediatryczna – rdzeniak zarodkowy).

Pacjentów włączonych do badania *Ally 2014* stanowili chorzy z histologicznie potwierdzonym rakiem podstawnkomórkowym w wieku co najmniej 18 lat, ze średnicą zmiany powyżej 5 mm, kwalifikujący się do leczenia chirurgicznego, którzy wyrazili zgodę na udział w eksperymencie. Chorzy wcześniej leczeni mogli również wziąć udział w badaniu o ile spełniali podane powyżej kryteria włączenia. Kryteria wykluczenia dotyczyły pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, u których stwierdzono nieprawidłowości w pracy wątroby jak również nieprawidłowości w poziomie dehydrogenazy młeczanowej oraz fosfatazy alkalicznej a także kobiety w ciąży oraz w okresie karmienia piersią. Żaden z chorych nie charakteryzował się obecnością zespołu nabłoniaków znamionowych. Do badania włączono 15 pacjentów, z czego 11 pacjentów ukończyło leczenie. Średni wiek dla 11 pacjentów, którzy ukończyli badanie w momencie włączenia wynosi 59 lat (39-100). Wyjściowo każdy pacjent miał jedną lub dwie zmiany określone jako kwalifikujące się do leczenia chirurgicznego. Średnia średnica zmiany kwalifikującej się do leczenia operacyjnego wynosiła 3,2 cm (1,0-7,8). Dziesięć spośród trzynastu zmian kwalifikujących się do leczenia chirurgicznego zlokalizowana była w obrębie twarzy. Większość zmian pod względem histologicznym stanowiła typ naciekający BCC. ponad jedna trzecia (36%) wszystkich zmian miało charakter nawrotowy.

Populację badania *Gajjar 2013* stanowili pacjenci z histologicznie potwierdzonym rdzeniakiem zarodkowym: nawracającym, postępującym lub opornym na standardowe leczenie. Mediana wieku wynosiła 11, 6 lat w pierwszym etapie badania (*initial cohort*) oraz 14,5 lat w kolejnym etapie (*flat-dosing cohort*). Przeważającą część populacji włączonej do badania stanowili mężczyźni (75,8%). Najczęstszą postacią rdzeniaka występującą u pacjentów była postać klasyczna, która występowała u 42,4% osób. Postać anaplastyczną rdzeniaka odnotowano u 7 pacjentów (21,2%), postać delmoplastyczną/guzowatą – u 2 pacjentów (6,1%), natomiast rdzeniak zarodkowy z dużych komórek występował u 1 pacjenta (3%). U pozostałych 5 pacjentów (15,1%) nie podano obrazu histologicznego lub próbka guza była nieodpowiednia (12,1%). U większości chorych (94%) wcześniejsza terapia obejmowała chemioterapię lub radioterapię.

Do badania *Italiano 2013* łącznie zakwalifikowano 45 dorosłych pacjentów z chrzęstniakiem mięsakovym. U 88,8% pacjentów początkowa sprawność w skali ECOG wynosiła 0 lub 1. U zdecydowanej większości chorych występowała centralna postać chrzęstniakomięsaka (86,7%). Natomiast chrzęstniakomięsak odróżnicowany występował u 11,1% pacjentów, chrzęstniakomięsak jasnokomórkowy u 2,2% pacjentów. Wiek pacjentów w momencie włączenia do badania wynosił 58 lat, większość chorych stanowili mężczyźni (68,9%). U 71,1% pacjentów występował przerzutowy chrzęstniakomięsak, u pozostałych pacjentów (28,9%) występowała postać miejscowo zaawansowana. Najczęstszym miejscem przerzutów były płuca. Przerzuty do płuc odnotowano u 28 pacjentów (62,2%). 20 pacjentów (44%) otrzymało wcześniej chemioterapię (1, 2 lub więcej linii).

W próbie klinicznej *Kaye 2012* populację włączoną do badania stanowiły kobiety w wieku 58,0 lat z histologicznie potwierdzonym nabłonkowym rakiem jajnika (98,1%) bądź pierwotnym rakiem otrzewnej (1,9%) po drugiej lub trzeciej całkowitej remisji. Dwie trzecie pacjentów w momencie włączenia do badania było w stanie ogólnym dobrym o czym świadczy wynik w skali sprawności wg ECOG, który wynosił 0. Mediana czasu od ostatniej terapii wynosiła 5,9 tygodnia (zakres: 3-14).

Do badania *Kim 2014* włączono 25 osób z rozpoznaniem przerzutowego raka trzustki, którzy nie otrzymywali wcześniej systemowego leczenia z powodu choroby uogólnionej, w stanie ogólnym ocenionym na 0-1 w skali ECOG i oczekiwanym przeżyciem co najmniej 12 tygodni. Próbę w 60% stanowili mężczyźni, mediana wieku wynosiła 65 lat (zakres: 46-80). U 96% pacjentów rozpoznano gruczolakoraka, u pozostałych 4% - raka z komórek pęcherzykowych. Większość pacjentów włączono do badania w stanie ogólnym ECOG 0 (64%).

Do badania *LoRusso 2012* włączono 68 pacjentów: 33 pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnkomórkowym skóry (BCC) oraz 35 pacjentów z innymi guzami litymi (8 pacjentów z rakiem trzustki, 3 pacjentów z rakiem jelita grubego, 3 pacjentów z międzybłoniakiem opłucnej, 3 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, 2 pacjentów z rakiem gruczołowo-torbielowatym, 2 pacjentów z rakiem kory nadnerczy, 2 pacjentów z guzem ślinianki przyusznej, 2 pacjentów z rakiem prostaty, 1 pacjent z rdzeniakiem zarodkowym oraz 9 pacjentów z innymi rodzajami raka. Większość chorych stanowili mężczyźni (65%). 64% pacjentów posiadało 1 stopień sprawności wg ECOG. Większość pacjentów poddana została wcześniejszemu leczeniu chirurgicznemu (98,5%), radioterapii (52,9%) i/lub leczeniu systemowemu (70,6%).

Populację włączoną do badania *Sharma 2013* stanowili pacjenci z zaawansowanymi guzami litymi. Do badania zakwalifikowano 63 pacjentów. U większości pacjentów stan sprawności według ECOG wynosił 0 lub 1. Najczęściej występującym rodzajem nowotworu był rak jelita grubego oraz rak trzustki, które występowały odpowiednio u 26 (41%) oraz 11 (17,5%) pacjentów. Następnie u 3 (4,8%) pacjentów odnotowano raka piersi, u 3 (4,8%) - raka przewodów żółciowych, u 3 (4,8%) - raka nerki, u 2 (3,2%) - raka gruczołowo-torbielowatego, u 2 (3,2%) - raka podstawnkomórkowego, u 2 (3,2%) - chrząstniakomięsa, u 2 (3,2%) - raka nabłonka dróg żółciowych. U 9 pacjentów (14,3%) występowały inne guzy lite.

W próbie klinicznej *Sofen 2015* włączono pacjentów w wieku co najmniej 21 lat, z nowozdiagnozowanymi, potwierdzonymi badaniem histopatologicznym ogniskami raka podstawnkomórkowego (typ guzkowy), które kwalifikowały się do usunięcia metodą chirurgiczną. Włączeni pacjenci musieli wyrazić zgodę na opóźnienie zastosowanego leczenia chirurgicznego. W kohorcie pierwszej uwzględniono chorych, u których zmiana rakowa występowała w okolicy głowy/szyji (średnica zmiany: 0,5-2,0 cm) lub w obszarze górnej części tułowia (średnica zmiany: 1,0-3,0 cm). Do kohorty 2 oraz 3 włączono pacjentów, u których zmiana rakowa występowała w okolicy głowy/szyji (średnica zmiany: 0,5-2,0 cm) lub w obszarze tułowia/konczyn (średnica zmiany: 1,0-3,0 cm). Dodatkowo wszyscy pacjenci włączeni do badania musieli mieć zachowaną prawidłową funkcję wątroby oraz prawidłowy obraz krwi. Chorzy z zespołem Gorlina-Goltza, pacjenci wcześniej leczeni inhibitorem szlaku zwanego *Hedgehog pathway* oraz kobiety w ciąży i karmiące piersią byli wykluczani z badania.

W badaniu *Tang 2012* populację włączoną do badania stanowili pacjenci z zespołem nabłoniaków znamionowych (*Basal Cell Nevus Syndrome*), zdiagnozowanych na podstawie obecności co najmniej dwóch głównych kryteriów oraz mający wyjściowo co najmniej 10 zmian BCC klasyfikujących się do operacji lub usuniętych w ciągu ostatnich 2 lat. Średnia wyjściowa liczba zmian BCC klasyfikujących się do operacji została oszacowana na 44. Średni wiek pacjentów włączonych do grupy chorych leczonej wismodegibem wynosił 54 lata, większość pacjentów stanowili mężczyźni (69%).

Tabela 65.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań uwzględnionych w poszerzonej analizie bezpieczeństwa (szersza populacja pacjentów)

Cecha	<i>Ally 2014</i>	<i>Gajjar 2013</i>	<i>Italian o 2013</i>	<i>Kaye 2012</i>	<i>Kim 2014</i>	<i>LoRuss o 2011</i>	<i>Sharma 2013</i>	<i>Sofen 2015</i>	<i>Tang 2012</i>
N	11	33	45	52	25	68	63	74	26
Wiek, mediana (zakres)	59 (39-100)	11,6 (4,4-21)* 14,5 (3,9-20,3)**	58,0 (27,0-85,0)	58,0 (33-84)	65 (46-80)	54,0 (26-84)	FO: 53 (34-74) HF: 57 (24-71) LF: 64 (46-84)	61,5 (40-89)	54 (8) [†]
Płeć K/M (%)	55/45	24,2/75,8	31,1/68,9	100/0	40/60	35,3/64,7	50,8/49,2	22/78	31/69
Rasa, (%) Biała Czarna Inna	-	-	-	92,3 0,0 7,6	96 4 0	97,1 2,9 0,0	77,8 17,5 4,8	73 (99) 1 (1) [^]	-
ECOG, (%) 0 1 2	-	-	44,4 44,4 11,1	71,2 28,8 0,0	64 36 0	31,3 64,2 4,5	61,9 36,5 1,6	-	-

[†] średnia (SD); *dla początkowej fazy badania; **dla *flat-dosing*; [^] rodzimcy amerykańscy

11.5.3. Charakterystyka interwencji

We wszystkich rozpatrywanych badaniach pacjenci byli leczeni wismodegibem w monoterapii w dawce 150 mg, raz dziennie – wyłącznie lub w jednym z etapów lub podgrup w badaniu. W badaniu *Gajjar 2013* testowano ponadto dawkowanie zależne od masy ciała oraz dawkę wyższą – 300 mg raz dziennie a w badaniu *LoRusso 2011* – także dawki wyższe od obecnie zarejestrowanej (270 i 540 mg raz dziennie). W badaniu *Kim 2014* leczenie wismodegibem w monoterapii zastosowano wyłącznie w pierwszym 4-tygodniowym cyklu terapii (w kolejnych cyklach leczenie kontynuowano w skojarzeniu z gemcytabiną).

W próbie klinicznej *Ally 2014* pacjenci otrzymywali wismodegib doustnie w dawce 150 mg przez okres od 3 do 6 miesięcy. Jeden pacjent otrzymywał wismodegib przez okres dłuższy wynoszący

9 miesięcy. W czasie leczenia niedozwolone było jego przerwanie. Okres obserwacji w badaniu wynosił 11,5 miesiąca (zakres:4-21).

W badaniu *Gajjar 2013* trzynastu pacjentów zostało włączonych do początkowej fazy badania (*initial study*). W początkowej fazie badania wismodegib podawany był w dwóch dawkach: 6 pacjentów otrzymywało wismodegib w dawce 85 mg/m², natomiast 7 pacjentów otrzymywało wismodegib w dawce 170 mg/m² w 28 dniowym cyklu. 20 pacjentów zostało włączonych kolejnego etapu badania: *flat-dosing*, w którym 10 pacjentów z BSA (ang. *body surface area*): 0,67-1,32 m² przyjmowało 150 mg wismodegibu dziennie, natomiast 10 pacjentów z BSA: 1,33-2,20 m² otrzymywało 300 mg wismodegibu raz dziennie. Pacjenci mogli otrzymać do 26 cykli leczenia w przypadku braku progresji choroby. Mediana liczby cykli wismodegibu wynosiła 2 (zakres: 1-26).

Włączeni do próby klinicznej *Italiano 2013* pacjenci otrzymywali wismodegib doustnie w dawce 150 mg, raz dziennie, w dniach od 1 do 28, 28-dniowego cyklu terapii. Pacjenci przerywali terapię wismodegibem w przypadku: wycofania zgody, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, progresji choroby, chorób współistniejących, wystąpienia ogólnych lub specyficznych zmian stanu pacjenta uniemożliwiających dalsze leczenie według oceny badacza. Mediana liczby cykli/pacjenta wynosiła 4 (zakres: 0-19).

W badaniu *Kaye 2012* pacjenci z nawrotowym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, po uzyskaniu drugiej lub trzeciej całkowitej remisji, zostali zrandomizowani do dwóch grup: grupy leczonej wismodegibem oraz przyjmującej placebo, po 3-14 tygodniach po zakończeniu wcześniejszej chemioterapii. Wismodegib podawany był w dawce 150 mg na dobę. Pacjenci otrzymywali aktywny lek lub placebo do momentu radiologicznie potwierdzonej progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub przerwania badania.

W badaniu *Kim 2014* pacjenci przez 4 pierwsze tygodnie (1 cykl) byli leczeni wismodegibem w monoterapii, w dawce 150 mg dziennie a w kolejnych cyklach – wismodegibem w skojarzeniu z gemcytabiną (w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie zdarzenia niepożądane odnotowane w okresie leczenia wismodegibem w monoterapii). Leczenie po cyklu monoterapii było kontynuowane u wszystkich pacjentów, o ile pozwalał na to ich stan ogólny. Ogółem pacjenci zostali poddani średnio 5,2 (1-15) cyklom terapii (z uwzględnieniem terapii skojarzonej). Leczenie było kontynuowane do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Przyczyną przerwania leczenia w przypadku większości chorych była progresja choroby (80%) a u pozostałych pacjentów - wycofanie z badania (8%) lub zdarzenie niepożądane (12%).

Spośród wszystkich 68 pacjentów włączonych do próby klinicznej *LoRusso 2011*, 41 pacjentów przyjmowało wismodegib w dawce 150 mg/dobę, 23 pacjentów otrzymywało wismodegib w dawce 270 mg/dobę, natomiast 4 pacjentów – 540 mg/dobę. Interwencję stosowano do czasu wystąpienia progresji choroby, nietolerowanych zdarzeń niepożądanych lub wycofania z badania.

Badanie *Sharma 2013* składało się z dwóch etapów. W pierwszym etapie, trwającym 7 dni, pacjenci zostali zrandomizowani do jednej z trzech grup: do grupy, która przed przyjęciem wismodegibu pozostawała na czczo przez noc (FO - *fasting overnight*), do grupy, która przed otrzymaniem wismodegibu, przyjęła posiłek o wysokiej zawartości tłuszczu (HF - *high fat meal*) oraz do grupy otrzymującej posiłek niskotłuszczowy (LF - *low fat meal*). Wismodegib podawany był wszystkim

pacjentom w dawce 150 mg. W drugim, 28-dniowym, etapie badania, pacjenci wcześniej zrandomizowani do grupy FO lub HF otrzymywali 150 mg wismodegibu na czczo, natomiast pacjenci zrandomizowani wcześniej do grupy LF otrzymywali wismodegib po posiłku.

W pracy *Sofen 2015* pacjentów podzielono na trzy grupy. Pierwsza grupa otrzymywała wismodegib w dawce dziennej wynoszącej 150 mg przez okres 12 tygodni, po tym okresie dokonywano oceny całkowitej czystości histologicznej zmiany rakowej. Druga kohorta otrzymywała wismodegib w dawce 150 mg przez okres 12 tygodni, po czym pacjentów poddano obserwacji przez kolejne 24 tygodnie a następnie dokonano oceny czystości histologicznej zmiany BCC. W trzeciej grupie pacjenci przyjmowali wismodegib w dawce dziennej wynoszącej 150 mg w dwóch podzielonych okresach obserwacji trwającym cztery tygodnie okresach leczenia trwających po 8 tygodni każdy. Redukcja dawki nie była dozwolona podczas trwania badania. Wszystkie zmiany poddane leczeniu wismodegibem usunięto z użyciem techniki Mohsa. Pacjentom przypisanym do grupy I oraz III zmianę usunięto w okresie do 2 tygodni od zakończenia leczenia wismodegibem, w grupie II zmiany usunięto na koniec 24 tygodniowego okresu obserwacji.

W próbie klinicznej *Tang 2012* pacjenci zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej wismodegib doustnie, w dawce 150 mg, raz dziennie oraz do grupy otrzymującej placebo. Każdy pacjent otrzymywał interwencję przez okres max. 18 miesięcy lub do momentu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności bądź progresji choroby.

Tabela 66.
Charakterystyka interwencji w badaniach włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa (szersza populacja pacjentów)

Opis interwencji	Ally 2014	Gajjar 2013	Italiano 2013	Kaye 2012	Kim 2014	LoRusso 2011	Sharma 2013	Sofen 2015	Tang 2012
Dawka	150 mg, raz dziennie	Początkowa faza badania (initial cohort): 85 mg/m ² oraz 170 mg/m ² Drugi etap badania: 150 mg lub 300 mg raz dziennie	150 mg, raz dziennie	150 mg, raz dziennie	150 mg, raz dziennie (1. cykl)*	150 mg, raz dziennie (n=41) 270 mg, raz dziennie (n=23) 540 mg, raz dziennie (n=4)	150 mg, raz dziennie	150 mg dziennie	150 mg, raz dziennie
Droga podania	Doustnie	Doustnie	Doustnie	Doustnie	Doustnie	Doustnie	Doustnie	doustnie	Doustnie
Czas trwania leczenia	Od 3 do 6 miesięcy	Pacjenci mogli otrzymać do 26 cykli leczenia w przypadku braku progresji choroby	- Mediana czasu trwania obserwacji: 13,9 miesięcy	Do radiologicznie potwierdzonej progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub przerwania badania	Monoterapia: 4 tyg. (1. cykl)*. Ogółem: do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności.	Do progresji choroby, nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub wycofania z badania	-	Do nieakceptowalnej toksyczności lub progresji choroby	Do nieakceptowalnej toksyczności lub progresji choroby
Długość cyklu	bd	28-dni; mediana ilości cykli/pacjenta : 2 (1-26)	28-dni, mediana ilości cykli/pacjenta : 4 (0-19)	-	4 tygodnie (monoterapia)	-	2 tygodnie	12/12 lub 16 tygodni	-
Dopuszczalne leczenie w trakcie trwania badania	Po zakończeniu terapii zastosowane o leczenie	-	-	-	Po pierwszym cyklu wismodegibu w monoterapii dołączano	-	-	-	Doustne środki antykoncepcyjne, hormonalna terapia zastępcza,

* W kolejnych cyklach: leczenie skojarzone z gemcytabiną (nie uwzględnione w niniejszej analizie)

	chirurgiczne				gemcytabinę i.v.				leczenie podtrzymujące
--	--------------	--	--	--	---------------------	--	--	--	---------------------------

11.5.4. Profil bezpieczeństwa

We wszystkich pracach analizowano bezpieczeństwo wismodegibu w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

W pracy *Tang 2012* oraz *Kaye 2012* wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawione są dla dwóch grup: grupy pacjentów otrzymujących wismodegib oraz grupy pacjentów otrzymujących placebo. Autorzy niniejszej analizy przedstawili dane dotyczące bezpieczeństwa dla grupy pacjentów leczonych wismodegibem. Grupa otrzymująca placebo nie została uwzględniona.

Z badania *Kim 2014*, w którym stosowano również leczenie skojarzone, do analizy wyekstrahowano wyłącznie zdarzenia niepożądane odnotowane w okresie podawania wismodegibu w monoterapii.

W próbie klinicznej *Sofen 2015* analizowano bezpieczeństwo wismodegibu w oparciu o dane dla wszystkich włączonych chorych. Zdarzenia niepożądane raportowano podczas każdej z wizyt pacjenta. Okres obserwacji dla oceny bezpieczeństwa kończył się 30 dni po przeprowadzeniu chirurgicznego usunięcia zmiany.

11.5.4.1. Przerwanie leczenia

W próbach klinicznych *Ally 2014*, *Tang 2012*, *Kaye 2012*, *Italiano 2013*, *Sofen 2015* analizowano częstość wystąpienia przerwania leczenia, podając dodatkowo powody rezygnacji. W badaniu *Sharma 2013* nie przedstawiono danych na temat rezygnacji pacjentów z badania (badanie oceniające parametry farmakokinetyczne) a w badaniu *Kim 2014* nie podano przyczyn ani częstości przerywania leczenia w okresie stosowania wismodegibu w monoterapii.

W pracy *Ally 2014* podano, że czterech pacjentów (36%) nie ukończyło minimalnego okresu leczenia wynoszącego 3 miesiące, ze względu na wystąpienie następujących zdarzeń niepożądanych: zmiany poziomu AsPAT, AlAT, utrata włosów (łysienie), zmęczenie oraz zmiany aktywności fosfokinazy kreatynowej.

Autorzy pracy *Gajjar 2013* podali, iż jeden pacjent przerwał udział w badaniu.

W pracy *Italiano 2013* odsetek pacjentów, którzy przegrali udział w dalszym leczeniu był jednym z najwyższych i wynosił 82,2%. Według autorów najczęstszym powodem przerwania leczenia była progresja choroby (75,6%), kolejnymi powodami rezygnacji z leczenia były działania/zdarzenia niepożądane oraz toksyczność (4,4%) oraz decyzja badacza (2,2%).

Zakończenie terapii w publikacji *Kaye 2012* raportowano u niespełna 77% pacjentów. Najwięcej chorych przerywało dalsze leczenie z powodu progresji choroby (46,2%), wycofania zgody na udział w badaniu (17,3%) oraz wystąpienia AE (11,5%).

W próbie klinicznej *LoRusso 2011* podano, iż jeden pacjent został wycofany z dalszego udziału w badaniu, ze względu na konieczność leczenia zdiagnozowanego w czasie trwania badania raka trzustki.

W pracy *Sofen 2015* łącznie w czasie trwania badania utracono 25 (34%) pacjentów. Większość rezygnacji związana była z wycofaniem zgody na dalszy udział w badaniu przez samych pacjentów 11 (15%). Czterech pacjentów (5%) wycofano z badania z powodu wystąpienia AE. Wystąpienie zaburzeń smaku, skurczy mięśni oraz łysienia stanowiło przyczynę wycofania chorych z dalszego udziału w badaniu.

W badaniu *Tang 2012* częstość przerywania leczenia została podana dla daty odcięcia: 17 lutego 2011 r. i wynosiła wówczas 27% oraz dla daty odcięcia: 31 stycznia 2012 r. – odsetek pacjentów wynosił 54%. Częstość przerywania leczenia ogółem odpowiadała częstości przerywania leczenia z powodu AE.

Tabela 67.
Przerwanie leczenia wśród pacjentów przyjmujących wismodegib w badaniach uwzględnionych w poszerzonej analizie bezpieczeństwa (szersza populacja pacjentów)

Powody przerywania leczenia	<i>Gajjar 2013</i>	<i>Italiano 2013</i>	<i>Kaye 2012</i>	<i>LoRusso 2011</i>	<i>Sofen 2015</i>	<i>Tang 2012</i>
N	33	45	52	68	74	26
Przerwanie leczenia ogółem, n (%)	1 (3,0)	37 (82,2)	40 (76,9)	1 (1,5)	25 (34)	7 (27) dla daty odcięcia 17 luty 2011 oraz 14 (54) dla daty odcięcia 31 stycznia 2012
Przerwanie leczenia z powodu AE, n (%)	-	2 (4,4)*	6 (11,5)	-	4 (5,0)	7 (27) dla daty odcięcia 17 luty 2011 oraz 14 (54) dla daty odcięcia 31 stycznia 2012
Przerwanie leczenia z powodu progresji choroby, n (%)	-	34 (75,6)	24 (46,2)	-	3 (4,0)	-
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności, n (%)	-	-	-	-	-	-
Wycofanie zgody na udział w badaniu, n (%)	-	-	9 (17,3)	-	11 (15,0)	-
Wycofanie z badania na skutek decyzji badacza, n (%)	-	1 (2,2)	-	-	3 (4,0)	-
Przerwanie leczenia z innych powodów, n (%)	-	-	1 (1,9)	-	4 (5,0)**	-

*U jednego pacjenta rezygnacja z badania z powodu toksyczności; ** z powodu utraty z okresu obserwacji

11.5.4.2. Zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniu *Gajjar 2013* najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: wymioty (66,6%), limfopenia (66,6%), ból głowy (62,9%) oraz zmęczenie (55,5%).

W próbie klinicznej *Italiano 2013* podano, że najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zaburzenia smaku, zmęczenie, bóle mięśni oraz łysienie, które wystąpiły odpowiednio u 29 (64,4%), 22 (48,9%), 22 (48,9%) oraz 18 (40%) pacjentów. W badaniu *Italiano 2013* odnotowano 5 przypadków zgonów. Cztery zgony wystąpiły w ciągu 28 dni po włączeniu do badania, były one związane z chorobą. Natomiast 1 pacjent zmarł z powodu zatorowości płucnej, nie było to związane ze stosowaną interwencją. Szczegółowo częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w publikacji *Italiano 2013* opisano odrębnie dla zdarzeń I-II oraz II-IV stopnia (patrz: kolejne podrozdziały analizy).

W próbie klinicznej *Kaye 2012* podano, że u 98% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane, natomiast u 11,5% pacjentów odnotowano poważne zdarzenie niepożądane. Zaburzenia smaku (71,2%) oraz skurcze mięśni (63,5%) wystąpiły u największej liczby chorych.

W badaniu *Kim 2014* dla okresu monoterapii nie opisano częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem a wyłącznie z podziałem na zdarzenia w I-II oraz III-IV stopniu nasilenia (patrz: kolejne rozdziały analizy).

W publikacji *LoRusso 2011* do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały: skurcze mięśni (47,1%), zaburzenia smaku (41,2%), zmęczenie (41,2%), łysienie (35,3%) oraz nudności (33,8%).

W badaniu *Sharma 2013* zdarzenia niepożądane zostały zdefiniowane jako prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: zmęczenie oraz jadłowstręt, które odnotowano u 36% pacjentów, zaburzenie smaku (34%) oraz nudności (31%).

W próbie klinicznej *Sofen 2015* łącznie u 73/74 (99%) pacjentów odnotowano wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego. Ciężkie AE wystąpiły łącznie u 6 chorych. W ramach ciężkich AE wystąpiły migotanie przedsionków, krwawienie z jelit, krwawienie z żyłaków odbytu, zapalenie wątroby, rak pęcherza moczowego, udar niedokrwienny oraz tłuszczakomięsak (po 1 pacjencie dla każdego ze zdarzeń). [42] Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły, u co najmniej 30% leczonych zaliczono: skurcze mięśni (76%), łysienie (58%), zaburzenia smaku (50% pacjentów), całkowitą utratę smaku (30%). Wyniki badania *Sofen 2015* wskazują, iż zdecydowana większość z raportowanych zdarzeń niepożądanych towarzyszących leczeniu wismodegibem ma charakter odwracalny (Tabela 69).

Tabela 68.
Zdarzenia niepożądane ogółem, odnotowane w trakcie leczenia wismodegibem w badaniach uwzględnionych w poszerzonej analizie bezpieczeństwa (szersza populacja pacjentów)

Rodzaj zdarzeń niepożądanych	<i>Gajjar 2013</i> ^{^^}	<i>Kaye 2012</i>	<i>LoRusso 2011</i>	<i>Sofen 2015</i>	<i>Sharma 2013</i> [^]
N	27	52	68	74	61

Rodzaj zdarzeń niepożądanych	Gajjar 2013 ^{^^}	Kaye 2012	LoRusso 2011	Sofen 2015	Sharma 2013 [^]
AE ogółem, n (%)	-	51 (98)*	-	73 (99)	-
Ciężkie AE, n (%)	-	6 (11,5)	-	6 (8,1)*	-
Zgony, n (%)	-	-	5 (7,4)	-	-
Lysienie, n (%)	-	25 (48,1)	24 (35,3)	43 (58)/ 8 (11) utrata rzęs	5 (8,2)
Rumień, n (%)	-	-	7 (10,3)	-	-
Wysypka, n (%)	-	6 (11,5)*	-	-	-
Świąd, n (%)	-	4 (7,7)*	9 (13,2)	-	-
Zaburzenia smaku/brak smaku, n (%)	-	37 (71,2)	28 (41,2)	37 (50) /22 (30)	21 (34,4)
Suchość w ustach, n (%)	-	5 (9,6)*	-	-	-
Nudności, n (%)	8 (29,6)/ 5 (18,5)	17 (32,7)	23 (33,8)	13 (18)	19 (31,1)
Wymioty, n (%)	18 (66,6)/ 11 (40,7)	7 (13,5)	12 (17,6)	3 (4,0)*	7 (11,5)
Zaparcia, n (%)	-	11 (21,2)	12 (17,6)	7 (9)	-
Biegunka, n (%)	-	6 (11,5)*	18 (26,5)	6 (8)	7 (11,5)
Wzdęcia, n (%)	-	-	7 (10,3)	-	-
Niestrawność, n (%)	-	3 (5,8)*	8 (11,8)	5 (7)	-
Ból brzucha, n (%)	-	10 (19,2)	11 (16,2)	-	-
Ból w dolnej części brzucha, n (%)	-	3 (5,8)*	-	-	-
Bóle nadbrzusza, n (%)	-	8 (15,4)*	8 (11,8)	-	-
Zmniejszenie łaknienia, n (%)	-	9 (17,3)	19 (27,9)	8 (11)	-
Jadłowstręt, n (%)	8 (29,6)/ 7 (25,9)	-	-	-	22 (36,1)
Zmniejszenie masy ciała, n (%)	-	6 (11,5)*	18 (26,5)	3 (4,0)*	7 (11,5)
Gorączka, n (%)	-	-	8 (11,8)	-	-
Grypa, n (%)	-	4 (7,7)*	-	-	-

Rodzaj zdarzeń niepożądanych	Gajjar 2013 ^{^^}	Kaye 2012	LoRusso 2011	Sofen 2015	Sharma 2013 [^]
Kaszel, n (%)	-	5 (9,6)*	15 (22,1)	3 (4,0)*	-
Kaszel mokry, n (%)	-	-	7 (10,3)	-	-
Katar, n (%)	-	-	7 (10,3)	-	-
Duszność, n (%)	-	-	13 (19,1)	-	3 (4,9)
Zapalenie oskrzeli	-	-	-	2 (2,7)*	-
Zakażenie dróg moczowych, n (%)	-	3 (5,8)*	9 (13,2)	-	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki miękkiej, n (%)	10 (37)/ 9 (33,3)	-	-	-	-
Ból, n (%)	-	-	7 (10,3)	-	-
Ból głowy, n (%)	17 (62,9)/ 6 (22,2)	5 (9,6)	-	-	-
Ból pleców, n (%)	-	6 (11,5)*	13 (19,1)	-	-
Ból mięśniowo-szkieletowy, n (%)	-	5 (9,6)*	-	2 (2,7)*	-
Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, n (%)	-	-	8 (11,8)	-	-
Ból kończyn, n (%)	7 (25,9)/ 4 (14,8)	4 (7,7)*	7 (10,3)	-	-
Ból mięśni, n (%)	-	3 (5,8)*	-	4 (5,4)*	13 (21,3)
Bóle stawów, n (%)	-	7 (13,5)	7 (10,3)	-	-
Skurcze mięśni, n (%)	-	33 (63,5)	32 (47,1)	56 (76)	-
Niepokój, n (%)	-	3 (5,8)*	10 (14,7)	-	-
Depresja, n (%)	-	3 (5,8)*	-	-	-
Bezsenna noc, n (%)	-	3 (5,8)*	9 (13,2)	-	-
Zmęczenie, n (%)	15 (55,5)/ 13 (48,1)	14 (26,9)	28 (41,2)	15 (20)	22 (36,1)
Astenia, n (%)	-	5 (9,6)*	-	-	-

Rodzaj zdarzeń niepożądanych	Gajjar 2013 ^{^^}	Kaye 2012	LoRusso 2011	Sofen 2015	Sharma 2013 [^]
Zawroty głowy, n (%)	-	4 (7,7)*	-	2 (2,7)*	5 (8,2)
Napady, n (%)	8 (29,6)/ 0 (0,0)	-	-	-	-
Neuropatia czuciowa, n (%)	7 (25,9)/ 3 (11,1)	-	-	-	-
Parestezja, n (%)	-	4 (5,8)*	-	-	-
Zmiany w liczbie neutrofilii/ granulocytów, n (%)	7 (25,9)/ 5 (18,5)	-	-	-	-
Neutropenia, n (%)	-	-	-	-	1 (1,6)
Zmiany w liczbie leukocytów, n (%)	11 (40,7)/ 7 (25,9)	-	-	-	-
Limfopenia, n (%)	18 (66,6)/ 14 (51,8)	-	-	-	-
Zmiany aktywności transaminazy glutaminowo-pirogronianowej w surowicy, n (%)	8 (29,6)/ 6 (22,2)	-	-	-	-
Hiponatremia, n (%)	-	-	10 (14,7)	-	-
Hipofosfatemia, n (%)	7 (25,9)/ 5 (18,5)	-	-	-	3 (4,9)
Hipokaliemia, n (%)	-	-	7 (10,3)	-	-
Hipomagnezemia, n (%)	-	6 (11,5)	7 (10,3)	-	-
Hiperkalcemia, n (%)	-	-	-	-	-
Hiperglikemia, n (%)	9 (33,3)/ 6 (22,2)	-	-	-	3 (4,9)
Rak kolczystokomórkowy	-	-	-	2 (2,7)*	-
Brak miesiączki	-	-	-	2 (2,7)*	-

* Wyniki zamieszczone w rejestrze *ClinicalTrials.gov*; ** przedstawiono dane łącznie; ^Wyniki badania Sharma 2013 zostały przedstawione dla populacji ogółem; ^^Zdarzenia niepożądane związane / niezwiązane z zastosowaną terapią.

Tabela 69.
Czas do wystąpienia/ustąpienia obserwowanych zdarzeń niepożądanych – Sofen 2015

Rodzaj AE	Kohorta	N	Mediana czasu do wystąpienia AE (95% CI), dni	Mediana czasu trwania AE (95% CI), dni	n (%) pacjentów, u których występujące AE nadal trwały w momencie zakończenia okresu leczenia
Skurcze mięśni	1	19	34 (15-43)	61 (15-43)	1 (5)
	2	19	26 (21-39)	73 (63-85)	0 (0,0)
	3	18	27 (14-50)	114,5 (39-152)	3 (17)
Łysienie	1	8	114,5 (58-135)	64 (13-64)	5 (62,5)
	2	17	75 (60-95)	89 (59-165)	4 (24)
	3	18	67,5 (57-74)	134 (29-140)	16 (89)
Niestrawność	1	9	24 (8-63)	63 (3-107)	2 (22)
	2	13	41 (19-54)	82 (59-123)	2 (15)
	3	15	26 (12-32)	NE (145-NE)*	11 (73)
Całkowita utrata smaku	1	10	20,5 (8-38)	108 (51-134)	3 (24)
	2	5	15 (6-35)	134 (76-150)	0 (0,0)
	3	7	15 (11-27)	124 (42-173)	4 (57)**

* zakres (36-181 dni); **jeden pacjent, który doświadczył całkowitej utraty smaku przerwał leczenie przez rozpoczęciem 4 tygodniowego okresu obserwacji poprzedzającego kolejne 8 tygodni leczenia wismodegibem

11.5.4.3. Zdarzenia niepożądane I/II stopnia

Autorzy prac *Tang 2012*, *LoRusso 2011*, *Italiano 2013*, *Kim 2014* oraz *Gajjar 2013* przedstawili szczegółowe dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych I/II stopnia. W badaniach *Tang 2012*, *LoRusso 2012*, *Italiano 2013* i *Kim 2014* dane zostały przedstawione jako liczba/odsetek pacjentów, u których obserwowano dane zdarzenie niepożądane. Natomiast w publikacji *Gajjar 2013* dane dotyczące bezpieczeństwa zostały podane w postaci liczby zdarzeń niepożądanych.

W badaniu *Tang 2012* oraz w badaniu *Italiano 2013* zostały przedstawione zdarzenia niepożądane stopnia I/II, które zostały zdefiniowane przez badaczy na prawdopodobnie mające związek z zastosowaniem wismodegibu. W pracy *LoRusso 2011* przedstawiono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły, u co najmniej 10% pacjentów (bez podania związku z leczeniem wismodegibem). W publikacji *Gajjar 2013* odrębnie przedstawiono częstość zdarzeń niepożądanych mających związek oraz pozostających bez związku z zastosowanym leczeniem.

W próbie klinicznej *Ally 2014* u każdego pacjenta wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane w I stopniu nasilenia. Ponadto wszyscy pacjenci doświadczyli utraty włosów. W przypadku 7 pacjentów utrata włosów sięgała 50%, podczas gdy u pozostałych czterech co najmniej 50% (II stopień). Wszyscy pacjenci leczeni wismodegibem doświadczyli wystąpienia

skurczów mięśni i zaburzeń smaku. U 72% leczonych wystąpiło zmęczenie, podczas gdy u 45% ubytek masy ciała nie przekraczający 5%. Znacznie rzadziej raportowano występowanie stanów depresyjnych oraz przejściowej utraty miesiączki, które to miały miejsce odpowiednio u 18% oraz 9% leczonych.

W badaniu *Gajjar 2013*, w zakresie zdarzeń w I-II stopniu nasilenia, terapii wismodegibem najczęściej towarzyszyło wystąpienie wymiotów (55,6%), zmęczenia (48,1%), limfopenii (48,1%), bólu głowy (44,4%) oraz zmian w liczbie leukocytów (37%).

W większości badań (*LoRusso 2011*, *Italiano 2013*, *Tang 2012*) najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym I/II stopnia było zaburzenie smaku/brak smaku, które odnotowano odpowiednio u 41,2%, 64,4% oraz 85% pacjentów, a w badaniu *Kim 2014* – u 20% pacjentów. W badaniu *Tang 2012* oraz *LoRusso 2011* równie częstym zdarzeniem niepożądanym I/II stopnia były skurcze mięśni, które odnotowano odpowiednio u 21 (81%) i 31 (45,6%) pacjentów a w badaniu *Kim 2014* – hiponatremia (24%), zmęczenie (20%) i jadłowstręt (20%).

Do pozostałych, najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w I/II stopniu nasilenia w pracy *Tang 2012* zaliczono: utratę włosów (62%), >5% zmniejszenie masy ciała (42%), dolegliwości żołądkowo-jelitowe (19%) oraz trądzik (12%). W badaniu *LoRusso 2011* bóle mięśni, łysienie, nudności oraz zmęczenie dotyczyły dużego odsetka pacjentów i wynosiły odpowiednio: 48,9%, 35,3%, 32,4% oraz 33,9%. Podobny profil zdarzeń niepożądanych obserwowano w próbie *Italiano 2013*. W badaniu *Kim 2014* w stopniu I-II wystąpiły ponadto mdłości (12%), niedokrwistość (8%) oraz podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych (4%).

Tabela 70.
Zdarzenia niepożądane I/II stopnia w badaniach włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa (szersza populacja pacjentów)

Rodzaj zdarzeń niepożądanych	<i>Ally 2014</i>	<i>Gajjar 2013[^]</i>	<i>Italiano 2013</i>	<i>Kim 2014</i>	<i>Tang 2012</i>	<i>LoRusso 2011</i>
N	11	27	45	25	26	68
Utrata włosów, n (%)	11 (100)	-	-	-	16 (62)	-
Łysienie, n (%)	5 (50)	-	18 (40,0)	0 (0)	-	24 (35,3)
Rumień, n (%)	-	-	-	-	-	7 (10,3)
Wysypka, n (%)	-	-	-	-	2 (8)	-
Trądzik, n (%)	-	-	-	-	3 (12)	-
Świąd, n (%)	-	-	-	-	-	9 (13,2)
Dolegliwości żołądkowo-jelitowe, n (%)	-	-	-	-	5 (19)	-
Zaburzenia smaku/brak smaku, n (%)	11 (100)	-	29 (64,4)	5 (20)	22 (85)	28 (41,2)
Nudności, n (%)	-	6 (22,2)/ 3 (11,1)	15 (33,3)	3 (12)	-	22 (32,4)

Rodzaj zdarzeń niepożądanych	Ally 2014	Gajjar 2013 [^]	Italiano 2013	Kim 2014	Tang 2012	LoRusso 2011
Wymioty, n (%)	-	15 (55,6)/ 10 (37)	4 (8,9)		-	11 (16,2)
Zaparcia, n (%)	-	-	-	-	-	12 (17,6)
Biegunka, n (%)	10 (90)	-	12 (26,7)	1 (4)	-	18 (26,5)
Wzdęcia, n (%)	-	-	-	-	-	7 (10,3)
Niestrawność n (%)	-	-	-	-	-	8 (11,8)
Ból brzucha, n (%)	-	-	3 (6,7)	-	-	6 (8,8)
Bóle nadbrzusza, n (%)	-	-	-	-	-	8 (11,8)
Zmniejszenie łaknienia, n (%)	-	-	-	-	-	19 (28)
Jadłowstręt, n (%)	-	7 (25,9)/ 6 (22,2)	10 (22,2)	5 (20)	-	-
Zmniejszenie masy ciała, n (%)	-	-	7 (15,6)	1 (4)	-	15 (22,1)
Zmniejszenie masy ciała >5%, n (%)	5 (45)	-	-	-	11 (42)	-
Choroba refluksowa przełyku, n (%)	-	-	3 (6,7)	-	-	-
Gorączka, n (%)	-	-	-	-	-	7 (10,3)
Przeziębienie, n (%)	-	-	-	-	1 (4)	-
Kaszel, n (%)	-	-	-	-	-	15 (22)
Kaszel mokry, n (%)	-	-	-	-	-	7 (10,3)
Katar, n (%)	-	-	-	-	-	7 (10,3)
Duszności, n (%)	-	-	-	-	-	10 (14,7)
Infekcje górnych dróg oddechowych, n (%)	-	-	-	-	-	9 (13,2)
Mięśniowo-szkieletowy ból w klatce piersiowej, n (%)	-	-	-	-	-	7 (10,3)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe/tkanki łącznej, n (%)	-	9 (33,3)/ 8 (29,6)	-	-	-	-
Ból, n (%)	-	-	-	-	-	5 (7,4)
Ból głowy, n (%)	-	12 (44,4)/ 6 (22,2)	5 (11,1)	-	2 (8)	-

Rodzaj zdarzeń niepożądanych	Ally 2014	Gajjar 2013 [^]	Italiano 2013	Kim 2014	Tang 2012	LoRusso 2011
Bóle kończyn, n (%)	-	6 (22,2)/ 3 (11,1)	-	-	-	7 (10,3)
Bóle pleców, n (%)	-	-	-	-	-	11 (16,2)
Bóle mięśni, n (%)	-	-	22 (48,9)	2 (8)	-	-
Bóle stawów, n (%)	-	-	-	0 (0)	-	7 (10,3)
Skurcze mięśni, n (%)	11 (100)	-	-	-	21 (81)	31 (45,6)
Obrzęk naczynioruchowy, n (%)	-	-	-	-	1 (4)	-
Niepokój, n (%)	2 (18) [stany depresyjne]	-	-	-	-	10 (14,7)
Bezsennaść, n (%)	-	-	-	-	-	9 (13,3)
Zmęczenie, n (%)	8 (72)	13 (48,1)/ 11 (40,7)	22 (48,9)	5 (20)	2 (8)	23 (33,9)
Wrażliwość na światło, n (%)	-	-	-	-	1 (4)	-
Napady padaczkowe, n (%)	-	2 (7,4)/ 0 (0,0)	-	-	-	-
Neuropatia czuciowa, n (%)	-	6 (22,2)/ 2 (7,4)	-	-	-	-
Zmiany w liczbie neutrofilów/granulocytów, n (%)	-	4 (14,8)/ 3 (11,1)	-	-	-	-
Neutropenia, n (%)	-	-	-	0 (0)	-	-
Gorączka neutropeniczna, n(%)	-	-	-	0 (0)	-	-
Zmiany w liczbie leukocytów, n (%)	-	10 (37)/ 7 (25,9)	-	-	-	-
Leukopenia, n (%)	-	-	-	0 (0)	-	-
Anemia, n (%)	-	-	6 (13,3)	2 (8)	-	-
Limfopenia, n (%)	-	13 (48,1)/ 10 (37)	-	-	-	-
Trombocytopenia, n (%)	-	-	-	0 (0)	-	-
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, n (%)	-	-	4 (8,9)	1 (4)	-	-

Rodzaj zdarzeń niepożądanych	<i>Ally 2014</i>	<i>Gajjar 2013</i> [^]	<i>Italiano 2013</i>	<i>Kim 2014</i>	<i>Tang 2012</i>	<i>LoRusso 2011</i>
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparagianu, n (%)	-	-	1 (2,2)		-	-
Zmiany aktywności transaminazy glutaminowo-pirogronianowej w surowicy, n (%)	-	7 (25,9)/ 6 (22,2)	-		-	-
Hiponatremia, n (%)	-	-	-	6 (24)	-	2 (3)
Hipofosfatemia, n (%)	-	6 (22,2)/ 5 (18,5)	-	-	-	-
Hipokaliemia, n (%)	-	-	5 (11,1)	-	-	7 (10,3)
Hipomagnezemia, n (%)	-	-	-	-	-	7 (10,3)
Hiperkalcemia, n (%)	-	-	5 (11,1)	-	-	-
Hiperglikemia, n (%)	-	7 (25,9)/ 6 (22,2)	-	-	-	-

[^] Zdarzenia niepożądane związane / niezwiązane z zastosowaną terapią

11.5.4.4. Zdarzenia niepożądane III/IV stopnia

Zdarzenia niepożądane w III lub IV stopniu nasilenia odnotowano we wszystkich analizowanych badaniach, z wyjątkiem pracy *Ally 2014*.

Z wyjątkiem badania *Gajjar 2013*, dane zostały przedstawione jako liczba/odsetek pacjentów, u których obserwowano dane zdarzenie niepożądane. Natomiast w publikacji *Gajjar 2013* dane dotyczące bezpieczeństwa zostały podane w postaci liczby zdarzeń niepożądanych.

W badaniu *Tang 2012* oraz w badaniu *Italiano 2013* zostały przedstawione zdarzenia niepożądane III/IV stopnia o prawdopodobnym związku z zastosowaniem wismodegibu. W pracy *LoRusso 2011* przedstawiono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów (bez podania związku z leczeniem wismodegibem). Natomiast w publikacji *Gajjar 2013* zdarzenia niepożądane zostały zdefiniowane zarówno jako mające związek lub pozostające bez związku z zastosowanym leczeniem.

W badaniu *Tang 2012* odnotowano po 1 przypadku następujących zdarzeń niepożądanych III/IV stopnia: skurcze mięśni, trzepotanie przedsionków, nawrót przerzutowego raka prostaty, zapalenie jelita grubego, rak płaskonabłonkowy krtani, wszczepienie endoprotezy stawu kolanowego, cysta w obrębie krezki jelita cienkiego, zapalenie płuc oraz próba samobójcza.

W badaniu *Kim 2014* w trakcie leczenia wismodegibem w monoterapii zdarzenie niepożądane III stopnia – hiponatremię - odnotowano u jednego pacjenta (4%). Nie notowano w tym okresie terapii zdarzeń niepożądanych w IV stopniu nasilenia.

W próbie klinicznej *Kaye 2012* podano, iż u 23,1% pacjentów wystąpiły działania niepożądane stopnia III/IV. Najczęściej występowały wysypka (11,5%) oraz skurcze mięśni (5,8%).

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym stopnia III/IV w pracy *LoRusso 2011* była hiponatremia, częstość jej występowania wynosiła 11,8%. Często występowało również zmęczenie oraz ból brzucha, odsetek pacjentów, u których odnotowano ich wystąpienie przekraczał 7%.

W badaniu *Italiano 2013* u jednego pacjentów wystąpiła konieczność wcześniejszego zakończenia leczenia ze względu na wystąpienia bólu brzucha 3 stopnia.

Autorzy próby klinicznej *Sharma 2013* podali, że spośród zdarzeń niepożądanych stopnia III/IV najczęściej obserwowano zmęczenie (u 5% pacjentów).

Natomiast w badaniu *Gajjar 2013* najczęściej odnotowywano u pacjentów zmiany w liczbie neutrofilii (11,5%).

W próbie klinicznej *Sofen 2015* podano, iż łącznie u 14 (19%) pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane w III stopniu nasilenia.

Tabela 71.
Zdarzenia niepożądane, III/IV stopnia w badaniach włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa (szersza populacja pacjentów)

Rodzaj zdarzeń niepożądanych	<i>Gajjar 2013</i> ^{^^}	<i>Italiano 2013</i>	<i>Kaye 2012</i>	<i>Kim 2014</i>	<i>LoRusso 2011</i>	<i>Sharma 2013</i> [^]	<i>Tang 2012</i>
N	27	45	52	25	68	61	26
Działania niepożądane, III-IV st. ogółem, n (%)	-	-	12 (23,1)	-	-	-	-
Zdarzenia niepożądane III st. będące przyczyną przerwania leczenia, n (%)	-	1 (2,2)	-	-	-	-	-
Nawrót przerzutowego raka prostaty, n (%)	-	-	-	-	-	-	1 (4)
Rak płaskonabłonkowy krtani, n (%)	-	-	-	-	-	-	1 (4)
Zapalenie jelita grubego, n (%)	-	-	-	-	-	-	1 (4)
Cysta w obrębie krezki jelita cienkiego, n (%)	-	-	-	-	-	-	1 (4)
Ból brzucha, n (%)	-	1 (2,2)	2 (3,8)	-	5 (7,4)	-	-
Nudności, n (%)	2 (7,4)/ 2 (7,4)	-	-	0 (0)	1 (1,5)	-	-
Wymioty, n (%)	-	-	-	0 (0)	1 (1,5)	-	-

Rodzaj zdarzeń niepożądanych	Gajjar 2013 ^{^^}	Italiano 2013	Kaye 2012	Kim 2014	LoRusso 2011	Sharma 2013 [^]	Tang 2012
Biegunka, n (%)	-	-	-	0 (0)	-	-	-
Zaburzenia smaku, n (%)	-	-	-	0 (0)	-	-	-
Jadłowstręt, n (%)	-	-	-	0 (0)	-	-	-
Zmniejszenie masy ciała, n (%)	-	-	-	0 (0)	3 (4,4)	-	-
Odwodnienie, n (%)	-	1 (2,2)	-	-	-	-	-
Gorączka, n (%)	-	-	-	-	1 (1,5)	-	-
Zapalenie płuc, n (%)	-	-	-	-	-	-	1 (4)
Duszności, n (%)	-	-	-	-	3 (4,4)	-	-
Łysienie, n (%)	-	-	-	0 (0)	-	-	-
Wysypka, n (%)	-	-	6 (11,5)	-	-	-	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe/tkanki łącznej, n (%)	1 (3,7)/ 1 (3,7)	-	-	-	-	-	-
Wszczepienia endoprotezy stawu kolanowego, n (%)	-	-	-	-	-	-	1 (4)
Mięśniowo-szkieletowy ból w klatce piersiowej, n (%)	-	-	-	-	1 (1,5)	-	-
Ból, n (%)	-	-	-	-	2 (2,9)	-	-
Bóle pleców, n (%)	-	-	-	-	2 (2,9)	-	-
Ból kończyn, n (%)	1 (3,7)/ 1 (3,7)	-	-	-	-	-	-
Bóle stawów, n (%)	-	-	-	0 (0)	-	-	-
Bóle mięśni, n (%)	-	1 (2,2)	-	0 (0)	-	-	-
Skurcze mięśni, n (%)	-	-	3 (5,8)	-	1 (1,5)	-	1 (4)
Trzepotanie przedsionków, n (%)	-	-	-	-	-	-	1 (4)
Zmęczenie, n (%)	-	-	-	0 (0)	5 (7,4)	3 (5)	-
Próba samobójcza, n (%)	-	-	-	-	-	-	1 (4)
Napady padaczkowe, n (%)	6 (22,2)/ 0 (0)	-	-	-	-	-	-

Rodzaj zdarzeń niepożądanych	Gajjar 2013 ^{^^}	Italiano 2013	Kaye 2012	Kim 2014	LoRusso 2011	Sharma 2013 [^]	Tang 2012
Neuropatia czuciowa, n (%)	1 (3,7)/ 1 (3,7)	-	-	-	-	-	-
Zmiany w liczbie neutrofili, n (%)	3 (11,1)/ 2 (7,4)	-	-	-	-	-	-
Neutropenia, n (%)	-	-	-	0 (0)	-	1 (2)	-
Gorączka neutropeniczna, n (%)	-	-	-	0 (0)	-	-	-
Zmiany w liczbie leukocytów, n (%)	1 (3,7)/ 0 (0)	-	-	-	-	-	-
Leukopenia, n (%)	-	-	-	0 (0)	-	-	-
Anemia, n (%)	-	1 (2,2)	-	0 (0)	-	-	-
Trombocytopenia, n (%)	-	-	-	0 (0)	-	-	-
Wzrost enzymów wątrobowych (ALT, AST, GGT, wzrost enzymów wątrobowych), n (%)	-	-	3 (5,8)	0 (0)	-	-	-
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, n (%)	-	2 (4,4)	-	-	-	-	-
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianu, n (%)	-	2 (4,4)	-	-	-	-	-
Zmiany aktywności transaminazy glutaminowo-pirogronianowej w surowicy, n (%)	1 (3,7)/ 0 (0)	-	-	-	-	-	-
Hiponatremia, n (%)	-	-	-	1 (4)	8 (11,8)	-	-
Hipofosfatemia, n (%)	1 (3,7)/ 0 (0)	-	-	-	-	1 (2)	-
Hiperkaliemia, n (%)	-	5 (11,1)	-	-	-	1 (2)	-
Hiperkalcemia, n (%)	-	1 (2,2)	-	-	-	-	-
Hiperglikemia, n (%)	2 (7,4)/ 0 (0)	-	-	-	-	-	-

[^]W badaniu Sharma 2013 zdarzenia niepożądane zostały przedstawione dla populacji ogółem; ^{^^}Zdarzenia niepożądane związane / niezwiązane z zastosowaną terapią

11.5.4.5. Zdarzenia niepożądane V stopnia

W badaniu *LoRusso 2011* zostały odnotowane również zdarzenia niepożądane 5 stopnia, tj. takie, które doprowadziły do zgonu pacjenta.

Tabela 72.
Zdarzenia niepożądane V stopnia, występujące w trakcie leczenia wismodegibem w badaniach włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa (szersza populacja pacjentów)

Rodzaj zdarzeń niepożądanych	<i>LoRusso 2011</i>
N	68
Zdarzenia niepożądane V stopnia ogółem, n (%)	5 (7,4)
Rak trzustki z przerzutami, n (%)	2 (3,0)
Rak podstawnokomórkowy, n (%)	1 (1,5)
Chrzęstniako-mięsak, n (%)	1 (1,5)
Rak trzustki, n (%)	1 (1,5)

12. WNIOSKI

Przeprowadzona analiza kliniczna wykazała, że leczenie produktem leczniczym *Erivedge*[®] przynosi korzyść kliniczną w postaci znaczącego, długotrwałego zmniejszenia wielkości, lub całkowitego ustąpienia zmian nowotworowych w populacji pacjentów z zaawansowaną postacią BCC, dla których brak jest obecnie innych opcji terapeutycznych.

W grupie pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnkomórkowym, w której dostępne opcje lecznicze, w tym leczenie chirurgiczne i radioterapia, zostały wyczerpane, leczenie wismodegibem pozwala na uzyskanie odpowiedzi na leczenie (tj. redukcję rozmiarów zmiany) wśród większości chorych. We włączonych badaniach, odsetek pacjentów, u których raportowano wystąpienie obiektywnej odpowiedzi na leczenie wynosi od 46,4% do 66,7%. Całkowitą remisję ocenianej zmiany uzyskano u 10,7% chorych w badaniu *US-EAP* oraz u ponad 30% chorych przyjmujących wismodegib w badaniach *ERIVANCE* i *STEVIE*. Należy podkreślić, iż uzyskane efekty leczenia wismodegibem mają charakter długotrwały. Ostateczne wyniki badania *ERIVANCE* wskazują, iż częstość odpowiedzi na leczenie nie zmieniła się, pomimo, iż większość chorych zaprzestała leczenia. W badaniu *ERIVANCE* mediana czasu trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w grupie pacjentów z laBCC wynosiła 26,2 miesiąca (95% CI: 9,0–37,6). Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła w tej grupie pacjentów 12,9 miesiąca (95% CI: 10,2; 28,0). Przeżycie całkowite nie zostało oszacowane ze względu na zbyt małą liczbę zgonów.

W grupie chorych z rakiem podstawnkomórkowym z przerzutami do narządów odległych (płuca, kości, wątroba) odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR) był również wysoki i wynosił od 30,8% (badanie *STEVIE*) do 48,5% (próba *ERIVANCE*). Przypadki całkowitej odpowiedzi na leczenie raportowano w dwóch badaniach tj. *US-EAP* oraz *STEVIE* (po dwa przypadki w każdej próbie). W badaniu *ERIVANCE* nie odnotowano przypadków całkowitej odpowiedzi na leczenie, częściowa odpowiedź na leczenie wystąpiła u 48,5% chorych. Mediana czasu wolnego od progresji choroby wynosiła 9,3 miesiąca (95% CI: 7,4; 16,6), podczas gdy przeżycie całkowite w tej grupie chorych oszacowano na 33,4 miesiąca (95% CI: 18,1; NE).

Odnaleziono ponadto 2 badania obserwacyjne, w których wismodegib stosowano w rzeczywistej praktyce klinicznej, zgodnie z warunkami rejestracji u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnkomórkowym, umiejscowionym w obrębie oczodołu / okolicy oka, u których nie można było zastosować standardowej terapii: *Demirci 2015* i *Gill 2013*. W obu badaniach obserwacyjnych odnotowano wysokie odsetki odpowiedzi na leczenie wismodegibem. Co najmniej częściowa odpowiedź na leczenie wystąpiła u wszystkich (100%) pacjentów w badaniu *Demirci 2015* i 85,7% pacjentów w badaniu *Gill 2013*. Odpowiedź całkowitą notowano u, odpowiednio, 33 i 29% pacjentów a odpowiedź częściową – 67 i 57% pacjentów. Ponadto w badaniu *Gill 2013* u 71% chorych nastąpiło całkowite wygojenie owrzodzeń. Odnotowano jeden przypadek progresji. Obserwowany profil zdarzeń niepożądanych był zgodny profilem bezpieczeństwa wismodegibu znanym z badań przedrejestracyjnych.

Profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji został gruntownie oceniony, zarówno w oparciu o dane z badań dla wnioskowanej populacji, jak również z poszerzeniem o próby kliniczne, w których oceniano bezpieczeństwo wismodegibu w populacji pacjentów z innymi postaciami nowotworów oraz

w innych niż wnioskowane dawkach. Odsetek pacjentów, którzy przerywali leczenie z powodu AE w badaniu *ERIVANCE* wynosił 21%. Terapii wismodegibem najczęściej towarzyszy występowanie skurczów mięśni, zmniejszenia łaknienia, spadku masy ciała oraz zmęczenia i łysienia. Raportowane przypadki zdarzeń niepożądanych w przeważającej występowały w I/II stopniu nasilenia. Wydaje się, że większość zdarzeń niepożądanych towarzyszących terapii wismodegibem ujawnia się we wczesnym etapie leczenia.

Poza badaniami, w których stosowano wismodegib, nie opublikowano dotychczas innych badań klinicznych w populacji chorych na zaawansowanego BCC, u których możliwości leczenia standardowego zostały wyczerpane lub u których leczenie standardowe nie może zostać zastosowane. Zidentyfikowano łącznie dwie prace opisane w trzech publikacjach, które zdaniem analityków spełniały kryteria włączenia do przeglądu dla komparatora w populacji pacjentów z laBCC. W jednej pracy oceniano efekty leczenia z zastosowaniem terapii fotodynamicznej (*Eibenschutz 2008*), podczas gdy druga praca (*Moeholt 1996*) stanowi przegląd opisanych w literaturze opisów/serii przypadków chorych z laBCC poddanych chemioterapii z zastosowaniem schematów opartych na związkach platyny.

W badaniu *Eibenschutz 2008* w dłuższym okresie obserwacji odsetek wyleczeń w populacji pacjentów z olbrzymim BCC w wyniku zastosowania PDT wynosił 39%. Jeden pacjent po 6 miesiącach od zakończenia leczenia doświadczył częściowej odpowiedzi na leczenie. Po upływie 3 lat od momentu zakończenia leczenia odnotowano 8/13 przypadków wznowy choroby. Pięć z nich w okresie 12 miesięcy od zakończenia leczenia, pozostałe 3 w okresie 36 miesięcy od zakończenia terapii. Leczeniu towarzyszyły głównie dolegliwości bólowe oraz inne miejscowe zdarzenia niepożądane w postaci obrzęku bądź też zaczerwienia (rumienia). Wyniki pracy *Moeholt 1996* wskazują, iż zastosowanie chemioterapii opartej na związkach platyny u chorych z laBCC pozwala na uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie u 45,8% pacjentów. Częściową odpowiedź na leczenie raportowano u 33,3% chorych. Czas do wystąpienia progresji choroby zawierał się w zakresie od +3 do 60 miesięcy, podczas gdy czas obserwacji zawierał się w zakresie od +3 do 81 miesięcy. Ze względu na charakter pracy dane dotyczące bezpieczeństwa nie zostały zebrane.

Dla BCC z przerzutami odległymi odnaleziono tylko jedną pracę opisującą co najmniej 10 pacjentów, w której opisano zaledwie 19 chorych, u których w większości odstąpiono od aktywnego leczenia lub (6 osób) podjęto próbę chemioterapii, która – z wyjątkiem 1 pacjenta – nie dała zadowalających rezultatów. W grupie 19 opisanych chorych z dmBCC czas OS od momentu rozpoznania mBCC do ostatniej opublikowanej obserwacji zawierał się w zakresie od 0 do 48 miesięcy, przy czym 3 chorych nadal żyło w czasie ostatniej obserwacji. Dla chorych leczonych CTH zakres OS był węższy i wynosił 2 do 24 miesięcy, a 1 pacjent wciąż żył w momencie ostatniej obserwacji. W podgrupie chorych leczonych CTH po zastosowanym leczeniu cytotoksycznym w większości przypadków odnotowano progresję choroby lub wznowę, a u jednego chorego nie stwierdzono obecności choroby. Liczba chorych leczonych CTH wydaje się jednak zbyt mała dla wyprowadzania wniosków odnośnie skuteczności (lub braku skuteczności) tej interwencji – obecnie brak jest badań umożliwiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa tej opcji leczenia w analizowanej grupie chorych. Ogółem u analizowanych chorych z dmBCC, u których nie było możliwości podjęcia standardowego leczenia w postaci chirurgii lub radioterapii, odpowiedź na

leczenie odnotowano u jednego chorego, leczonego chemioterapią. U pozostałych chorych doszło do progresji, wznowy lub zastosowano wyłącznie leczenie wspomagające, co również oznacza praktycznie brak możliwości cofnięcia się zmian chorobowych. Maksymalne odnotowane przeżycie wyniosło 48 miesięcy, u chorego, u którego nie zastosowano aktywnego leczenia; pacjent nadal żył w ostatnim momencie obserwacji.

Wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego potwierdzają wnioski z wytycznych klinicznych, tj. brak w aktualnej praktyce klinicznej, poza wismodegibem, jakichkolwiek opcjonalnych interwencji, dających uzasadnioną wynikami badań naukowych szansę na ograniczenie objawów choroby lub wydłużenie przeżycia pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rakiem podstawnocomórkowym z przerzutami odległymi, u których wyczerpano standardowe możliwości leczenia. Doniesienia o uzyskiwaniu odpowiedzi na inne rodzaje terapii w tej grupie pacjentów mają charakter incydentalny (brak badań prospektywnych, dostępne jedynie małe serie przypadków i opisy przypadków), zatem ich efektywność kliniczna pozostaje niezwyfikowana.

Badanie *ERIVANCE* jest pierwszą opublikowaną w literaturze medycznej próbą kliniczną oceniającą efekty leczenia w analizowanej grupie pacjentów, a pozytywne rezultaty stosowania wismodegibu, przy akceptowalnym bezpieczeństwie, zostały potwierdzone także w dwóch pozostałych prospektywnych badaniach klinicznych oraz dwóch badaniach obserwacyjnych.

Produkt leczniczy *Erivedge*[®] jest obecnie jedyną dostępną opcją leczniczą zarejestrowaną w leczeniu pacjentów z zaawansowaną postacią BCC. Jak podkreślają urzędy rejestracyjne oraz zagraniczne agencje zajmujące się oceną technologii medycznych (por. Analiza problemu decyzyjnego), wprowadzenie wismodegibu do obrotu oraz objęcie tego leku finansowaniem ze środków publicznych umożliwi wypełnienie luki terapeutycznej (tzw. *unmet needs*).

Efektywność kliniczna wismodegibu została uznana przez europejskie i amerykańskie gremia naukowe (ESMO i NCCN), które rekomendują stosowanie tego leku u chorych z zaawansowanym rakiem podstawnocomórkowym.¹⁰ Wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego potwierdzają wnioski z przeglądu wytycznych klinicznych, wskazującego na brak, poza wismodegibem, jakichkolwiek opcjonalnych interwencji, dających uzasadnioną wynikami badań naukowych szansę na ograniczenie objawów choroby lub wydłużenie przeżycia w analizowanej, wąskiej grupie pacjentów.

Wnioskowany program lekowy „WISMODEGIB w leczeniu chorych na zaawansowanego raka podstawnocomórkowego (ICD-10 C44)” pozwoli na objęcie opieką chorych na zaawansowaną chorobą, związaną nie tylko ze złym rokowaniem ale również, z powodu specyfiki obrazu klinicznego (rany, owrzodzenia i deformacje występujące często w obrębie głowy i szyi) – z dodatkowym cierpieniem spowodowanym społeczną izolacją. Wismodegib będzie stosowany jako ostatnia linia leczenia, tj. u chorych, u których nie ma możliwości zastosowania metod uznawanych za standard terapii – leczenia chirurgicznego ani radioterapii. Wprowadzenie produktu leczniczego *Erivedge*[®] na rynek farmaceutyczny

¹⁰ Przegląd wytycznych klinicznych i rekomendacji refundacyjnych przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego

oraz objęcie refundacją pozwoli na zaspokojenie potrzeb tych pacjentów z zaawansowaną postacią BCC, dla których dotychczas nie istniały jakiegokolwiek opcje terapeutyczne o potwierdzonej skuteczności i bezpieczeństwie.

13. OGRANICZENIA

W trakcie prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- Brak badań typu *head-to-head* porównujących efekty leczenia wismodegibu z wybranym komparatorem;
- Niska wiarygodność odnalezionych prac przedstawiających wyniki postępowania paliatywnego po stronie komparatora; brak możliwości ilościowego porównania pośredniego z wybranym komparatorem.
- Brak określenia odsetka pacjentów objawowych w grupie chorych z dmBCC w odnalezionych badaniach.
- Niska liczebność pacjentów w badaniach obserwacyjnych.

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

- 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;
- liczebność chorych spełniających kryteria włączenia była niska, a informacje o kryteriach oceny wyników leczenia i okresie obserwacji - ograniczone;
- 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;
- 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;
- populację badania *Eibenschutz 2008* stanowiła szczególna grupa chorych z laBCC – z rozpoznaniem olbrzymiego raka podstawnkomórkowego; 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;
- jako potencjalne ograniczenie przeglądu badań dla komparatora można również wskazać decyzję o wykluczaniu z przeglądu dla komparatora serii i przeglądów przypadków, opisujących wyniki leczenia <10 pacjentów, oraz prac starszych niż opublikowanych w 1981 roku.

Ograniczenia niniejszej analizy wynikają głównie z braku wiarygodnych badań klinicznych po stronie komparatora. Biorąc pod uwagę wymogi formalno-prawne stawiane w Rozporządzeniu w sprawie minimalnych wymagań [3], w postaci konieczności przedstawienia porównania z jedną z finansowanych w Polsce alternatywnych opcji terapeutycznych stosowanych w omawianym wskazaniu (populacji), a w przypadku braku takiej opcji - z interwencją niefinansowaną lub naturalnym przebiegiem choroby, autorzy w drodze przeglądu systematycznego dla wnioskowanej populacji podjęli próbę identyfikacji doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia a następnie porównania efektów zdrowotnych otrzymanych w wyniku leczenia pacjentów z zastosowaniem wismodegibu z wynikami po stronie komparatora. Jednakże nie było możliwości wyeliminowania czynników niezależnych od autorów analizy, tj. braku wiarygodnych danych literaturowych prezentujących wyniki postępowania paliatywnego we wnioskowanej populacji.

Warto w tym miejscu podkreślić, iż niewielka liczebność pacjentów z zaawansowaną postacią BCC utrudnia zaprojektowanie wiarygodnej randomizowanej próby klinicznej oceniającej efekty leczenia wismodegibem. Brak uniwersalnego systemu oceny stopnia zaawansowania BCC, przekłada się na sposób raportowania takich przypadków w literaturze medycznej.

14. DYSKUSJA

14.1. Wyszukiwanie i selekcja

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania dla interwencji ocenianej nie zastosowano ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na ryzyko obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie wprowadzono również ograniczeń dotyczących rodzaju publikacji, aby umożliwić identyfikację badań wtórnych oraz badań obserwacyjnych zawierających dodatkowe informacje z zakresu efektywności praktycznej oraz bezpieczeństwa w długim okresie czasu. W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) oraz bazy badań klinicznych opisanych na stronie internetowej wytwórcy (*Roche Clinical Trial Database*).

W procesie systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego niezależnie przez 2 osoby odnaleziono 3 prospektywne próby kliniczne (*ERIVANCE, STEVIE, US-EAP*), bez grupy kontrolnej (*podtyp IV A*), w których oceniano efektywność kliniczną stosowania wismodegibu we wnioskowanej populacji chorych oraz dwa badania obserwacyjne (*Demirci 2015, Gill 2013*). Wszystkie zidentyfikowane badania, spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej zostały opublikowane w postaci pełnych tekstów lub doniesień konferencyjnych. W przeszukanych rejestrach badań klinicznych nie odnaleziono badań, których wyniki nie zostałyby podane do publicznej wiadomości, zatem ryzyko *publication bias* jest niskie.

Nie odnaleziono również badań bezpośrednio porównujących wismodegib z zindywidualizowanym leczeniem paliatywnym w omawianych wskazaniach. W świetle braku badań typu *head-to-head* dla analizowanej interwencji autorzy analizy klinicznej zgodnie z wytycznymi HTA [2] podjęli próbę identyfikacji badań dla przyjętych komparatorów we wnioskowanej populacji. W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania nie odnaleziono wiarygodnych badań klinicznych oceniających efekty leczenia dla zdefiniowanego komparatora w obu wnioskowanych populacjach. Jedyne dostępne dowody naukowe ograniczają się do opisów/serii przypadków o charakterze retrospektywnym.

W odrębnym przeglądzie systematycznym, przeprowadzonym w celu opisu wyników zindywidualizowanego postępowania paliatywnego (komparator), najwyższy poziom wiarygodności reprezentowały nieliczne doniesienia typu serii przypadków i przeglądów opisów przypadków. Liczebność chorych spełniających kryteria włączenia była niska – co, podobnie jak w przypadku badań dla wismodegibu, związane jest z rzadkością występowania analizowanych stanów klinicznych, ale również z faktem braku podejmowania badań ukierunkowanych na ocenę efektywności klinicznej znanych metod terapii w analizowanej populacji chorych (poza wismodegibem – jedynym lekiem zarejestrowanym w analizowanym wskazaniu oraz lekami eksperymentalnymi, pozostającymi jeszcze w fazie badań).

Jako potencjalne ograniczenie przeglądu badań dla komparatora wskazano również decyzję o wykluczaniu z przeglądu dla komparatora serii i przeglądów przypadków, opisujących wyniki leczenia <10 pacjentów, oraz prac starszych niż opublikowanych w 1981 roku. Uznano jednak,

że dalsze poszerzanie kryteriów włączenia, poprzez obniżanie poziomu wiarygodności włączonych prac, do uwzględnienia publikacji opisujących pojedyncze przypadki, nie doprowadzi do zmiany wniosków. Ponadto wyszukiwanie na poziomie pojedynczych przypadków zostało przeprowadzone przez autorów włączonych do analizy klinicznej przeglądów przypadków, zastosowane zawężenie nie powinno, zatem doprowadzić do pominięcia jakichkolwiek informacji istotnych z punktu widzenia celu niniejszej analizy. Wyszukiwanie badań 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 będącej na niższym poziomie niż współczesny i/lub metod przestarzałych - analogiczny limit czasowy zastosowano w aktualnej, opublikowanej pracy *McCusker 2014*, odnalezionej w wyniku wyszukiwania wstępnego.

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, niemniej w pozostałych bazach nie zastosowano wspomnianych ograniczeń. Przeszukiwanie list referencyjnych nie doprowadziło do identyfikacji innych publikacji spełniających kryteria włączenia, niż odnalezione poprzez kwerendę w elektronicznych bazach bibliografii medycznej.

14.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano zgodnie z obowiązującymi w Polsce regulacjami prawnymi dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków [3] oraz ustalone przez Wytyczne HTA [2].

Zgodnie z wytycznymi HTA [2] rozważono jako potencjalne komparatory technologie stosowane w aktualnej praktyce klinicznej w analizowanym wskazaniu, wśród których – zgodnie z wymogami ustawowymi i minimalnymi wymaganiami, jakie muszą spełniać analizy HTA zgodnie z właściwym rozporządzeniem Ministra Zdrowia – w pierwszym rzędzie poszukiwano technologii stosowanych i finansowanych w Polsce ze środków publicznych.

Na podstawie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej, analiz urzędów rejestracji leków i agencji HTA oraz opinie polskich ekspertów, w ramach analizy problemu decyzyjnego stwierdzono, że:

- Nie istnieje obecnie standardowa terapia chorych na zaawansowanego raka podstawnkomórkowego, u których wyczerpano możliwości leczenia chirurgicznego i radioterapii, bądź, u których te metody leczenia nie mogą być zastosowane z innych względów (przeciwwskazania);
- Jediną interwencją rekomendowaną przez wytyczne praktyki klinicznej jako skuteczną w rozpatrywanych przypadkach jest zastosowanie wismodegibu (oceniana interwencja – nie może stanowić komparatora);
- Populacja docelowa obejmuje rzadkie i wysoce zróżnicowane przypadki, w związku z czym postępowanie jest zindywidualizowane, a ze względu na brak skutecznych metod leczenia – podejmowane jest z założeniem paliatywnym;

- Oprócz typowych interwencji należących do *best supportive care* (łagodzenie bólu, leczenie ran, opieka psychologiczna) w pojedynczych przypadkach mogą być również podejmowane próby zastosowania:
 - metod leczenia zachowawczego, wg wytycznych wskazanego w leczeniu BCC niskiego ryzyka, takich jak leczenie miejscowe (kremy zawierające 5-fluorouracyl lub imikwimod) i terapia fotodynamiczna;
 - chemioterapii (schematy z udziałem pochodnych platyny) – pomimo braku dowodów naukowych potwierdzających jej skuteczność, z uwzględnieniem istotnych ograniczeń związanych z bezpieczeństwem stosowania u pacjentów w podeszłym wieku, ze współistniejącą chorobowością lub w złym stanie ogólnym.
- Urzędy rejestracji leków odstąpiły od wskazywania aktywnego komparatora dla wismodegibu, ze względu na brak terapii dla analizowanego wskazania. Agencje HTA wskazywały głównie interwencje stosowane w ramach *best supportive care*, rzadziej – leczenie miejscowe i chemioterapię.
- Opinie polskich ekspertów klinicznych potwierdziły stosowanie u chorych z IaBCC i mBCC w Polsce (poza chirurgią i radioterapią) stosowane są interwencje wskazywane przez zagraniczne agencje HTA, urzędy rejestracji i wytyczne kliniczne, czyli leczenie wspomagające (w tym leczenie ran), leczenie miejscowe, terapia fotodynamiczna i chemioterapia.

W związku z powyższym za komparator w analizach HTA dla wismodegibu, we wskazaniach określonych zapisami wnioskowanego programu zdrowotnego, tj. w leczeniu BCC z przerzutami do narządów odległych lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli nowotwór jest nieoperacyjny lub występują przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego i radioterapii lub nastąpiła progresja po radioterapii, uznano zindywidualizowane leczenie paliatywne, obejmujące stosowanie (w monoterapii, sekwencyjnie lub w kombinacjach) zróżnicowanych interwencji bez założenia wyleczenia, w tym leczenia ran, uśmierzania bólu, opieki psychologicznej, leczenia miejscowego, terapii fotodynamicznej i chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Zindywidualizowane leczenie paliatywne w większości obejmuje procedury refundowane ze środków publicznych.

14.3. Wiarygodność zewnętrzna

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem analizowaną populację docelową stanowią dorośli pacjenci:

- z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnkomórkowym (IaBCC), niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego oraz radioterapii;
- objawowym rakiem podstawnkomórkowym z przerzutami odległymi (dmBCC); niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego oraz radioterapii. W przypadku pacjentów z podejrzeniem przerzutowego raka podstawnkomórkowego, przerzuty odległe muszą być histopatologicznie potwierdzone jako ogniska raka podstawnkomórkowego.

Analizując zbieżność populacji opisanej w ramach wnioskowanego programu lekowego (PL) z próbą chorych, w której oceniono efektywność kliniczną wismodegibu należy zaznaczyć, że we wszystkich pracach wyniki oceny skuteczności podano odrębnie dla dwóch subpopulacji tj. populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnkomórkowym, u których dostępne opcje terapeutyczne (tj. leczenie chirurgiczne, radioterapia) zostały wyczerpane oraz populacji z rakiem podstawnkomórkowym z przerzutami – w większości do narządów odległych. 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, korzyścią¹¹. 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.

Dawkowanie i sposób podania wismodegibu - doustnie w dawce 150 mg dziennie (jedna kapsułka) - w badaniach klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego jest w pełni zgodny z dawkowaniem tego leku we wnioskowanym PL.

Okres leczenia w badaniu rejestracyjnym *ERIVANCE*, zaakceptowanym przez urzędy ds. rejestracji leków, w tym EMA, wynosił ponad rok. Można zatem uznać, że jest on wystarczający do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Punkty końcowe ocenione w badaniach dla wismodegibu stanowią parametry pozwalające na obiektywną ocenę odpowiedzi guza na leczenie, jak również ocenę wyników szczególnie istotnych z punktu widzenia celów terapeutycznych, przede wszystkim zmniejszenia lub całkowitego ustąpienia zmiany chorobowej. Wybrane i oceniane w badaniach efekty zdrowotne spełniają kryteria definicji klinicznie istotnych punktów końcowych.

¹¹ European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment Report. Erivedge. Procedure No. EMEA/H/C/002602. EMA/297688/2013, 25 April 2013 (s. 91)

Podsumowując, zewnętrzną wiarygodność badań oceniających efektywność kliniczną wismodegibu należy uznać za wysoką. Dobór pacjentów stosowany w przypadku leczenia w ramach Programu Lekowego jest ściśle kontrolowany poprzez określone kryteria włączenia/wykluczenia, które zwykle stanowią odzwierciedlenie kryteriów zastosowanych w ramach badań klinicznych dla danej interwencji. Również i w tym przypadku zapisy dotyczące kryteriów kwalifikacji chorych do PL pokrywają się z kryteriami włączenia do badań klinicznych. Można zatem oczekiwać, że w przypadku stosowania wismodegibu w rzeczywistej praktyce klinicznej efekty zdrowotne będą zbliżone do wyników obserwowanych w warunkach kontrolowanych.

Opublikowano już także 2 badania obserwacyjne, których wyniki, choć uzyskane w niewielkich grupach pacjentów (odpowiednio do małej grupy docelowej chorych), potwierdzają wysoką skuteczność wismodegibu w leczeniu chorych z IaBCC w rzeczywistej praktyce klinicznej. Obserwowany profil zdarzeń niepożądanych wykazywał spójność z profilem bezpieczeństwa opisanym wcześniej na podstawie badań przedrejestracyjnych.

14.4. Wiarygodność wewnętrzna

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych wszystkie włączone do analizy głównej badania kliniczne (*ERIVANCE*, *STEVIE*, *US-EAP*) to odpowiednio liczebne, poprawnie zaprojektowane wielośrodkowe 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.

Wiarygodność doniesień naukowych po stronie komparatora została również oceniona zgodnie z kryteriami AOTMiT. 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. Autorzy niniejszej analizy dołożyli wszelkich starań aby przedstawić najlepsze dostępne dane o stanie pacjentów z laBCC i dmBCC, u których wyczerpano opcje leczenia chirurgicznego i radioterapii, niemniej nie odnaleziono żadnych badań, które umożliwiłyby rzetelną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa tych opcji.

14.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

W wyniku wyszukiwania opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odnaleziono jeden przegląd systematyczny, przeprowadzony celem oceny efektywności klinicznej stosowania wismodegibu u chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka podstawnkomórkowego: *Erdem 2015*. Zakres pytania klinicznego we wspomnianym przeglądzie był szerszy, niż w analizie własnej - rak przerzutowy nie był ograniczony do przypadków przerzutów odległych, ponadto docelowa populacja przeglądu nie była wyjściowo ograniczona do chorych, u których nie można zastosować leczenia chirurgicznego ani radioterapii. Ponadto w kryteriach włączenia do przeglądu *Erdem 2015* nie zdefiniowano dawkowania wismodegibu (dopuszczono wszystkie dawki stosowane w badaniach, w tym w badaniach I fazy), natomiast do przeglądu badań pierwotnych w analizie własnej kwalifikowano wyłącznie badania, w których stosowano dawkę wismodegibu zgodną z zapisami wnioskowanego programu lekowego (oraz rejestracją). Wyszukiwanie do przeglądu *Erdem 2015* przeprowadzono ponad pół roku przed wyszukiwaniem własnym i w węższym zakresie baz danych (m.in. z pominięciem *EMBASE* i *Cochrane Library*).

Do przeglądu *Erdem 2015* włączono szeroki zakres badań: poza badaniami klinicznymi przeprowadzonymi w populacji chorych z rozpoznaniem zaawansowanego BCC (*ERIVANCE*, *STEVIE*, *US-EAP*) w analizie skuteczności uwzględniono również badanie przeprowadzone u chorych z BCC w przebiegu zespołu Gorlina (*Tang 2012*). W niniejszym przeglądzie, ze względu na niespełnienie kryterium populacji (populacji badania *Tang 2012* nie stanowili chorzy z rakiem zaawansowanym), badanie *Tang 2012* uwzględniono w poszerzonej analizie bezpieczeństwa, a nie włączono do przeglądu systematycznego badań pierwotnych – co jest zgodne z kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego (BCC w przebiegu zespołu Gorlina nie jest rozpoznaniem wystarczającym do zakwalifikowania do leczenia wismodegibem o ile nie są spełnione pozostałe kryteria włączenia, w tym obecność zmian chorobowych w wymaganym stadium zaawansowania, jak również brak możliwości zastosowania leczenia chirurgicznego i radioterapii).

W przeglądzie *Erdem 2015* uwzględniono ponadto wyniki dwóch badań dotyczących populacji z zaawansowanym BCC - *Lewis 2014* [62] i *Sekulic 2014* [72] – które nie spełniły kryteriów włączenia do analizy własnej. Wymienionych doniesień nie uwzględniono w analizie klinicznej z uwagi na ich wtórny charakter, niemniej mogą one posłużyć do uzupełnienia i zewnętrznej walidacji wniosków z analizy klinicznej.

W badaniu *Lewis 2014* dokonano porównawczej analizy całkowitej przeżywalności chorych na BCC z przerzutami odległymi (dmBCC), leczonych wismodegibem w badaniu I fazy *Van Hoff 2009* i w badaniu *ERIVANCE* (łącznie 45 pacjentów w wykonanej metaanalizie), w porównaniu z przeżywalnością chorych na dmBCC w badaniu *McCusker 2014* (badanie włączone do własnego

przeglądu systematycznego po stronie komparatora - populacja dmBCC). Charakterystyka chorych w obu ramionach porównania była zbieżna pod względem wieku w czasie rozpoznania, proporcji płci oraz średniego czasu od diagnozy BCC do wykrycia przerzutów. Pacjenci z dmBCC leczeni wismodegibem przeżywali przeciętnie (mediana) 2,8 lat (95% CI: 2,0 – NE) od podania pierwszej dawki leku a nieleczeni wismodegibem – 2 lata (95% CI: 1,0 – 2,9). Na podstawie przeprowadzonego porównania autorzy pracy *Lewis 2014* wnioskują o korzystnym wpływie leczenia wismodegibem na przeżycie, na tle wyników historycznej kohorty. Porównując wyniki analizy *Lewis 2014* do analizy własnej należy mieć na uwadze, że w analizie własnej uwzględniono po stronie wismodegibu wyłącznie wyniki leczenia dawką zarejestrowaną (150 mg dziennie – dawkowanie w programie lekowym). Po stronie komparatora w analizie własnej nie uwzględniano chorych leczonych chirurgią lub radioterapią (ze względu na kryteria włączenia do wnioskowanego programu, ograniczające populację docelową, w tym subpopulację z dmBCC do chorych, u których opcje leczenia chirurgią i radioterapią zostały już wyczerpane lub są przeciwwskazane); wybrano wyłącznie tych pacjentów, u których nie zastosowano aktywnego leczenia (*best supportive care*) lub zastosowano chemioterapię. Biorąc pod uwagę, że do wnioskowanego programu włączani będą chorzy, u których nie ma już możliwości przeprowadzenia leczenia chirurgicznego ani radioterapii (czyli metod standardowych, o uznanej skuteczności), należy oczekiwać, że rzeczywista różnica w przeżywalności na korzyść wismodegibu w tej wyselekcjonowanej grupie pacjentów będzie jeszcze większa, niż pokazano w pracy *Lewis 2014*.

Badanie *Sekulic 2014* przeprowadzono w podgrupie chorych na zaawansowanego BCC, którzy uczestniczyli w badaniu *ERIVANCE* i przerwali leczenie wismodegibem po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby a w czasie opisywanej oceny byli dostępni w obserwacji (N=13). W tak zdefiniowanej grupie chorych przeprowadzono ocenę trwania odpowiedzi na leczenie wismodegibem, jeżeli podawanie leku zostało przerwane. Stwierdzono, że u 8 na 13 pacjentów (61,5%) remisja lub stabilizacja choroby uzyskana w wyniku leczenia wismodegibem utrzymywała się >1 roku, pomimo zaniechania dalszego leczenia. Wyniki opisanego badania stanowią dodatkową przesłankę trwałości wyników leczenia wismodegibem również u tych pacjentów, u których z różnych względów, innych niż progresja choroby, podawanie leku nie było kontynuowane.

Analizę bezpieczeństwa w przeglądzie *Erdem 2015* poszerzono, podobnie jak w analizie własnej, o badania przeprowadzone w populacjach pacjentów z innymi guzami litymi. Zakres włączonych badań nie pokrywa się całkowicie z pulą badań włączonych do własnej poszerzonej analizy bezpieczeństwa, z uwagi na fakt, że w analizie własnej (poszerzone bezpieczeństwo) uwzględniano wyłącznie badania opublikowane natomiast do przeglądu *Erdem 2015* włączano także doniesienia konferencyjne. Ponadto w analizie własnej uwzględniano wyłącznie zdarzenia niepożądane występujące u chorych leczonych wismodegibem w monoterapii. Uwzględnienie odmiennego zakresu dowodów naukowych nie było jednak w tym przypadku związane z wyprowadzeniem odmiennych wniosków.

Wyniki wyszukiwania do przeglądu *Erdem 2015* potwierdziły kompletność wyszukiwania własnego – nie odnaleziono innych badań spełniających kryteria włączenia do analizy własnej, które nie zostałyby zidentyfikowane w wyszukiwaniu własnym. Ponadto w analizie własnej uwzględniono bardziej aktualne wyniki badań *ERIVANCE* i *STEVIE*, niż w przeglądzie *Erdem 2014*. Wnioski autorów cytowanej pracy są zbieżne z wnioskami z analizy własnej – badania wskazują na skuteczność

wismodegibu w leczeniu chorych na zaawansowanego raka podstawnocomórkowego, przy akceptowalnym bezpieczeństwie terapii, potwierdzonym w szerszej populacji pacjentów.

15. ANEKS

15.1. Strategie wyszukiwania: wismodegib

Tabela 73.
Wyniki wyszukiwania dla wismodegibu w bazie Pubmed (Medline)

Lp	Słowo kluczowe	Liczba rekordów
1.	"HhAntag691" [Supplementary concept]	171
2.	vismodegib	270
3.	erivedge	178
4.	"NSC 747691"	172
5.	NSC747691	172
6.	NSC-747691	172
7.	"R 3616"	172
8.	"R3616 cpd"	172
9.	R-3616	172
10.	"GDC 0449"	85
11.	GDC0449	172
12.	GDC-0449	201
13.	"RG 3616"	172
14.	RG3616	172
15.	RG-3616	172
16.	"Hhantag 691"	1
17.	Hhantag691	172
18.	Hhantag-691	1
19.	"2 chloro n [4 chloro 3 (pyridin 2 yl) phenyl] 4 methanesulfonylbenzamide"	0
20.	"2 chloro n [4 chloro 3 (pyridin 2 yl) phenyl] 4 (methylsulfonyl) benzamide"	3
21.	"2 chloro n [4 chloro 3 (2 pyridinyl) phenyl] 4 methanesulfonylbenzamide"	0
22.	OR: #1-#21	295
Data wyszukiwania		5.05.2015

Tabela 74.
Wyniki wyszukiwania dla wismodegibu w bazie Cochrane Library

Lp	Słowo kluczowe	Liczba rekordów
1.	vismodegib	23
2.	erivedge	0
3.	"NSC 747691"	0
4.	NSC747691	0
5.	NSC-747691	0
6.	"R 3616"	0
7.	"R3616 cpd"	0
8.	R-3616	0
9.	"GDC 0449"	14
10.	GDC0449	0
11.	GDC-0449	14
12.	"RG 3616"	0
13.	RG3616	0
14.	RG-3616	0
15.	"Hhantag 691"	0
16.	Hhantag691	0
17.	Hhantag-691	0
18.	"2 chloro n [4 chloro 3 (pyridin 2 yl) phenyl] 4 methanesulfonylbenzamide"	0
19.	"2 chloro n [4 chloro 3 (pyridin 2 yl) phenyl] 4 (methylsulfonyl) benzamide"	0
20.	"2 chloro n [4 chloro 3 (2 pyridinyl) phenyl] 4 methanesulfonylbenzamide"	1
21.	OR: #1-#20	28
Data wyszukiwania		05.05.2015

Tabela 75.
Wyniki wyszukiwania dla wismodegibu w bazie Embase

Lp	Słowo kluczowe	Liczba rekordów
1.	vismodegib" [eMtree]	894
2.	vismodegib	907
3.	erivedge	94

Lp	Słowo kluczowe	Liczba rekordów
4.	"NSC 747691"	1
5.	NSC747691	0
6.	NSC-747691	1
7.	"R 3616"	16
8.	"R3616 cpd"	0
9.	R-3616	16
10.	"GDC 0449"	500
11.	GDC0449	10
12.	GDC-0449	500
13.	"RG 3616"	2
14.	RG3616	1
15.	RG-3616	2
16.	"Hhantag 691"	7
17.	Hhantag691	3
18.	Hhantag-691	7
19.	2 chloro n [4 chloro 3 (pyridin 2 yl) phenyl] 4 methanesulfonylbenzamide	0
20.	2 chloro n [4 chloro 3 (pyridin 2 yl) phenyl] 4 (methylsulfonyl) benzamide	6
21.	2 chloro n [4 chloro 3 (2 pyridinyl) phenyl] 4 methanesulfonylbenzamide	27
22.	OR: 1-21	1000
23.	#22 lim/embase	974
Data wyszukiwania		05.05.2015

Tabela 76.
Wyniki wyszukiwania dla wismodegibu w bazie CRD

Lp	Słowo kluczowe	Liczba rekordów
1.	wismodegib	2
2.	erivedge	0
3.	"NSC 747691"	0
4.	NSC747691	0
5.	NSC-747691	0

Lp	Słowo kluczowe	Liczba rekordów
6.	"R 3616"	2
7.	"R3616 cpd"	0
8.	R-3616	0
9.	"GDC 0449"	1
10.	GDC0449	0
11.	GDC-0449	1
12.	"RG 3616"	0
13.	RG3616	0
14.	RG-3616	0
15.	"Hhantag 691"	0
16.	Hhantag691	0
17.	Hhantag-691	0
18.	OR: #1-#17	3
Data wyszukiwania		05.05.2015

Tabela 77.
Wyniki wyszukiwania dla wismodegibu – pozostałe źródła

Baza	Data wyszukiwania	Słowa kluczowe	Liczba rekordów
ClinicalTrials.gov	05.05.2015	Erivedge OR wismodegib OR HhAntag691 OR Hhantag-691 OR NSC-747691 OR NSC747691 OR GDC-0449 OR GDC0449 OR R-3616 OR RG-3616	55
Roche CTPRRD	05.05.2015	vismodegib	26
ASCO	05.05.2015	vismodegib	49
ESMO	05.05.2015	vismodegib	1
INAHTA	05.05.2015	vismodegib	0

15.2. Strategie wyszukiwania: komparator

Tabela 78.
Wyniki wyszukiwania dla komparatora w bazie Pubmed (Medline)

Lp	Słowo kluczowe	Liczba rekordów
1.	"Carcinoma, Basal Cell"[Mesh] OR "Basal cell carcinoma"[tiab] OR "Basal cell carcinomas"[tiab] OR "Basal cell tumor"[tiab] OR "Basal cell tumour"[tiab] OR "Basal cell tumors"[tiab] OR "Basal cell tumours"[tiab] OR "Basal cell cancer"[tiab] OR "Basal cell cancers"[tiab] OR "Basal cell neoplasm"[tiab] OR "Basal cell neoplasms"[tiab] OR "Basal cell epithelioma"[tiab] OR "Basal cell epitheliomas"[tiab] OR "Rodent Ulcer"[tiab] OR "Rodent Ulcers"[tiab] OR Basalioma[tiab] OR Basaliomas[tiab] OR basaloma[tiab] OR basalomas[tiab] OR "Basaloid tumor"[tiab] OR "Basaloid tumour"[tiab] OR "Basaloid tumors"[tiab] OR "Basaloid tumours"[tiab]	18 292
2.	"locally advanced"[tiab] OR advanced[tiab] OR infiltrative[tiab] OR invasive[tiab] OR aggressive[tiab] OR severe[tiab] OR giant[tiab] OR high-risk[tiab] OR "perineural invasion" [tiab] OR intracranial[tiab] OR recurrent[tiab] OR recurred[tiab] OR recurrence[tiab] OR recurrences[tiab] OR periorbital[tiab] OR inoperable[tiab] OR nonoperable[tiab] OR non-operable[tiab] OR "not operable"[tiab] OR unresectable[tiab] OR incurable[tiab] OR complicated[tiab] OR extensive[tiab]	2 131 280
3.	"Neoplasm Metastasis"[Mesh] OR metastatic[tiab] OR metastasis[tiab] OR metastases[tiab] OR "in transit"[tiab] OR terminal[tiab] OR disseminated[tiab]	779 724
4.	#1 AND #2	4 310
5.	#1 AND #3	1850
6.	#4 OR #5	5 370
7.	"Palliative Care"[Mesh] OR "Hospice Care"[Mesh] OR "Hospice and Palliative Care Nursing"[Mesh] OR "Wound Healing"[Mesh] OR "Pain Management"[Mesh] OR "supportive care"[tiab] OR "supportive treatment"[tiab] OR "supportive therapy"[tiab] OR palliative[tiab] OR palliation[tiab] OR palliatively[tiab] OR "terminal care"[tiab] OR "symptomatic care"[tiab] OR psychol*[tiab] OR psychooncol*[tiab] OR psycho-oncol*[tiab]	375 629
8.	chemotherapy[tiab] OR "cytotoxic therapy"[tiab] OR platinum-based[tiab] OR platin-based[tiab] OR "Cisplatin"[Mesh] OR cisplatin[tiab] OR cis-platin[tiab] OR cisplatinum[tiab] OR cis-platinum[tiab] OR cisplatine[tiab] OR "Carboplatin"[Mesh] OR carboplatin[tiab] OR carboplatinum[tiab] OR carboplatine[tiab] OR CBDCA[tiab] OR "oxaliplatin" [Supplementary Concept] OR oxaliplatin[tiab] OR oxaliplatine[tiab] OR oxaliplatinum[tiab]	294 356
9.	topical[tiab] OR "imiquimod" [Supplementary Concept] OR imiquimod[tiab] OR Aldara*[tiab] OR Zyclara*[tiab] OR "Fluorouracil"[Mesh] OR fluorouracil[tiab] OR 5-fluorouracil[tiab] OR 5-FU[tiab] OR Efudix*[tiab] OR Efudex*[tiab]	122 396
10.	"Photochemotherapy"[Mesh] OR photochemotherapy[tiab] OR photodynamic[tiab] OR "Photosensitizing Agents"[Mesh] OR "Aminolevulinic Acid"[Mesh] OR "methyl 5-aminolevulinate" [Supplementary Concept] OR aminolevulinic[tiab] OR Levulan*[tiab] OR aminolevulinate[tiab] OR Metvix*[tiab] OR "Dihematoporphyrin Ether"[Mesh] OR dihematoporphyrin[tiab] OR porfimer[tiab] OR Photofrin*[tiab]	29 050
11.	case[tiab] OR cases[tiab] OR serie[tiab] OR series[tiab] OR consecutive*[tiab] OR survival[tiab]	3 682 966
12.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	4 205 669

Lp	Słowo kluczowe	Liczba rekordów
13.	#6 AND #12	3 069
14.	"1981/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]	18 967 211
15.	#13 AND #14	2 808
	Data wyszukiwania	5.05.2015

Tabela 79.
Wyniki wyszukiwania dla komparatora w bazie Cochrane Library

Lp	Słowo kluczowe	Liczba rekordów
1.	MeSH descriptor: [Carcinoma, Basal Cell] explode all trees	227
2.	"Basal cell carcinoma" or "Basal cell carcinomas" or "Basal cell tumor" or "Basal cell tumour" or "Basal cell tumours" or "Basal cell tumors" or "Basal cell tumours" or "Basal cell cancer" or "Basal cell cancers" or "Basal cell neoplasm" or "Basal cell neoplasms" or "Basal cell epithelioma" or "Basal cell epitheliomas" or "Rodent Ulcer" or "Rodent Ulcers" or Basalioma or Basaliomas or basaloma or basalomas or "Basaloid tumor" or "Basaloid tumour" or "Basaloid tumors" or "Basaloid tumours"	431
3.	locally advanced or advanced or infiltrative or invasive or aggressive or severe or giant or high-risk or "perineural invasion" or intracranial or recurrent or recurred or recurrence or recurrences or periorbital or inoperable or nonoperable or non-operable or "not operable" or unresectable or incurable or complicated or extensive	145 584
4.	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	3 898
5.	metastatic or metastasis or metastases or "in transit" or terminal or disseminated	22 931
6.	(#1 or #2) and #3	242
7.	(#1 or #2) and (#4 or #5)	70
8.	#6 or #7	250
	Data wyszukiwania	5.05.2015

Tabela 80.
Wyniki wyszukiwania dla komparatora w bazie Embase

Lp	Słowo kluczowe	Liczba rekordów
1.	'basal cell carcinoma'/exp OR 'basal cell carcinoma':ab,ti OR 'basal cell carcinomas':ab,ti OR 'basal cell tumor':ab,ti OR 'basal cell tumour':ab,ti OR 'basal cell tumors':ab,ti OR 'basal cell tumours':ab,ti OR 'basal cell cancer':ab,ti OR 'basal cell cancers':ab,ti OR 'basal cell neoplasm':ab,ti OR 'basal cell neoplasms':ab,ti OR 'basal cell epithelioma':ab,ti OR 'basal cell epitheliomas':ab,ti OR 'rodent ulcer':ab,ti OR 'rodent ulcers':ab,ti OR basalioma:ab,ti OR basaloma:ab,ti OR basalomas:ab,ti OR basaliomas:ab,ti OR 'basaloid tumor':ab,ti OR 'basaloid tumour':ab,ti OR 'basaloid tumors':ab,ti OR 'basaloid tumours':ab,ti	24 335
2.	'locally advanced':ab,ti OR advanced:ab,ti OR infiltrative:ab,ti OR invasive:ab,ti OR aggressive:ab,ti OR severe:ab,ti OR giant:ab,ti OR 'high risk':ab,ti OR 'perineural invasion':ab,ti OR intracranial:ab,ti OR recurrent:ab,ti OR recurred:ab,ti OR recurrence:ab,ti OR recurrences:ab,ti OR periorbital:ab,ti OR inoperable:ab,ti OR nonoperable:ab,ti OR 'non operable':ab,ti OR 'not operable':ab,ti OR unresectable:ab,ti OR incurable:ab,ti OR complicated:ab,ti OR extensive:ab,ti	2 800 723
3.	'metastasis'/exp OR metastatic:ab,ti OR metastasis:ab,ti OR metastases:ab,ti OR 'in transit':ab,ti OR terminal:ab,ti OR disseminated:ab,ti	986 887

Lp	Słowo kluczowe	Liczba rekordów
4.	#1 AND #2	6 200
5.	#1 AND #3	3 141
6.	#4 OR #5	7 946
7.	'cancer palliative therapy'/exp OR 'palliative nursing'/exp OR 'hospice care'/exp OR 'wound care'/exp OR 'wound healing'/exp OR 'cancer pain'/exp OR 'supportive care':ab,ti OR 'supportive treatment':ab,ti OR 'supportive therapy':ab,ti OR palliative:ab,ti OR palliation:ab,ti OR palliatively:ab,ti OR 'terminal care':ab,ti OR 'symptomatic care':ab,ti OR psychol*:ab,ti OR psychooncol*:ab,ti OR (psycho* NEXT/2 oncol*):ab,ti	544 559
8.	'cisplatin derivative'/exp OR chemotherapy:ab,ti OR 'cytotoxic therapy':ab,ti OR 'platinum based':ab,ti OR 'platin based':ab,ti OR 'cisplatin'/exp OR cisplatin:ab,ti OR 'cis platin':ab,ti OR cisplatinum:ab,ti OR 'cis platinum':ab,ti OR cisplatine:ab,ti OR 'carboplatin'/exp OR carboplatin:ab,ti OR carboplatinum:ab,ti OR carboplatine:ab,ti OR cbdca:ab,ti OR 'oxaliplatin'/exp OR oxaliplatin:ab,ti OR oxaliplatine:ab,ti OR oxaliplatinum:ab,ti	469654
9.	'topical treatment'/exp OR 'imiquimod'/exp OR 'fluorouracil'/exp OR topical:ab,ti OR imiquimod:ab,ti OR aldera*:ab,ti OR zyclara*:ab,ti OR fluorouracil:ab,ti OR '5 fluorouracil':ab,ti OR '5 fu':ab,ti OR efudix*:ab,ti OR efudex*:ab,ti	211 756
10.	'photodynamic therapy'/exp OR 'photochemotherapy'/exp OR 'photosensitizing agent'/exp OR photochemotherapy:ab,ti OR photodynamic:ab,ti OR aminolevulinic:ab,ti OR levulan*:ab,ti OR aminolevulinate:ab,ti OR metvix*:ab,ti OR dihematoporphyrin:ab,ti OR porfimer:ab,ti OR photofrin*:ab,ti	51 544
11.	case:ab,ti OR cases:ab,ti OR serie:ab,ti OR series:ab,ti OR consecutive*:ab,ti OR survival:ab,ti	4 686 368
12.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	5 453 824
13.	#6 AND #12	4 889
14.	#13 AND [1981-2015]/py	4 572
15.	#14 AND ('case control study'/de OR 'case report'/de OR 'case study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical trial'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'human'/de OR 'intermethod comparison'/de OR 'major clinical study'/de OR 'medical record review'/de OR 'multicenter study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de OR 'systematic review'/de)	4 355
16.	#14 AND ('case control study'/de OR 'case report'/de OR 'case study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical trial'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'human'/de OR 'intermethod comparison'/de OR 'major clinical study'/de OR 'medical record review'/de OR 'multicenter study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de OR 'systematic review'/de) AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it)	3 717
17.	#16 AND [embase]/lim	3 267
Data wyszukiwania		05.05.2015

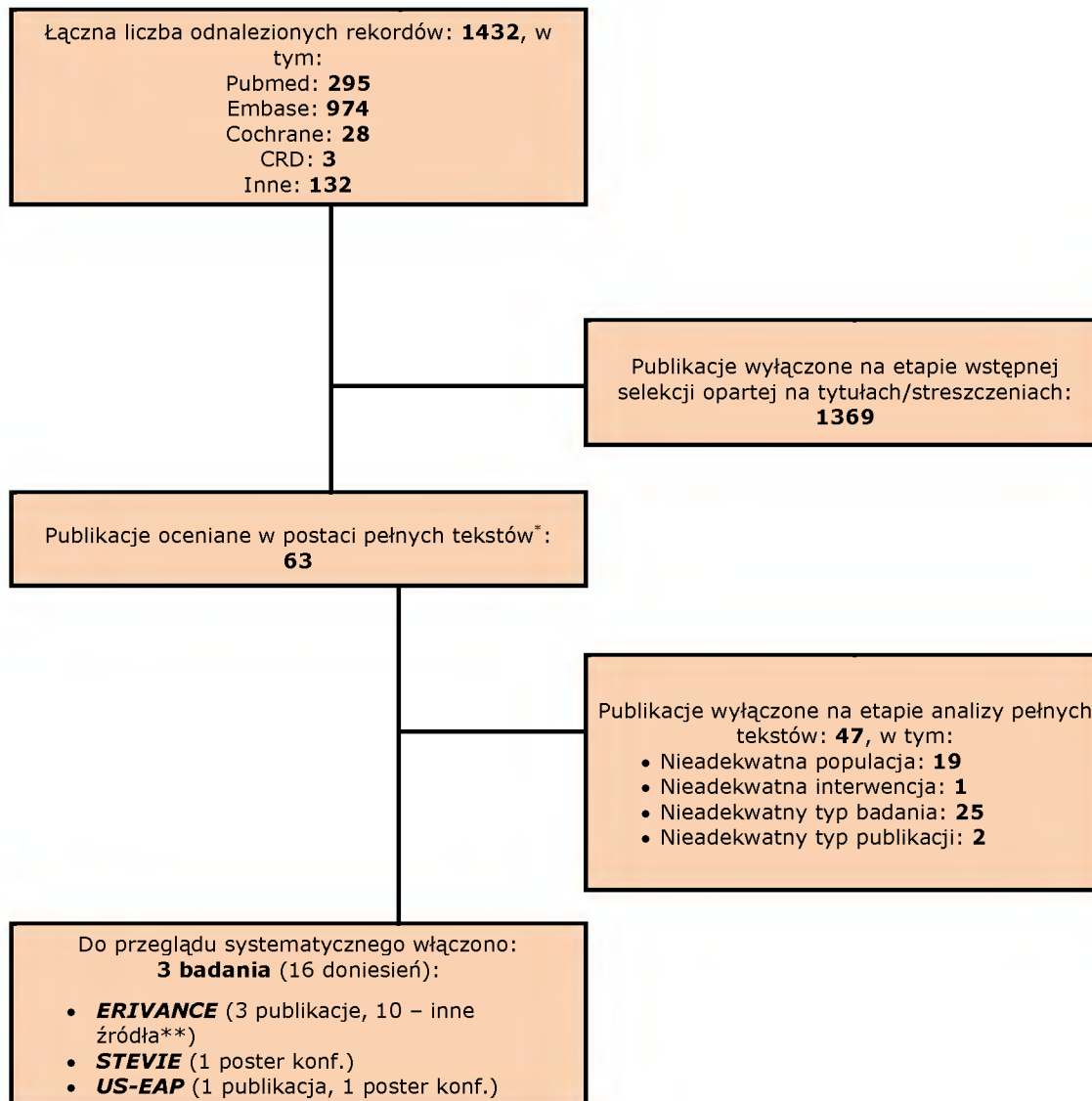
Tabela 81.
Wyniki wyszukiwania dla komparatora w bazie CRD

Lp	Słowo kluczowe	Liczba rekordów
1.	MeSH DESCRIPTOR Carcinoma, Basal Cell EXPLODE ALL TREES	26
2.	"Basal cell carcinoma" or "Basal cell carcinomas" or "Basal cell tumor" or "Basal cell tumour" or "Basal cell tumours" or "Basal cell cancer" or "Basal cell cancers" or "Basal cell neoplasm" or "Basal cell neoplasms" or "Basal cell epithelioma" or "Basal cell epitheliomas" or "Rodent Ulcer" or "Rodent Ulcers" or Basalioma or Basaliomas or basaloma or basalomas or "Basaloid tumor" or "Basaloid tumour" or "Basaloid tumors" or "Basaloid tumours"	41

Lp	Słowo kluczowe	Liczba rekordów
3.	metastatic or metastasis or metastases or "in transit" or terminal or disseminated	2 387
4.	MeSH DESCRIPTOR Neoplasm Metastasis EXPLODE ALL TREES	649
5.	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)	7
6.	"locally advanced" or advanced	2 280
7.	infiltrative or invasive or aggressive	2 455
8.	severe or giant or high-risk	8 165
9.	"perineural invasion" or intracranial	535
10.	recurrent or recurred or recurrence or recurrences	4 152
11.	periorbital or inoperable or nonoperable	131
12.	incurable or complicated or extensive	2 820
13.	(#1 OR #2) AND (#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12)	28
14.	#5 OR #13	29
Data wyszukiwania		05.05.2015

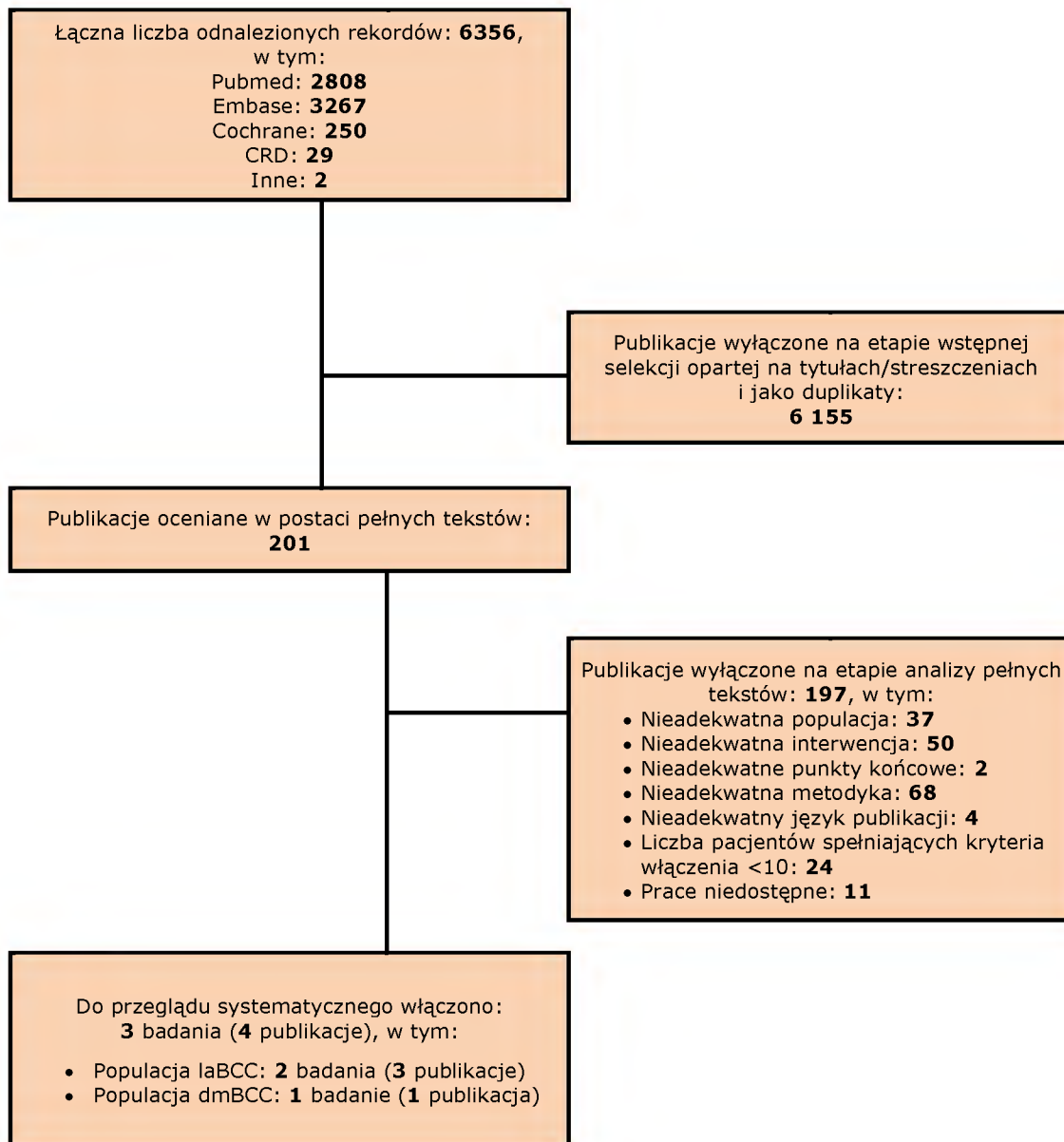
15.3. Diagramy selekcji publikacji

Wykres 1.
Diagram prezentujący etapy i wyniki wyszukiwania publikacji dla wismodegibu



* W tym doniesienia konferencyjne, dane ze strony clinicaltrials; ** Z uwzględnieniem publikacji, doniesień konferencyjnych, raportu EPAR i materiałów niepublikowanych - dostarczonych przez Zleceniodawcę

Wykres 2.
Diagram prezentujący etapy i wyniki wyszukiwania publikacji dla komparatora



15.4. Wyniki badania ERIVANCE w kolejnych punktach obserwacji (cut off)

Tabela 82.
Wyniki badania ERIVANCE (ocena efektów leczenia przeprowadzona przez badaczy [INV])

Parametr	29th Nov 2010 (primary analysis)		26th May 2011 (6 miesięcy)		28th Nov 2011 (12 miesięcy)		29th May 2012 (18 miesięcy)		29th Nov 2012 (24 miesięcy)	
	laBCC	mBCC	laBCC	mBCC	laBCC	mBCC	laBCC	mBCC	laBCC	mBCC
N	63	33	63	33	63	33	63	33	63	33
Skuteczność										
ORR, % (95% CI)	60,3 (47,2; 71,7)	45 (28; 62)	60,3 (47,2; 71,1)	48,5 (30,8; 66,2)	60,3 (47,2; 71,7)	46,5 (30,8; 86,2)	60,3 (47,2; 71,7)	48,5 (30,6; 66,2)	60,3 (47,2; 71,7)	48,5 (30,8; 66,2)
DOR, miesiące (95% CI)	7,6 (5,6; 9,6)	12,9 (1,9; 12,9)	NE (7,6; NE)	12,9 (5,55; NE)	NE (9,0; NE)	14,7 (5,6; NE)	20,3 (9,0; NE)	14,7 (5,6; 17,0)	26,2 (9,0; NE)	14,8 (5,5; 17,0)
CR, n (%)	20 (31,7)	0 (0,0)	20 (31,7)	0 (0,0)	20 (31,7)	0 (0,0)	20 (31,7)	0 (0,0)	20 (31,7)	0 (0,0)
PR, n (%)	18 (28,6)	15 (45,5)	18 (28,6)	16 (48,5)	18 (28,6)	16 (48,5)	18 (28,6)	16 (48,5)	18 (28,6)	16 (48,5)
PD, n (%)	6 (10)	2 (6,1)	6 (10)	2 (6,1)	6 (10)	2 (6,1)	6 (10)	2 (6,1)	6 (10)	2 (6,1)
SD, n (%)	15 (23,8)	15 (45)	15 (23,8)	14 (42,4)	15 (23,8)	14 (42,4)	15 (23,8)	14 (42,4)	15 (23,8)	14 (42,4)
PFS, miesiące mediana (95% CI)	11,3 (9,5; 16,8)	9,2 (7,4; NE)	12,9 (10,22; NE)	9,3 (7,4; 16,6)	12,9 (10,2; NE)	9,3 (7,4; 16,6)	12,9 (10,2; 31,4)	9,3 (7,4; 16,6)	12,9 (10,2; 28,0)	9,3 (7,4; 16,6)
OS, miesiące mediana (95% CI)	NE (17,6; NE)	NE (13,86; NE)	NE (NE; NE)	NE (18,10; NE)	NE (NE; NE)	24,1 (14,3; NE)	NE (NE; NE)	30,9 (18,1; NE)	NE (zakres: 2,4; 43+)	33,4 (zakres: 6,7; 40,2)
Przeżycie jednoroczne, % (95% CI)	91,6 (83,5; 99,7)	75,5 (57,3; 93,6)	93,1 (86,5; 99,6)	77,3 (62,5; 92,1)	93,1 (86,6; 99,6)	78,0 (63,5; 92,4)	93,1 (86,6; 99,6)	78,7 (64,7; 92,7)	91,3	78,7

Parametr	29th Nov 2010 (primary analysis)		26th May 2011 (6 miesięcy)		28th Nov 2011 (12 miesięcy)		29th May 2012 (18 miesięcy)		29th Nov 2012 (24 miesiące)	
	laBCC	mBCC	laBCC	mBCC	laBCC	mBCC	laBCC	mBCC	laBCC	mBCC
Bezpieczeństwo										
Zgony, n (%)	16 (15,4)		21 (20,02)		24 (23,1)		27 (26,0)		29 (27,9)	
TEAE ogółem, n (%)	104 (100)		104 (100)		104 (100)		104 (100)		104 (100)	
SAE, n (%)	26 (25,0)		32 (30,8)		33 (31,7)		36 (34,6)		36 (34,6)	
Przerwanie leczenia n (%)	56 (53,8)		67 (64,4)		75 (72,1)		83 (79,8)		90 (86,5)	
Przerwanie leczenia z powodu AE, n (%)	12 (11,5)		17 (16,3)		18 (17,3)		20 (19,2)		21 (20,2)	
Skurcze mięśni (%)	68%		70,2%		71,2%		71,2%		71,2%	
Łysienie (%)	63%		64,4%		65,4%		65,4%		65,4%	
Zaburzenia smaku (%)	51%		52,9%		53,8%		54,8%		54,8%	
Spadek masy ciała (%)	46%		50,0%		50,0%		51,0%		51,9%	
Zmęczenie (%)	36%		38,5%		40,4%		42,3%		43,3%	
Nudności (%)	26%		32,7%		32,7%		32,7%		32,7%	

15.5. Wybrane wyniki badania *STEVIE* z zakresu bezpieczeństwa

Tabela 83.
Wyniki badania *STEVIE* w zakresie bezpieczeństwa nieujęte w analizie głównej

Rodzaj TEAE	TEAE ogółem		TEAE III-V stopnia	
	<12 m-cy narażenia	≥ 12 m-cy narażenia	<12 m-cy narażenia	≥ 12 m-cy narażenia
N	314	185	314	185
TEAE ogółem, n (%)	307 (98)	184 (99)	130 (41)	84 (45)
Skurcze mięśni, n (%)	169 (54)	148 (80)	21 (7)	17 (9)
Łysienie, n (%)	154 (49)	153 (83)	1 (<1)	1 (<1)
Zaburzenia smaku, n (%)	139 (44)	130 (70)	8 (3)	3 (2)
Spadek masy ciała, n (%)	80 (25)	82 (44)	4 (1)	14 (8)
Zmęczenie, n (%)	50 (16)	30 (16)	9 (3)	3 (2)
Zaburzenia łaknienia, n (%)	74 (24)	52 (28)	7 (2)	4 (2)
Całkowity brak apetytu, n (%)	75 (24)	37 (20)	6 (2)	5 (3)
Nudności, n (%)	38 (12)	42 (23)	0 (0)	1 (<1)
Biegunka, n (%)	32 (10)	51 (28)	1 (<1)	2 (1)

15.6. Definicje punktów końcowych w badaniach dla wismodegibu

Przyjęte definicje odpowiedzi na leczenie dla populacji pacjentów z laBCC

Zgodnie z protokołem badania *ERIVANCE* [11] do oceny efektów leczenia wismodegibem w populacji pacjentów z laBCC, w związku z brakiem ogólnie przyjętej definicji odpowiedzi na leczenie w tej populacji autorzy badania przyjęli, iż odpowiedź na leczenie będzie definiowana w oparciu o trzy cechy:

1) Wielkość zewnętrznej części zmiany nowotworowej

Wielkość ogniska rakowego oceniano poprzez pomiar średnicy zmiany widocznej. Należy przeprowadzić ocenę najdłuższej średnicy danego ogniska (*target lesion*), którą następnie należy dokumentować z użyciem dostępnych technik obrazowania (fotografia). W przypadku gdy granica zmiany była niewidoczna, a dane ognisko miało częściowo charakter blizny, przy określaniu średnicy ogniska należy wziąć pod uwagę również wielkość blizny.

CR – odpowiedź całkowita – (ang. *complete response*) – brak obecności zmiany ocenianej w ramach oceny wizualnej, określane w stosunku do wartości wyjściowej, która utrzymywała się przez okres co najmniej 4 tygodni.

PR – odpowiedź częściowa – (ang. *partial response*) - zmniejszenie o minimum 30% sumy wymiarów ognisk, określane w stosunku do wartości wyjściowej; która utrzymywała się przez okres co najmniej 4 tygodni.

SD – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*) - sytuacja nie pozwalająca zakwalifikować się do CR, PR ani PD,

PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*) - zwiększenie o przynajmniej 20% wymiarów ognisk ocenianych w stosunku do najmniejszej sumy osiągniętej w poprzednich pomiarach

2) Owrzodzenie zmiany

W przypadku zmian, które wyjściowo miały charakter wrzodzący protokół zakładał wystąpienie następujących możliwych odpowiedzi.

CR – odpowiedź całkowita – (ang. *complete response*) – całkowite ustąpienie owrzodzenia we wszystkich zmianach ocenianych (określane w stosunku do wartości wyjściowej), które utrzymywało się przez okres co najmniej 4 tygodni.

PR – odpowiedź częściowa – (ang. *partial response*) – brak kryteriów (definicji)

SD – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*) - sytuacja nie pozwalająca zakwalifikować się do CR, PR

PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*) – nowe owrzodzenia zmiany ocenianej, nie przejawiające cech gojenia przez okres co najmniej 2 tygodni (niezwiązane z wykonaną biopsją oraz wskutek urazu)

3) Nowe ogniska nowotworu

Pojawienie się nowych ognisk nowotworowych uznawano jako progresję choroby w przypadku gdy średnica zmiany miała powyżej 5 mm, wynik badania histopatologicznego potwierdzał obecność BCC, jej pojawienie się zostało jednoznacznie udokumentowane jako nowa zmiana, oraz nie udało się jej wyeliminować poprzez zastosowanie standardowych opcji leczenia (chirurgia, leczenie miejscowe). Nowo powstałe ogniska nowotworu o zasięgu odległym (przerzuty odległe) uznawano jako progresję choroby w przypadku potwierdzenia przez badanie histopatologiczne obecności komórek typowych dla BCC.

Kryteria oceny klinicznej odpowiedzi na leczenie przedstawiono poniżej.

Tabela 84.
Kryteria oceny klinicznej odpowiedzi na leczenie w badaniu *ERIVANCE* dla populacji pacjentów z laBCC

Odpowiedź	Ogniska oceniane (target lesions)	Owrzodzenie zmiany	Nowe ogniska
Odpowiedź*	CR lub PR	Nie-PD	Nie
Odpowiedź*	SD	CR	Nie
SD	SD	SD	Nie
PD	PD	Dowolna	tak lub nie
PD	Dowolna	PD	tak lub nie
PD	Dowolne	Dowolne	Tak

* W przypadku, gdy uznano że dany pacjent spełnił kryteria charakterystyczne dla odpowiedzi na leczenie, ostatecznej weryfikacji typu odpowiedzi na leczenie (CR lub PR) dokonywano w oparciu o wynik badania histopatologicznego.

Tabela 85.
Kryteria odpowiedzi na leczenie w badaniu *ERIVANCE* dla populacji pacjentów z laBCC

Kliniczna odpowiedź na leczenie	Odpowiedź zgodnie z RECIST	Kliniczna odpowiedź na leczenie + Odpowiedź zgodnie z RECIST
Odpowiedź	Nie-PD	Odpowiedź*
SD	CR lub PR	Odpowiedź*
SD	SD	SD
PD	Dowolne	PD
Dowolne	PD	PD

* W przypadku, gdy uznano że dany pacjent spełnił kryteria charakterystyczne dla odpowiedzi na leczenie, ostatecznej weryfikacji typu odpowiedzi na leczenie (CR lub PR) dokonywano w oparciu o wynik badania histopatologicznego.

Definicje odpowiedzi na leczenie w populacji dmBCC (zgodnie z RECIST)

CR - odpowiedź całkowita – (ang. *complete response*) – całkowity zanik wszystkich zmian nowotworowych;

PR – odpowiedź częściowa – (ang. *partial response*) - zmniejszenie o minimum 30% sumy wymiarów ognisk nowotworowych w porównaniu do wartości wyjściowej;

SD – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*) - sytuacja nie pozwalająca zakwalifikować się do PR ani PD,

PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*) - zwiększenie o przynajmniej 20% wymiarów ognisk ocenianych w stosunku do najmniejszej sumy osiągniętej w poprzednich pomiarach lub pojawienie się nowych zmian;

Tabela 86.
Kryteria odpowiedzi na leczenie (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST*)

Odpowiedź ogólna	Ogniska oceniane (<i>target lesions</i>)	Ogniska dodatkowe (<i>non-target lesions</i>)	Nowe ogniska
CR	CR	CR	nie
PR	CR	nie-CR/SD	nie
PR	PR	nie-PD	nie
SD	SD	nie-PD	nie
PD	PD	Dowolne	tak lub nie
PD	Dowolne	PD	tak lub nie
PD	Dowolne	Dowolne	tak
brak możliwości oceny odpowiedzi	Dowolne	nie-PD	nie

Definicje odpowiedzi na leczenie przyjęte w pozostałych pracach zgodnie z RECIST 1.1

CR – odpowiedź całkowita – (ang. *complete response*) – ustąpienie wszystkich zidentyfikowanych ognisk nowotworowych; zmniejszenie wielkości wszystkich węzłów chłonnych poniżej 10 mm w osi krótkiej;

nie-CR/nie-PD – utrzymywanie się ognisk nowotworowych bez oznak następującej progresji;

PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*) - zwiększenie o przynajmniej 20% wymiarów ognisk ocenianych w stosunku do najmniejszej sumy osiągniętej w poprzednich pomiarach (bezwzględny wzrost sumy wymiarów musi wynosić co najmniej 5 mm) i/lub pojawienie się nowych ognisk nowotworowych;

PR – odpowiedź częściowa – (ang. *partial response*) - zmniejszenie o minimum 30% sumy wymiarów ognisk, określane w stosunku do wartości wyjściowej;

SD – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*) - sytuacja nie pozwalająca zakwalifikować się do PR ani PD, czyli zmniejszenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów mniej niż o 30% lub zwiększenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o mniej niż 20%.

Tabela 87.

Kryteria odpowiedzi na leczenie (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST*) [10]

Odpowiedź ogólna	Ogniska oceniane (<i>target lesions</i>)	Ogniska dodatkowe (<i>non-target lesions</i>)	Nowe ogniska
CR	CR	CR	nie
PR	CR	nie-CR/nie-PD	nie
PR	CR	nie oceniono	nie
PR	PR	nie-PD lub nie wszystkie oceniono	nie
SD	SD	nie-PD lub nie wszystkie oceniono	nie
PD	PD	dowolna odpowiedź	tak lub nie
PD	dowolna odpowiedź	PD	tak lub nie
PD	dowolna odpowiedź	dowolna odpowiedź	tak
Brak możliwości oceny odpowiedzi	nie wszystkie oceniono	nie-PD	nie

15.7. Badanie Eibenschutz 2008 – dane z poziomu pacjenta

Tabela 88.
Charakterystyka i wyniki pracy Eibenschutz 2008 – dane z poziomu pacjenta (brak charakterystyki dla jednego pacjenta z olbrzymim BCC, u którego nie wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie)

ID przypadku (inicjały)	Płeć	Wiek	Postać BCC	Umiejscowienie zmiany	Wielkość zmiany (cm)	Czas do nawrotu
C.L.	M	82	sBCC	Tułów	6,5 x 5	Brak nawrotu
R.M.	K	79	sBCC	Kończyna dolna	5,5 x 2	Brak nawrotu
B.S.	M	62	sBCC	Ramię	5,5 x 4,5	Brak nawrotu
C.L.	M	82	sBCC	Policzek	5 x 4	12 m-cy
L.L.	M	70	sBCC	Skroń	6 x 8	36 m-cy
L.L.	M	70	sBCC	Skóra głowy	7 x 12	12 m-cy
L.L.	M	70	sBCC	Skóra głowy	6 x 7	12 m-cy
M.A.	K	74	sBCC	Policzek i Nos	6 x 7	36 m-cy
P.F.	K	72	mBCC	Tułów	5 x 4	12 m-cy
T.A.	M	76	sBCC	Skóra głowy	6 x 8	Brak nawrotu
S.V.	K	82	sBCC	Tułów	6 x 9	Brak nawrotu
Z.F.	M	48	sBCC	Tułów	6 x 9	12 m-cy
B.L.	M	81	sBCC	Czoło	5 x 3	36 m-cy

15.8. Badanie Moeholt 1996 – dane z poziomu pacjenta

Tabela 89.
Charakterystyka i wyniki pracy Moeholt 1996 – dane z poziomu pacjenta

ID przypadku	Wcześniejsza terapia	Wiek	Rodzaj CT	Odpowiedź na leczenie	Czas do progresji choroby (miesiące)	Czas obserwacji (miesiące)
Gutrie 1982	-	58	PA	CR	22	22 ^a
Gutrie 1982	RT	68	PA	CR	30	30 ^a
Gutrie 1982	RT	80	PA	CR	81	81 ^a
Gutrie 1985	RT	72	PA	PR	+3	+3
Gutrie 1985	-	71	PA	CR	17	+26 ^b
Gutrie 1985	-	85	PA	PR	11	+20 ^b
Luxenberg 1986	-	64	PA	CR	+10	+10
Luxenberg 1986	-	71	PA	CR	17	+26 ^b
Luxenberg 1986	RT	70	PA	CR	38	+51
Luxenberg 1986	-	70	PA	NC	5	+16
Luxenberg 1986	-	85	PA	PR	11	+20 ^b
Dickie 1988	-	78	RE/VAC	CR	9	9
Kaufmann 1988	-	64	PVDB	PR	6	6
Kaufmann 1988	-	59	PMITVB	PR	5	5
Pfeiffer 1989	RT	74	PFB	CR	18	26
Gutrie 1990	RT	88	P	PR	7	7

ID przypadku	Wcześniejsza terapia	Wiek	Rodzaj CT	Odpowiedź na leczenie	Czas do progresji choroby (miesiące)	Czas obserwacji (miesiące)
Gutrie 1990	RT	68	PA	PR	+15	+15
Gutrie 1990	-	55	PA	NC	bd	?
Gutrie 1990	RT	60	PA	NC	bd	?
Baxter 1990	-	59	PE	CR	bd	bd
Morley 1990	-	66	P	PR	12	+12
Morley 1990	-	71	P	PR	10	+34
Merimsky 1992	-	64	PA	NE	bd	4
Merimsky 1992	-	75	PA	CR	+60	+60c
Merimsky 1992	RT	78	CAA	CR	+8	+8
Neudorfer 1993	-	75	PA	CR	+60	+60 ^c
Moeholt 1995	RT	49	PF	NE	+20	+28

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;

15.9. Badanie McCusker 2014 – dane z poziomu pacjenta

Tabela 90.
Badanie McCusker 2014 - dane z poziomu pacjenta dla 19 przypadków włączonych do analizy klinicznej (zindywidualizowane leczenie paliatywne, dmBCC)[78]

Lp	Rok	Pierwszy autor	Kraj	Płeć	Wiek w momencie rozpoznania BCC [lata]	Czas od rozpoznania BCC do rozpoznania mBCC [lata]	Wiek w momencie rozpoznania mBCC [lata]	Znany czas przeżycia od rozpoznania mBCC [miesiące]	Czy pacjent żył w momencie ostatniej obserwacji?	Umiejscowienie pierwotnego ogniska BCC	Umiejscowienie lub pierwotnego ogniska ECC	Umiejscowienie nie-przerzutu BCC	Typ histologiczny pierwotnego ogniska	Typ histologiczny przerzutu	Leczenie mBCC
1.	1990	Bason	USA	K	51	0	51	24	nie	głowa i szyja	głowa i szyja	kości, szpik kostny	basosquamous	nie określono	CTH
2.	1991	Degner	USA	M	54	4	58	2	nie	tułów	tułów	pluco, węzły chłonne, osierdzie, opłucna	infiltrative	infiltrative	CTH
3.	2009	Elghissassi	Maroko	M	46	3	48	5	nie	głowa i szyja	głowa i szyja	kości, szpik kostny	basosquamous	basosquamous	CTH
4.	2009	Kim	Korea	M	61	0	61	12	nie	tułów	tułów	pluco	nie określono	nie określono	CTH
5.	1982	Kleinberg	USA	K	65	10	65	3	nie	tułów	tułów	kości	morpheiform	morpheiform	CTH
6.	1983	Wieman	USA	M	50	4	54	9	tak	głowa i szyja	głowa i szyja	pluco	nie określono	nie określono	CTH
7.	1983	Baker	USA	K	56	29	56	1	nie	głowa i szyja	głowa i szyja	pluco	nie określono	nie określono	Brak
8.	1999	Bradshaw	USA	M	54	5	59	1	nie	głowa i szyja	głowa i szyja	pluco	nie określono	nie określono	Brak
9.	2007	Gold	USA	M	-	10	64	1	nie	głowa i szyja	głowa i szyja	wątroba	nie określono	nie określono	Brak
10.	1987	Howat	UK	K	61	5,5	66	1	nie	głowa i szyja	głowa i szyja	bone, nerka, pluco, węzły chłonne	nie określono; wrzodzący	nie określono	Brak
11.	2006	Ionescu	USA	M	76	0	76	0	nie	tułów	tułów	szpik kostny	metatypical, morpheiform	nie określono	Brak
12.	1992	Junor	UK	M	55	7	56	7	nie	tułów	tułów	kości, wątroba, węzły chłonne, śledziona	metatypical	metatypical	Brak

Lp	Rok	Pierwszy autor	Kraj	Płeć	Wiek w momencie rozpoczęcia BCC [lata]	Czas od rozpoczęcia BCC do rozpoczęcia mECC [lata]	Wiek w momencie rozpoczęcia mECC [lata]	Znany czas przeżycia od rozpoczęcia mBCC [miesiące]	Czy pacjent żył w momencie ostatniej obserwacji?	Umiejscowienie pierwotnego ogniska EEC	Umiejscowienie nieprzerwanego BCC	Typ histologiczny pierwotnego ogniska	Typ histologiczny przerzutu	Leczenie mECC
13.	1981	Keenan	Szkocja	M	64	12	64	0,5	nie	tułów	pluco	<i>infiltrative</i>	<i>infiltrative</i>	Brak
14.	1986	Mikhail	USA	K	-	0	44	19	tak	głowa i szyja	pluco	nie określono	nie określono	Brak
15.	2009	Pena	USA	M	49	18	67	48	tak	głowa i szyja	pluco	nie określono	nie określono	Brak
16.	1990	Postlethwaite	UK	M	80	20	83	12	tak	głowa i szyja	wątroba	<i>metatypical</i>	<i>metatypical</i>	Brak
17.	1990	Quin	UK	K	55	2	57	2	nie	tułów	kości, węzły chłonne	nie określono	<i>metatypical</i>	Brak
18.	1986	Schwartz	USA	M	-	8	51	1	nie	głowa i szyja	szpik kostny	<i>morpheiform</i>	nie określono	Brak
19.	1983	Smith	USA	M	60	11,5	61	12	nie	tułów	kości, węzły chłonne	nie określono	nie określono	Brak

15.10. Ocena jakości badań obserwacyjnych (NOS)

Zastosowano arkusz oceny badań kohortowych i instrukcję oceny dostępne na stronie *Ottawa Hospital Research Institute*: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp [Dostęp w dniu 24.03.2015]

Ocena jakości badania *Demirci 2015*

Element oceny	Liczba punktów uzyskanych / możliwych	Komentarz
Selekcja		
1. Reprezentatywność kohorty narażonej (oceniana interwencja)	1/1	Wysoka z ograniczeniem: włączani kolejno pacjenci leczeni w rzeczywistej praktyce klinicznej; wyłącznie rak w okolicy oka lub w oczodole
2. Selekcja kohorty nienarażonej (interwencja kontrolna)	0/1	Brak grupy kontrolnej.
3. Wiarygodność informacji o narażeniu (leczeniu interwencją ocenianą lub kontrolną)	1/1	Wysoka: przegląd kart pacjentów.
4. Stopień pewności, że punkt końcowy nie występował w momencie rozpoczęcia badania	1/1	Wysoki: odpowiedzi oceniano względem wyjściowej wielkości zmian w badaniach obrazowych.
Porównywalność		
5. Zapewnienie porównywalności kohort – metodami schematu badawczego lub statystycznymi	0/2	Brak grupy kontrolnej.
Wyniki		
6. Ocena wyniku	1/1	Na podstawie kart pacjentów.
7. Okres obserwacji	1/1	Wystarczający do oceny odpowiedzi i bezpieczeństwa w pośrednim horyzoncie czasowym.
8. Kompletność obserwacji	1/1	Obserwacja kompletna.
SUMA	6/9	

Ocena jakości badania Gill 2013

Element oceny	Liczba punktów uzyskanych/ możliwych	Komentarz
Selekcja		
1. Reprezentatywność kohorty narażonej (oceniana interwencją)	1/1	Wysoka z ograniczeniem: włączani kolejno pacjenci leczeni w rzeczywistej praktyce klinicznej; wyłącznie okolica oka / oczodołu
2. Selekcja kohorty nienarażonej (interwencja kontrolna)	0/1	Brak grupy kontrolnej.
3. Wiarygodność informacji o narażeniu (leczeniu interwencją ocenianą lub kontrolną)	1/1	Wysoka: badanie prospektywne.
4. Stopień pewności, że punkt końcowy nie występował w momencie rozpoczęcia badania	1/1	Wysoki: odpowiedzi oceniano względem wyjściowej wielkości zmian.
Porównywalność		
5. Zapewnienie porównywalności kohort – metodami schematu badawczego lub statystycznymi	0/2	Brak grupy kontrolnej.
Wyniki		
6. Ocena wyniku	1/1	Prospektywna ocena, z wykorzystaniem badań obrazowych.
7. Okres obserwacji	1/1	Wystarczający do oceny odpowiedzi i bezpieczeństwa w pośrednim horyzoncie czasowym.
8. Kompletność obserwacji	1/1	Obserwacja kompletna.
SUMA	6/9	

16. PIŚMIENICTWO

1. Charakterystyka produktu leczniczego Erivedge® (ostatnia zmiana tekstu w dniu 16 lutego 2015 r.).
2. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
3. 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal* 2004;328:1490-1494.
5. Jadad AR, Moore RA, Carroll D I in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996; 17: 1–12.
6. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from www.cochrane-handbook.org, 2011.
7. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet*. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.
8. Lattes R, Kessler RW. Metastasizing basal cell epithelioma of the skin: report of two cases. *Cancer* 1951; 4: 866–878.
9. Maly TJ, Sligh JE, Defining locally advanced basal cell carcinoma, *J of Drugs and dermatology*, May 2014; 13 (5): 528-529.
10. Senkus-Konefka E. Nowe kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych. Zmodyfikowane zalecenia RECIST (wersja 1.1). *Medycyna Praktyczna Onkologia* 2009/03.

16.1. Publikacje dla wismodegibu

16.1.1. Prace włączone do analizy głównej

Badanie ERIVANCE

11. 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., Marmor, 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)**
12. 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)**
13. EMA Erivedge® Assessment report 25 April 2013 EMA/297688/2013 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (www.ema.europa.eu/human/WC500146820.pdf) **(wyniki dla analizy głównej)**
14. 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)**
15. 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)**
16. 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)**
17. 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)**
18. 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)**
19. 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)**
20. 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)**
21. 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)**
22. 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. Pigment Cell Melanoma Res 2014;27(6):1228. (abstrakt) **(wyniki dla 30 miesięcy - final analysis)**

Badanie STEVIE

24. 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)**

Badanie US-EAP

25. 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)**
26. 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)**

16.1.2. Prace niespełniające kryterium włączenia do analizy głównej

Nie zamieszczono streszczeń przedstawiających wyniki prac opublikowanych włączonych do analizy głównej (tj. wyniki badań ERIVANCE, STEVIE oraz US-EAP) w przypadku gdy przedstawiały te same informacje co w opracowaniach pełnotekstowych lub przedstawiały dane nieaktualne (np. STEVIE dane dla mniejszej liczby pacjentów [N =150, N =300]).

16.1.2.1. Opublikowane przeglądy systematyczne

27. 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)**

16.1.2.2. Prace opisujące efektywność praktyczną vismodegibu

28. 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)**
29. 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)**

16.1.2.3. Prace przedstawione w poszerzonej analizie bezpieczeństwa

30. Ally MS, Aasi S, Wysong A, Teng C, Anderson E, Bailey-Healy I et al.: An investigator-initiated open-label clinical trial of vismodegib as a neoadjuvant to surgery for high-risk basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 2014. **(nieadekwatna populacja)**
31. Ash MM, Jolly PS: Cholestatic hepatic injury associated with vismodegib, aspirin, and naproxen use: a case study and review of vismodegib safety. Int J Dermatol 2015 Mar;54(3):370-4 **(nieadekwatna populacja)**
32. Gajjar,A., Stewart,C.F., Ellison,D.W., Kaste,S., Kun,L.E., Packer,R.J., Goldman,S., Chintagumpala,M., Wallace,D., Takebe,N., Boyett,J.M., Gilbertson,R.J., and Curran,T. (2013): Phase I study of vismodegib in children with recurrent or refractory medulloblastoma: A pediatric brain tumor consortium study. Clin.Cancer Res., 19:6305-6312. **(nieadekwatna populacja)**
33. Graham,R.A., Lum,B.L., Cheeti,S., Jin,J.Y., Jorga,K., Von Hoff,D.D., Rudin,C.M., Reddy,J.C., Low,J.A., and Lorusso,P.M. (2011): Pharmacokinetics of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with locally advanced or metastatic solid tumors: The role of alpha-1-acid glycoprotein binding. Clin.Cancer Res., 17:2512-2520. **(nieadekwatna populacja)**

34. Italiano,A., Le Cesne,A., Bellera,C., Piperno-Neumann,S., Duffaud,F., Penel,N., Cassier,P., Domont,J., Takebe,N., Kind,M., Coindre,J.M., Blay,J.Y., and Bui,B. (2013): GDC-0449 in patients with advanced chondrosarcomas: A French sarcoma group/US and French national cancer institute single-arm phase ii collaborative study. *Ann.Oncol.*, 24:2922-2926. **(nieadekwatna populacja)**
35. Juhasz ML, Marmur ES: Systematic review of vismodegib toxicity profile in the treatment of advanced Basal cell carcinomas compared to other systemic therapies in dermatology. *J Drugs Dermatol* 2014, 13: 729-733 **(nieadekwatna populacja)**
36. Kaye,S.B., Fehrenbacher L, Holloway R, Amit A, Karlan B, Slomovitz B, et al. A phase II, randomized, placebo-controlled study of vismodegib as maintenance therapy in patients with ovarian cancer in second or third complete remission. *Clinical Cancer Research* 2012;18:6509-18 **(nieadekwatna populacja)**
37. Kim EJ, Sahai V, Abel EV, Griffith KA, Greenson JK, Takebe N, et al. Pilot clinical trial of hedgehog pathway inhibitor GDC-0449 (vismodegib) in combination with gemcitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2014 Dec 1;20(23):5937-45. **(nieadekwatna populacja)**
38. Rekord z rejestru ClinicalTrials.gov – wyniki badania NCT00739661 - Ostatni dostęp w dniu 05.05.2015 (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00739661>) **(nieadekwatna populacja)**
39. Lorusso,P.M., Rudin,C.M., Reddy,J.C., Tibes,R., Weiss,G.J., Borad,M.J., Hann,C.L., Brahmer,J.R., Chang,I., Darbonne,W.C., Graham,R.A., Zerivitz,K.L., Low,J.A., and Von Hoff,D.D. (2011): Phase I trial of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with refractory, locally advanced or metastatic solid tumors. *Clin.Cancer Res.*, 17:2502-2511. **(nieadekwatna populacja)**
40. Lorusso,P.M., Jimeno,A., Dy,G., Adjei,A., Berlin,J., Leichman,L., Low,J.A., Colburn,D., Chang,I., Cheeti,S., Jin,J.Y., and Graham,R.A. (2011): Pharmacokinetic dose-scheduling study of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with locally advanced or metastatic solid tumors. *Clin.Cancer Res.*, 17:5774-5782. **(nieadekwatna populacja)**
41. Sofen H, Gross KG, Goldberg LH, Sharata H, Hamilton TK, Egbert B, et al. A phase II, multicenter, open-label, 3-cohort trial evaluating the efficacy and safety of vismodegib in operable basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2015 Apr 24. **(nieadekwatna populacja)**
42. Rekord z rejestru clinicaltrials.gov – wyniki badania NCT01201915 (Ostatni dostęp w dniu 05.05.2014 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01201915?sect=X4301256#othr>))**(nieadekwatna populacja)**
43. Sharma,M.R., Karrison,T.G., Kell,B., Wu,K., Turcich,M., Geary,D., Kang,S.P., Takebe,N., Graham,R.A., Maitland,M.L., Schilsky,R.L., Ratain,M.J., and Cohen,E.E.W. (2013): Evaluation of food effect on pharmacokinetics of vismodegib in advanced solid tumor patients. *Clin.Cancer Res.*, 19:3059-3067. **(nieadekwatna populacja)**
44. Tang,J.Y., Mackay-Wiggan,J.M., Aszterbaum,M., Yauch,R.L., Lindgren,J., Chang,K., Coppola,C., Chanana,A.M., Marji,J., Bickers,D.R., and Epstein,J. (2012): Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. *New Engl.J.Med.*, 366:2180-2188. **(nieadekwatna populacja)**
45. Ventarola DJ, Silverstein DI: Vismodegib-associated hepatotoxicity: A potential side effect detected in postmarketing surveillance. *J Am Acad Dermatol* 2014, 71: 397-398. **(nieadekwatna populacja)**
46. Von Hoff,D.D., Lorusso,P.M., Rudin,C.M., Reddy,J.C., Yauch,R.L., Tibes,R., Weiss,G.J., Borad,M.J., Hann,C.L., Brahmer,J.R., Mackey,H.M., Lum,B.L., Darbonne,W.C., Marsters,J., De Sauvage,F.J., and Low,J.A. (2009): Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *New Engl.J.Med.*, 361:1164-1172. **(nieadekwatna interwencja)**
47. Plan zarządzania ryzykiem dla PL Erivedge, Roche dnia 14.11.2013 r. Erivedge (vismodegib): ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu, łącznie z Programem zapobiegania ciąży **(nieadekwatny typ badania)**
48. Erivedge (vismodegib). Ważna informacja dotycząca etykiet na butelkach służąca bezpieczeństwu użytkowania, Roche dnia 27.01.2014 r. **(nieadekwatny typ badania)**
49. Informacja ze strony FDA, Maj 2015 (<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm450147.html>) **(nieadekwatny typ badania)**

16.1.2.4. Prace wykluczone (pozostałe)

50. Ali,F.R. and Lear,J.T. (2013): Systemic treatments for basal cell carcinoma (BCC): The advent of dermatology in BCC. *Br.J.Dermatol.*, 169:53-57. **(nieadekwatny typ badania, praca pogładowa)**
51. Alkeraye S, Maire C, Desmedt E, Templier C, Mortier L. Persistent Alopecia Induced by Vismodegib. *Br J Dermatol* 2014 Dec 26. **(nieadekwatny typ publikacji – list/komentarz)**
52. Amin,S.H., Tibes,R., Kim,J.E., and Hybarger,C.P. (2010): Hedgehog antagonist GDC-0449 is effective in the treatment of advanced basal cell carcinoma. *Laryngoscope*, 120:2456-2459. **(nieadekwatny typ badania, praca pogładowa)**
53. Atwood SX, Whitson RJ, Oro AE. Advanced treatment for basal cell carcinomas. *Cold Spring Harbor Perspect Med* 2014;4(7). **(nieadekwatny typ badania)**
54. Axelson,M., Liu,K., Jiang,X., He,K., Wang,J., Zhao,H., Kufirin,D., Palmby,T., Dong,Z., Russell,A.M., Miksinski,S., Keegan,P., and Pazdur,R. (2013): U.S. Food and Drug Administration approval: vismodegib for recurrent, locally advanced, or metastatic basal cell carcinoma. *Clin.Cancer Res.*, 19:2289-2293. **(nieadekwatny typ badania, opracowanie wtórne - rejestracyjne)**

55. Basset-Seguín N, Sharpe HJ, de Sauvage FJ. Efficacy of Hedgehog Pathway Inhibitors in Basal Cell Carcinoma. *Mol Cancer Ther* 2015 Jan 13. **(nieadekwatny typ badania)**
56. Berlin J, Bendell J, Hart L, Firdaus I, Gore I, Hermann R, Mulcahy M, Zalupski M, Mackey H, Yauch R, Graham R, Bray G, and Low J. (2013): A randomized phase II trial of vismodegib versus placebo with FOLFOX or FOLFIRI and bevacizumab in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *Clin.Cancer Res.*, 19:258-267. **(nieadekwatna populacja)**
57. Chang A, Atwood S, Tartar D, and Oro A. (2013): Surgical excision after neoadjuvant therapy with vismodegib for a locally advanced basal cell carcinoma and resistant basal carcinomas in Gorlin syndrome. *JAMA Dermatol.*, 149:639-641. **(nieadekwatna populacja)**
58. Cirrone F and Harris C. (2012): Vismodegib and the Hedgehog Pathway: A New Treatment for Basal Cell Carcinoma. *Clin.The.*, 34:2039-2050. **(nieadekwatny typ badania, przegląd niesystematyczny)**
59. Ferguson J, Hannam S, Toholka R, Chong A, Magee J, Foley P. Hair Loss and Hedgehog Inhibitors - A Class Effect? *Br J Dermatol* 2014 Dec 18. **(nieadekwatny typ publikacji – list/komentarz)**
60. Gathings R, Orschem C, and Huang W. (2014): Compassionate use of vismodegib and adjuvant radiotherapy in the treatment of multiple locally advanced and inoperable basal cell carcinomas and squamous cell carcinomas of the skin. *J.Am.Acad.Dermatol.*, 70:e88-e89 **(nieadekwatny typ badania, praca poglądowa)**
61. Graham R, Hop C, Borin M, Lum B, Colburn D, Chang I, Shin Y, Malhi V, Low J, and Dresser M. (2012): Single and multiple dose intravenous and oral pharmacokinetics of the hedgehog pathway inhibitor vismodegib in healthy female subjects. *Br.J.Clin.Pharmacol.*, 74:788-796. **(nieadekwatna populacja)**
62. Lewis KD, Sekulic A, Hauschild A, Migden MR, Oro AE, Russo PL et al.: Vismodegib in the treatment of patients with metastatic basal cell carcinoma (mBCC) and distant metastases: Survival in the pivotal phase II and phase I studies. *J Clin Oncol* 2014, 32. **(nieadekwatny typ badania)**
63. Lopez-Lerma I, Mollet J, Garcia-Patos V. Trichodysplasia Spinulosa in Gorlin Syndrome Treated With Vismodegib. *JAMA Dermatol* 2014 Dec 3. **(nieadekwatny typ badania)**
64. Lorusso P, Piha-Paul S, Mita M, Colevas A, Malhi V, Colburn D, Yin M, Low J, and Graham R. (2013): Co-administration of vismodegib with rosiglitazone or combined oral contraceptive in patients with locally advanced or metastatic solid tumors: A pharmacokinetic assessment of drug-drug interaction potential. *Cancer Chemother.Pharmacol.*, 71:193-202. **(nieadekwatne punkty końcowe)**
65. Maier T, Kulichova D, Ruzicka T, Berking C. Noninvasive monitoring of basal cell carcinomas treated with systemic hedgehog inhibitors: Pseudocysts as a sign of tumor regression. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(4):725-30. **(nieadekwatny typ badania)**
66. Mohan SV, Chang AL. Advanced Basal Cell Carcinoma: Epidemiology and Therapeutic Innovations. *Curr Dermatol Rep.* 2014 Feb 9;3:40-45. E Collection 2014. Review. **(nieadekwatny typ badania, praca poglądowa)**
67. Proctor A, Thompson L, and O'Bryant C. (2014): Vismodegib: an inhibitor of the Hedgehog signaling pathway in the treatment of basal cell carcinoma. *Ann. Pharmacother.*, 48:99-106. **(nieadekwatny typ badania, przegląd niesystematyczny)**
68. Puig S, Berrocal A. Management of high-risk and advanced basal cell carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2015 Feb 3. **(nieadekwatny typ badania)**
69. Rudin C. (2012): Vismodegib. *Clin.Cancer Res.*, 18:3218-3222. **(nieadekwatny typ badania, praca poglądowa)**
70. Ruiz S, Alegre M, Garces J, and Puig L. (2014): Locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: molecular pathways, treatment options and new targeted therapies. *Expert.Rev.Anticancer Ther.*, [Epub ahead of print]. **(nieadekwatny typ badania, praca poglądowa)**
71. Sekulic A, Mangold A, Northfelt D, and Lorusso P. (2013): Advanced basal cell carcinoma of the skin: targeting the hedgehog pathway. *Curr.Opin.Oncol.*, 25:218-223. **(nieadekwatny typ badania, praca poglądowa)**
72. Sekulic A, Hainsworth JD, Lewis KD, Oro AE, Gesierich A, Mortier L et al.: Vismodegib for advanced basal cell carcinoma: Duration of response after vismodegib discontinuation and response to vismodegib retreatment upon disease progression. *J Clin Oncol* 2014, 32. **(nieadekwatny typ badania)**
73. Weiss G and Korn R. (2012): Metastatic basal cell carcinoma in the era of hedgehog signaling pathway inhibitors. *Cancer*, 118:5310-5319. **(nieadekwatny typ badania, praca poglądowa)**
74. Wollina U and Tchernev G. (2013): Advanced basal cell carcinoma. *Wien.Med.Wochenschr.*, 163:347-353. **(nieadekwatny typ badania, praca poglądowa)**

16.2. Publikacje dla komparatora

Populacja z laBCC

75. 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.
76. 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.

77. 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.

▪ Prace włączone do analizy głównej

Populacja z dmBCC

78. 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.

16.2.1. Prace wykluczone

Nieadekwatna populacja:

1. Alessi SS, Sanches JA, Oliveira WR, Messina MC, Pimentel ER, Festa NC. Treatment of cutaneous tumors with topical 5% imiquimod cream. *Clinics (Sao Paulo)* 2009;64(10):961-6.
2. Allan E, Pye DA, Levine EL, Moore JV. Non-invasive pulsed ultrasound quantification of the resolution of basal cell carcinomas after photodynamic therapy. *Lasers Med Sci* 2002;17(4):230-7.
3. Aluko-Olokun B, Olaitan AA, Mike-Ogiasa RI, Aluko-Olokun OA, Adenaike FS, Ibukun-Obaro O, et al. Cause of death among head and neck skin cancer patients in a Nigerian hospital: significance of the cranium. *Eur J Plast Surg* 2014.
4. Asproudis I, Sotiropoulos G, Gartzios C, Raggos V, Papoudou-Bai A, Ntountas I, et al. Eyelid tumors at the university eye clinic of Ioannina, Greece: A 30-year retrospective study. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2015;22(2):230-2.
5. Betz CS, Rauschnig W, Strnadko EP, Riabov MV, Albrecht V, Nifantiev NE, et al. Optimization of treatment parameters for Foscan-PDT of basal cell carcinomas. *Lasers Surg Med* 2008 Jul;40(5):300-11.
6. Betz CS, Rauschnig W, Strnadko EP, Riabov MV, Volgin VN, Albrecht V, et al. Long-term outcomes following foscan(registered trademark)-PDT of basal cell carcinomas. *Lasers Surg Med* 2012;44(7):533-40.
7. Breuninger H, Eigentler T, Bootz F, Hauschild A, Kortmann R-D, Wolff K, et al. Brief S2k guidelines - Cutaneous squamous cell carcinoma. *JDDG J German Soc Dermatol* 2013;11(SUPPL. 3):37-45.
8. Cairnduff F, Stringer MR, Hudson EJ, Ash DV, Brown SB. Superficial photodynamic therapy with topical 5-aminolaevulinic acid for superficial primary and secondary skin cancer. *Br J Cancer* 1994;69(3):605-8.
9. Caucanas M, Muller G, Vanhooteghem O. Vulvar basal cell carcinoma: Report of a case involving the mucosa and review of the literature. *Dermatol Rep* 2011;3(3).
10. Chitwood K, Etzkorn J, Cohen G. Topical and intralesional treatment of nonmelanoma skin cancer: Efficacy and cost comparisons. *Dermatol Surg* 2013;39(9):1306-16.
11. Claassen SL, Royer MC, Rush WL. Granular cell basal cell carcinoma: Report of a case and review of the literature. *Am J Dermatopathol* 2014;36(7):e121-e124.
12. Collier N, Ali F, Lear J. Efficacy of photodynamic therapy for treatment of basal cell carcinoma in the elderly. *British journal of dermatology* 2014;171:54.
13. de Macedo EM, Carneiro RC, de Lima PP, Silva BG, Matayoshi S. Imiquimod cream efficacy in the treatment of periocular nodular basal cell carcinoma: a non-randomized trial. *BMC Ophthalmol* 2015 Apr 3;15(1):35
14. Dunn PT, Bigler CF. Metastasis in an electrodesiccation and curettage scar. *J Am Acad Dermatol* 1997;36(1):117-8.
15. Haak CS, Togsverd BK, Thaysen PD, Wulf HC, Paasch U, Anderson RR, et al. Fractional laser-mediated photodynamic therapy of high-risk basal cell carcinomas - A randomized clinical trial. *British journal of dermatology* 2015;172:215-22.
16. Hintschich C, Feyh J, Beyer-Machule C, Riedel K, Ludwig K. Photodynamic laser therapy of basal-cell carcinoma of the lid. *Ger J Ophthalmol* 1993 Aug;2(4-5):212-7.
17. Horn M, Wolf P, Wulf HC, Warloe T, Fritsch C, Rhodes LE, et al. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy in patients with basal cell carcinoma prone to complications and poor cosmetic outcome with conventional treatment. *Br J Dermatol* 2003;149(6):1242-9.
18. Kalyani R, Vani BR, Srinivas MV, Veda P. Pigmented basal cell carcinoma of nipple and areola in a male breast - A case report with review of literature. *Int J Biomed Sci* 2014;10(1):69-72.
19. Koderhold G, Jindra R, Koren H, Alth G, Schenk G. Experiences of photodynamic therapy in dermatology. *J Photochem Photobiol B Biol* 1996;36(2):221-3.
20. Morton CA, Whitehurst C, McColl JH, Moore JV, MacKie RM. Photodynamic therapy for large or multiple patches of Bowen disease and basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2001;137(3):319-24.
21. Osiecka B, Jurczyszyn K, Ziolkowski P. The application of Levulan-based photodynamic therapy with imiquimod in the treatment of recurrent basal cell carcinoma. *Med Sci Monit* 2012 Feb;18(2):I5-I9.
22. Puccioni M, Santoro N, Giansanti F, Ucci F, Rossi R, Lotti T, et al. Photodynamic therapy using methyl aminolevulinic acid in eyelid basal cell carcinoma: A 5-year follow-up study. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2009;25(2):115-8.

23. Punjabi S, Cook LJ, Kersey P, Marks R, Cerio R. Solasodine glycoalkaloids: a novel topical therapy for basal cell carcinoma. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group, multicenter study. *International journal of dermatology* 2008;47:78-82.
24. Roozeboom MH, Nelemans PJ, Mosterd K, Steijlen PM, Arits AH, Kelleners-Smeets NW. Photodynamic therapy vs. topical imiquimod for treatment of superficial basal cell carcinoma: a subgroup analysis within a noninferiority randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2014 Jul 26.
25. Ruiz-Villaverde R, Sanchez-Cano D, Burkhardt-Perez P, Sintes RN. Has imiquimod 5% cream a role in the management of recurrent basal cell carcinoma? *Eur J Dermatol* 2009;19(5):481-3.
26. Sakakura N, Tateyama H, Usami N, Yokoi K. Thymic basaloid carcinoma with pleural dissemination that developed after a curative resection: Report of a case. *Surg Today* 2010;40(11):1073-8.
27. Schiessl C, Wolber C, Tauber M, Offner F, Strohal R. Treatment of all basal cell carcinoma variants including large and high-risk lesions with 5% imiquimod cream: histological and clinical changes, outcome, and follow-up. *J Drugs Dermatol* 2007 May;6(5):507-13.
28. Slutsky JB, Jones EC. Periocular cutaneous malignancies: A review of the literature. *Dermatol Surg* 2012;38(4):552-69.
29. Soler AM, Warloe T, Tausjo J, Giercksky KE. Photodynamic therapy of residual or recurrent basal cell carcinoma after radiotherapy using topical 5-aminolevulinic acid or methylester aminolevulinic acid. *Acta Oncol* 2000;39(5):605-9.
30. Souza CS, Felicio LB, Ferreira J, Kurachi C, Bentley MV, Tedesco AC, et al. Long-term follow-up of topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy diode laser single session for non-melanoma skin cancer. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2009 Sep;6(3-4):207-13.
31. Tillman DK, Jr., Carroll MT. Topical imiquimod therapy for basal and squamous cell carcinomas: a clinical experience. *Cutis* 2007 Mar;79(3):241-8.
32. Varma S, Wilson H, Kurwa HA, Gambles B, Charman C, Pearse AD, Taylor D, Anstey AV. Bowen's disease, solar keratoses and superficial basal cell carcinomas treated by photodynamic therapy using a large-field incoherent light source. *Br J Dermatol*. 2001 Mar;144(3):567-74.
33. Vidal D, Matias-Guiu X, Alomar A. Open study of the efficacy and mechanism of action of topical imiquimod in basal cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol* 2004;29(5):518-25.
34. Vinciullo C, Elliott T, Francis D, Gebauer K, Spelman L, Nguyen R, et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolaevulinate for 'difficult-to-treat' basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2005;152(4):765-72.
35. Wiegell SR, Skodt V, Wulf HC. Daylight-mediated photodynamic therapy of basal cell carcinomas - an explorative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013 Jan 7.
36. Wilson BD, Mang TS, Stoll H, Jones C, Cooper M, Dougherty TJ. Photodynamic therapy for the treatment of basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1992;128(12):1597-601.
37. Włodarkiewicz A, Sobjanek M, Michajlowski I, Warzecha A. Failures of non-melanoma skin cancer therapy. *Prz Dermatol* 2010;97(2):69-73.
38. Xu S, Wang X, Xu W, Xia Y, Zhang C. Evaluation of photodynamic therapy of skin cancers with (delta)-aminolevulinic acid. *Chin Med J* 2002;115(8):1141-5.

Nieadekwatna interwencja (w tym brak informacji o interwencji):

39. Akiyama K, Karaki M, Hosikawa H, Mori N. A massive basal cell adenocarcinoma of the palatal minor salivary gland that progressed into the pterygopalatine fossa. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012;41(4):444-7.
40. Akiyama S, Imaizumi M, Sakamoto J. Basal cell carcinoma with lung metastasis. *JPN J SURG* 1985;15(3):215-20.
41. Al-Niaimi F, Lyon CC. Linear basal cell carcinoma: A distinct condition? *Clin Exp Dermatol* 2011;36(3):231-4.
42. Ali TZ, Epstein JI. Basal cell carcinoma of the prostate: A clinicopathologic study of 29 cases. *Am J Surg Pathol* 2007;31(5):697-705.
43. Banic B, Banie A, Vogelien E, Bonel HM, Weinand C. Large ulcerating metastasizing basal cell carcinoma of the back. *Zdravniski Vestn* 2011;80(2):137-41.
44. Berlin JM, Warner MR, Bailin PL. Metastatic basal cell carcinoma presenting as unilateral axillary lymphadenopathy: Report of a case and review of the literature. *Dermatol Surg* 2002;28(11):1082-4.
45. Betti R, Crosti C, Ghiozzi S, Cerri A, Moneghini L, Menni S. Basosquamous cell carcinoma: A survey of 76 patients and a comparative analysis of basal cell carcinomas and squamous cell carcinomas. *Eur J Dermatol* 2013;23(1):83-6.
46. Blackmon J, Machan M, Rajpara A, Beatty R. Recurrent basal cell carcinoma with intracranial invasion: A case report and literature review. *Dermatol Online J* 2014;20(7).
47. Blinder D, Taicher S. Metastatic basal cell carcinoma presenting in the oral cavity and auditory meatus. A case report and review of literature. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1992;21(1):31-4.
48. Ching JA, Curtis HL, Braue JA, Kudchadkar RR, Mendoza TI, Messina JL, et al. The Impact of Neoadjuvant Hedgehog Inhibitor Therapy on the Surgical Treatment of Extensive Basal Cell Carcinoma. *Ann Plast Surg* 2015 Feb 18.
49. Cigna E, Tarallo M, Sorvillo V, Piperno A, Scuderi N. Metatypical carcinoma of the head: A review of 312 cases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012;16(14):1915-8.
50. Codazzi D, Bruschi S, Bocchiotti MA, Robotti E. Giant basal cell carcinoma: a series of 37 cases without metastasis. *Plast Reconstr Surg* 2012 Jun;129(6):999e-1000e.

51. Danial C, Lingala B, Balise R, Oro AE, Reddy S, Colevas A, et al. Markedly improved overall survival in 10 consecutive patients with metastatic basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2013;169(3):673-6.
52. Deambrosio K, De'Ambrosio B. Nonmelanoma skin cancer with perineural invasion: Report of outcomes of a case series. *Dermatol Surg* 2010;36(1):133-8.
53. Dreier J, Cheng PF, Bogdan A, I, Gugger A, Hafner J, Tschopp A, et al. Basal cell carcinomas in a tertiary referral centre: a systematic analysis. *Br J Dermatol* 2014 Nov;171(5):1066-72.
54. El-Khalawany M, Abou-Bakr A. Role of Cyclooxygenase-2, Ezrin and matrix metalloproteinase-9 as predictive markers for recurrence of basal cell carcinoma. *J Cancer Res Ther* 2013;9(4):613-7.
55. Evans GRD, Williams JZ, Ainslie NB. Cutaneous nasal malignancies: Is primary reconstruction safe? *Head Neck* 1997;19(3):182-7.
56. Gardner ES, Goldberg LH. Axillary basal cell carcinoma: Literature survey and case report. *Dermatol Surg* 2001;27(11):966-8.
57. Iczkowski KA, Ferguson KL, Grier DD, Hossain D, Banerjee SS, McNeal JE, et al. Adenoid Cystic/Basal Cell Carcinoma of the Prostate: Clinicopathologic Findings in 19 Cases. *Am J Surg Pathol* 2003;27(12):1523-9.
58. Ionescu DN, Arida M, Jukic DM. Metastatic basal cell carcinoma: four case reports, review of literature, and immunohistochemical evaluation. *Arch Pathol Lab Med* 2006 Jan;130(1):45-51.
59. Komura K, Inamoto T, Tsuji M, Ibuki N, Koyama K, Ubai T, et al. Basal cell carcinoma of the prostate: Unusual subtype of prostatic carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2010;15(6):594-600.
60. Ladocsi LT, Siebert CF, Jr., Rickert RR, Fletcher HS. Basal cell carcinoma of the penis. *Cutis* 1998 Jan;61(1):25-7.
61. Leibovitch I, McNab A, Sullivan T, Davis G, Selva D. Orbital invasion by periocular basal cell carcinoma. *Ophthalmology* 2005;112(4):717-23.
62. Lo JS, Snow SN, Reizner GT, Mohs FE, Larson PO, Hruza GJ. Metastatic basal cell carcinoma: Report of twelve cases with a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991;24(5 I):715-9.
63. Lomartire N, Nibid A, Allegra P, Gabriele A, Giuliani M. Giant basal and squamous cell carcinoma: Clinic contribution and review of the literature. *Nouv Dermatol* 2001;20(10):617-21.
64. Lorenzini M, Gatti S, Giannitrapani A. Giant basal cell carcinoma of the thoracic wall: A case report and review of the literature. *Br J Plast Surg* 2005;58(7):1007-10.
65. Mak ST, Wong ACM, Io IYF, Tse RKK. Malignant eyelid tumors in Hong Kong 1997-2009. *Jpn J Ophthalmol* 2011;55(6):681-5.
66. Maloney JP, Fedok FG, Belchis DA, Maloney ME. Basal cell carcinoma metastatic to the parotid: report of a new case and review of the literature. *Ear Nose Throat J* 2000 Jul;79(7):511-9.
67. Martin II RCG, Edwards MJ, Cawte TG, Sewell CL, McMasters KM. Basosquamous carcinoma: Analysis of prognostic factors influencing recurrence. *Cancer* 2000;88(6):1365-9.
68. Mastropasqua MG, Pruneri G, Renne G, De CO, Viale G. Basaloid cell carcinoma of the prostate. Case report and review of the literature. *Virchows Arch* 2003;443(6):787-91.
69. Mathias SD, Chren M-M, Colwell HH, Yim YM, Reyes C, Chen DM, et al. Assessing health-related quality of life for advanced basal cell carcinoma and basal cell carcinoma nevus syndrome development of the first disease-specific patient-reported outcome questionnaires. *JAMA Dermatol* 2014;150(2):169-76.
70. Mulvaney PM, Higgins II HW, Dufresne J, Cruz AP, Lee KC. Basal cell carcinomas of the ear are more aggressive than on other head and neck locations. *J Am Acad Dermatol* 2014;70(5):924-6.
71. Nakamura Y, Ishitsuka Y, Ohara K, Otsuka F. Basal cell carcinoma on the dorsum of the foot with inguinal and pelvic lymph nodes metastases. *Int J Dermatol* 2012;51(9):1068-73.
72. Niazi ZBM, Lamberty BGH. Perineural infiltration in basal cell carcinomas. *Br J Plast Surg* 1993;46(2):156-7.
73. Rasulic LG, Jovanovic MD. Surgical treatment and dilemmas in the treatment of basal cell carcinomas with intracranial propagation. *Vojnosanit Pregl* 2014 Nov;71(11):1045-8.
74. Rodriguez C, Barriuso V, Chan LS. Extensive basal cell carcinoma with probable bone metastasis. *Cutis* 2007 Jul;80(1):60-6.
75. Roncevic R, Aleksic V, Stojcic M, Jovanovic M, Roncevic D. Invasive, aggressive basal cell carcinoma: Carcinoma basocellulare terebrans - Ulcus terebrans. *Eur J Plast Surg* 2006;28(6):379-84.
76. Sahl J, Snow SN, Levine NS. Giant basal cell carcinoma: Report of two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1994;30(5 II):856-9.
77. Sakalauskaite M, Vitkus K, Balciunas D, Sirsinaitis S, Rocka S. Invasive giant basal cell carcinoma of the head: Case report, reconstruction choice and literature review. *Cent Eur J Med* 2009;4(4):519-26.
78. Salgarello M, Seccia A, Sturla M, Bracaglia R, Loreti A, Vricella M, et al. Analysis of infiltrating epitheliomas of the nose examined from 1986 to 1995. *J Otolaryngol* 1998;27(5):288-92.
79. Seccia A, Salgarello M, Bracaglia R, Sturla M, Santecchia L, Loreti A, et al. Malignant tumors of the orbital region: Analysis of cases examined from 1986 to 1995. *Dermatol Surg* 1997;23(7):565-70.
80. Shertz WT, Balogh K. Metastasizing basal cell carcinoma of the nipple. *Arch Pathol Lab Med* 1986 Aug;110(8):761-2.
81. Soysal HG, Soysal E, Markoc F, Ardic F. Basal cell carcinoma of the eyelids and periorbital region in a Turkish population. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2008;24(3):201-6.
82. Takeno S, Kikuchi N, Miura T, Anami K, Takahashi Y, Hashimoto T, et al. Basal cell carcinoma of the nipple in male patients with gastric cancer recurrence: Report of a case. *Breast Cancer* 2014;21(1):102-7.
83. Tarallo M, Cigna E, Frati R, Delfino S, Innocenzi D, Fama U, et al. Metatypical basal cell carcinoma: A clinical review. *J Exp Clin Cancer Res* 2008;27(1).

84. Von Domarus H, Stevens PJ. Metastatic basal cell carcinoma. Reports of five cases and review of 170 cases in the literature. *J Am Acad Dermatol* 1984;10(6):1043-60.
85. Weiss GJ, Korn RL. Metastatic basal cell carcinoma in the era of hedgehog signaling pathway inhibitors. *Cancer* 2012;118(21):5310-9.
86. Wysong A, Aasi SZ, Tang JY. Update on metastatic basal cell carcinoma: A summary of published cases from 1981 through 2011. *JAMA Dermatol* 2013;149(5):615-6.
87. Yamamoto H, Ito Y, Hayashi T, Urano N, Kato T, Kimura Y, et al. A case of basal cell carcinoma of the nipple and areola with intraductal spread. *Breast Cancer* 2001;8(3):229-33.
88. Zhu YI, Ratner D. Basal cell carcinoma of the nipple: A case report and review of the literature. *Dermatol Surg* 2001;27(11):971-4.

Nieadekwatne punkty końcowe (w tym nieadekwatne przedstawienie wyników):

89. Wilson MW, Czechonska G, Finger PT, Rausen A, Hooper ME, Haik BG. Chemotherapy for eye cancer. *Surv Ophthalmol* 2001;45(5):416-44.
90. Wilson BD, Mang TS, Cooper M, Stoll H. Use of photodynamic therapy for the treatment of extensive basal cell carcinomas. *FACIAL PLAST SURG* 1989;6(3):185-9.

Nieadekwatna metodyka:

91. Al Majed BM, Koonce SL, Eck DL, Murray P, Perdakis G. Direct long bone invasion by Basal cell carcinoma: a case report and review of the literature. *Eplasty* 2013;13:e59.
92. Baker PB, Berggren R. Metastatic basal cell carcinoma: Review and report of a case. *Ann Plast Surg* 1983;11(5):428-30.
93. Bath-Hextall F, Bong J, Perkins W, Williams H. Interventions for basal cell carcinoma of the skin: Systematic review. *Br Med J* 2004;329(7468):705-8.
94. Bath-Hextall FJ, Perkins W, Bong J, Williams HC. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1).
95. Bogdanic B, Smud S, Bagatin D, Nola M, Mijatovic D, Majerovic M. Giant basal cell carcinoma of the back: a case report and review of the literature. *Coll Antropol* 2009 Mar;33(1):315-8.
96. Carneiro BA, Watkin WG, Mehta UK, Brockstein BE. Metastatic basal cell carcinoma: complete response to chemotherapy and associated pure red cell aplasia. *Cancer Invest* 2006 Jun;24(4):396-400.
97. Ceovic R, Smolkovic N, Pasic A, Kostovic K, Hrsan D. Multiple basal cell carcinomas of lower legs with stasis dermatitis: A therapeutic challenge. *Acta Dermatovenerol Croat* 2012;20(3):191-6.
98. Chen TM, Rosen T, Orengo I. Treatment of a large superficial basal cell carcinoma with 5% imiquimod: A case report and review of the literature. *Dermatol Surg* 2002;28(4):344-6.
99. Christian MM, Murphy CM, Richard J. Metastatic basal cell carcinoma presenting as unilateral lymphedema. *Dermatol Surg* 1998;24(10):1151-3.
100. Clark CM, Furniss M, Mackay-Wiggan JM. Basal cell carcinoma: An evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol* 2014;15(3):197-216.
101. Costantino D, Lowe L, Brown DL. Basosquamous carcinoma - An under-recognized, high-risk cutaneous neoplasm: Case study and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* 2006;59(4):424-8.
102. Cunneen TS, Yong JL, Benger R. Lung metastases in a case of metatypical basal cell carcinoma of the eyelid: an illustrative case and literature review to heighten vigilance of its metastatic potential. *Clin Experiment Ophthalmol* 2008 Jul;36(5):475-7.
103. Elghissassi I, Mikou A, Inrhaoun H, Ennouhi A, Gamra L, Errihani H. Metastatic basal cell carcinoma to the bone and bone marrow. *Int J Dermatol* 2009;48(5):481-3.
104. Fecher LA. Systemic therapy for inoperable and metastatic basal cell cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2013;14(2):237-48.
105. Fernandez-Acenero MJ, Cenjor C, Cordova S. Clear cell basal cell carcinoma with pulmonary metastasis: Case report and literature review. *Am J Dermatopathol* 2011;33(4):379-82.
106. Ferrandiz C, Fuente MJ, Ferrandiz L, Carrascosa JM. Basal cell carcinoma. *Cancer Treatment and Research* 146, 263-278. 2009.
107. Garcia C, Poletti E, Crowson AN. Basosquamous carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(1):137-43.
108. Gropper AB, Girouard SD, Hojman LP, Huang SJ, Qian X, Murphy GF, et al. Metastatic basal cell carcinoma of the posterior neck: case report and review of the literature. *J Cutan Pathol* 2012 May;39(5):526-34.
109. Haddad MG, Silverman JF. Fine-needle aspiration cytology of metastatic basal cell carcinoma of the skin to the lung. *Diagn Cytopathol* 1994;10(1):15-9.
110. Hauschild A, Breuninger H, Kaufmann R, DieterKortmann R, Klein M, Werner J, et al. Brief S2k guidelines - Basal cell carcinoma of the skin. *JDDG J German Soc Dermatol* 2013;11(SUPPL. 3):10-5.
111. Huang C-W, Pan C-K, Shih T-F, Tsai C-C, Juan C-C, Ker C-G. Basal cell carcinoma of the nipple-areola complex: A case report. *Kaohsiung J Med Sci* 2005;21(10):480-3.
112. Ibrahim SF, Sambandan D, Ratner D. Immunotherapy for cutaneous malignancy. *Dermatol Surg* 2011;37(10):1377-93.
113. Jarus-Dziedzic K, Zub W, Dziedzic D, Jelen M, Krotochwil J, Mierzejewski M. Multiple metastases of carcinoma basocellulare into spinal column. *J Neurooncol* 2000 May;48(1):57-62.
114. Jefford M, Kiffer JD, Somers G, Daniel FJ, Davis ID. Metastatic basal cell carcinoma: rapid symptomatic response to cisplatin and paclitaxel. *ANZ J Surg* 2004 Aug;74(8):704-5.

115. Kanitakis J, Arbona-Vidal E, Faure M. Extensive pigmented vulvar basal-cell carcinoma presenting as pruritus in an elderly woman. *Dermatol Online J* 2011;17(1).
116. Kogan L, Ariely D, Pizov G, Wexler MR. Metastatic spinal basal cell carcinoma: A case report and literature review. *Ann Plast Surg* 2000;44(1):86-8.
117. Kuijpers DIM, Thissen MRTM, Neumann MHA. Basal cell carcinoma: Treatment options and prognosis, a scientific approach to a common malignancy. *Am J Clin Dermatol* 2002;3(4):247-59.
118. Kurian RR, Di PS, Barrett AW. Basal cell carcinoma metastatic to parotid gland. *Head Neck Pathol* 2014 Sep;8(3):349-53.
119. Letowska-Andrzejewicz K, Zdybski J, Swiatek E, Czuba J, Maciejewski R. Giant basal cell carcinoma - Case report and literature review. *Postepy Dermatol Alergol* 2006;23(6):282-5.
120. Lober CW, Fenske NA. Basal cell, squamous cell, and sebaceous gland carcinomas of the periorbital region. *J Am Acad Dermatol* 1991;25(4):685-90.
121. Love WE, Bernhard JD, Bordeaux JS. Topical imiquimod or fluorouracil therapy for basal and squamous cell carcinoma: A systematic review. *Arch Dermatol* 2009;145(12):1431-8.
122. Margo CE, Waltz K. Basal cell carcinoma of the eyelid and periocular skin. *Surv Ophthalmol* 1993;38(2):169-92.
123. Marmur ES, Schmults CD, Goldberg DJ. A Review of Laser and Photodynamic Therapy for the Treatment of Nonmelanoma Skin Cancer. *Dermatol Surg* 2004;30(2 II):264-71.
124. Martorell-Calatayud A, Sanz-Motilva V, Candelas D, Sanchez-Carpintero I, Delgado Y, Ruiz-Rodriguez R. Metastatic basal cell carcinoma in the axilla: Reconstruction with a lateral pectoral island flap. *Actas Dermo-Sifiliogr* 2011;102(1):53-7.
125. Mendenhall WM, Ferlito A, Takes RP, Bradford CR, Corry J, Fagan JJ, et al. Cutaneous head and neck basal and squamous cell carcinomas with perineural invasion. *Oral Oncol* 2012;48(10):918-22.
126. Micali G, Lacarrubba F, Bhatt K, Nasca MR. Medical approaches to non-melanoma skin cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013;13(12):1409-21.
127. Micali G, Lacarrubba F, Nasca MR, Ferraro S, Schwartz RA. Topical pharmacotherapy for skin cancer: Part II. Clinical applications. *J Am Acad Dermatol* 2014;70(6):979.
128. Moeholt K, Pfeiffer P, Aagaard H, Hansen O. Local recurrence of basal cell carcinoma and cisplatinum containing chemotherapy. *Acta Oncol* 1997;36(1):87.
129. Mohan SV, Chang ALS. Advanced Basal Cell Carcinoma: Epidemiology and Therapeutic Innovations. *Curr Dermatol Rep* 2014;3(1):40-5.
130. Mollet T, Clapper R, Smith M, Garcia C. Not all basal cell carcinomas are created equal: A case of a fatal BCC. *Dermatol Online J* 2013;19(2).
131. Moser S, Borm J, Mihic-Probst D, Jacobsen C, Kruse Gujer AL. Metastatic basal cell carcinoma: report of a case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014 Feb;117(2):e79-e82.
132. Naumann IC, Cordes SR. Giant basal cell carcinoma of the forehead with extensive intracranial involvement. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2007;116(9 I):663-6.
133. Neudorfer M, Merimsky O, Lazar M, Geyer O. Cisplatin and doxorubicin for invasive basal cell carcinoma of the eyelids. *Ann Ophthalmol* 1993 Jan;25(1):11-3.
134. Nongrum HB, Bhuyan D, Royte V, Dkhar H. Metastatic basal cell carcinoma to the lungs: Case report and review of literature. *Indian Dermatol Online J* 2014 Nov;5(Suppl 1):S26-S29.
135. Oram Y, Demirkesen C, Akkaya AD, Koyuncu E. Basal cell carcinoma of the nipple: an uncommon but ever-increasing location. *Case Rep Dermatol Med* 2011;2011:818291.
136. Ozbek N, Meydan D, Guneren E, Cakir S, Kandemir B. Metastatic basal cell carcinoma. *New Zealand Med J* 2004;117(1193).
137. Peng Q, Warloe T, Berg K, Moan J, Kongshaug M, Giercksky K-E, et al. 5-Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy: Clinical research and future challenges. *Cancer* 1997;79(12):2282-308.
138. Raszewski RL, Guyuron B. Long-term survival following nodal metastases from basal cell carcinoma. *Ann Plast Surg* 1990;24(2):170-5.
139. Ribuffo D, Alfano C, Ferrazzoli PS, Scuderi N. Basal cell carcinoma of the penis and scrotum with cutaneous metastases. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2002;36(3):180-2.
140. Richmond HM, Duvic M, MacFarlane DF. Primary and metastatic malignant tumors of the scalp: An update. *Am J Clin Dermatol* 2010;11(4):233-46.
141. Ross K, Cherpelis B, Lien M, Fenske N. Spotlighting the role of photodynamic therapy in cutaneous malignancy: An update and expansion. *Dermatol Surg* 2013;39(12):1733-44.
142. Ruiz S, V, Alegre M, Garces JR, Puig L. Locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: Molecular pathways, treatment options and new targeted therapies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014;14(6):741-9.
143. Schoelch SB, Barrett TL, Greenway HT, Jr. Recognition and management of high-risk cutaneous tumors. *Dermatol Clin* 1999;17(1):93-111.
144. Sendur N, Karaman G, Dikicioglu E, Karaman CZ, Savk E. Cutaneous basosquamous carcinoma infiltrating cerebral tissue. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18(3):334-6.
145. Silvester KC, Speight P. An unusual oral presentation of a metastatic basal cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1991;20(2):106-7.
146. Spates ST, Mellette J, Fitzpatrick J. Metastatic basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2003;29(6):650-2.
147. Thissen RTM, Neumann MHA, Schouten LJ. A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1999;135(10):1177-83.

148. Trignano E, Manzo MJ, Paliogiannis P, Madonia M, Marongiu F, Lissia A, et al. Basal cell carcinoma of the nipple-areola complex: report of a case and literature review. *Ann Ital Chir* 2013 Sep;84(ePub).
149. Vereecken P, Monsieur E, Petein M, Heenen M. Topical application of imiquimod for the treatment of high-risk facial basal cell carcinoma in Gorlin syndrome. *J Dermatolog Treat* 2004 Apr;15(2):120-1.
150. Vu A, Laub D, Jr. Metastatic Basal cell carcinoma: a case report and review of the literature. *Eplasty* 2011;11:ic8.
151. Wadhwa A, Fazio M, Bricca G, Stanton O. Metastatic basal cell carcinoma: A case report and literature review. How accurate is our incidence data? *Dermatol Online J* 2006;12(5).
152. Wang H, Xu Y, Shi J, Gao X, Geng L. Photodynamic therapy in the treatment of basal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2014 Nov 5.
153. Wollina U, Pabst F, Kronert C, Schorch J, Haroske G, Klemm E, et al. High-risk basal cell carcinoma: An update. *Expert Rev Dermatol* 2010;5(3):357-68.
154. Yasar S, Yasar B, Doruk T, Abut E, Asiran SZ. Giant perianal basal cell carcinoma: An uncommon localization: Case report. *Turk Klinikleri J Med Sci* 2012;32(6):1710-3.
155. Yin VT, Merritt HA, Sniegowski M, Esmaeli B. Eyelid and ocular surface carcinoma: Diagnosis and management. *Clin Dermatol* 2015;33(2):159-69.
156. Yin V, Pfeiffer M, Esmaeli B. Targeted therapy for orbital and periocular basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2013;29(2):87-92.
157. Yoshida Y, Shiomi T, Tahira M, Yamamoto O. Metastatic basosquamous carcinoma detected by sentinel lymph node biopsy. *J Dermatol* 2013;40(8):635-7.
158. Zeitouni NC, Raghu PR, Mansour TN. Orbital invasion by periocular infiltrating basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2012;38(12):2025-7.

Nieadekwatny język publikacji:

159. Castellanos AP, Silva AG, Arias LF, Salmeron AA. Usefulness of helical computed tomography in infiltrative basal cell carcinoma. *Dermatol Rev Mex* 2011;55(4):188-94.
160. Ceylan C, Ozdemir F, Kazandi A. The recurrence and cosmetic results after topical photodynamic therapy. *Turkderm Deri Hast Frengi Ars* 2009;43(4):160-6.
161. Kocer B, Gulbahar G, Unal T, Dural K, Sakinci U. Pulmonary metastasectomy in cutaneous basosquamous cell carcinoma: Case report. *Turk Toraks Derg* 2011;12(1):36-8.
162. Saricaoglu H, Algan SI, Turan A, Baskan EB, Turan H, Adim SB. Clinical success with imiquimod alone and in combination with intralesional interferon in basal cell carcinoma. *Turkderm Deri Hast Frengi Ars* 2013;47(4):239-42.

Liczba pacjentów spełniających kryteria włączenia <10:

163. Bajon T, Adamiak E, Krawczyński M. Metastasis of basal cell carcinoma to lymph nodes in a patient with Gorlin syndrome - Case report and literature review. *Wspolczesna Onkol* 2011;15(2):107-10.
164. Claudio F, Comella G, Claudio L, Toma S, Cacace F, Coucourde F, et al. Intraarterial chemotherapy through carotid transposition in advanced head and neck cancer. *Cancer* 1990;65(7):1465-71.
165. Conley J, Sachs ME, Romo T, Labay G, Gillooley J. Metastatic basal cell carcinoma of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1985 Feb;93(1):78-85.
166. Ganti AK, Kessinger A. Systemic therapy for disseminated basal cell carcinoma: An uncommon manifestation of a common cancer. *Cancer Treat Rev* 2011;37(6):440-3.
167. Guthrie J, Porubsky ES. Successful systemic chemotherapy of advanced squamous and basal cell carcinoma of the skin with cis-diamminedichloroplatinum III and doxorubicin. *Laryngoscope* 1982;92(11):1298-9.
168. Guthrie J, McElveen LJ, Porubsky ES, Harmon JD. Cisplatin and doxorubicin. An effective chemotherapy combination in the treatment of advanced basal cell and squamous carcinoma of the skin. *Cancer* 1985;55(8):1629-32.
169. Guthrie J, Porubsky ES, Luxenberg MN, Shah KJ, Wurtz KL, Watson PR. Cisplatin-based chemotherapy in advanced basal and squamous cell carcinomas of the skin: Results in 28 patients including 13 patients receiving multimodality therapy. *J Clin Oncol* 1990;8(2):342-6.
170. Jaal J, Putnik K. Induction cisplatin-based chemotherapy and following radiotherapy in locally advanced basal cell carcinoma of the skin. *Acta Oncol* 2012 Sep;51(7):952-4.
171. Keller GS, Doiron DR, Fisher GU. Photodynamic therapy in otolaryngology--head and neck surgery. *ARCH OTOLARYNGOL* 1985 Nov;111(11):758-61.
172. Kinoshita R, Yamamoto O, Yasuda H, Tokura Y. Basal cell carcinoma of the scrotum with lymph node metastasis: Report of a case and review of the literature. *Int J Dermatol* 2005;44(1):54-6.
173. Lanehart WH, Sanusi ID, Misra RP, O'Neal B. Metastasizing basal cell carcinoma originating in a stasis ulcer in a black woman. *Arch Dermatol* 1983;119(7):587-91.
174. Litwin AS, Shah-Desai SD, Malhotra R. Two new cases of metastatic basal cell carcinoma from the eyelids. *Orbit* 2013;32(4):256-9.
175. Moffat FL, Rotstein LE, Calhoun K, Langer JC, Makowka L, Ambus U, et al. Palliation of advanced head and neck cancer with radiofrequency hyperthermia and cytotoxic chemotherapy. *Can J Surg* 1984 Jan;27(1):38-41, 47.

176. Rose RF, Merchant W, Stables GI, Lyon CL, Platt A. Basal cell carcinoma with a sarcomatous component (carcinosarcoma): A series of 5 cases and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2008;59(4):627-32.
177. Schweitzer VG. Photofrin-mediated photodynamic therapy for treatment of aggressive head and neck nonmelanomatous skin tumors in elderly patients. *Laryngoscope* 2001;111(6):1091-8.
178. Segawa N, Tsuji M, Nishida T, Takahara K, Azuma H, Katsuoka Y. Basal cell carcinoma of the prostate: Report of a case and review of the published reports. *Int J Urol* 2008;15(6):557-9.
179. Smith JM, Irons GB. Metastatic basal cell carcinoma: Review of the literature and report of three cases. *Ann Plast Surg* 1983;11(6):551-3.
180. Snow SN, Sahl W, Lo JS, Mohs FE, Warner T, Dekkinga JA, et al. Metastatic basal cell carcinoma: Report of five cases. *Cancer* 1994;73(2):328-35.
181. Ting PT, Kasper R, Arlette JP. Metastatic basal cell carcinoma: report of two cases and literature review. *J Cutan Med Surg* 2005 Jan;9(1):10-5.
182. Torres T, Fernandes I, Costa V, Selores M. Photodynamic therapy as adjunctive therapy for morpheaform basal cell carcinoma. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2011;20(1):23-5.
183. Vico P, Fourez T, Nemeč E, Andry G, Deraemaecker R. Aggressive basal cell carcinoma of head and neck areas. *Eur J Surg Oncol* 1995;21(5):490-7.
184. Warbrick-Smith J, O'Neill JK, Wilson P. Giant anterior chest wall basal cell carcinoma: A reconstructive challenge and review of the literature. *BMJ Case Rep* 2013.
185. Weshler Z, Leviatan A, Peled I, Wexler M. Spinal metastases of basal cell carcinoma. *J Surg Oncol* 1984;25(1):28-33.
186. Zoccali G, Pajand R, Papa P, Orsini G, Lomartire N, Giuliani M. Giant basal cell carcinoma of the skin: Literature review and personal experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26(8):942-52.

Publikacja pełnotekstowa niedostępna:

187. Anthouli-Anagnostopoulou FA, Kanelos E, Hatzilou E, Stavrianeas N, Soulioti E, Sapidou B, et al. Biologic behavior of fibrosclerosing (morphea-like) basal cell carcinoma of the skin. Does exist a reliable therapeutic management? *Epitheorese Klin Farmakol Farmakokinet* 2000;18(3):181-90.
188. Anthouli-Anagnostopoulou FA. Prognostic factors in morpheaform basal cell carcinoma of the skin. A clinicopathological study of 104 cases and review of the literature. *Rev Clin Pharmacol Pharmacokinet Int Ed* 2001;15(3 SUPPL.):211-7.
189. Anthouli-Anagnostopoulou FA, Kanelos E, Hatzilou E, Anagnostopoulos S. Morpheaform basal cell carcinoma of the skin. A difficult to treat type of basal cell carcinoma histopathological study of 759 cases and review of the literature. *Rev Clin Pharmacol Pharmacokinet Int Ed* 2001;15(1):43-9.
190. Binstock JH, Stegman SJ, Tromovitch TA. Large, aggressive basal-cell carcinomas of the scalp. *J DERMATOL SURG ONCOL* 1981;7(7):565-9.
191. Cieplinski W. Combination chemotherapy for the treatment of metastatic basal cell carcinoma of the scrotum. A case report. *Clin Oncol* 1984;10(3):267-72.
192. Farhadi M, Kamrava SK, Behzadi AH, Rafiezadeh P, Asghari A, Rezvan F, et al. The efficacy of photodynamic therapy in treatment of recurrent squamous cell and basal cell carcinoma. *J Drugs Dermatol* 2010;9(2):122-6.
193. Hagerty RC, Worsham CF, Phillips L, Gould WL, Wall RT, Fitzgerald RN. Management and treatment of complicated cases of basal cell carcinoma. *J S C Med Assoc* 1993 Jun;89(6):279-83.
194. Mizushima J, Ohara K. Basal cell carcinoma of the vulva with lymph node and skin metastasis - Report of a case and review of 20 Japanese cases. *J Dermatol* 1995;22(1):36-42.
195. Mohammed F, Solish N, Murray CA. A challenging case of multiply recurrent nasal basal cell carcinoma. *J Cutaneous Med Surg* 2011;15(5):285-9.
196. Villar A, Farrus B, Giner P, Sedano E, Serradell J, de CM. Cisplatin alone or in combination with adriamycin in the treatment of patients with head and neck cancer relapsed after radiotherapy and/or surgery. *Rev Esp Oncol* 1981;28(3):395-412.
197. Zhong J, Sun X-Q, Liu J, Guo H, Zhang L. Curative effect for 25 cases with basal cell carcinoma following comprehensive treatment. *Chin J Cancer Prev Treat* 2008;15(8):626-7.

17. SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka badań zidentyfikowanych w rejestrach badań klinicznych.....	20
Tabela 2. Charakterystyka prac włączonych do przeglądu badań wtórnych.....	24
Tabela 3. Charakterystyka badań <i>ERIVANCE</i> , <i>STEVIE</i> , <i>US-EAP</i>	25
Tabela 4. Kryteria selekcji pacjentów do badań <i>ERIVANCE</i> , <i>STEVIE</i> , <i>US-EAP</i>	28
Tabela 5. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań <i>ERIVANCE</i> , <i>STEVIE</i> , <i>US-EAP</i>	29
Tabela 6. Ocena stopnia ciężkości choroby (badanie <i>ERIVANCE</i>).....	31
Tabela 7. Wyniki oceny stopnia ciężkości choroby - wyjściowy stopień ciężkości (potencjalnego oszpecenia w przypadku zastosowania standardowej terapii).....	31
Tabela 8. Charakterystyka interwencji w badaniach <i>ERIVANCE</i> , <i>STEVIE</i> , <i>US-EAP</i>	33
Tabela 9. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach <i>ERIVANCE</i> , <i>STEVIE</i> , <i>US-EAP</i>	35
Tabela 10. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) – badania <i>ERIVANCE</i> , <i>STEVIE</i> , <i>US-EAP</i>	36
Tabela 11. Analiza jednoczynnikowa wpływu poszczególnych cech na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) dla populacji laBCC oraz dmBCC – badanie <i>ERIVANCE</i>	37
Tabela 12. Wyniki - wyjściowy stopień ciężkości (potencjalnego oszpecenia)/korzyść kliniczna – badanie <i>ERIVANCE</i>	38
Tabela 13. Zależność - wyjściowy stopień ciężkości (oszeżenia) a korzyść kliniczna z leczenia wismodegibem – badanie <i>ERIVANCE</i> (liczba pacjentów)	39
[Redacted Section]	
Tabela 15. Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) – badania <i>ERIVANCE</i> , <i>STEVIE</i> , <i>US-EAP</i>	44
Tabela 16. Częściowa odpowiedź na leczenie ogółem (PR) – badania <i>ERIVANCE</i> , <i>STEVIE</i> , <i>US-EAP</i>	45
Tabela 17. Stabilizacja choroby (SD) – badania <i>ERIVANCE</i> , <i>STEVIE</i> , <i>US-EAP</i>	47
Tabela 18. Progresja choroby (PD) – badania <i>ERIVANCE</i> , <i>STEVIE</i> , <i>US-EAP</i>	48
Tabela 19. Czas wolny od progresji choroby (PFS) – badania <i>ERIVANCE</i> , <i>STEVIE</i>	49
Tabela 20. Przeżycie całkowite (OS) – badanie <i>ERIVANCE</i>	50
Tabela 21. Jakość życia [12] – badanie <i>ERIVANCE</i>	51
Tabela 22. Zgony ogółem – badania <i>ERIVANCE</i> , <i>STEVIE</i> , <i>US-EAP</i>	52
Tabela 23. Przerwanie leczenia ogółem – badania <i>ERIVANCE</i> , <i>STEVIE</i> , <i>US-EAP</i>	52
Tabela 24. Przerwanie leczenia z powodu AE - badania <i>ERIVANCE</i> , <i>STEVIE</i> , <i>US-EAP</i>	53
Tabela 25. Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAE)	54
Tabela 26. Ciężkie zdarzenia niepożądane - badania <i>ERIVANCE</i> , <i>STEVIE</i> , <i>US-EAP</i>	54
Tabela 27. Ciężkie zdarzenia niepożądane: w dowolnym oraz w V stopniu nasilenia (<i>ERIVANCE</i>)	55
Tabela 28. Skurcze mięśni - badania <i>ERIVANCE</i> , <i>STEVIE</i> , <i>US-EAP</i>	56
Tabela 29. Zaburzenia smaku - badania <i>ERIVANCE</i> , <i>STEVIE</i> , <i>US-EAP</i>	57
Tabela 30. Łysienie - badania <i>ERIVANCE</i> , <i>STEVIE</i> , <i>US-EAP</i>	58
Tabela 31. Biegunka - badania <i>ERIVANCE</i> , <i>STEVIE</i> , <i>US-EAP</i>	58
Tabela 32. Nudności - badania <i>ERIVANCE</i> , <i>STEVIE</i> , <i>US-EAP</i>	59
Tabela 33. Zmęczenie - badania <i>ERIVANCE</i> , <i>STEVIE</i> , <i>US-EAP</i>	59
Tabela 34. Utrata masy ciała - badania <i>ERIVANCE</i> , <i>STEVIE</i> , <i>US-EAP</i>	60
Tabela 35. Zmniejszenie łaknienia - badania <i>ERIVANCE</i> , <i>STEVIE</i>	61
Tabela 36. Kaszel - badanie <i>ERIVANCE</i>	61
Tabela 37. Zaparcia - badanie <i>ERIVANCE</i>	62
Tabela 38. Wymioty - badanie <i>ERIVANCE</i>	62
Tabela 39. Ból głowy - badanie <i>ERIVANCE</i>	62
Tabela 40. Zapalenie nosogardzieli - badanie <i>ERIVANCE</i>	63
Tabela 41. Rak kółczystokomórkowy - badanie <i>ERIVANCE</i>	63
Tabela 42. Ból stawów - badanie <i>ERIVANCE</i>	63
Tabela 43. Całkowita utrata smaku - badania <i>ERIVANCE</i> , <i>STEVIE</i>	64
Tabela 44. Świąd - badanie <i>ERIVANCE</i>	64
Tabela 45. Dyspepsja - badanie <i>ERIVANCE</i>	65
Tabela 46. Charakterystyka prac włączonych do analizy – prace <i>Eibenschutz 2008</i> , <i>Meoholt 1996</i>	66
Tabela 47. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych – prace <i>Eibenschutz 2008</i> , <i>Meoholt 1996</i>	68
Tabela 48. Charakterystyka interwencji w pracy <i>Moeholt 1996</i>	69
Tabela 49. Skuteczność kliniczna – na podstawie danych z pracy <i>Moeholt 1996</i>	70
Tabela 50. Charakterystyka badania <i>McCusker 2014</i>	73

Tabela 51. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania <i>McCusker 2014</i> , spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej (dmBCC, zindywidualizowane leczenie paliatywne)	75
Tabela 52. Charakterystyka zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w badaniu <i>McCusker 2014</i>	77
Tabela 53. Wyniki zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w populacji dmBCC (<i>McCusker 2014</i>).....	78
Tabela 54. Porównanie wiarygodności prac oceniających efektywność kliniczną wismodegibu oraz prac przedstawiających dane dotyczące efektywności komparatora – populacja laBCC.....	84
Tabela 55. Porównanie wiarygodności prac oceniających efektywność kliniczną wismodegibu oraz prac przedstawiających dane dotyczące efektywności komparatora – populacja dmBCC.....	84
Tabela 56. Charakterystyka badań włączonych do oceny efektywności praktycznej - <i>Demirci 2015, Gill 2013</i> ..	86
Tabela 57. Odpowiedź na leczenie wismodegibem w badaniach obserwacyjnych – <i>Demirci 2015, Gill 2013</i>	88
Tabela 58. Bezpieczeństwo leczenia wismodegibem w badaniach obserwacyjnych – <i>Demirci 2015, Gill 2013</i> ...	89
Tabela 59. Profil działań niepożądanych stosowania produktu leczniczego <i>Erivedge</i> [®] wg ChPL [1].....	92
Tabela 60. Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania oraz interakcje wismodegibu [1]	92
Tabela 61. Charakterystyka 65 pacjentów dla których raportowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych, które pojawiły się podczas leczenia wismodegibem.....	98
Tabela 62. Zdarzenia niepożądane związane z hepatotoksycznością raportowane w ramach badań klinicznych dla wismodegibu.....	98
Tabela 63. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach	101
Tabela 64. Charakterystyka badań włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa (szersza populacja pacjentów).....	103
Tabela 65. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań uwzględnionych w poszerzonej analizie bezpieczeństwa (szersza populacja pacjentów)	107
Tabela 66. Charakterystyka interwencji w badaniach włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa (szersza populacja pacjentów).....	110
Tabela 67. Przerwanie leczenia wśród pacjentów przyjmujących wismodegib w badaniach uwzględnionych w poszerzonej analizie bezpieczeństwa (szersza populacja pacjentów)	113
Tabela 68. Zdarzenia niepożądane ogółem, odnotowane w trakcie leczenia wismodegibem w badaniach uwzględnionych w poszerzonej analizie bezpieczeństwa (szersza populacja pacjentów)	114
Tabela 69. Czas do wystąpienia/ustąpienia obserwowanych zdarzeń niepożądanych – <i>Sofen 2015</i>	118
Tabela 70. Zdarzenia niepożądane I/II stopnia w badaniach włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa (szersza populacja pacjentów).....	119
Tabela 71. Zdarzenia niepożądane, III/IV stopnia w badaniach włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa (szersza populacja pacjentów)	123
Tabela 72. Zdarzenia niepożądane V stopnia, występujące w trakcie leczenia wismodegibem w badaniach włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa (szersza populacja pacjentów)	126
Tabela 73. Wyniki wyszukiwania dla wismodegibu w bazie Pubmed (Medline).....	141
Tabela 74. Wyniki wyszukiwania dla wismodegibu w bazie Cochrane Library	142
Tabela 75. Wyniki wyszukiwania dla wismodegibu w bazie Embase	142
Tabela 76. Wyniki wyszukiwania dla wismodegibu w bazie CRD	143
Tabela 77. Wyniki wyszukiwania dla wismodegibu – pozostałe źródła	144
Tabela 78. Wyniki wyszukiwania dla komparatora w bazie Pubmed (Medline).....	145
Tabela 79. Wyniki wyszukiwania dla komparatora w bazie Cochrane Library	146
Tabela 80. Wyniki wyszukiwania dla komparatora w bazie Embase	146
Tabela 81. Wyniki wyszukiwania dla komparatora w bazie CRD	147
Tabela 82. Wyniki badania <i>ERIVANCE</i> (ocena efektów leczenia przeprowadzona przez badaczy [INV])	151
Tabela 83. Wyniki badania <i>STEVIE</i> w zakresie bezpieczeństwa nieujęte w analizie głównej.....	153
Tabela 84. Kryteria oceny klinicznej odpowiedzi na leczenie w badaniu <i>ERIVANCE</i> dla populacji pacjentów z laBCC	155
Tabela 85. Kryteria odpowiedzi na leczenie w badaniu <i>ERIVANCE</i> dla populacji pacjentów z laBCC	155
Tabela 86. Kryteria odpowiedzi na leczenie (<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> , RECIST).....	156
Tabela 87. Kryteria odpowiedzi na leczenie (<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> , RECIST) [10]	157
Tabela 88. Charakterystyka i wyniki pracy <i>Eibenschutz 2008</i> – dane z poziomu pacjenta (brak charakterystyki dla jednego pacjenta z olbrzymim BCC, u którego nie wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie)	158
Tabela 89. Charakterystyka i wyniki pracy <i>Moeholt 1996</i> – dane z poziomu pacjenta	159
Tabela 90. Badanie <i>McCusker 2014</i> - dane z poziomu pacjenta dla 19 przypadków włączonych do analizy klinicznej (zindywidualizowane leczenie paliatywne, dmBCC)[78].....	161