



Instytut  
Arcana



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



**Wismodegib (Erivedge®)  
w leczeniu zaawansowanego raka  
podstawnokomórkowego  
- analiza problemu decyzyjnego**



## SPIS TREŚCI

<b>1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY .....</b>	<b>4</b>
<b>2. INDEKS SKRÓTÓW.....</b>	<b>5</b>
<b>3. CEL I METODYKA .....</b>	<b>6</b>
<b>4. POPULACJA .....</b>	<b>7</b>
4.1. Definicje .....	7
4.2. Epidemiologia .....	9
4.3. Etiologia i patogenezę.....	14
4.4. Obraz kliniczny i klasyfikacja zaawansowania BCC.....	15
4.5. Przebieg i rokowanie .....	19
4.6. Wpływ na jakość życia .....	20
4.7. Diagnostyka .....	22
4.8. Leczenie raka podstawnkomórkowego.....	22
<b>5. INTERWENCJA OCENIANA .....</b>	<b>27</b>
5.1. Status rejestracyjny .....	27
5.2. Wskazania do stosowania.....	28
5.3. Mechanizm działania.....	28
5.4. Dawkowanie .....	28
5.5. Przeciwwskazania, specjalne środki ostrożności .....	29
5.6. Przegląd rekomendacji klinicznych dla wismodegibu .....	29
5.7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych dla wismodegibu .....	31
5.8. Status finansowania ocenianej interwencji w innych krajach.....	32
<b>6. INTERWENCJE OPCJONALNE .....</b>	<b>33</b>
6.1. Leczenie aBCC według wytycznych praktyki klinicznej.....	33
6.2. Leczenie aBCC według zagranicznych agencji HTA i urzędów rejestracji leków .....	38
6.3. Leczenie aBCC wg polskich ekspertów klinicznych .....	42
6.4. Wybór i uzasadnienie wyboru komparatora .....	43
6.5. Charakterystyka i informacje o finansowaniu komparatora .....	45
6.5.1. Leczenie wspomagające ( <i>best supportive care</i> ).....	45
6.5.2. Leczenie miejscowe.....	48
6.5.3. Terapia fotodynamiczna.....	50
6.5.4. Chemioterapia oparta na pochodnych platyny.....	53
<b>7. WYNIKI ZDROWOTNE.....</b>	<b>57</b>
<b>8. TYP BADANIA .....</b>	<b>58</b>
<b>9. PODSUMOWANIE: SFORMUŁOWANIE PYTANIA KLINICZNEGO (PICOS) ....</b>	<b>59</b>
<b>10. ZAŁĄCZNIKI .....</b>	<b>61</b>
10.1. Opis wnioskowanego programu lekowego.....	61
10.2. Poziom finansowania refundowanych technologii opcjonalnych.....	64
<b>11. PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>66</b>
<b>12. SPIS TABEL .....</b>	<b>70</b>
<b>13. SPIS RYCIN .....</b>	<b>70</b>

## 1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY

**Autorzy - Instytut Arcana Sp. z o.o.**

Osoba	Funkcja	Zakres prac
[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. Plk S. Dąbka 8/510  
30-732 Kraków

## 2. INDEKS SKRÓTÓW

<b>5-FU</b>	5-fluorouracyl
<b>aBCC</b>	Zaawansowany rak podstawnkomórkowy (ang. <i>advanced basal cell carcinoma</i> ); tj. miejscowo zaawansowana lub przerzutowa postać raka podstawnkomórkowego
<b>ACN</b>	<i>Australian Cancer Network</i>
<b>AE</b>	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
<b>AJCC</b>	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
<b>ALA</b>	Kwas 5-aminolewulinowy (ang. <i>aminolevulinic acid</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	Analiza problemu decyzyjnego
<b>ATC</b>	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>AWMSG</b>	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
<b>BCC</b>	Rak podstawnkomórkowy (ang. <i>basal cell carcinoma; basalioma</i> )
<b>BSC</b>	Leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i> )
<b>CCA</b>	<i>Cancer Council Australia</i>
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>DECOG-DKG/DDG</b>	<i>Dermatologic Cooperative Oncology Group of the German Cancer Society / German Society of Dermatology</i>
<b>dmBCC</b>	Rak podstawnkomórkowy (ang. <i>basal cell carcinoma</i> ) z przerzutami odległymi (ang. <i>distant metastases</i> )
<b>pCODR</b>	<i>pan-Canadian Oncology Drug Review</i>
<b>EDF</b>	<i>European Dermatology Forum</i>
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>FDA</b>	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>G-BA</b>	<i>Gemeinsame Bundesausschuss</i>
<b>HAS</b>	<i>Haute Autorité de Santé</i>
<b>HTA</b>	<i>Health Technology Assessment</i>
<b>IQWiG</b>	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
<b>laBCC</b>	Miejscowo zaawansowany rak podstawnkomórkowy skóry (ang. <i>locally advanced basal cell carcinoma</i> )
<b>mBCC</b>	Przerzutowy rak podstawnkomórkowy skóry (ang. <i>metastatic basal cell carcinoma</i> )
<b>nBCC</b>	Guźkowy rak podstawnkomórkowy (ang. <i>nodular basal cell carcinoma</i> )
<b>NCCN</b>	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
<b>NCPE</b>	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>NMSC</b>	Nieczerniakowe raki skóry (ang. <i>non-melanoma skin cancer</i> )
<b>ORR</b>	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response</i> )
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
<b>PDT</b>	Terapia fotodynamiczna (ang. <i>photodynamic therapy</i> )
<b>PFS</b>	Czas wolny od progresji choroby (ang. <i>progression free survival</i> )
<b>PICO(S)</b>	Populacja (P - <i>population</i> ), interwencja (I - <i>intervention</i> ), komparator (C - <i>comparison</i> ), wyniki zdrowotne (O - <i>outcomes</i> ), schemat badania (S - <i>study</i> )
<b>PR</b>	Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i> )
<b>RCT</b>	Badanie z grupą kontrolną i randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>SAEs</b>	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i> )
<b>sBCC</b>	Powierzchnowy rak podstawnkomórkowy (ang. <i>superficial basal cell carcinoma</i> )
<b>SCC</b>	Rak kolczystokomórkowy (ang. <i>squamous cell carcinoma</i> )
<b>SMC</b>	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
<b>SMO</b>	Białko SMO (ang. <i>Smoothened transmembrane protein</i> )
<b>TGA</b>	<i>Therapeutic Goods Administration</i>
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

### 3. CEL I METODYKA

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analiz HTA, odpowiednio do problemu decyzyjnego, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Erivedge® (wismodegib) [1].

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi HTA [2], w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową, interwencję, interwencje opcjonalne (komparatory) i wyniki zdrowotne, które będą stanowić kryteria selekcji badań w analizie klinicznej – przeglądzie systematycznym.

Określając poszczególne elementy PICO(S) przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [3,4] tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono przegląd najważniejszych polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia zaawansowanej postaci raka podstawnokomórkowego (postać miejscowo zaawansowana oraz przerzutowa - z przerzutami odległymi, po wyczerpaniu możliwości leczenia z założeniem radykalnym, tj. chirurgii i radioterapii lub gdy takie leczenie jest przeciwwskazane), rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w wnioskowanej populacji.

## 4. POPULACJA

Wnioskowany program lekowy „WISMODEGIB w leczeniu chorych na zaawansowanego raka podstawnocomórkowego (ICD-10 C44)” (patrz: załącznik 10.1) z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnocomórkowym lub objawowym rakiem podstawnocomórkowym z przerzutami odległymi, w przypadku których standardowe opcje leczenia, czyli chirurgia i radioterapia, nie mają zastosowania – zostały już wyczerpane, bądź nie mogą być zastosowane ze względu na obecność przeciwwskazań.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Erivedge® (wismodegib) wskazany jest w leczeniu [1]:

- objawowego raka podstawnocomórkowego z przerzutami (mBCC);
- miejscowo zaawansowanego raka podstawnocomórkowego niespełniającego kryteriów leczenia chirurgicznego lub radioterapii<sup>1</sup> (laBCC).

Populacja określona w ramach programu lekowego jest zgodna z powyższymi wskazaniami (wskazanie zarejestrowane), przy czym w kryteriach kwalifikacji doprecyzowano charakterystykę chorych z mBCC, u których wymagana jest obecność przerzutów do narządów odległych (dmBCC), (przerzuty odległe muszą być histopatologicznie potwierdzone jako ogniska raka podstawnocomórkowego) oraz, podobnie jak w przypadku laBCC, brak możliwości poddania pacjenta leczeniu chirurgicznemu lub radioterapii.

### 4.1. Definicje

#### Rak podstawnocomórkowy

Rak podstawnocomórkowy (ang. *basal cell carcinoma* – BCC) jest wolno rosnącym nowotworem skóry o naciekaniu miejscowym, rzadko dającym przerzuty [5]. Rak podstawnocomórkowy wywodzi się z nierogowaciejących komórek warstwy podstawowej naskórka i występuje głównie wśród pacjentów starszych (powyżej 65 r.ż.) rasy białej [6]. Jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym skóry, jednak postać zaawansowana, której dedykowany jest wnioskowany program lekowy, występuje niezwykle rzadko [7]. Według *Mohan 2014* spotykanych w praktyce klinicznej chorych z zaawansowanym BCC można podzielić na dwie kategorie: (1) przypadki, których zaawansowanie wynika ze znacznego opóźnienia w zgłoszeniu się do specjalisty oraz (2) chorzy z rakami agresywnymi lub nawrotowymi [8]. W piśmiennictwie światowym opisano dotychczas kilkaset przypadków przerzutów tego nowotworu [7].

#### Rak podstawnocomórkowy z przerzutami

Definicję przerzutowego BCC (mBCC) zaproponowali w 1951 r. *Lettes i Kessler* [9], uznając, za konieczne do określenia danego raka jako przerzutowego spełnienie następujących warunków:

<sup>1</sup> tj. zmiany nieoperacyjne; liczne nawracające zmiany, w przypadku, których uzyskanie wyleczenia poprzez resekcję uważano za mało prawdopodobne lub w przypadku, których zabieg chirurgiczny skutkowałby znaczącymi deformacjami lub chorobowością; z udokumentowaną progresją po radioterapii lub w przypadku, gdy jest ona przeciwwskazana (np. zespół Gorlina-Goltza)

- Rak musi wywodzić się z komórek skóry (nie komórek śluzowych lub wydzielniczych);
- Należy wykluczyć możliwość bezpośredniej inwazji komórek nowotworu z ogniska pierwotnego do docelowego miejsca przerzutowania (potwierdzenie przerzutów niezależnych);
- Zarówno zmiana pierwotna jak i przerzutowa muszą zostać potwierdzone histopatologicznie jako BCC.

#### Miejscowo zaawansowany rak podstawnokomórkowy

Rak podstawnokomórkowy w stadium miejscowego zaawansowania (laBCC) obejmuje zróżnicowane, rzadkie przypadki BCC, w których nastąpiła progresja nowotworu do postaci, w której leczenie, w przeciwieństwie do powszechnie spotykanych w praktyce raków mniej zaawansowanych, staje się szczególnie złożone (niestandardowe), a rokowanie - poważne, przy czym obecnie brak jest jednej, powszechnie uznawanej definicji tych stanów. Ograniczenia możliwości zastosowania skutecznego leczenia, związane z progresją BCC do postaci miejscowo zaawansowanej, mogą wynikać ze zróżnicowanych czynników, takich jak umiejscowienie, podtyp histologiczny, czy specyficzne dla indywidualnych pacjentów przeciwwskazania do zastosowania standardowych metod terapii. W aktualnym opracowaniu poglądowym (z 2014 roku), autorzy przytaczają dostępne w literaturze definicje dla laBCC wskazując na narastającą potrzebę zdefiniowania tej postaci raka [10].

W jednej z najnowszych prac na ten temat opublikowano następującą propozycję definicji laBCC opracowaną przez panel ekspertów klinicznych z Wielkiej Brytanii: „Rak podstawnokomórkowy w stadium zaawansowania wg *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* II lub wyższym, w którym aktualnie dostępne metody leczenia są potencjalnie przeciwwskazane, ze względu na czynniki medyczne lub związane z pacjentem” [11].

Do czynników związanych z chorobą, potencjalnie związanych z rozpoznaniem laBCC zaliczono [11]:

- wielkość guza (duża - np. olbrzymi BCC),
- umiejscowienie guza (lokalizacja w obszarze „wysokiego ryzyka”, np. strefa twarzy H),
- liczbę zmian (liczne zmiany, np. w zespole Gorlina-Goltza),
- podtyp histologiczny raka (agresywny - np. naciekający, twardzinopodobny),
- prawdopodobieństwo powodzenia leczenia (niskie - np. kolejna wznova w tym samym umiejscowieniu).

Wśród czynników wynikających z indywidualnej charakterystyki pacjenta, o potencjalnym znaczeniu dla diagnozy raka w stadium miejscowego zaawansowania, wymieniono [11]:

- wiek (np. zabiegi operacyjne o znacznej inwazyjności nie są wskazane u osób starszych z istotną niesprawnością),
- stan ogólny, sprawność (np. ograniczona możliwość leczenia operacyjnego u starszych, osłabionych osób),



- przewidywany wpływ leczenia na jakość życia (negatywny - np. istotna deformacja/oszpecenie po resekcji guza w obrębie twarzy),
- gotowość/wola chorego poddania się leczeniu (np. obawy przed deformacją po leczeniu operacyjnym lub wynikające z negatywnych ubocznych skutków wcześniejszego leczenia),
- dziedziczna choroba skóry - genodermatoza (np. zespół Gorlina-Goltza),
- choroby/stany współistniejące (np. stany po przeszczepieniu narządu - związane są z wielokrotnie zwiększonym ryzykiem BCC i predysponują do zmian mnogich).

## 4.2. Epidemiologia

Grupa docelowa obejmuje chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego, stanowiących rzadkie przypadki w szerokiej populacji chorych na BCC. Poniżej przedstawiono zarówno ogólny opis epidemiologii BCC, jak i szczegółowy przegląd wskaźników epidemiologicznych zidentyfikowanych dla właściwej populacji docelowej, tj. chorych na zaawansowanego BCC. Ponadto, dla precyzyjnego oszacowania liczebności chorych spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego, z prośbą o oszacowanie odsetka chorych niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego i radioterapii oraz kwalifikujących się do leczenia wismodegibem zwrócono się do ekspertów klinicznych.

### Epidemiologia BCC ogółem

Obecnie stosowana klasyfikacja ICD-10 nie uwzględnia oddzielnej kategorii dla raka podstawnokomórkowego. Literatura naukowa i wszystkie rejestry nowotworowe łączą szereg oddzielnych jednostek chorobowych, z wyłączeniem czerniaka złośliwego skóry, w kategorię inne złośliwe nowotwory skóry, wspólnie sklasyfikowane pod kategorią ICD-10: C44 - *Inne nowotwory złośliwe skóry*. Kategoria ta obejmuje raka podstawnokomórkowego, raka płaskonabłonkowego i typy mieszane. Kategoria ta określana jest również mianem „nieczerniakowych nowotworów skóry” (ang. *non-melanoma skin cancer* - NMSC).

Rak podstawnokomórkowy oraz rak kolczystokomórkowy (płaskonabłonkowy; ang. *squamous cell carcinoma* - SCC) stanowią ponad 95% wszystkich przypadków raka skóry. Dane literaturowe wskazują, iż rak podstawnokomórkowy jest najczęściej diagnozowanym rakiem skóry, szacuje się, iż odsetek BCC wśród całej grupy raków skóry stanowi 70 - 80% [7, 12]. Polskie badanie epidemiologiczne wskazuje na nieznacznie wyższy odsetek BCC: 89,1% [13].

Nieczerniakowe nowotwory skóry są najczęściej występującym typem nowotworów skóry wśród rasy kaukaskiej. NMSC zajmują trzecie miejsce pod względem częstości występowania w Polsce. Dane pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów utrzymują, iż w 2012 roku w Polsce liczba nowych przypadków NMSC wynosiła łącznie 12 608 [14]. Odsetek potwierdzonych przypadków NMSC wynosi odpowiednio 89% dla kobiet oraz 90% dla mężczyzn [14]. Standaryzowany współczynnik zachorowalności w Polsce wynosi odpowiednio 18,8/100 000 dla mężczyzn i 15,1/100 000 dla kobiet. Liczba zgonów z powodu nieczerniakowych nowotworów skóry w 2012 roku wyniosła łącznie 312 przypadków. Standaryzowany współczynnik umieralności jest wyższy dla mężczyzn i wynosi 0,6/100 000, podczas gdy dla kobiet 0,2/100 000 [14]. Rejestry nowotworowe

nie prowadzą ewidencji łącznej liczby chorych na BCC, dlatego też trudno określić chorobowość tj. łączną liczbę pacjentów z nowotworami złośliwymi skóry w Polsce. [14]

**Tabela 1.**  
Zapadalność i umieralność na inne nowotwory złośliwe skóry (ICD-10: C44) w 2012 roku w Polsce, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [14]

Płeć	Liczba przypadków	Współczynnik standaryzowany
<b>Zapadalność</b>		
<b>Kobiety</b>	6 719	15,1/100 000
<b>Mężczyźni</b>	5 889	18,8/100 000
<b>Umieralność</b>		
<b>Kobiety</b>	128	0,2/100 000
<b>Mężczyźni</b>	184	0,6/100 000

Zgodnie z danymi literaturowymi dotyczącymi zapadalności na BCC, na świecie odnotowuje się stały wzrost przypadków BCC, zwłaszcza w grupie czterdziestolatków [7, 15].

#### Epidemiologia zaawansowanego raka podstawnokomórkowego

Nie odnaleziono badań epidemiologicznych opisujących zapadalność lub chorobowość na zaawansowanego BCC, z uwzględnieniem raka miejscowo zaawansowanego. Zidentyfikowano natomiast jedno aktualne, duże badanie epidemiologiczne oceniające zapadalność i rozpowszechnienie miejscowo zaawansowanych i przerzutowych nieczerniakowych raków skóry: *Dacosta Byfield 2013* [12]. Ponieważ, jak opisano wyżej, zdecydowaną większość (70-80%) przypadków NMSC stanowi BCC, można przyjąć, że wskaźniki oszacowane dla zaawansowanych NMSC pozwalają z akceptowalnym przybliżeniem określić częstość występowania zaawansowanego BCC.

Badanie *Dacosta Byfield 2013* przeprowadzono w Stanach Zjednoczonych, poprzez analizę danych zawartych w rejestrze osób ubezpieczonych *Optum Research Database* z okresu: od 1 stycznia 2009 do 31 grudnia 2010 roku. Analizą objęto łącznie dane 6 610 256 osób, wśród których zidentyfikowano 68 782 osoby z rozpoznaniem NMSC. Na podstawie kodów ICD-9-CM dokonano dalszej selekcji przypadków NMSC do trzech kohort: NMSC z przerzutami (N=43), miejscowo zaawansowany NMSC (N=628) oraz „inne”, w ramach, których wyodrębniono liczbę przypadków ogółem (*prevalent cases*) oraz liczbę nowych przypadków (*incident cases*) [12]. Oszacowane podstawie zgromadzonych danych wskaźniki rozpowszechnienia i chorobowości zaawansowanych NMSC, w populacji ogólnej oraz poszczególnych grupach wiekowych, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2.  
Zapadalność i rozpowszechnienie zaawansowanych NMSC w 2010 r. wg *Dacosta Byfield 2013* [12]

Kategoria	NMSC z przerzutami		Miejscowo zaawansowane NMSC		
	Zapadalność /100 000* (95% CI)	Rozpowszechnienie /100 000* (95% CI)	Zapadalność /100 000* (95% CI)	Rozpowszechnienie /100 000* (95% CI)	
Wiek [lat]	0-17	-	-	0,02 (0,00; 0,09)	0,02 (0,00; 0,09)
	18-24	-	-	0,02 (0,00; 0,12)	0,02 (0,00; 0,12)
	25-34	-	-	-	-
	35-44	-	-	0,18 (0,10; 0,12)	0,21 (0,12; 0,34)
	45-54	0,01 (0,00; 0,07)	0,01 (0,00; 0,07)	0,41 (0,28; 0,58)	0,61 (0,45; 0,80)
	55-64	0,08 (0,03; 0,17)	0,21 (0,12; 0,34)	0,80 (0,61; 1,03)	1,24 (1,00; 1,52)
	65-74	0,05 (0,01; 0,14)	0,13 (0,06; 0,26)	1,41 (1,13; 1,75)	2,30 (1,92; 2,68)
	75+	0,10 (0,04; 0,21)	0,29 (0,17; 0,46)	3,09 (2,65; 3,52)	5,27 (4,69; 5,84)
Liczba przypadków na 100 000 osób		0,238	0,645	5,926	9,665

\*Wskaźnik standaryzowany wiekiem na 100 tys. osób, wg struktury populacji USA w 2010 r.

Ze względu na wielkość badanej populacji (6,6 mln osób), aktualność (dane z 2010 roku) i wysoką precyzję (rozkład w grupach wiekowych) oszacowań oraz estymację w tej samej próbie wskaźników epidemiologicznych dla obu poszukiwanych stadiów raka, tj. miejscowo zaawansowanego i przerzutowego, badanie *Dacosta Byfield 2013* stanowi najlepsze dostępne źródło wskaźników epidemiologicznych dotyczących wnioskowanej populacji pacjentów.

Poza wyżej opisanym badaniem odnaleziono również przeglądy starszych prac w pracach wtórnych, opisujących zapadalność na raka podstawnokomórkowego z przerzutami: *Wadhera 2012* i *Maloney 2000* [16, 17]. Obie prace powołują się na badania przeprowadzone najpóźniej w latach 70-tych XX wieku i raportują ten sam zakres wartości. W tabeli poniżej przedstawiono przegląd wskaźników zapadalności na mBCC (występowanie nowych przypadków mBCC w populacji z BCC) na podstawie nowszej pracy *Wadhera 2012*.

Tabela 3.  
Zapadalność na mBCC – odsetek przypadków mBCC wśród BCC wg *Wadhera 2012* [16]

Pierwszy autor pracy źródłowej	Rok	Odsetek mBCC w populacji z BCC [%]	Uwagi dotyczące danych pierwotnych
<i>Weedon</i>	1975	0,002	1 przypadek mBCC na 50 tys. BCC; Australia
<i>Paver</i>	1973	0,0028	28 przypadków mBCC na 1 mln BCC; Australia
<i>Cotran</i>	1961	0,1	9 przypadków mBCC na 9050 BCC, w okresie 14 lat, Boston - USA
<i>von Domarus</i>	1984	0,1	5 przypadków mBCC na 3634 przypadki BCC w okresie 8 lat; Europa

Pierwszy autor pracy źródłowej	Rok	Odsetek mBCC w populacji z BCC [%]	Uwagi dotyczące danych pierwotnych
<b>Wronkowski</b>	1969	0,14	6 przypadków mBCC na 4188 BCC; w okresie 18 lat, Warszawa - Polska
<b>Cade</b>	1940	0,55	1 przypadek mBCC na 183 BCC, w okresie 13 lat, Anglia; praca opublikowana przed zdefiniowaniem mBCC w 1951 roku

Z przeglądu dokonanego przez autorów pracy *Wadhera 2012* wynika, że opublikowane oszacowania częstości występowania nowych przypadków mBCC kształtują się w szerokim zakresie, od 0,0028% do 0,55% ogółu przypadków BCC. Według autorów cytowanej pracy oszacowania te są mało wiarygodne – zarówno ze względu na znaczną rozbieżność pomiędzy wartościami podawanymi w poszczególnych publikacjach źródłowych, ograniczoną liczebność prób, jak i brak zgodności z doświadczeniem klinicznym, które wskazuje na mniejszą rzeczywistą częstość przypadków mBCC, niż wynikałoby z podanych odsetków. Na przeszacowanie częstości mBCC w literaturze wskazuje też, wg autorów cytowanego przeglądu, bardzo mała liczba opisów przypadków mBCC w światowej literaturze – zaledwie ok. 300 przypadków opisanych w ciągu 110 lat. Ponadto najstarsza praca (*Cades 1940*), wskazująca na najwyższą częstość mBCC, poprzedzała o ponad 10 lat pracę *Lattes 1951*, w której dokonano uznawanego do dzisiaj zdefiniowania kryteriów rozpoznania mBCC. Opisane problemy metodologiczne pokazują, wg autorów pracy *Wadhera 2012*, bardzo ograniczoną wiarygodność przedstawionych wskaźników i potrzebę przeprowadzenia nowego, wiarygodnego badania epidemiologicznego, które pozwoli bardziej precyzyjnie opisać epidemiologię mBCC [16].

Ze względu na gorszą metodologię i mniejszą aktualność, jak również brak oceny częstości laBCC w tej samej próbie w pracach *Wadhera 2012* i *Maloney 2000* za podstawę oszacowań liczebności populacji docelowej w analizie wpływu na budżet przyjęto badanie *Dacosta Byfield 2013*, uznane za najbardziej wiarygodne źródło danych. Jest to ponadto jedyne zidentyfikowane źródło oszacowań epidemiologicznych dla laBCC i rozpowszechnienia mBCC.

Poza wyżej opisanymi badaniami epidemiologicznymi zidentyfikowano doniesienie *Dreier 2014*, opisujące doświadczenie pojedynczego ośrodka trzeciego stopnia referencyjności (Szpital Uniwersytecki w Zurychu), w którym w 5-letnim okresie od stycznia 2007 roku do grudnia 2011 roku leczono 2938 chorych z rozpoznaniem BCC. We wspomnianej grupie chorych 58 przypadków sklasyfikowano jako „poważne” (*severe*), z czego tylko 12 stanowiły laBCC (w tym 1 przypadek laBCC z przerzutem do tkanek miękkich) [18]. Ze względu na badaną populację (wyłącznie chorzy kierowani do specjalistycznego ośrodka III st. referencyjności) opisane badanie nie pozwala na określenie częstości laBCC w szerszej populacji z rozpoznaniem BCC ani w populacji ogólnej. Niemniej doniesienie to potwierdza, że nawet w praktyce specjalistycznego ośrodka, do którego kierowani są chorzy z trudnymi w leczeniu przypadkami BCC, raki w zaawansowanym stadium (laBCC lub mBCC) są bardzo rzadko spotykane.

Inne wskaźniki wykorzystane w szacowaniu liczebności populacji docelowej programu

W szacowaniu liczebności chorych, którzy będą leczeni w ramach wnioskowanego programu leczenia wismodegibem, należy uwzględnić, że nie wszyscy chorzy z rozpoznaniem IaBCC i mBCC spełnią szczegółowe kryteria kwalifikacji. Część chorych z takim rozpoznaniem może być leczona chirurgicznie i/lub radioterapią, a ponadto nie wszyscy chorzy – ze względu na indywidualną charakterystykę – będą mogli przyjmować wismodegib. Ponadto subpopulacja z mBCC we wnioskowanym programie lekowym ograniczona jest do grupy chorych z przerzutami do narządów odległych (dmBCC). Na liczebność chorych leczonych w programie wpływ mają również takie czynniki jak dynamika przyrostu liczby chorych w początkowym okresie funkcjonowania nowego programu.

W tabeli poniżej przedstawiono przegląd wartości określających dodatkowe parametry wpływające na liczebność chorych we wnioskowanym programie, wraz ze źródłami wartości.

**Tabela 4.**  
**Przegląd wartości innych parametrów wpływających na liczebność populacji docelowej**

Parametr	Wartość	Źródło danych
<b>dmBCC</b>		
Odsetek pacjentów z przerzutami do narządów odległych w populacji chorych z mBCC, kwalifikowanych do leczenia wismodegibem	■	■
Odsetek pacjentów z mBCC potencjalnie kwalifikujących się do leczenia wismodegibem	■	■
	■	■
	■	■
<b>IaBCC</b>		
Odsetek pacjentów z IaBCC, w populacji chorych z BCC	■	■
	■	■
	■	■
Odsetek pacjentów z IaBCC niekwalifikujących się do chirurgii i radioterapii, w populacji chorych z BCC	■	■
	■	■
	■	■
Odsetek pacjentów z IaBCC potencjalnie kwalifikujących się do leczenia wismodegibem	■	■
	■	■
	■	■

Uzasadnienie wyboru poszczególnych wartości, dalsze obliczenia przeprowadzone na ich podstawie oraz końcowe oszacowania populacji docelowej przedstawiono w Analizie wpływu na budżet.

### 4.3. Etiologia i patogeneza

Rak podstawnocomórkowy rozwija się z nie w pełni zróżnicowanych keratynocytów naskórka. Istotną rolę w rozwoju tego raka odgrywiają czynniki środowiskowe, z których największą rolę pełni ekspozycja na promieniowanie UV. Ponadto karcynogenezie sprzyjają również podeszły wiek pacjenta, fototyp skóry (karnacja), płeć, immunosupresja jak również narażenie na niektóre substancje chemiczne. Poniżej przedstawiono zidentyfikowane czynniki ryzyka wystąpienia BCC [6].

Tabela 5.  
Czynniki ryzyka występowania BCC [6]

Czynnik	Opis
<b>Wiek</b>	Szczyt zachorowań obserwuje się w wieku od 60 do 80 lat, 95% przypadków BCC diagnozuje się w wieku powyżej 65 lat. Ostatnie dane epidemiologiczne wskazują, iż częstość występowania BCC rośnie również w grupie wiekowej czterdziestolatków.
<b>Płeć</b>	Wśród mężczyzn nieznacznie częściej niż kobiet obserwuje się wystąpienie BCC (stosunek: 1,2/1,0), co prawdopodobnie ma związek z częstszą ekspozycją męskiej części populacji na promieniowanie UV. Należy podkreślić, iż w okresie ostatnich 30 lat obserwują potrojenie liczby zachorowań na BCC u kobiet w wieku poniżej 40 lat.
<b>Rasa</b>	Jasny typ karnacji sprzyja występowaniu raka podstawnocomórkowego. Wieloletnie badania wskazują, iż osoby o fenotypie nordyckim (niebieskie oczy, piegi, jasne/rude włosy) są szczególnie narażone na wystąpienie BCC w przyszłości.
<b>Wcześniejsze wystąpienie BCC</b>	Prawdopodobieństwo, iż u osoby, u której wcześniej stwierdzono BCC nowotwór ten wystąpi po raz kolejny wzrasta 10 krotnie. U połowy pacjentów ze zdiagnozowanym BCC przyjmuje się, iż kolejne zmiany skórne pojawiają się w okresie następnych 5 lat. Oszacowano, iż ryzyko wystąpienia BCC, wśród tych pacjentów jest blisko 140 razy wyższe niż to oszacowane dla populacji ogólnej.
<b>Leczenie immunosupresyjne</b>	Wśród pacjentów po przeszczepach BCC jest najczęściej występującym nowotworem (ok 35% przypadków). Obliczono, iż ryzyko wystąpienia BCC w tej grupie jest od 65 do 250 razy wyższe niż to dla populacji ogólnej. Wyższa częstość występowania BCC w tej grupie pacjentów związana jest z długookresowym leczeniem immunosupresyjnym, który redukuje liczbę komórek T CD4+. Farmakologiczna immunosupresja w połączeniu z promieniowaniem UVB, które dodatkowo zmniejsza liczbę komórek Langerhansa prowadzi do zwiększonej immunosupresji w skórze a tym samym zwiększa ryzyko nowotworu.
<b>Białaczka</b>	Pacjenci z białaczką ze względu na znaczące upośledzenie systemu immunologicznego są dużo bardziej narażeni na wystąpienie BCC, ryzyko to jest wyższe wśród pacjentów z przewlekłą postacią choroby. Szacuje się, iż ryzyko wystąpienia BCC w populacji chorych z CLL jest 8-13 razy większe od ryzyka dla populacji ogólnej.
<b>Inne</b>	Dieta bogata w tłuszcze, dieta uboga w witaminy oraz antyoksydanty, stany przedrakowe, przewlekłe stany zapalne przebiegające z bliznowaceniem (zespół linijnego znamienia łojotokowego, popromienne zapalenie skóry, rogowacenie słoneczne, skóra pergaminowa) zaliczane są do innych czynników ryzyka BCC.

#### 4.4. Obraz kliniczny i klasyfikacja zaawansowania BCC

##### Obraz kliniczny

W zależności od cech morfologicznych, ocenianych makroskopowo, rak podstawnkomórkowy może przybrać różną postać. Najbardziej powszechną postacią kliniczną stanowi odmiana guzkowa, występująca jako niezapalny guzek z perlową otoczką (postać przebarwiona określana jest jako barwnikowa). Postać płaska, rozrasta się obwodowo, bliznowaciejąc w środku. Porcelanowa, nieulegająca rozpadowi zmiana to zazwyczaj postać twardzinopodobna. Postać powierzchniowa charakteryzuje się licznymi, dobrze odgraniczonymi zmianami, podczas gdy postać pierwotnie wrzodziejąca cechuje się nacieczoną, twardą podstawą i drażniącym niszczącym wzrostem [24]. Rzadko rak podstawnkomórkowy występuje w postaci *ulcus terebrans*, w której nowotwór, najczęściej umiejscowiony w środkowym obszarze twarzy lub skalpu, nacieka i niszczy tkankę podskórną, powięź, tkankę chrzęstną i mięśniową oraz kości czaszki, opony mózgowo-rdzeniowe i mózg [25].

Histologicznie można wyróżnić szereg typów raka podstawnkomórkowego o zróżnicowanej częstości występowania [7]. Szczegółowe informacje przedstawiono poniżej.

**Tabela 6.**  
**Typy histologiczne raka podstawnkomórkowego ich częstość występowania w Polsce [15]**

Typ	Opis	Częstość występowania
<b>Postać niezróżnicowana</b> ( <i>solidum</i> )	Tworzy skupiska komórek nabłonkowych, bez tendencji do różnicowania się w kierunku struktur przydatków, w których komórki leżące zewnętrznie mają układ palisadowaty, podczas gdy komórki leżące w części środkowej bardziej bezładny.	29,4%
<b>Postać gruczołkowata</b> ( <i>adenoides</i> )	Tworzy skupiska komórek przypominające swoim kształtem cewki gruczołowe.	10,7%
<b>Postać torbielowata</b> ( <i>cysticum</i> )	Tworzy torbiele w wyniku zwyrodnienia w podścielisku; otoczone masami nabłonkowymi.	1,6%
<b>Postać rogowaciejąca</b> ( <i>eratoticum</i> )	Tworzy torbiele wypełnione masami rogowymi, co przemawia za zróżnicowaniem w kierunku struktur włosowych.	1,3%
<b>Postać barwnikowa</b> ( <i>pigmentosum</i> )	Tworzy skupiska komórek wypełnionych barwnikiem skóry.	5,3%
<b>Postać powierzchniowa</b> ( <i>superficiale multentricum</i> )	Tworzy powierzchniowy układ, stale związany z naskórkiem, charakteryzuje go wzrost wielogniskowy.	27,3%
<b>Postać bliznowaciejąca</b> ( <i>catarricans</i> )	Charakteryzuje się zwłóknieniem podścieliska z samoistnym bliznowaceniem.	19,8%
<b>Styloides</b> ( <i>styloides</i> )	Tworzy ogniska komórek rozrastające się w głąb skóry, rozdzielające się na coraz drobniejsze pasma.	2,7%

Wśród licznych typów histologicznych BCC niewielką część (ok. 7% wg badania przeprowadzonego w polskim ośrodku) stanowią podtypy określane jako „agresywne”:

*BCC metatypicum* (metatypowy, *basosquamous*), *infiltrans* (naciekowy), *stýloides*, *morphea-like* i *cicatrisans* [13]. Inni autorzy wśród agresywnych podtypów histologicznych BCC wymieniają również typ określany jako *micronodular* [26].

Zdecydowana większość przypadków BCC umiejscowiona jest w obrębie głowy. W Polsce w latach 1997-2002 na terenie Kliniki Dermatologii w Poznaniu na próbie liczącej łącznie 374 chorych z BCC, oszacowano, iż 59% przypadków BCC zlokalizowana była w obrębie głowy, w innych pracach lokalizacja ta stanowiła nawet 80%, z czego większość znajdowała się na nosie, policzku oraz skroni, czole i okolicy oka. Kolejnym miejscem występowania BCC jest tułów, szacuje się iż rak podstawnokomórkowy umiejscawia się w obrębie tułowia u około 25% chorych. Kolejno pojawia się on w obrębie szyi, kończyn oraz na skórze owłosionej. Poniżej przedstawiono najczęstsze miejsca występowania BCC.

**Tabela 7.**  
**Umiejscowienie raka podstawnokomórkowego – dane Polskie [15]**

Typ	Ogółem	Kobiety	Mężczyźni
<b>Skóra głowy nieowłosionej:</b>	58,29%		
• Nos	20,6%	65,1%	51,4%
• Policzek	11,8%		
• Skroń	8,25%		
• Czoło	7,7%		
<b>Tułów</b>	94 (24,2%)	39 (20,6%)	55 (29,7%)
<b>Szyja</b>	19 (5,4%)	7 (3,7%)	12 (6,5%)
<b>Kończyna górna</b>	18 (4,6%)	8 (4,2%)	10 (5,4%)
<b>Kończyna dolna</b>	15 (3,8%)	8 (4,2%)	7 (3,8%)
<b>Skóra głowy owłosionej</b>	10 (2,6%)	4 (2,1%)	6 (3,24%)



W zaawansowanym stadium BCC może charakteryzować się znaczną wielkością (raki duże lub obrzymie, o średnicy >5 cm), czemu mogą towarzyszyć rozległe nacieki miejscowe i zniekształcenia. Przypadki takie są szczególnie trudne w leczeniu, jeżeli wystąpią w obrębie twarzy, zwłaszcza obszarze wysokiego ryzyka, obejmującej okolice powieki, nosa, ucha, policzka, warg, żuchwy, skroni oraz okolicy oczodołu, przedusznej i zausznej. Zaawansowany rak w okolicy oczodołu może naciekać oczodół i powodować utratę wzroku. Guzy występujące w obrębie przyśrodkowego kąta oka często głęboko naciekają sąsiadujące tkanki, rozprzestrzeniając się wzdłuż nerwów. Również guzy występujące w okolicy nosa i uszu, jeżeli nie zostaną wyleczone we wcześniejszym stadium, mogą stać się wysoce inwazyjne [11, 26].

Głęboka infiltracja tkanek, jaka ma miejsce np. w postaci *ulcus terebrans*, powoduje rozległe deformacje i okaleczenia, którym towarzyszą krwawienia z guza oraz wtórne infekcje. Konsekwencją infiltracji oczodołu jest utrata wzroku a nacieczenia mózgu – śmierć pacjenta [25].

Często występujące w zaawansowanych stadiach nowotworów zlokalizowanych w obrębie głowy i szyi owrzodzenie nowotworowe może być związane z występowaniem [28]:

- wycieku treści ropno-martwiczej i odoru – wskutek obecności tkanek martwiczych rozpadającej się zmiany nowotworowej, zakażonych szczepami beztlenowych i tlenowych drobnoustrojów; ilość wycieku i stopień odoru zależy od rodzaju bakterii i ilości martwicy; nadmierne namnażanie bakterii może prowadzić do klinicznego zakażenia rany i objawów, takich jak: zwiększone ucieplenie, zaczerwienienie, obrzęk, ból, obfity wyciek treści ropnej, odor; mogą również wystąpić objawy ogólnoustrojowe takie jak gorączka i ogólne

osłabienie;

- krwawień i krwotoków - w wyniku aktywnego wzrostu komórek nowotworowych może nastąpić gwałtowne namnażanie się patologicznych, delikatnych naczyń krwionośnych często odsłoniętych przez oddzielającą się martwicę; krwawienia o małym nasileniu, ale występujące często i trwające tygodnie lub miesiące mogą być przyczyną wystąpienia niedokrwistości;
- bólu - mechaniczne i zapalne uszkodzenie tkanek (obrzęk) i struktur obwodowego układu nerwowego wywołuje ból o zróżnicowanym charakterze i natężeniu; owrzodzenia nowotworowe powodują dolegliwości bólowe o zróżnicowanym charakterze - ból miejscowy tępy, rozpierający, niekiedy o cechach bólu neuropatycznego, uczucie swędzenia, pieczenia;
- niepełnosprawności - miejscowe i ogólnoustrojowe zmiany w znacznym stopniu ograniczają sprawność fizyczną chorego; obrzęk, ból, niekiedy ogromne rozmiary i ciężar guza, także lęk powodują, że chory nawet w dobrej kondycji fizycznej, staje się osobą uzależnioną od opieki innych; do istotnych czynników ryzyka wystąpienia i/lub nasilenia niepełnosprawności należą też niedokrwistość i stany septyczne.

Przerzuty występują bardzo rzadko i powstają w wyniku rozwinięcia się macierzy zewnątrzkomórkowej i inwazji nabłonkowej błony podstawnej, zwykle u pacjentów z długoletnim przebiegiem nowotworu [7, 6]. Większe ryzyko rozsiewu związane jest m.in. z postacią twarżinopodobną oraz wznową lub niedoszczętną resekcją zmiany pierwotnej [29]. Umieszczenie przerzutów to głównie węzły chłonne, płuco, kości oraz śledziona i mózg [6].

#### Klasyfikacja stopnia zaawansowania

Stopień zaawansowania raka podstawnokomórkowego określa się w oparciu o międzynarodową klasyfikację proponowaną przez AJCC (2010), dzieląc stadium zaawansowania na pięć głównych kategorii od 0 do IV. Szczegółowe cechy zmiany nowotworowej dla każdego ze stopnia zaawansowania przedstawiono w tabeli poniżej [30].

**Tabela 8.**  
**Klasyfikacja stopnia zaawansowania raka podstawnokomórkowego wg AJCC (2010) [30]**

Stopień zaawansowania	Cecha T	Cecha N	Cecha M
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>I</b>	T1	N0	M0

<b>II</b>	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
<b>III</b>	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
	T3	N1	M0
<b>IV</b>	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	dowolne T	N3	M0
	T4	dowolne N	M0
	dowolne T	dowolne N	M1

#### Charakterystyka poszczególnych cech

<b>Tx</b>	Nie można ocenić guza pierwotnego	<b>Nx</b>	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
<b>T0</b>	Nie stwierdza się guza pierwotnego	<b>N0</b>	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
<b>Tis</b>	Rak przedinwazyjny (in situ) (tzw. rak śródskórkowy, choroba Bowena)	<b>N1</b>	Stwierdza się przerzut w 1 regionalnym węźle chłonnym o największym wymiarze $\leq 3$ cm, położonym po stronie zmiany pierwotnej
<b>T1</b>	Rak o średnicy $\leq 2$ cm w największym wymiarze charakteryzujący się co najwyżej jednym czynnikiem ryzyka <sup>1</sup>	<b>N2A</b>	Stwierdza się przerzut w 1 regionalnym węźle chłonnym o największym wymiarze $> 3$ cm i $\leq 6$ cm, położonym po stronie zmiany pierwotnej
<b>T2</b>	Rak o średnicy $> 2$ cm lub rak o dowolnym wymiarze przy stwierdzeniu obecności co najmniej dwóch czynników ryzyka <sup>1</sup>	<b>N2B</b>	Stwierdza się przerzuty w kilku węzłach chłonnych, z których żaden nie przekracza 6 cm w największym wymiarze, a wszystkie położone są po stronie zmiany pierwotnej.
<b>T3</b>	Rak naciekający kość szczękową, żuchwę, oczodół lub kość skroniową	<b>N2C</b>	Stwierdza się przerzuty w węzłach chłonnych położonych obustronnie lub po stronie przeciwnej w stosunku do lokalizacji zmiany pierwotnej, ale największy wymiar żadnego z węzłów nie przekracza 6 cm
<b>T4</b>	Rak naciekający inne elementy szkieletu lub podstawę czaszki	<b>N3</b>	Stwierdza się co najmniej jeden przerzut w węźle chłonnym, którego największy wymiar przekracza 6 cm
<b>M0</b>	Nie stwierdza się obecności przerzutów odległych	<b>M1</b>	Stwierdza się obecność przerzutów odległych

<sup>1</sup> Czynniki ryzyka: stopień zróżnicowania histologicznego (*grading*) G3 (nisko zróżnicowany) lub G4 (niezróżnicowany), umiejscowienie zmiany pierwotnej w obrębie małżowiny usznej lub owłosionej skóry wargi, naciek o głębokości  $> 2$  mm, głębokość nacieku  $\geq$  IV stopnia według klasyfikacji Clarka, naciekanie przestrzeni okołonervowych

Definicje przerzutowego i miejscowo zaawansowanego BCC podano w rozdziale 4.1.

#### 4.5. Przebieg i rokowanie

Przebieg kliniczny raka podstawnokomórkowego jest mało charakterystyczny. W wielu przypadkach nie można przewidzieć jego rozwoju. Rak może nie zmieniać się przez lata, jak

również powoli lub bardzo szybko rosnąć, obszar infiltracji może się powiększać lub zmniejszać, może również wrzodzić. Proces rozrostu cechuje się naciekaniem sąsiednich tkanek o charakterze trójwymiarowym z towarzyszącym niszczeniem sąsiednich struktur. Rosnąc, tworzy wyrostki palcowe niewidoczne gołym okiem, pochodzące z centralnej części guza. W najbardziej niebezpiecznych przypadkach naciekające komórki guza rozpoczynają inwazję do opony twardej, kości, nerwów i naczyń. Na ogół BCC charakteryzuje się powolnym wzrostem i niskim stopniem złośliwości miejscowej, jednak przy kilkuletnim przebiegu choroby może dojść do znacznego zaawansowania miejscowego i zajęcia ważnych narządów – zwłaszcza twarzy [7]. Ogółem śmiertelność z powodu BCC jest bardzo niska i obejmuje przede wszystkim osoby w podeszłym wieku powyżej 85 lat [6]. Rokowanie w BCC uzależnione jest od umiejscowienia, grubości, wielkości oraz stopnia zróżnicowania nowotworu. W przypadku raka podstawnokomórkowego wyleczenie jest możliwe w 95% przypadkach, a większość miejscowych nawrotów choroby można usunąć bez większych problemów [7].

**Populacja docelowa wnioskowanego programu obejmuje nielicznych pacjentów z rakiem miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, u których zastosowanie skutecznego, standardowego leczenia (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) nie jest możliwe, co związane jest z istotnym pogorszeniem rokowania.**

Ze względu na rzadkość występowania oraz heterogeniczność, przebieg i rokowanie zaawansowanego BCC były przedmiotem nielicznych badań.

Pomiędzy pojawieniem się zmiany pierwotnej a wystąpieniem przerzutu BCC upływa około 10 lat ale wystąpienie przerzutu związane jest z agresywnym przebiegiem i istotnym pogorszeniem rokowania, zwłaszcza w przypadkach przerzutów do narządów odległych [29,31]. Ocenia się, że chorzy z przerzutami ograniczonymi do węzłów chłonnych przeżywają przeciętnie 3,6 roku od rozpoznania raka przerzutowego, natomiast rozsiew BCC do takich narządów, jak kości, wątroba i płuco związane jest ze skróceniem przeżycia do 8-14 miesięcy. Analiza opublikowana w 2014 roku potwierdziła znaczną różnicę pomiędzy przeżywalnością chorych z przerzutami regionalnymi i odległymi, przy medianach przeżycia wynoszących odpowiednio 87 i 24 miesiące [31].

Przeżywalność chorych z rozpoznaniem laBCC nie była dotychczas przedmiotem systematycznych badań. Dostępne oszacowania, dokonane metodą procedury delfickiej<sup>2</sup> wskazują, że chorzy z rozpoznaniem laBCC przeżywają przeciętnie (mediana) 48 miesięcy [32,33].

#### 4.6. Wpływ na jakość życia

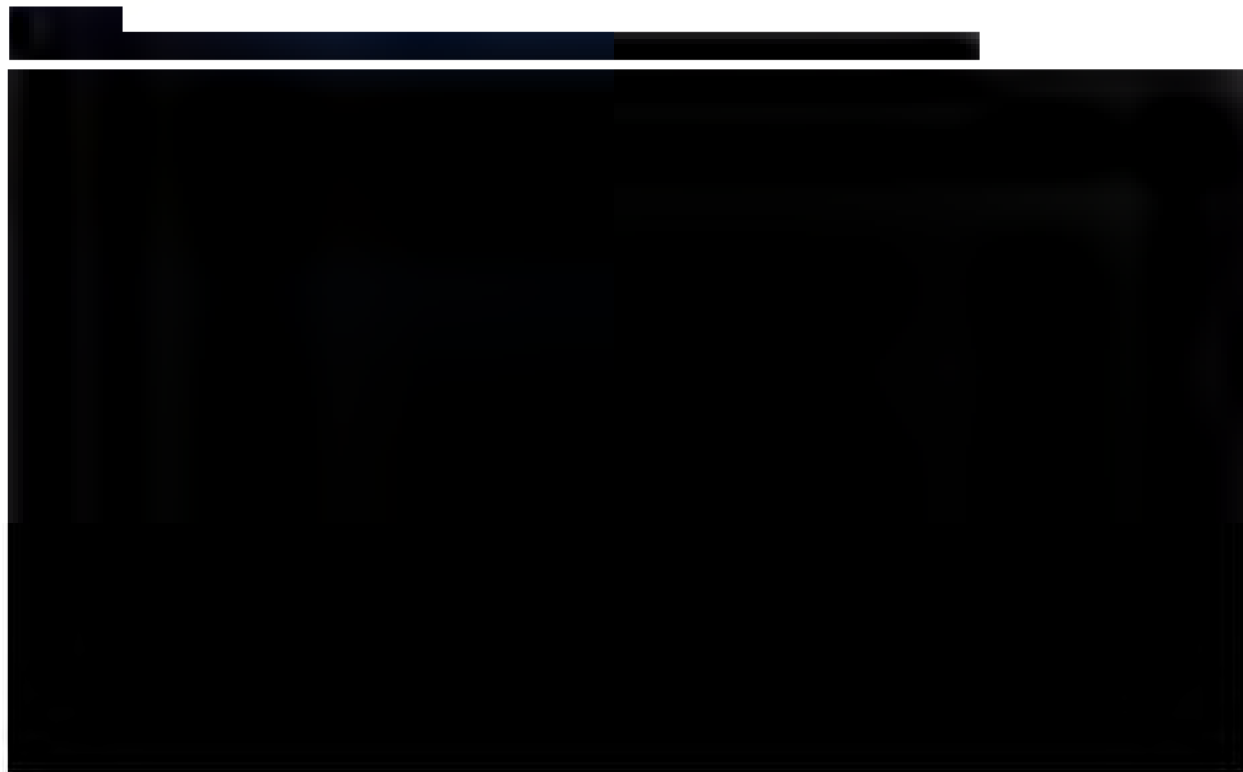
Przegląd literaturowy przeprowadzony przez Shingler i wsp. (2013) wykazał brak badań oceniających jakość życia chorych z rozpoznaniem BCC w zaawansowanym stadium, co związane jest prawdopodobnie z bardzo niewielką liczebnością i niejednorodnością analizowanej grupy pacjentów [34], niemniej sama specyfika obrazu klinicznego choroby w zaawansowanym stadium (szpecące zmiany, okaleczenia występujące najczęściej w obrębie głowy i szyi [REDACTED])

<sup>2</sup> Badanie polegające na przeprowadzaniu sformalizowanych, powtarzanych ankiet w panelu ekspertów klinicznych

██████████ oraz opisywane doświadczenia kliniczne wskazują na ryzyko poważnego obniżenia jakości życia [8].

Doświadczenie kliniczne, opisane m.in. przez Mohan (2014), wskazuje, że chorzy z rozpoznaniem zaawansowanego BCC narażeni są na istotne, fizyczne i psychiczne, obciążenia związane z chorobą. Cierpienie opisywanej grupy pacjentów związane jest z obecnością blizn, zniekształceń ciała i przewlekłego bólu. Dolegliwości fizyczne, występujące w aBCC, obejmują ból, utratę krwi skutkującą niedokrwistością i zmęczeniem, zakażenia otwartych ran, ograniczenia funkcjonowania związane z umiejscowieniem guza, jak również niepożądane działania/powikłania podejmowanych terapii. Wśród psychicznych obciążeń i następstw aBCC należy natomiast wymienić depresję, lęk, izolację społeczną oraz pogorszenie sytuacji materialnej, w związku z utratą źródła zarobków i kosztami leczenia [8].

Jednym z problemów mogących poważnie obniżyć jakość życia, często występujących w przebiegu zaawansowanej choroby nowotworowej w rakach zlokalizowanych w obrębie głowy i szyi jest owrzodzenie nowotworowe. Przewlekłe rany nowotworowe mogą występować w postaci guzów, zmian opancerzających i przetok zewnętrznych i wewnętrznych. Z obecnością owrzodzeń nowotworowych związane są takie dolegliwości somatyczne, jak: wyciek treści ropno-martwiczej i odór, krwawienia i krwotoki, ból oraz niepełnosprawność; dla jakości życia istotne są również problemy psychosocjalne – zmiana wizerunku obniżająca poczucie własnej wartości oraz wstyd, poczucie winy i uciążliwości dla otoczenia związane z postępującą niepełnosprawnością i trudności ekonomiczne, wynikające z kosztów zakupu środków opatrunkowych i preparatów antyseptycznych [28].



Zgodnie z publikacją Mathias (2013), opisującą dane uzyskane z ankiet przeprowadzonych wśród pacjentów w ramach prac nad tworzeniem kwestionariusza do oceny jakości życia chorych z aBCC i zespołem nabłoniaków znamionowych, chorzy z rozpoznaniem aBCC jako najbardziej dotkliwe aspekty własnej choroby wskazują: wygląd, spadek masy ciała i utratę poczucia kontroli, a także poczucie skazania na niepowodzenie i żalu ze względu na zbyt późne podjęcie leczenia, zmartwienie przyszłymi problemami ze zdrowiem oraz ograniczenia dotyczące aktywności i spożywania posiłków. W kwestionariuszu dotyczącym przeżywanych emocji pacjenci z aBCC często wskazywali na doświadczanie lęku (43%), depresji i/lub stosowanie leków przeciwdepresyjnych (36%) oraz obaw związanych z przyszłym leczeniem (29%), smutku (21%) i złości (21%) [35].

#### 4.7. Diagnostyka

Rozpoznanie raka podstawnokomórkowego skóry przeprowadza się zwykle już w ramach badania podmiotowego i przedmiotowego pacjenta. Przeprowadzony wywiad z pacjentem połączony z makroskopową oceną zmiany w większości przypadków pozwalają na postawienie trafnej diagnozy. Jednakże istotne jest również wykonanie badania z udziałem dermatoskopu, które jest bardzo pomocne i może rozstrzygnąć o prawidłowym rozpoznaniu choroby. W przypadku istnienia wątpliwości, co do trafności postawionej diagnozy, lub też w sytuacji, gdy ustalenie typu histologicznego może wpływać na wybór sposobu leczenia i rokowanie należy wykonać ocenę histopatologiczną pobranego materiału [7]. Kwalifikacja do wnioskowanego programu lekowego będzie wymagała potwierdzenia diagnozy badaniem histologicznym.

Wśród pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym, o wieloletnim przebiegu choroby gdzie istnieje prawdopodobieństwo, iż doszło do naciekania tkanek położonych głębiej, konieczne jest poszerzenie diagnostyki o badania obrazowe. W przypadku podejrzenia, że zajęte zostały organy i narządy wymagane jest przeprowadzenie diagnostyki RTG, tomografii komputerowej, w wielu przypadkach w celu rozstrzygnięcia zaleca się wykonanie rezonansu magnetycznego [7].

#### 4.8. Leczenie raka podstawnokomórkowego

Zasadniczo leczenie BCC można podzielić na chirurgiczne i niechirurgiczne (zachowawcze), przy czym w leczeniu chirurgicznym należy rozróżnić techniki polegające na wycięciu zmiany lub na jej zniszczeniu. Przy wyborze strategii leczenia brane są pod uwagę cechy nowotworu, które mają wpływ na rokowanie i ewentualną jego wznowę. Jednym z najważniejszych kryteriów kwalifikacyjnych do sposobu leczenia jest rozmiar guza, jak również stopień zaawansowania i lokalizacja (Tabela 9).

**Tabela 9.**  
Czynniki rokownicze, które należy uwzględnić przy wyborze sposobu leczenia BCC [7]

Czynnik	Grupa niskiego ryzyka	Grupa wysokiego ryzyka
Umiejscowienie i wielkość guza	Obszar L < 20 mm Obszar M < 10 mm Obszar H < 6 mm	Obszar L ≥ 20 mm Obszar M ≥ 10 mm Obszar H ≥ 6 mm

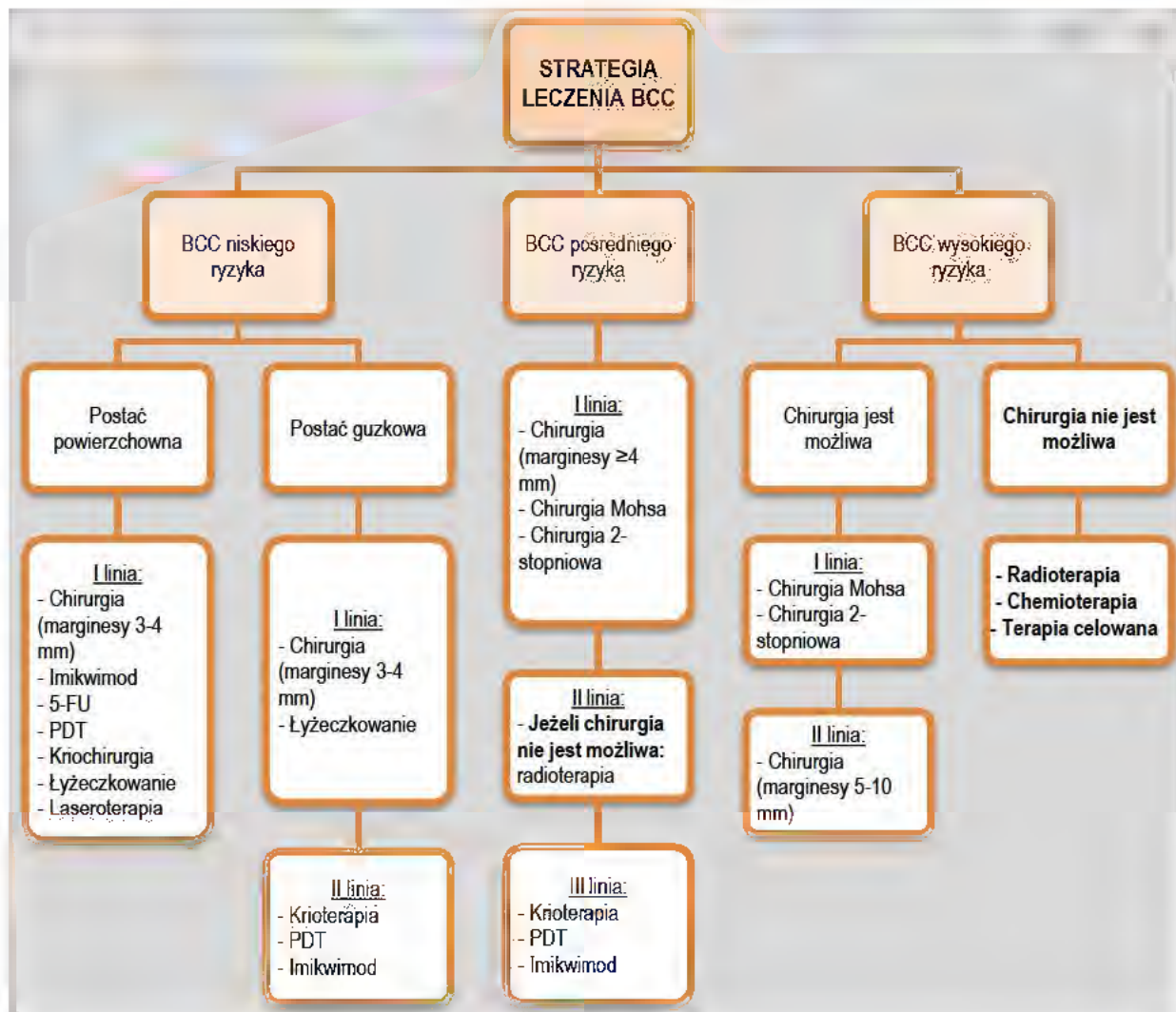
Czynnik	Grupa niskiego ryzyka	Grupa wysokiego ryzyka
<b>Granice pierwotnej zmiany</b>	Rak dobrze ograniczony od niezmienionej skóry	Rak niedobrze ograniczony od niezmienionej skóry
<b>Zmiana pierwotna vs nawrotowa</b>	Pierwotna	Nawrotowa
<b>Zastosowanie w leczeniu pierwotnej zmiany radioterapia</b>	-	+
<b>Immunosupresja</b>	Niestosowana	Stosowana
<b>Typ patologiczny</b>	Powierzchnowy, guzkowy	Bliznowaty, twarżynopodobny, postać naciekowa ( <i>infiltrative</i> )
<b>Stwierdzone neurotropizm, naciekanie naczyń</b>	-	+

L: tułów i kończyny; M: czoło policzki oraz owłosiona część skóry, kark; H: głowa i szyja

Na rycinie poniżej przedstawiono algorytm postępowania w BCC według międzynarodowych wytycznych europejskich (*European Dermatology Forum 2014*) [36]. W pierwszym rzędzie zawsze rozpatrywana jest możliwość leczenia chirurgicznego; w dalszej kolejności – radioterapia; inne metody rozpatrywane są jako opcje I linii w powierzchniowej postaci BCC niskiego ryzyka (leczenie miejscowe imikwimodem lub 5-FU, PDT) bądź jako leczenie kolejnych linii postaci guzkowej niskiego ryzyka i BCC pośredniego ryzyka oraz w BCC wysokiego ryzyka (chemioterapia, terapia celowana) gdy nie można zastosować ani chirurgii ani radioterapii.

Ramka 3.

Algorytm leczenia BCC, na podstawie wytycznych *European Dermatology Forum* z 2014 r.



Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne jest zalecane w przypadku guzów zaawansowanych umieszczonych na twarzy jak również guzów głęboko infiltrujących tkanki. Prawidłowe wycięcie guza daje liczbę nawrotów nieprzekraczającą 2% w okresie pięciu lat. Wycięcia zawsze dokonuje się z uwzględnieniem marginesu zdrowej tkanki. W przypadku średnicy guzów nieprzekraczającej 2 cm zastosowanie zakresu marginesu wynoszącego 3 mm daje 85% skuteczności, poszerzenie marginesu do wartości 5 mm zwiększa pewność resekcji do 95%. W przypadku guzów przekraczających 2 cm zalecany jest szerszy margines wycięcia gwarantujący sukces terapii (dla zmian pierwotnych 2-5 mm dla wznowy 5-15 mm). Powstały ubytek po wycięciu zmiany należy zamknąć, można to przeprowadzić na trzy sposoby: proste zszywanie rany, rekonstrukcja płata skóry oraz przeszczep skóry. Inną techniką chirurgiczną zalecaną w przypadku zabiegów usunięcia zmian umiejscowionych na twarzy, których średnica przekracza 2 cm jest technika mikrografii Mohsa. Metoda ta polega na wieloetapowym wycięciu zmiany z zastosowaniem wąskiego marginesu zdrowej tkanki w powiązaniu z natychmiastową oceną usuniętej zmiany pod kątem onkologicznym w badaniu mikroskopowym. Technika ta jest szczególnie rekomendowana w przypadku guzów



nawrotowych, ze słabo zaznaczoną granicą, zlokalizowanych na twarzy, których średnica przekracza 2 cm. W ramach leczenia radykalnego stosuje się również techniki ablacyjne w tym łyżeczowanie, laseroterapię lub kriochirurgię. Metody te stosuje się u pacjentów, u których ryzyko nawrotu jest niewielkie, choroba ma charakter powierzchniowy, niewielkie rozmiary guza (do 3 cm) oraz w przypadku gdy guzy zlokalizowane są poza newralgicznymi okolicami anatomicznymi [7].

#### Leczenie zachowawcze

W ramach leczenia zachowawczego można stosować, leczenie fotodynamiczne, radioterapię oraz miejscowe leczenie farmakologiczne. Leczenie zachowawcze, nieinwazyjne ma zastosowanie w dwóch odrębnych sytuacjach klinicznych: (1) w leczeniu zmian z małym ryzykiem nawrotu oraz (2) u chorych, którzy z innych przyczyn nie mogą lub nie chcą być poddani zabiegowi [7].

Radioterapia jest polecaną metodą leczenia głównie w przypadku istnienia przeciwwskazań do leczenia operacyjnego. W leczeniu BCC stosowane są techniki brachyterapii i teleterapii. Radioterapia jest wskazana zarówno do leczenia zmian pierwotnych jak również nawrotowych BCC. Stosowana jest również jako leczenie uzupełniające, gdzie ma szczególne znaczenie wśród pacjentów, u których wykonanie zabiegu było niekompletne ze względu na naciekanie przez nowotwór ważnych życiowo struktur (głowa). Wyniki odległego leczenia BCC za pomocą radioterapii są bardzo dobre i sięgają 90% wyleczeń w okresie 5 letnim. Przeciwwskazaniem do radioterapii jest stwierdzenie nawrotu choroby pomimo wcześniejszego leczenia z jej wykorzystaniem, nie rekomenduje się również radioterapii wśród chorych z zespołem *Gorlina-Goltza* [7].

W leczeniu miejscowym stosuje się przede wszystkim imikwimod w postaci kremu. Leczenie tym preparatem wskazane jest w przypadku małych guzów o płytkiej lokalizacji należy się jednak liczyć z uzyskaniem niepełnego wyleczenia/ i lub wznowy choroby. Leczeniu towarzyszą również powikłania w postaci odczynu miejscowego o charakterze uczulenia lub zapalenia skóry. Pojawiają się również doniesienia o stosowaniu kremu zawierającego w składzie 5-fluorouracyl. Terapia fotodynamiczna jest metodą rzadko stosowaną głównie ze względu jej na czasochłonność. Aktualnie w terapii stosuje się kwas metyloaminolewulinowy. Przeciwwskazaniem do terapii są zmiany rozległe, głęboko naciekające jak również zmiany nawrotowe. Zastosowanie terapii fotodynamicznej cechuje się wyższym odsetkiem nawrotów w porównaniu do tradycyjnej metody chirurgicznej [7].

#### Leczenie chorych z zaawansowanym BCC, u których nie można zastosować leczenia chirurgicznego ani radioterapii

Wnioskowany program lekowy będzie obejmował chorych, u których opisane powyżej skuteczne, standardowe metody leczenia BCC, jak chirurgia (radykalna) i radioterapia nie mają zastosowania – ze względu na wyjściową nieoperacyjność zmiany lub indywidualne przeciwwskazania do zastosowania wspomnianych metod. Ze względu na rzadkość występowania przypadków BCC spełniających opisane kryteria, oraz ich dużą różnorodność, jak również brak metod leczenia o udowodnionej skuteczności, standard postępowania w tej grupie chorych obecnie nie istnieje.

W celu zidentyfikowania interwencji aktualnie stosowanych lub rekomendowanych do stosowania w analizowanej grupie chorych, dokonano przeglądu polskich i międzynarodowych/zagranicznych

---

wytycznych praktyki klinicznej i rekomendacji/analiz przeprowadzonych przez zagraniczne agencje HTA i urzędy rejestracji leków oraz zasięgnięto opinii polskich ekspertów klinicznych z dziedziny chirurgii, dermatologii i onkologii. Wyniki przeglądu wytycznych i rekomendacji oraz konsultacji z ekspertami opisano w rozdziale 6. *Interwencje opcjonalne.*

## 5. INTERWENCJA OCENIANA

Ocenianą interwencją jest wismodegib (produkt leczniczy Erivedge®) - drobnocząsteczkowy inhibitor szlaku *Hedgehog* [1].

### 5.1. Status rejestracyjny

W dniu 12 lipca 2013 roku Komisja Europejska przyznała pozwolenie na dopuszczenie produktu leczniczego Erivedge® do obrotu ważne na terenie całej Unii Europejskiej (w ramach procedury centralnej). Podmiotem odpowiedzialnym posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest *Roche Registration Limited*. Podstawowe dane o produkcie leczniczym i rejestracji przedstawia tabela poniżej (Tabela 10).

Tabela 10.  
Podstawowe informacje rejestracyjne (UE) – produkt leczniczy Erivedge®

Informacje	Dane
<b>Nazwa</b>	Erivedge® 150 mg kapsułki twarde
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	Każda twarda kapsułka zawiera 150 mg wismodegibu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda kapsułka twarda zawiera 71,5 mg laktozy jednowodnej w jednej kapsułce
<b>Postać farmaceutyczna</b>	Kapsułka twarda (kapsułka)
<b>Wskazania do stosowania</b>	Do stosowania u dorosłych, u których stwierdzono: • objawowego raka podstawnokomórkowego z przerzutami • miejscowo zaawansowanego raka podstawnokomórkowego niespełniającego kryteriów leczenia chirurgicznego lub radioterapii
<b>Grupa farmakoterapeutyczna</b>	Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX43
<b>Opakowania</b>	Butelka HDPE: 28 kapsułek
<b>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	EU/1/13/848/001

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydano w procedurze dopuszczenia warunkowego, w związku z czym EMA dokonuje co najmniej raz do roku przeglądu nowych informacji i – w razie potrzeby – dokonuje aktualizacji ChPL.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało wydane na podstawie wyników badania *ERIVANCE*, w którym wykazano, że wismodegib charakteryzuje się udowodnionym pozytywnym stosunkiem korzyści do ryzyka jak również ze względu na fakt, iż brak jest obecnie dostępnej opcji terapeutycznej w omawianej populacji dlatego też wprowadzenie leku na rynek wypełni lukę terapeutyczną w określonej populacji/ jednostce chorobowej (*unmet needs*). Podmiot odpowiedzialny zobowiązał się do dostarczenia danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Erivedge® w populacji pacjentów z aBCC z prowadzonego rejestru *STEVIE*.

Produkt leczniczy Erivedge® został dopuszczony do obrotu również na terytorium:

- Stanów Zjednoczonych (decyzja *Food and Drug Administration* z dnia 30 stycznia 2012 r.) [37];
- Szwajcarii (decyzja *Swissmedic* z dnia 11 czerwca 2013 r.) [38];
- Australii (decyzja *Therapeutic Goods Administration* z dnia 6 maja 2013 r.) [39];
- Kanady (decyzja *Health Canada* z dnia sierpnia 2013 r.) [40];
- Izraela, Korei Południowej, Meksyku oraz Ekwadoru [41].

## 5.2. Wskazania do stosowania

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego produkt Erivedge® jest wskazany do leczenia:

- objawowego raka podstawnokomórkowego z przerzutami;
- miejscowo zaawansowanego raka podstawnokomórkowego niespełniającego kryteriów leczenia chirurgicznego<sup>3</sup> lub radioterapii<sup>4</sup> [1].

## 5.3. Mechanizm działania

Wismodegib jest drobnocząsteczkowym inhibitorem szlaku *Hedgehog* (ang. *Hedgehog pathway*). Przekazywanie sygnałów szlakiem *Hedgehog* poprzez białko SMO (ang. *Smoothed transmembrane protein*) prowadzi do aktywacji i lokalizacji w jądrze komórkowym czynników transkrypcyjnych GLI (ang. *Glioma-Associated Oncogene*) oraz indukcji docelowych genów szlaku *Hedgehog*. Wiele z tych genów odgrywa rolę w proliferacji, przeżyciu oraz różnicowaniu komórek. Wismodegib wiąże się z białkiem SMO i hamuje jego funkcję, tym samym prowadząc do zablokowania transdukcji sygnału przekazywanego szlakiem *Hedgehog* [1].

## 5.4. Dawkowanie

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego lek przyjmuje się doustnie, w dawce dziennej wynoszącej 150 mg.

W przypadku pominięcia dawki, nie należy przyjmować podwójnej dawki, lecz przyjąć kolejną dawkę zgodnie z zaleceniami lekarza.

Leczenie kontynuuje się do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowanej toksyczności. W badaniach klinicznych zakładano możliwość przerwania leczenia na okres wynoszący maksymalnie 4 tygodnie, w zależności od indywidualnej tolerancji. Należy regularnie oceniać korzyści płynące z dalszego leczenia, biorąc pod uwagę, że optymalny czas leczenia jest indywidualny dla każdego z pacjentów [1].

<sup>3</sup> Zgodnie z kryteriami przyjętymi w badaniu rejestracyjnym dla produktu Erivedge® do grupy pacjentów niespełniających kryteriów leczenia operacyjnego lub radioterapii można zaliczyć guzy nieoperacyjne, liczne nawracające zmiany, w przypadku których uzyskanie wyleczenia poprzez resekcję uważano za mało prawdopodobne (nawrót po dwóch resekcjach) lub w przypadku których zabieg chirurgiczny skutkowałby znaczącą deformacją lub chorobowością.

<sup>4</sup> Istnienie przeciwwskazań do wykonania radioterapii lub nawrót choroby po przeprowadzonej wcześniej radioterapii

## 5.5. Przeciwwskazania, specjalne środki ostrożności

Przeciwwskazania do stosowania wismodegibu są następujące [1]:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Ciąża lub karmienie piersią;
- W przypadku kobiet w wieku rozrodczym: nieprzestrzeganie zaleceń Programu zapobiegania ciąży Erivedge® (program opisany w ChPL);
- Jednoczesne stosowania dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania wismodegibu, opisane szczegółowo w ChPL Erivedge® związane są z teratogennością leku, w związku z czym konieczne jest przestrzeganie zasad dotyczących stosowania leku u kobiet w wieku rozrodczym, jak również u mężczyzn – ze względu na przenikanie leku do nasienia; opisano również ograniczenia dotyczące krwiodawstwa i dawstwa nasienia, interakcji z silnymi induktorami CYP oraz ścisłej obserwacji pacjentów pod kątem występowania raka kolczystokomórkowego skóry [1].

Profil działań niepożądanych wismodegibu, scharakteryzowany w ChPL, opisano w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa w Analizie klinicznej.

## 5.6. Przegląd rekomendacji klinicznych dla wismodegibu

Pozytywne rekomendacje dotyczące stosowania wismodegibu w leczeniu chorych z rozpoznaniem zaawansowanego BCC znajdują się w najnowszych wytycznych europejskich i amerykańskich, wydanych po dopuszczeniu produktu leczniczego Erivedge® do obrotu, odpowiednio w UE i USA: *European Dermatology Forum* z 2014 roku [36] oraz *National Comprehensive Cancer Network* z 2014 roku (wersja 1.2015) [42] i są to rekomendacje „silne” (odpowiednio sklasyfikowane na poziomie „A” i „2A”).

Miejsce wismodegibu w terapii BCC określono jako leczenie laBCC i mBCC (EDF 2014) lub leczenie BCC wysokiego ryzyka – jeżeli występuje choroba resztkowa po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym, a dalsze leczenie chirurgiczne ani radioterapia nie są wskazane (NCCN 2014) oraz leczenie mBCC z przerzutami do narządów odległych (NCCN 2014).

Ponadto w wytycznych niemieckich towarzystw naukowych *Dermatologic Cooperative Oncology Group of the German Cancer Society* oraz *German Society of Dermatology* (DECOG-DKG/DDG 2013), sformułowanych w okresie przed rejestracją wnioskowanego leku, zalecano rozważenie zastosowania wismodegibu u wybranych chorych z mBCC lub nieoperacyjnym BCC w ramach badania klinicznego [43].

Nie zidentyfikowano jakichkolwiek negatywnych rekomendacji klinicznych odnośnie stosowania wismodegibu.

W tabeli poniżej (Tabela 11) przedstawiono szczegółowo rekomendacje poszczególnych towarzystw naukowych dotyczących stosowania wismodegibu w leczeniu aBCC – zalecane wskazania do stosowania oraz siłę rekomendacji i poziom dowodów naukowych (o ile zostały określone przez autorów wytycznych).

Tabela 11  
Przegląd rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania wismodegibu w aBCC

Wytyczne – autorzy (kraj, rok)	Rekomendacja	Siła rekomendacji / jakość dowodów naukowych
<b>Rekomendacje wydane po rejestracji produktu leczniczego Erivedge</b>		
<b>European Dermatology Forum (międzynarodowe - Europa, 2014) [36]</b>	Drobnocząteczkowe inhibitory szlaku Hedgehog (anti-SMO agents)* są skuteczne w leczeniu miejscowo zaawansowanego oraz przerzutowego raka podstawnokomórkowego	Siła rekomendacji: A+ Jakość dowodów naukowych: II-ii†
<b>NCCN (USA, 2014 – wersja 1.2015) [42]</b>	Należy rozważyć zastosowanie wismodegibu** w następujących przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> <li>choroba resztkowa po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym w BCC wysokiego ryzyka, jeżeli chirurgia i radioterapia są przeciwwskazane;</li> <li>mBCC z przerzutami do narządów odległych</li> </ul>	Siła rekomendacji: 2A‡
<b>Rekomendacje wydane przed rejestracją produktu leczniczego Erivedge</b>		
<b>DECOG-DKG/DDG (Niemcy, 2013 – wersja 03/2012) [43]</b>	U wybranych pacjentów z BCC nieoperacyjnym lub przerzutowym należy rozważyć zastosowanie leczenia systemowego inhibitorami szlaku Hedgehog (wismodegib, LDE225) w ramach badań klinicznych – do czasu dopuszczenia leków do obrotu.	Nie określono

\* Z których jedynym lekiem dopuszczonym do obrotu w Unii Europejskiej i USA jest wismodegib; inne – w I/II fazie badań

\*\* Wg przedstawionych w wytycznych algorytmów postępowania

† **A** – Istnieją dane dobrej jakości uzasadniające stosowanie interwencji / **B** – Istnieją dane średniej jakości uzasadniające stosowanie interwencji / **C** – Istnieją dane niskiej jakości uzasadniające stosowanie interwencji / **D** – istnieją dane średniej jakości uzasadniające niestosowanie interwencji / **E** – istnieją dane dobrej jakości uzasadniające niestosowanie interwencji

†† **I** – Co najmniej 1 poprawnie zaprojektowane RCT / **II-i** – Poprawnie zaprojektowane badania z grupą kontrolną, bez randomizacji / **II-ii** – Poprawnie zaprojektowane badania analityczne – kohortowe lub kliniczno-kontrolne, najlepiej przeprowadzone w >1 ośrodku lub przez >1 grupę badawczą / **II-iii** – Liczne serie przypadków z i bez interwencji (do danych tego typu zaliczyć można przykładowo przełomowe wyniki eksperymentów niekontrolowanych – np. badań nad penicyliną w latach 40-tych) / **III** – Opinie uznanych autorytetów, oparte na doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych lub raportów komisji eksperckich / **IV** – Dane naukowe niewystarczające ze względów metodologicznych (np. ze względu wielkość próby, czas trwania obserwacji lub niespójność wyników)

‡‡ Rekomendacja oparta na: **1** – dowodach naukowych wysokiej jakości i panel ekspertów NCCN zgodnie uznaje interwencję za właściwą / **2A** – dowodach naukowych niższej jakości i panel ekspertów NCCN zgodnie uznaje interwencję za właściwą / **2B** – dowodach naukowych niższej jakości i panel ekspertów NCCN uznaje interwencję za właściwą / **2C** – dowodach naukowych dowolnej jakości i występuje znacząca niezgodność w panelu NCCN co do uznania interwencji za właściwą

## 5.7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych dla wismodegibu

W celu identyfikacji rekomendacji dotyczących refundacji wismodegibu w leczeniu zaawansowanego raka podstawnokomórkowego przeszukano serwisy internetowe następujących instytucji: *Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT)* [44], *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* [45], *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)* [46], *The Scottish Medicines Consortium (SMC)* [47], *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* [48], *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* [49], *Haute Autorité de Santé (HAS)* [50], *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)* [51], *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)* [52], *Ontario Ministry of Health and Long-Term Care* [53].

Zidentyfikowane rekomendacje (wersje finalne) były pozytywne dla wismodegibu, bądź negatywne ze względu na cenę w danym kraju (przekroczenie progu efektywności kosztów). W każdym przypadku ostatecznie uznawano, że wismodegib odpowiada na niezaspokojoną potrzebę kliniczną (brak innych możliwości leczenia o udowodnionej skuteczności) i wykazuje korzyść kliniczną w rozpatrywanej grupie chorych.

Pozytywną rekomendację odnośnie finansowania wismodegibu w leczeniu chorych na aBCC wydały dotychczas trzy instytucje: francuska HAS [41], kanadyjska pCODR [54] i niemiecka G-BA [55]. Rekomendując finansowanie wismodegibu w rozpatrywanym wskazaniu brano pod uwagę m.in.:

- korzyść kliniczną ze stosowania wismodegibu w postaci wysokich odsetków odpowiedzi na leczenie;
- brak skutecznych opcji terapeutycznych dla rozpatrywanej grupy pacjentów;
- zgodność profilu korzyści i ryzyka ze stosowania wismodegibu z oczekiwaniami chorych.

Również agencja irlandzka NCPE [56], która zarekomendowała obniżenie ceny wismodegibu do poziomu efektywnego kosztowo, zwróciła uwagę na:

- istnienie istotnej, niezaspokojonej potrzeby klinicznej w zakresie terapii zaawansowanego BCC, w szczególności mBCC oraz laBCC z ciężkimi okaleczeniami;
- brak terapii zarejestrowanych do stosowania w rozpatrywanym wskazaniu (poza wismodegibem);
- istotne ograniczenie danych naukowych dotyczących skuteczności terapii niezarejestrowanych.

Ze względu na brak rekomendacji NICE (wismodegib w Wielkiej Brytanii jest refundowany ze specjalnej listy leków onkologicznych *Cancer Drugs Fund*) proces oceny leku nie został przeprowadzony również w SMC (podmiot odpowiedzialny nie złożył analiz HTA) ani AWMSG [57,58].

W tabeli poniżej zestawiono odnalezione rekomendacje refundacyjne.

Tabela 12.  
Rekomendacje refundacyjne agencji HTA dla produktu Erivedge®

Agencja	Kraj	Rekomendacja	Szczegóły i uzasadnienie
CADTH /pCODR 2013 [54]	Kanada	Pozytywna	Rekomendowane finansowanie pod warunkiem obniżenia ceny do poziomu efektywnego kosztowo, w populacji dorosłych pacjentów z mBCC lub laBCC (w tym pacjenci z zespołem Gorlina-Goltza), u których nie jest właściwe zastosowanie leczenia chirurgicznego ani radioterapii; z uwagi na: - przekonanie o korzyści klinicznej ze stosowania wismodegibu, ze względu na znaczące odsetki odpowiedzi na leczenie; - ograniczenie opcje skutecznej terapii; - odpowiedź na oczekiwania pacjentów.
HAS 2013 [41]	Francja	Pozytywna	Rekomendowane finansowanie we wskazaniu i dawkowaniu zgodnym z zaleceniami producenta; przy podejmowaniu decyzji wzięto pod uwagę brak opcji terapeutycznych dla tej grupy pacjentów.
IQWiG /G-BA 2013 [59, 55]	Niemcy	Pozytywna G-BA (po negatywnej IQWiG)	Według pierwotnej oceny IQWiG korzyść kliniczna nie została wystarczająco udowodniona (badania bez grupy kontrolnej) ale w dalszym procesie (G-BA) ocenę korzyści klinicznych wismodegibu zmieniono na pozytywną [55].
NCPE 2014 [56]	Irlandia	Negatywna przy proponowanej cenie	Refundacja nie jest rekomendowana ze względu na brak efektywności kosztów przy wnioskowanej cenie, ale zwrócono uwagę że: - istnieje istotna, niezaspokojona potrzeba kliniczna dotycząca terapii zaawansowanego BCC, w szczególności mBCC oraz laBCC z ciężkimi okaleczeniami; - poza wismodegibem nie istnieją inne terapie zarejestrowane do stosowania w rozpatrywanym wskazaniu; - dane naukowe dotyczące korzyści z dostępnych terapii niezarejestrowanych są bardzo ograniczone.
NICE, SMC*, AWMSG	Wielka Brytania	<i>Nie dotyczy</i>	Leczenie wismodegibem finansowane jest ze środków publicznych w ramach listy <i>Cancer Drugs Fund</i> [59] (brak procesu oceny w NICE)

Data wyszukiwania: 26.11.2014

\* Rekomendacja negatywna ze względów formalnych – podmiot odpowiedzialny nie przedłożył dokumentacji

### 5.8. Status finansowania ocenianej interwencji w innych krajach

Zgodnie z informacjami otrzymanymi od Zleceniodawcy produkt leczniczy Erivedge® jest dostępny i refundowany w 12 krajach europejskich:

- Austria,
- Belgia,
- Finlandia,
- Francja,
- Niemcy,
- Luksemburg,
- Holandia,
- Słowacja,
- Słowenia,
- Szwecja,
- Norwegia,
- Szwajcaria.

Poza Europą lek Erivedge® jest również objęty finansowaniem m.in. w Izraelu, Kanadzie [61] i Stanach Zjednoczonych [62].



## 6. INTERWENCJE OPCJONALNE

### 6.1. Leczenie aBCC według wytycznych praktyki klinicznej

Odnaleziono siedem aktualnych (opublikowanych w latach: 2008 – 2015; wyłącznie najnowsze wersje dokumentów danej instytucji) prac określających standardy leczenia raka podstawnokomórkowego, w tym europejskie wytyczne *European Dermatology Forum* 2014 [36] oraz – chronologicznie - wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* 2014 – wersja 1.2015 (USA) [42], *BC Cancer Agency* 2013 (Kanada) [63], *Dermatologic Cooperative Oncology Group of the German Cancer Society/German Society of Dermatology* 2013 - wersja 03/2012 (Niemcy) [43], *Finnish Medical Society Duodecim* 2010 (Finlandia) [63], *British Association of Dermatologists* 2008 (Wielka Brytania) [65, 66] i *Australian Cancer Network* 2008 (Australia) [67].

Poniżej tabelarycznie zestawiono opcje, które wg wytycznych mogą być proponowane chorym z aBCC, w szczególności – gdy opcje leczenia chirurgicznego i radioterapii zostały już wyczerpane lub nie mogą być zastosowane z innych względów. Z uwagi na bardzo ograniczone zalecenia dotyczące aBCC (w tym: gdy nie można zastosować leczenia chirurgicznego ani radioterapii), w odrębnej kolumnie wypisano również wszelkie inne interwencje, które wg wytycznych mogą być stosowane w leczeniu BCC, inne niż leczenie chirurgiczne i radioterapia – bez względu na stadium zaawansowania raka.

Tabela 13.  
Wytyczne kliniczne – interwencje stosowane w aBCC, w aBCC – po wyczerpaniu/brak możliwości leczenia chirurgicznego i radioterapii, interwencje inne niż chirurgia i radioterapia (chronologicznie)

Wytyczne – autorzy (kraj, rok)	Leczenie aBCC	Leczenie aBCC po wyczerpaniu możliwości/brak możliwości leczenia chirurgicznego i radioterapii	Rekomendacje dotyczące innych interwencji stosowanych w BCC, poza chirurgią i radioterapią
European Dermatology Forum (międzynarodowe - Europa, 2014) [36]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak standardowej terapii dla laBCC i mBCC</li> <li><u>Terapie celowane</u>: leki z grupy antagonistów SMO (wismodegib i inne w fazie badań) są skutecznie w leczeniu laBCC i mBCC</li> <li><u>Chemioterapia</u>: potencjalnie mogłaby stanowić opcję leczenia aBCC, ale obecnie stosowania tej metody nie uzasadniają dowody naukowe na jakimkolwiek poziomie wiarygodności</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak standardowej terapii dla laBCC i mBCC</li> <li>BCC wysokiego ryzyka, gdy nie jest możliwe zastosowanie chirurgii: wg algorytmu radioterapia, <u>chemioterapia</u> (przy czym brak obecnie dowodów naukowych, które mogłyby uzasadnić stosowanie chemioterapii) lub <u>terapia celowana</u> (obecnie jedyny zarejestrowany lek celowany: wismodegib)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Leczenie miejscowe 5-FU</u>: skuteczne w leczeniu powierzchownej postaci BCC</li> <li><u>Leczenie miejscowe imikwimodem</u>: skuteczne w leczeniu małych, pierwotnych, BCC – postaci powierzchownej; może mieć również zastosowanie w leczeniu pierwotnego BCC postaci guzkowej</li> <li><u>Terapia fotodynamiczna</u>: skuteczna w leczeniu postaci powierzchownej i guzkowej BCC</li> </ul>
NCCN (USA, 2014 – wersja 1.2015) [42]	<ul style="list-style-type: none"> <li>mBCC – <u>przerzuty regionalne</u>: chirurgia i/lub radioterapia</li> <li>mBCC – <u>przerzuty do narządów odległych</u>: rozważyć wismodegib lub włączenie do badania klinicznego</li> <li>laBCC – brak rekomendacji (nie wyodrębniano tej podgrupy chorych)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>mBCC – <u>przerzuty regionalne</u>: jeżeli radioterapia przeciwwskazana – rozważyć wielospecjalistyczną konsultację i leczenie</li> <li>mBCC – <u>przerzuty do narządów odległych</u>: rozważyć wismodegib lub włączenie do badania klinicznego*</li> <li>laBCC – brak rekomendacji (nie wyodrębniano tej podgrupy chorych) ale podano informację o skuteczności wismodegibu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Wismodegib</u>:               <ul style="list-style-type: none"> <li>BCC wysokiego ryzyka wznowy: choroba resztkowa po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym i/lub radioterapii, gdy kolejna chirurgia i radioterapia są przeciwwskazane;</li> <li>mBCC z przerzutami do narządów odległych</li> </ul> </li> <li><u>Leczenie miejscowe (5-FU, imikwimod, leczenie fotodynamiczne - ALA, porfirin), intensywne krioterapia, powierzchowny BCC niskiego ryzyka</u>, jeżeli leczenie operacyjne lub radioterapia są przeciwwskazane lub niewskazane ze względów praktycznych**</li> <li><u>Chemioterapia</u>: <i>brak rekomendacji</i>; podano informację, że ze względu na rzadkość aBCC dane literaturowe ograniczone są do opisów przypadków</li> </ul>
BC Cancer Agency (Kanada, 2013) [63]	Brak zaleceń	Brak zaleceń	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Leczenie miejscowe 5-FU</u>: <i>nie powinna być stosowane</i> w leczeniu BCC, ze względu na niski odsetek wyleczeń i możliwość subklinicznego szerzenia się choroby</li> <li><u>Leczenie miejscowe imikwimodem</u>: rekomendowane wyłącznie</li> </ul>

Wytyczne – autorzy (kraj, rok)	Leczenie aBCC	Leczenie aBCC po wyczerpaniu możliwości/brak możliwości leczenia chirurgicznego i radioterapii	Rekomendacje dotyczące innych interwencji stosowanych w BCC, poza chirurgią i radioterapią
			<p>w leczeniu powierzchniowego BCC niskiego ryzyka, umiejscowionego na tułowie, szyi lub kończynach, z wyłączeniem dłoni i stóp – jeżeli chory nie zgadza się na leczenie chirurgiczne i deklaruje poddawanie się regularnej kontroli</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Interferon</b> – opcja leczenia wybranych przypadków BCC, gdy leczenie chirurgiczne i radioterapia są przeciwwskazane</li> </ul>
<p>DECOG-DKG/DDG (Niemcy, 2013 – wersja 03/2012) [43]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>mBCC</b>: w wybranych przypadkach inhibitory szlaku <i>Hedgehog</i> (wismodegib, LDE225) – w badaniach klinicznych (do czasu rejestracji)</li> <li>• <b>laBCC</b>: brak zaleceń</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibitory szlaku <i>Hedgehog</i> (wismodegib, LDE225) – wybrane przypadki nieoperacyjnych BCC (w badaniach klinicznych, do czasu rejestracji)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Miejscowe leczenie imikwimodem lub 5-FU</b> – w szczególności u nieoperacyjnych chorych z powierzchowną postacią BCC i zespołem Gorlina-Goltza</li> <li>• <b>Terapia fotodynamiczna</b> – w szczególności u nieoperacyjnych chorych z powierzchowną postacią BCC i zespołem Gorlina-Goltza</li> </ul>
<p>Finnish Medical Society Duodecim (Finlandia, 03/2015) [63]***</p>	<p>Brak zaleceń***</p>	<p>Brak zaleceń***</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Terapia fotodynamiczna</b></li> <li>• <b>Miejscowe leczenie imikwimodem</b></li> </ul>
<p>British Association of Dermatologists (Wielka Brytania, 2008) [65, 66]</p>	<p>W rzadko występujących, zaawansowanych przypadkach BCC, gdy rak nacieka kości twarzy lub zatoki, wskazane może być przeprowadzenie wielodyscyplinarnego leczenia metodami chirurgii twarzoczaszki</p>	<p>Brak zaleceń</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Miejscowe leczenie imikwimodem</b>: skuteczne w leczeniu małych, pierwotnych ognisk BCC – postaci powierzchniowej; może mieć również zastosowanie w leczeniu pierwotnego ogniska postaci guzkowej</li> <li>• <b>Terapia fotodynamiczna</b>: może być skuteczna w leczeniu postaci powierzchniowej oraz pierwotnych ognisk postaci guzkowej BCC niskiego ryzyka</li> </ul>

Wytyczne – autorzy (kraj, rok)	Leczenie aBCC	<u>Leczenie aBCC na wyczerpaniu możliwości/brak możliwości leczenia chirurgicznego i radioterapii</u>	Rekomendacje dotyczące innych interwencji stosowanych w BCC, poza chirurgią† i radioterapią
<p><b>Australian Cancer Network 2008 (Australia) [67]</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>mBCC – przerzuty regionalne:</b> limfadenektomia +/- radioterapia pooperacyjna</li> <li>• <b>mBCC – przerzuty do narządów odległych:</b> chemioterapia (rzadko stosowana) - jako leczenie objawowe (najlepsza skuteczność, na podstawie opisów i małych serii przypadków - schematy oparte na pochodnych platyny); paliatywna radioterapia</li> <li>• <b>aBCC/laBCC:</b> chirurgia z uzupełniającą radioterapią; chemioterapia (rzadko stosowana), oparta na pochodnych platyny</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>mBCC – przerzuty regionalne:</b> w przypadku zmian nieoperacyjnych wymagających leczenia paliatywnego lub przeciwwskazań do leczenia operacyjnego – radioterapia</li> <li>• <b>mBCC – przerzuty do narządów odległych: brak zaleceń</b></li> <li>• <b>laBCC: brak zaleceń</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Leczenie miejscowe imikwimodem:</b> alternatywa w przypadkach BCC, gdy leczenie chirurgiczne i inne metody są niewłaściwe lub przeciwwskazane (rejestracja w BCC ograniczona do pierwotnych ognisk postaci powierzchniowej)</li> <li>• <b>Terapia fotodynamiczna:</b> opcja w leczeniu powierzchniowej i guzkowej postaci BCC</li> </ul>

† Z uwzględnieniem kriochirurgii i ablacji laserowej

\* Chirurgia i radioterapia nie zostały uwzględnione w algorytmie postępowania NCCN dla mBCC w przypadku przerzutów do narządów odległych

\*\* Wg NCCN w przypadku wyboru tych opcji należy jednak liczyć się z niższym prawdopodobieństwem wyleczenia

\*\*\*Na podstawie streszczenia w serwisie *National Guideline Clearinghouse*

Wszystkie wymienione dokumenty prezentując dostępne opcje terapeutyczne w terapii BCC niewiele miejsca poświęcają leczeniu zaawansowanej postaci raka podstawnokomórkowego, podkreślając jednocześnie rzadkość takich przypadków w praktyce klinicznej.

W odniesieniu do chorych stanowiących populację docelową wnioskowanego programu lekowego można stwierdzić, że, w świetle aktualnych wytycznych klinicznych:

- **mBCC w przerzutami do narządów odległych:**

- Z większości wytycznych wynika, że dla tej grupy pacjentów nie można wskazać leczenia stanowiącego „standard” (algorytm leczenia zawarto jedynie w wytycznych NCCN wersja 1.2015).
- Według najnowszych wytycznych europejskich (EDF 2014) i amerykańskich (NCCN wersja 1.2015) w tej grupie chorych można zastosować wismodegib; inną rozpatrywaną opcją jest włączenie chorego do badania klinicznego (NCCN wersja 1.2015).
- Jeżeli ani leczenie chirurgiczne ani radioterapia nie mogą być zastosowane, opcją jaką można rozważyć, wg niektórych wytycznych, stanowi chemioterapia oparta na pochodnych platyny (EDF 2012), która może być stosowana jako leczenie objawowe (ACN 2008), ale jej stosowanie nie ma obecnie poparcia w dowodach naukowych (EDF 2014) / opisane zostało jedynie w opisach przypadków i małych seriach przypadków (ACN 2008, NCCN wersja 1.2015) i jest w praktyce jest rzadkie i ograniczone ze względu na stan ogólny i wiek pacjentów (ACN 2008).

- **laBCC:**

- W większości wytycznych nie wyodrębniano tej grupy chorych lub formułowano stwierdzenia odnoszące się do kategorii „zaawansowane przypadki BCC”; prawdopodobnie w większości pacjenci z laBCC stanowią subpopulację w ramach wyróżnianej w niektórych wytycznych grupy wysokiego ryzyka wznowy.
- Najnowsze wytyczne (EDF 2014, NCCN wersja 1.2015) wskazują na wismodegib jako terapię skuteczną w leczeniu chorych z laBCC. Pozytywna rekomendacja EDF 2014 odnosi się do całej grupy inhibitorów szlaku *Hedgehog* (wismodegibu i innych, jeszcze nie zarejestrowanych leków z tej grupy). Według NCCN (wersja 1.2015) u chorych z BCC obciążonych wysokim ryzykiem wznowy, gdy występuje choroba resztkowa po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym i/lub radioterapii, a kolejna chirurgia/radioterapia są przeciwwskazane, dostępną metodą leczenia jest wismodegib.
- Starsze wytyczne nie wskazują standardowego leczenia zaawansowanego BCC.
- Jeżeli ani leczenie chirurgiczne ani radioterapia nie mogą być zastosowane, opcją jaką można rozważyć, wg niektórych wytycznych, stanowi chemioterapia oparta na pochodnych platyny (EDF 2012, ACN 2008), ale jej stosowanie nie ma obecnie jakiegokolwiek poparcia w dowodach naukowych (EDF 2014) / opisane zostało jedynie w opisach przypadków i małych seriach przypadków (NCCN wersja 1.2015) a ponadto jest w praktyce jest rzadkie i ograniczone ze względu na stan ogólny i wiek pacjentów (ACN 2008).

- **Inne terapie mające zastosowanie w leczeniu BCC, inne niż chirurgia i radioterapia** (i poza chemioterapią omówioną powyżej) to metody leczenia miejscowego z zastosowaniem imikwimodu lub 5-fluorouracylu i terapia fotodynamiczna – metody te zalecane są przede wszystkim w leczeniu ognisk pierwotnych i/lub raków zaliczonych do grupy niskiego ryzyka, głównie postaci powierzchniowej i guzkowej i zasadniczo nie są wymieniane w kontekście leczenia raka zaawansowanego ani raka wysokiego ryzyka.

**Podsumowując, z przeglądu wytycznych klinicznych wynika, że brak jest obecnie standardowej lub rekomendowanej na podstawie wiarygodnych dowodów naukowych metody leczenia mBCC w przerzutami do narządów odległych oraz laBCC, poza ocenianą interwencją – wismodegibem.** Po wyczerpaniu opcji leczenia chirurgicznego i radioterapii (lub jeżeli metody te nie mogą zostać zastosowane z innych względów) pozostaje ścieżka zindywidualizowanego postępowania niestandardowego, które, ze względu na brak metod o wykazanej skuteczności, będzie miało - poza terapiami eksperymentalnymi (udział w badaniach klinicznych) - charakter objawowy (paliatywny). W wybranych przypadkach (w zależności od wieku chorego, stanu ogólnego, chorób współistniejących) można podejmować próby leczenia chemioterapią opartą na pochodnych platyny; poza chirurgią i radioterapią w BCC stosowane jest również zróżnicowane leczenie miejscowe ale metody te są rekomendowane w leczeniu BCC niskiego ryzyka.

## **6.2. Leczenie aBCC według zagranicznych agencji HTA i urzędów rejestracji leków**

Ze względu na bardzo ograniczone odniesienie wytycznych klinicznych do leczenia docelowej grupy chorych (spełniających kryteria włączenia do programu), w celu określenia postępowania stanowiącego aktualną praktykę w tej grupie pacjentów przeprowadzono przegląd analiz i rekomendacji zagranicznych agencji HTA oraz urzędów rejestracji (EMA, FDA i TGA), dotyczących refundacji lub rejestracji wismodegibu.

Odnaleziono analizy lub rekomendacje trzech urzędów rejestracji leków (EMA [68], FDA [69], TGA [39]) oraz pięciu instytucji wydających rekomendacje dotyczące finansowania leków (pCODR – Kanada [54], NCPE – Irlandia [56], IQWiG [59] i G-BA [55] – Niemcy, HAS – Francja [41]), zawierające informacje dotyczące technologii opcjonalnych (potencjalnych i/lub ostatecznie wskazanych jako komparatory). Zestawienie rozstrzygnięć wymienionych ciał, dotyczących właściwego komparatora dla wismodegibu przedstawiono poniżej tabelarycznie.

Rozważana populacja docelowa dla wismodegibu była bardzo zbliżona do określonej we wnioskowanym programie. Różnice mające znaczenie dla wyboru komparatora dla wismodegibu w Polsce omówiono w przypisach i pod tabelą.

**Tabela 14.**  
Interwencje rozważane jako komparatory dla wismodegibu przez agencje HTA i urzędy rejestracji leków

Interwencja rozważana jako potencjalny komparator dla wismodegibu		Urzędy rejestracji leków				Agencje HTA		
		EMA (UE)	FDA (USA)	TGA (Australia)	pCODR (Kanada)	NCPE (Irlandia)	IQWiG/G-BA (Niemcy)	HAS (Francja)
<b>laBCC</b>								
<b>Best supportive care</b>	„Brak terapii” /placebo	+	+	+	+			+
	Leczenie bólu						+	
	Leczenie ran					+	+*	
	Leczenie miejscowe (5-FU, imikwimod)		+/-**		+		+	
	Opieka psychologiczna					+	+	
	Chemioterapia (z udziałem pochodnych platyny)			+/-**	+			
	Terapia fotodynamiczna (porfimer, kwas aminolewulinowy)		+/-**					
	Leczenie chirurgiczne (wycięcie zmiany)							
	Radioterapia							

Interwencja rozważana jako potencjalny komparator dla wismodegibu		Urzędy rejestracji leków			Agencje HTA			
		EMA (UE)	FDA (USA)	TGA (Australia)	pCODR (Kanada)	NCPE (Irlandia)	IQWiG/G-BA (Niemcy)	HAS (Francja)
<b>mBCC</b>								
<b>Best supportive care</b>	„Brak terapii” /placebo	****	+	+	+			+
	Leczenie bólu						+	
	Leczenie ran					+	+	
	Leczenie miejscowe (5-FU, imikwimod)		+/-**		+		+	
	Opieka psychologiczna					+	+	
	Chemioterapia (z udziałem pochodnych platyny)	+/-**		+/-**	+			
	Terapia fotodynamiczna (porfimer, kwas aminolewulinowy)		+/-**					
	Leczenie chirurgiczne (wycięcie zmiany)						+°	
	Radioterapia						+°°	

\* Z uwzględnieniem zabiegów należących do objawowego leczenia powikłań choroby, tj. swędzenia, zakażeń, krwawień i owrzodzenia rany

\*\* Wstępnie rozpatrywano jako potencjalny komparator ale ostatecznie nie uznano za aktualną praktykę/standard (nie wymagano przedstawienia porównania z tą interwencją)

\*\*\* mBCC z przerzutami do narządów odległych

° Komparator dla podgrupy chorych z mBCC, u których nie jest właściwe leczenie chirurgiczne (wg GBA)

°° Komparator dla podgrupy chorych z mBCC, u których nie jest właściwe zastosowanie radioterapii (wg GBA)



Na podstawie przeglądu analiz i rekomendacji, opracowanych przez urzędy ds. rejestracji leków oraz agencje HTA w procesach oceny wismodegibu, stwierdzono, że jako właściwy komparator dla wismodegibu w populacji z rozpoznaniem zaawansowanego BCC (laBCC lub mBCC), wskazywano:

- Najczęściej uznawano, że brak jest standardowej terapii w analizowanej grupie pacjentów. W związku z tym (oraz niskim prawdopodobieństwem występowania spontanicznych remisji) każdy z urzędów rejestracji zaakceptował dopuszczenie leku do obrotu na podstawie badania bez grupy kontrolnej.
- Z brakiem możliwości aktywnego leczenia związane było wskazywanie jako aktualnej praktyki zróżnicowanych interwencji, określanych łącznie jako *best supportive care* (BSC), tj. leczenia ran i łagodzenia dolegliwości bólowych i świądu, leczenia zakażeń i owrzodzenia ran, objęcie chorych opieką psychologiczną; do BSC w rozważanej grupie chorych zaliczano również (lub wskazywano odrębnie) metody leczenia miejscowego (5-FU, imikwimod), ponieważ w stadium zaawansowanym BCC ich stosowanie nie ma na celu wyleczenia choroby i jest prowadzone *off label* (w przeciwieństwie do leczenia BCC niskiego ryzyka – postaci powierzchniowej i guzkowej, co wynika z wytycznych klinicznych).
- Jako potencjalny komparator dla wismodegibu rozważano również chemioterapię (EMA, TGA i kanadyjska agencja pCODR); ostatecznie żaden z urzędów rejestracji leków nie postawił wymogu przeprowadzenia porównania z tą terapią – uznano, że nie stanowi ona terapii o wykazanej skuteczności (dostępne dane z poziomu pojedynczych opisów przypadków i małych serii przypadków).
- Terapię fotodynamiczną (PDT) rozważano jako potencjalny komparator w analizie FDA, niemniej ostatecznie nie postawiono wymogu porównania z tą interwencją, nie uznając jej za standard w populacji docelowej.
- Leczenie chirurgiczne i radioterapię wskazano jako komparator wyłącznie w Niemczech (G-BA) w odniesieniu do populacji z mBCC, w ramach której wyodrębniono następujące podgrupy: (1) chorych, u których niewłaściwe jest zastosowanie leczenia chirurgicznego – w tej grupie właściwym komparatorem jest radioterapia oraz (2) chorych, u których niewłaściwe jest zastosowanie radioterapii – w tej grupie właściwym komparatorem jest leczenie chirurgiczne. Opisana sytuacja nie ma jednak przełożenia do problemu decyzyjnego, jaki będzie rozpatrywany w Polsce, ponieważ kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego dopuszczają objęcie leczeniem w ramach programu wyłącznie tych chorych z mBCC, u których występują przerzuty do narządów odległych oraz (jednocześnie) u których nie może być zastosowane ani leczenie chirurgiczne ani radioterapia (żadna z tych terapii). Trzecim komparatorem wskazanym przez G-BA, w odniesieniu do chorych, u których ani chirurgia ani radioterapia nie mają zastosowania (podobnie jak w programie wnioskowanym w Polsce) było BSC.

Podsumowując, stanowiska agencji rejestracji leków i agencji HTA oceniających wismodegib nie były w pełni spójne, w odniesieniu do wyboru właściwego komparatora – częściowo ze względu na przyjmowanie odmiennych kryteriów wyboru komparatorów (poza „standardem” i „aktualną praktyką” niektóre instytucje uwzględniają również terapie „dostępne” lub „leki dopuszczone

do obrotu” w danym kraju). W większości przypadków zgodnie uznawano, że nie można wskazać standardowego leczenia dla rozważanej grupy pacjentów i w związku z tym rejestracji leków dokonano na podstawie badania bez grupy kontrolnej (bez komparatora). Dla celów oceny HTA zalecano przede wszystkim porównanie z tzw. *best supportive care*, czyli indywidualnie prowadzonym postępowaniem mającym na celu łagodzenie cierpienia pacjenta, bez założenia wyleczenia choroby. W ramach, lub poza kategorią BSC rozważano również porównywanie wismodegibu z metodami leczenia miejscowego (które jednak nie są wskazane przez wytyczne ani zarejestrowane do stosowania w populacji z BCC wysokiego ryzyka – stosowanie *off label*, w celach paliatywnych), a kanadyjska agencja HTA uznała ponadto za zasadne przeprowadzenie porównania z chemioterapią (oprócz BSC i placebo), ze względu na „dostępność” tej metody leczenia w Kanadzie.

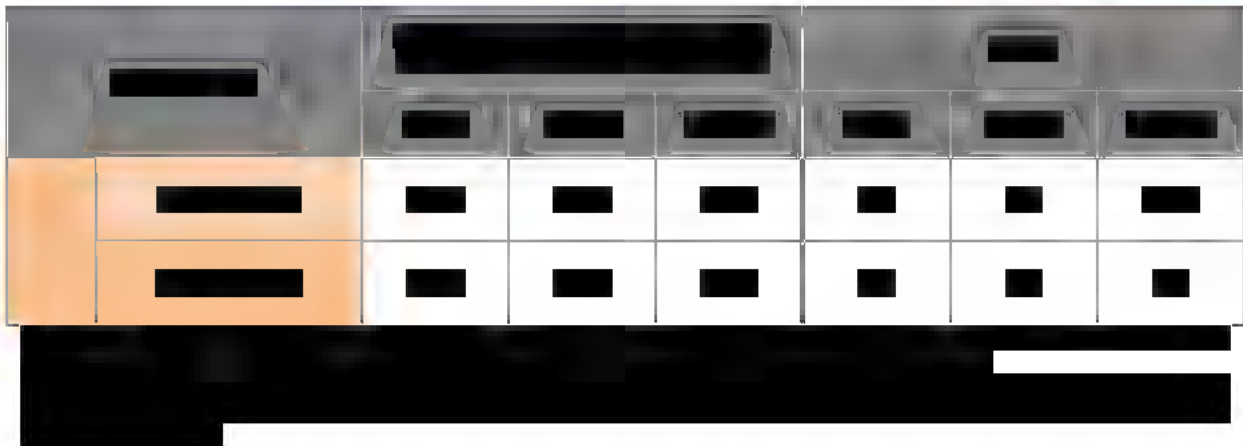
### 6.3. Leczenie aBCC wg polskich ekspertów klinicznych

Z konsultacji z polskimi ekspertami klinicznymi - w dziedzinie chirurgii [21], dermatologii [22] i onkologii [23] - wynika, że w Polsce w leczeniu zaawansowanego raka podstawnokomórkowego stosuje się różnorodne opcje terapeutyczne, a przebieg leczenia jest wysoce zindywidualizowany.

Początkowo często stosowane jest leczenie chirurgiczne, do których zaliczono również chirurgiczne leczenie paliatywne (operacje korekty, uzupełniania). Udział leczenia chirurgicznego maleje w kolejnych rzutach choroby. Kolejno wskazano radioterapię oraz inne, różnorodne interwencje, głównie o charakterze zachowawczym. Według ekspertów, z braku innych opcji, zdarza się stosowanie leczenia chirurgicznego i radioterapii u chorych, u których istnieją przeciwwskazania do tych terapii. Odsetki chorych z laBCC i mBCC, u których stosowane są poszczególne interwencje w trzech kolejnych rzutach choroby zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15.  
Opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu aBCC w Polsce – opinie ekspertów klinicznych [21-23]

		Rzut 1			Rzut 2		
		Chirurgia	Radioterapia	Inne	Chirurgia	Radioterapia	Inne
Wzrost	0-10	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	11-20	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	21-30	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	31-40	100%	100%	100%	100%	100%	100%



Mając na uwadze fakt, że wnioskowany program lekowy przewiduje zastosowanie wismodegibu u chorych, u których leczenie chirurgiczne i radioterapia nie mają już zastosowania, z wyżej przedstawionych danych uzyskanych od ekspertów wynika, że jako interwencje opcjonalne dla wismodegibu, stosowane w ramach aktualnej praktyki w docelowej populacji programu można rozpatrywać:

- leczenie wspomagające (w tym leczenie ran),
- leczenie miejscowe,
- terapię fotodynamiczną,
- chemioterapię.

Powyższe interwencje wymieniane przez polskich ekspertów jak stosowane, poza chirurgią i radioterapią, u chorych z laBCC i mBCC, są zgodne z interwencjami wskazywanymi w wytycznych klinicznych, analizach urzędów rejestracji oraz analizach i rekomendacjach zagranicznych agencji HTA (patrz: rozdziały 6.1 i 6.2).

Ponadto eksperci wskazali możliwość leczenia metotreksatem, ale ponieważ lek miałby być stosowany u  $\leq 1$  procenta pacjentów oraz nie był wymieniany w analizowanych uprzednio wytycznych ani rekomendacjach, nie był on dalej rozpatrywany jako potencjalny komparator dla wismodegibu.

#### **6.4. Wybór i uzasadnienie wyboru komparatora**

Zgodnie z Wytycznymi HTA [2], dotyczącymi oceny technologii medycznych (HTA), analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Zatem podejmując decyzję odnośnie wyboru komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

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

- Nie istnieje obecnie standardowa terapia chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego, u których wyczerpano możliwości leczenia chirurgicznego i radioterapii, bądź u których te metody leczenia nie mogą być zastosowane z innych względów (przeciwwskazania);
- 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 laBCC 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. Charakterystykę i status finansowania poszczególnych interwencji wchodzących w skład zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w populacji docelowej przedstawiono w kolejnych rozdziałach.

## 6.5. Charakterystyka i informacje o finansowaniu komparatora

Według definicji Światowej Organizacji Zdrowia z 2002 roku opieka paliatywna i hospicyjna obejmuje wszechstronne działania interdyscyplinarnego zespołu, mające na celu zaspokajanie potrzeb somatycznych, psychospołecznych i duchowych chorych na choroby przewlekłe, postępujące, zagrażające życiu, poprzez wczesne ustalanie potrzeb somatycznych, zapobieganie i niesienie ulgi w cierpieniu oraz wsparcie rodzin, a jej celem jest poprawa jakości życia. W zapobieganiu cierpieniu istotne jest wczesne i skuteczne leczenie bólu, wykrywanie stanów naglących (jak hiperkalcemia, mocznica i hipoksemia), przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego i chorób kości [70].

Jak opisano w powyższych rozdziałach, w ramach zindywidualizowanego leczenia paliatywnego chorych z aBCC, u których nie można zastosować chirurgii ani radioterapii, mogą być stosowane, samodzielnie, sekwencyjnie lub w kombinacji, różnorodne interwencje – z zakresu *best supportive care*, czyli leczenia wspomagającego (leczenie ran, bólu, infekcji, krwawień; pomoc psychologiczna), leczenie miejscowe, terapia fotodynamiczna oraz chemioterapia z udziałem pochodnych platyny.

### 6.5.1. Leczenie wspomagające (*best supportive care*)

Celem leczenia wspomagającego jest uzyskanie możliwie największego komfortu, możliwości funkcjonowania i wsparcia socjalnego dla chorych i ich rodzin na każdym etapie choroby i leczenia. W tabeli poniżej opisano podstawowe zasady leczenia wybranych objawów chorobowych, mogących występować u chorych z zaawansowanym BCC, w ramach leczenia wspomagającego.

Tabela 16.  
Charakterystyka leczenia wspomagającego

Zakres / cel postępowania	Postępowanie
<b>Leczenie bólu [70]</b>	
Podstawowe warunki skutecznego leczenia bólu w chorobach nowotworowych to staranne rozpoznanie rodzaju bólu (i odpowiedni do rodzaju bólu wybór metody leczenia) oraz ciągłe monitorowanie efektów leczenia.	
Zasady leczenia bólu opierają się na trójstopniowej drabinie analgetycznej WHO, zgodnie z którą leczenie zaczyna się od pierwszego stopnia, a w przypadku braku ustąpienia lub nasilenia bólu przechodzi się do stopnia wyższego:	
<u>I stopień:</u> analgetyki nieopiodowe (np. paracetamol lub niesteroidowe leki przeciwzapalne) ± leki uzupełniające (koanalgetyki)	
<u>II stopień:</u> słaby opioid (np. tramadol, kodeina, dihydrokodeina, morfina oraz oksykodon w niskich dawkach) + ewentualnie analgetyki nieopiodowe lub ± leki uzupełniające (koanalgetyki)	
<u>III stopień:</u> silny opioid (np. tapentadol, morfina, oksykodon, fentanyl, buprenorfina, metadon) + ewentualnie analgetyki nieopiodowe lub ± leki uzupełniające (koanalgetyki)	

Zakres /cel postępowania	Postępowanie
<b>Leczenie ran [28]</b>	
<p><b>Owrzodzenia nowotworowe</b></p>	<p>Przystępując do pielęgnacji chorego z owrzodzeniem nowotworowym należy precyzyjnie określić cechy fizyczne rany: rozległość, głębokość, obecność i jakość i ilość wysięku, odór, obecność i ilość martwicy, skłonności do krwawień, obrzęk. Czynniki, których ocena jest pomocna w zaplanowaniu dalszego postępowania to również stan skóry otaczającej ranę i jej lokalizacja. Należy przeprowadzić wywiad dotyczący obecności, charakteru i natężenia bólu oraz informacje dotyczące dotychczasowego postępowania. W przypadku takiej rany istnieje niewielka szansa na wyleczenie – jeżeli nie ma możliwości terapii przyczynowej lub nie poprawia ona stanu owrzodzenia.</p> <p>Podstawowe zabiegi stosowane w pielęgnacji owrzodzeń nowotworowych to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Płukanie rany: <ul style="list-style-type: none"> <li>- rana sucha: woda z mydłem lub płynem do higieny intymnej, krótkotrwała ekspozycja na wilgoć, dokładne osuszenie przez dotyk, suchy opatrunek;</li> <li>- rana wilgotna bez martwicy: obfite polewanie strumieniem ze strzykawki ciepłym 0,9% NaCl, skórę wokół rany należy umyć wodą z dodatkiem mydła lub płynu do higieny intymnej;</li> <li>- rana pokryta martwicą: 3% woda utleniona – osuszyć przez dotyk, następnie obficie ciepłym 0,9% NaCl;</li> </ul> </li> <li>• Oczyszczanie z tkanek martwiczych: <ul style="list-style-type: none"> <li>- metoda antyseptyczna: mocno nasączone wilgotne przymoczki z Jodopovidone, Prontosan, Octenisept;</li> <li>- metoda enzymatyczna i z zastosowaniem opatrunków hydrożelowych</li> <li>- leczenie biochirurgiczne – larwy muchy <i>Lucilla sericata</i> (metoda jeszcze mało popularna w Polsce)</li> <li>- leczenie chirurgiczne – ograniczone zastosowanie ze względu na ryzyko spowodowania krwotoku i bólu.</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Rany zakażone</b></p>	<p>Algorytm postępowania w ranie zakażonej:</p> <p><u>I. Miejscowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• płukanie,</li> <li>• zastosowanie opatrunku w postaci przymoczek z antyseptyku lub metronidazolu (roztwór, żel) – opatrunki należy zmieniać 3x na dobę lub częściej,</li> <li>• w celu ograniczenia emisji przykrego zapachu zaleca się stosowanie opatrunków z węglem aktywowanym,</li> <li>• po uzyskaniu efektów w leczeniu zakażenia (zmniejszenie obrzęku i ilości wysięku, zmiana charakteru wysięku i wyeliminowanie lub zmniejszenie poziomu odoru) można w celu działania bakteriostatycznego, bakterioobójczego zastosować opatrunki ze srebrem jonowym lub krystalicznym .</li> </ul> <p><u>II. Ogólnie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• antybiotykoterapia: celowana lub antybiotyk o szerokim spektrum działania,</li> <li>• metronidazol z uwagi na potencjalne ryzyko obecności szczepów beztlenowych,</li> <li>• glikokortykosteroidy – przeciwobrzękowo,</li> <li>• leki przeciwgorączkowe.</li> </ul> <p>W sytuacjach nasilonego i trudnego do wyeliminowania odoru zaleca się stosowanie aromatoterapii – olejki eteryczne, kadzidła, nawiew powietrza (klimatyzacja, nawilżacze powietrza – woda z dodatkiem olejków eterycznych).</p>
<p><b>Rany krwawiące</b></p>	<p>Algorytm postępowania w ranie krwawiącej:</p> <p><u>I. Miejscowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przymoczki z kwasem traneksamowym lub 0,1% roztworem epinefryny lub adrenaliny,</li> <li>• opatrunki o silnych właściwościach hemostatycznych (Spongostan, Curaspon, Surgicel),</li> <li>• alginiany (Kaltostat, Sorbalgon),</li> <li>• ochładzanie fizyczne, jeżeli możliwe zastosowanie ucisku, chirurgiczne zamknięcie lub przyżeganie azotanem srebra krwawiącego naczynia,</li> <li>• opatrunki nieprzywierające do powierzchni rany.</li> </ul> <p>Z uwagi na ryzyko spowodowania krwawienia podczas zmiany opatrunku należy zachować szczególną ostrożność przy zdejmowaniu materiału opatrunkowego – bezpiecznie jest już na tym etapie obficie nasączyć „stary” opatrunek Exacylem i pozostawić na około 5 minut. Jeżeli materiał opatrunkowy nadal przywiera do</p>

Zakres /cel postępowania	Postępowanie
	powierzchni rany – należy nasączać do skutku 0,9% NaCl. <b>II. Ogólnie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wyeliminowanie antykoagulantów,</li> <li>podanie parenteralnie: Cyclonamina, Exacyl, płyny infuzyjne w zależności od intensywności,</li> <li>krwawienia (5% glukoza, 0,9% NaCl, HAES),</li> <li>transfuzje masy erythrocytarnej,</li> <li>w przypadku uporczywych krwawień należy rozważyć: <ul style="list-style-type: none"> <li>możliwość radioterapii lub ewentualnego zabiegu chirurgicznego ze wskazań życiowych</li> <li>embolizację naczyń.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Ból rany</b>	Należy wdrożyć systemowo leczenie bólu, zgodnie z zasadami WHO (patrz wyżej: leczenie bólu). W przypadku bólu rany można również zastosować aplikację leków przeciwbólowych w postaci przymoczek: 0,25% bupiwakainy lub 0,2% żel z morfiną.
<b>Inne</b>	
<b>Opieka psychologiczna [71]</b>	Do zadań psychologa w ramach wsparcia chorego onkologicznie, w ramach konsultacji w szpitalu lub w trybie ambulatoryjnym, należą: <ul style="list-style-type: none"> <li>wsparcie emocjonalne i poznawcze;</li> <li>pomoc w rozpoznawaniu potrzeb emocjonalnych;</li> <li>ocena i rozpoznawanie zaburzeń adaptacyjnych;</li> <li>ocena i rozpoznawanie zaburzeń emocjonalnych;</li> <li>zaburzeń lękowych, dystymii i depresji;</li> <li>pomoc w zorganizowaniu wsparcia duchowego dla chorych, którzy zgłaszają taką potrzebę;</li> <li>kierowanie pacjentów do ośrodków, w których mogą uzyskać potrzebną pomoc psychologiczną w sytuacji, kiedy wymaga tego specyfika problemu;</li> <li>psychoedukacja dotycząca szeroko pojętej tematyki choroby;</li> <li>konsultacja rodzin i bliskich pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie aktualnych potrzeb poszczególnych członków rodziny,</li> <li>rozpoznanie obaw, niepokojów i sposobów ich funkcjonowania,</li> <li>pomoc w rozładowaniu napięcia, w zrozumieniu i zaakceptowaniu uczuć,</li> <li>pomoc w przeorganizowaniu systemu rodzinnego i w przygotowaniu rodziny na trudności związane z chorobą lub śmiercią chorego.</li> </ul> </li> </ul>

W tabeli poniżej przedstawiono informacje o sposobie i poziomie finansowania leków stosowanych w leczeniu przeciwbólowym, środków stosowanych w leczeniu i pielęgnacji ran oraz opieki psychologicznej – dla świadczeń wskazanych przez ekspertów klinicznych [21-23] jako stosowanych u chorych na aBCC w Polsce<sup>5</sup>.

<sup>5</sup> Szczegółowy opis wyniku konsultacji z ekspertami klinicznymi w sprawie składowych kosztów leczenia aBCC w Polsce zawarto w Analizie wpływu na budżet

Tabela 17.  
Finansowanie leczenia wspomagającego

Leki/wyroby medyczne	Świadczenia wskazane przez ekspertów klinicznych	Sposób finansowania	Poziom finansowania ze środków publicznych
Leki przeciwbólowe	Paracetamol	Brak finansowania ze środków publicznych	Nie dotyczy
	Ketoprofen doustnie	Wykaz* – A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym	Poziom odpłatności: 50%, we wskazaniach: „We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji” oraz „Ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL” Ceny i nazwy poszczególnych produktów - patrz: Załącznik
Miejscowe antyseptyki	Jodopowidon	Brak finansowania ze środków publicznych	Nie dotyczy
	Oktenidyna + fenoksyetanol		
	Sulfatiazol (sól srebrowa sulfatiazolu)		
	Chloramfenikol		
Sterylnie opatrunki	Atrauman Ag, opatrunek jałowy z maścią zawierający srebro (5x5 cm, 10x10 cm, 10x20 cm)	Wykaz* – A3. Wyroby medyczne dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym	Poziom odpłatności: 30%, we wskazaniu: „Przewlekłe owrzodzenia” Ceny i nazwy poszczególnych produktów - patrz: Załącznik
Opieka psychologiczna	Psychotherapia	Świadczenia gwarantowane z zakresu opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień**	Bezpłatne***

\* Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [72]

\*\* Wykaz świadczeń gwarantowanych realizowanych w warunkach ambulatoryjnych psychiatrycznych i leczenia środowiskowego (domowego) oraz warunki realizacji tych świadczeń [73]

\*\*\* Psychotherapia indywidualna i psychotherapia grupowa, finansowana przez NFZ jako świadczenia o kodach: 5.15.12.0000265, 5.15.12.0000266 i 5.15.12.0000132 [74]

### 6.5.2. Leczenie miejscowe

Leczenie miejscowe obejmuje zastosowanie kremów z fluorouracylem (5-FU) lub imikwimodem. Oba preparaty są wskazane w leczeniu BCC (imikwimod – postaci powierzchniowej; 5-FU – zmian pojedynczych lub mnogich o trudno dostępnej lokalizacji), ale w charakterystykach żadnego z wymienionych produktów leczniczych nie określono możliwości leczenia raka zaawansowanego.

Charakterystykę wymienionych leków, wraz ze statusem rejestracyjnym, przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 18.  
Charakterystyka leków stosowanych w miejscowym leczeniu BCC

Produkt leczniczy	Rejestracja	Zarejestrowane wskazania	Postać, droga podania, dawkowanie
Imikwimod w kremie (Aldara®) [75]	Tak (EMA) [77]	<p>W miejscowym leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brodawek kończystych (kłykcin kończystych) zewnętrznych narządów płciowych i okolic odbytu u dorosłych;</li> <li>• <u>powierzchnowych ognisk raka podstawnocomórkowego (ang. superficial basal cell carcinoma - sBCC) u dorosłych;</u></li> <li>• rogowacenia słonecznego (ang. actinic keratoses – AKs) - bez cech przerostu i hiperkeratozy, o typowym przebiegu klinicznym - na twarzy lub owłosionej skórze głowy, u pacjentów z wydolnym układem immunologicznym, w przypadku gdy wielkość lub liczba zmian ograniczają skuteczność i (lub) możliwość zastosowania krioterapii oraz gdy inne metody miejscowego leczenia są przeciwwskazane lub nieodpowiednie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Każda saszetka zawiera 12,5 mg imikwimodu w 250 mg kremu (5 %). 100 mg kremu zawiera 5 mg imikwimodu.</li> <li>• Częstość i czas trwania leczenia są różne, w zależności od wskazań.</li> </ul> <p><u>sBCC u dorosłych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Imikwimod w kremie powinno się nakładać 5 razy w tygodniu przez 6 tygodni (na przykład: od poniedziałku do piątku) wieczorem przed snem i pozostawić na skórze w przybliżeniu przez 8 godzin.</li> <li>• Należy nałożyć ilość kremu wystarczającą do pokrycia leczonego miejsca z jednocentymetrowym marginesem skóry otaczającej tkankę nowotworu. Wcierać krem w leczone miejsce aż do zniknięcia kremu. Krem należy nakładać wieczorem przed snem i pozostawić na skórze w przybliżeniu przez 8 godzin.</li> <li>• Odpowiedź kliniczną na imikwimod w kremie należy oceniać po 12 tygodniach od zakończenia leczenia. W razie niezadowolającej odpowiedzi ze strony leczonego guza należy zastosować inną metodę leczenia.</li> <li>• Jeżeli w leczonym miejscu wystąpi zakażenie lub reakcja skórna na imikwimod w kremie spowoduje nadmierny dyskomfort, można przerwać leczenie na kilka dni. W przypadku zakażenia należy zastosować odpowiednie metody leczenia.</li> </ul>
Fluorouracyl w kremie (Efudix®) [76]*	Tak (URPL) [78]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rogowacenie słoneczne i starcze. Dorosli. Miejscowo 2 x/d. Leczenie kontynuować do stadium nadżerki, zwykle 2-4 tyg.</li> <li>• <u>Rak podstawnocomórkowy skóry – postaci pojedyncze lub mnogie o trudno dostępnej lokalizacji,</u> choroba Bowena, stany przedrakowe skóry. Dorosli.*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Postać: krem</li> <li>• Dawka/skład: 50 mg/g (5%)</li> <li>• Dawkowanie w BCC: miejscowo 2 x/d co najmniej przez 3-6 tyg., czasem konieczne jest stosowanie przez 10-12 tyg.</li> </ul>

\* Nie zidentyfikowano ChPL Efudix na stronach URPL. Opis leku zaczerpnięto ze strony Medycyna Praktyczna – Indeks Leków (<http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=4634>)

Powyższe produkty lecznicze, stosowane w leczeniu miejscowym, nie są objęte refundacją ze środków publicznych w Polsce.

### 6.5.3. Terapia fotodynamiczna

W terapii fotodynamicznej (PDT – *photodynamic therapy*) lek (fotoczułacz, sensybilizator) po podaniu do tkanki chorobowo zmienionej i naświetleniu światłem o odpowiedniej długości, fali wywołuje efekty cytotoksyczne oraz uszkodzające naczynia, powodując ostatecznie obumieranie tkanki na drodze apoptozy lub nekrozy. Technika naświetlania wykorzystywana w PDT uzależniona jest od typu fotoczułacza oraz dostępności miejsca prowadzenia terapii [79].

Do związków stosowanych jako fotoczułacze w PDT raka podstawnokomórkowego (wymieniane w wytycznych klinicznych lub przez agencje HTA) należą: aminolewulinian metylu, kwas 5-aminolewulinowy i porfimer. Inni autorzy podają również informacje o stosowaniu w tym wskazaniu benzo-porfiryny, etiopuryny cyny i PPH (2-(1-heksyloetyl)-2-dewinylo alfa-pirofeoforbidu) [80].

Z informacji na temat poszczególnych produktów leczniczych, dostępnych na stronach urzędów rejestracji leków wynika, że jedynym produktem leczniczym dopuszczonym do stosowania w leczeniu chorych na BCC jest aminolewulinian metylu (Metvix®), przeznaczony do leczenia powierzchownych lub guzkowych postaci BCC, zwłaszcza gdy zmiany patologiczne umiejscowione są w środkowej części twarzy, na uszach, na skórze dotkliwie uszkodzonej przez słońce, są patologicznie duże i mają charakter wznowy - gdy inne terapie są mniej odpowiednie ze względów zdrowotnych i niezadowalających efektów kosmetycznych [81]. W ChPL tego produktu nie odniesiono się bezpośrednio do możliwości leczenia zaawansowanego BCC, jakkolwiek niektóre przypadki wznowy lub dużych zmian postaci guzkowej BCC w trudnej lokalizacji mogłyby spełniać kryteria laBCC.

Charakterystykę oraz informacje o rejestracji poszczególnych produktów leczniczych zawierających aminolewulinian metylu, kwas 5-aminolewulinowy i porfimer przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Charakterystyka fotocuczalaczy stosowanych w terapii fotodynamicznej BCC

Produkt leczniczy	Rejestracja	Zarejestrowane wskazania	Postać, droga podania, dawkowanie
aminolewulinian metylu (Metvix®) [81]	TAK (URPL) [78]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Powierzchnowe, niezrogowaciale i pozbawione pigmentu zgrubienia rogowacenia słonecznego <i>keratosis actinica</i> (ang. <i>Actinic Keratosis</i> – AK) na twarzy i głowie, gdy inne leczenie jest uważane za mniej odpowiednie.</li> <li>• <u>Leczenie powierzchniowych lub guzkowych postaci raka podstawnokomórkowego (ang. <i>Basal Cell Carcinoma</i> - BCC), zwłaszcza gdy zmiany patologiczne umiejscowione są w środkowej części twarzy, na uszach, na skórze dotkliwie uszkodzonej przez słońce, są patologicznie duże i mają charakter wznowy. Leczenie jest wskazane, gdy inne terapie są mniej odpowiednie ze względów zdrowotnych i niezadowolających efektów kosmetycznych.</u></li> <li>• Leczenie raka kółczystokomórkowego <i>in situ</i> (choroba Bowena), gdy leczenie chirurgiczne jest mniej odpowiednie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 gram kremu Metvix zawiera 160 mg aminolewulinianu metylu (w postaci chlorowodoru) co odpowiada 16% aminolewulinianu metylu (w postaci chlorowodoru).</li> <li>• W leczeniu raka podstawnokomórkowego BCC i choroby Bowena należy zastosować 2 sesje, rozdzielone tygodniową przerwą.</li> <li>• Przed aplikacją kremu Metvix należy przygotować zmienioną powierzchnię skóry – usunąć złuszczenia, strupy i uzyskać szorstką powierzchnię. Guzkowe zmiany BCC są często pokryte nieuszkodzoną epidermalną warstwą keratyny, którą należy zdjąć. Należy delikatnie usunąć odsoniętą tkankę nowotworową, nie wykraczając poza margines nowotworu.</li> <li>• Patologiczną zmianę i otaczający ją obszar 5 do 10 mm zdrowej skóry należy posmarować kremem Metvix (warstwa o grubości około 1 mm) używając szpatułki, a następnie przykryć cały obszar opatrunkiem okluzyjnym na 3 godziny.</li> <li>• Następnie należy usunąć opatrunek, oczyścić obszar zabiegu roztworem soli fizjologicznej i natychmiast naświetlić zmiany skórne promieniowaniem podczerwonym o widmie ciągłym i długości fali 570 do 670 nm, przy całkowitej dawce promieniowania 75 J/cm<sup>2</sup> naświetlanej powierzchni. Można również zastosować promieniowanie podczerwone o węższym widmie, dające taką samą aktywację skumulowanych porfiryn. Natężenie światła na powierzchni zmiany nie powinno być większe niż 200 mW/cm<sup>2</sup>.</li> <li>• Do tego celu mogą być używane tylko lampy ze znakiem CE, wyposażone w niezbędne filtry i (lub) lustra odbijające, w celu zminimalizowania ekspozycji skóry na ciepło, promieniowanie światła niebieskiego i promieniowanie ultrafioletowe. Ważne jest zapewnienie takich warunków, aby zastosowana dawka promieniowania była odpowiednia. Dawka promieniowania zależy od takich czynników jak rozmiar naświetlanego pola, odległość między lampą a powierzchnią skóry oraz czas naświetlania. Czynniki te zmieniają się w zależności od rodzaju lampy; lampa powinna być używana zgodnie z instrukcją obsługi. Dawkę dostarczanego światła należy monitorować, jeśli jest dostępny odpowiedni detektor.</li> <li>• Pacjent i operator powinni zastosować się do instrukcji bezpieczeństwa dołączonej do lampy. Podczas naświetlania zarówno pacjent, jak i operator muszą zakładać okulary ochronne, dopasowane do widma światła emitowanego przez lampę.</li> <li>• Zdrowa, nieleczona skóra otaczająca zmiany patologiczne, nie wymaga ochrony podczas naświetlania.</li> <li>• Podczas tej samej sesji terapeutycznej można naświetlać zmiany występujące w kilku miejscach.</li> <li>• Skuteczność należy ocenić po upływie 3 miesięcy i, gdy nie nastąpiło pełne wyleczenie, terapię można powtórzyć. Zaleca się potwierdzenie wyników leczenia BCC i choroby Bowena za pomocą badania histologicznego materiału uzyskanego metodą biopsji. Rekomendowana jest również ścisła długoterminowa obserwacja kliniczna tych pacjentów i, jeśli zachodzi taka konieczność, wykonanie u nich badania histologicznego.</li> </ul>

<p><b>Kwas 5-aminolewulinowy (Ameluz®) [82]</b></p>	<p>Tak (EMA) [77]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie rogowacenia słonecznego o nasileniu łagodnym do umiarkowanego na skórze twarzy i głowy (stopień 1 i 2 w skali Olsena)</li> </ul> <p>Specjalne ostrzeżenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Z uwagi na <u>brak doświadczenia dotyczącego leczenia raka podstawnomórkowego (ang. basal cell carcinoma, BCC)</u> i choroby Bowena w przypadku tych schorzeń nie należy stosować tego produktu leczniczego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jeden gram żelu zawiera 78 mg kwasu 5-aminolewulinowego (w postaci chlorowodoru).</li> <li>Produkt Ameluz można stosować wyłącznie pod nadzorem lekarza, pielęgniarki lub innych pracowników opieki zdrowotnej posiadających doświadczenie w stosowaniu terapii fotodynamicznej.</li> <li>Jedna sesja terapii fotodynamicznej może być zastosowana w przypadku zmian pojedynczych lub mnogich. Zmiany rogowacenia słonecznego należy ocenić po trzech miesiącach od zastosowania leczenia. W przypadku zmian, które nie odpowiedziały na leczenie lub odpowiedziały jedynie częściowo, należy zastosować drugą sesję terapii fotodynamicznej. Zmiany wraz z około 5 mm otaczającej je skóry należy pokryć warstwą żelu o grubości około 1 mm. Cały obszar leczenia naświetla się za pomocą źródła światła czerwonego – albo o wąskim spektrum i o długości fal około 630 nm i dawką światła około 37 J/cm<sup>2</sup>, albo o szerszym i ciągłym spektrum o zakresie długości fal od 570 do 670 nm i dawką światła od 75 do 200 J/cm<sup>2</sup>. Istotne jest dopilnowanie, by podano właściwą dawkę światła. Dawkę światła określa się na podstawie czynników takich jak: wielkość pola światła, odległość pomiędzy lampą a powierzchnią skóry oraz czas naświetlania. Te czynniki są różne dla różnych rodzajów lamp. Jeśli dostępny jest odpowiedni detektor, dostarczoną dawkę światła należy monitorować.</li> <li>Po trzech miesiącach należy ponownie ocenić zmiany i wtedy można zastosować kolejną sesję terapii na wszelkie pozostałe zmiany.</li> </ul>
<p><b>Porfimir® (Photofrin®) [83]</b></p>	<p>Tak (URPL) [78]*</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rak przełyku</li> <li>Rak drobnokomórkowy płuca w lokalizacji wewnątrzszkrzelowej (<i>endobronchial cancer</i>)</li> <li>Dysplazja dużego stopnia u pacjentów z przełykiem Barretta</li> </ul> <p>[UWAGA: wskazania dopuszczone w USA]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dawkowanie: 2 mg/kg dożylnie</li> </ul>

\* Pomimo uwzględnienia produktu w Urzędowym Wykazie Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na Terytorium RP, nie odnaleziono ChPI na stronach URPL; opis w tabelce podano wg warunków dopuszczenia do obrotu w USA (FDA)

Leczenie fotodynamiczne nie jest w Polsce objęte refundacją ze środków publicznych. W 2014 roku terapia fotodynamiczna została poddana ocenie Agencji Oceny Technologii Medycznych, w wyniku której Rada Przejrzystości negatywnie zaopiniowała finansowanie tej interwencji u chorych z rozpoznaniem BCC, zauważając również, że metoda ta nie jest zalecana w przypadkach o dużym ryzyku nawrotu zmian oraz nie ma zastosowania w przypadkach głęboko naciekającego lub nawracającego BCC [84]; negatywna względem finansowania PDT w populacji chorych z BCC była również rekomendacja Prezesa AOTMiT [85].

#### **6.5.4. Chemioterapia oparta na pochodnych platyny**

Wytyczne praktyki klinicznej nie wymieniają szczegółowo schematów chemioterapii stosowanych u chorych na BCC; wskazują jedynie, że istnieją opisy przypadków chorych z mBCC leczonych chemioterapią z udziałem pochodnych platyny (*platinum-based*), a w wytycznych australijskich (CCA/ACN 2008) podano dodatkowo, że najnowsze doniesienia dotyczą stosowania cisplatyny lub karboplatyny z paklitakselem (patrz: rozdz. 6.1).

Charakterystykę oraz informacje o rejestracji pochodnych platyny przedstawiono w tabeli poniżej. Ze względu na dużą liczbę dostępnych produktów leczniczych (produkty generyczne), informacje zaczerpnięto z charakterystyk wybranych produktów, dla każdej z zarejestrowanych w Polsce substancji czynnych, tj.: cisplatyny, karboplatyny i oksaliplatyny.

Żadna z dopuszczonych do obrotu w Polsce pochodnych platyny nie została zarejestrowana do stosowania w leczeniu BCC.

Tabela 20.  
Charakterystyka chemioterapii stosowanej w leczeniu BCC (pochodne platyny)

Produkt leczniczy	Rejestracja	Zarejestrowane wskazania	Postać, droga podania, dawkowanie
cisplatyna [86-88]	TAK (URPL) [78]	<p>Do stosowania w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaawansowanego lub przerzutowego raka jąder</li> <li>• zaawansowanego lub przerzutowego raka jajników</li> <li>• zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego</li> <li>• zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi</li> <li>• zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc</li> <li>• zaawansowanego lub przerzutowego drobnokomórkowego raka płuc</li> <li>• w skojarzeniu z radioterapią w leczeniu raka szyjki macicy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; zawiera 0,5 mg/ml lub 1 mg/ml cisplatyny</li> <li>• Rozcieńczony roztwór przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnego, drogą wlewu.</li> <li>• Cisplatyna może być stosowana w monoterapii oraz w terapii skojarzonej.</li> <li>• Dawka cisplatyny uzależniona jest od choroby podstawowej, przewidywanej odpowiedzi na leczenie oraz od tego czy cisplatyna jest stosowana w monoterapii, czy jako składnik chemioterapii skojarzonej.</li> <li>• W monoterapii, zalecane są następujące dwa schematy dawkowania: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pojedyncza dawka 50 do 120 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała co 3 do 4 tygodni;</li> <li>- 15 do 20 mg/m<sup>2</sup>/dobę przez pięć dni, co 3 do 4 tygodni.</li> </ul> </li> <li>• Jeżeli cisplatyna stosowana jest w chemioterapii skojarzonej, dawka cisplatyny musi zostać zmniejszona. Standardowo stosuje się dawkę 20 mg/m<sup>2</sup> lub większą podawaną raz na 3 do 4 tygodni.</li> <li>• W leczeniu raka szyjki macicy cisplatyna jest stosowana w skojarzeniu z radioterapią. Dawka standardowa to 40 mg/m<sup>2</sup> co tydzień przez 6 tygodni.</li> <li>• Cisplatynę w postaci roztworu do infuzji przygotowanego zgodnie z instrukcjami należy podawać we wlewie dożylnym trwającym 6 do 8 godzin.</li> </ul>
karboplatyna [89,90]	TAK (URPL) [78]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zaawansowany rak jajnika (w tym leczenie drugiego rzutu u pacjentek, które wcześniej otrzymywały schematy leczenia zawierające cisplatynę)</li> <li>• drobnokomórkowy rak płuca</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Roztwór do wstrzykiwań; 1 ml roztworu zawiera 10 mg karboplatyny.</li> <li>• Droga podania: dożylna.</li> <li>• Karboplatynę można podawać w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi.</li> <li>• Zalecana dawka dla uprzednio nieleczonych dorosłych pacjentów (z prawidłową czynnością nerek) wynosi 400 mg/m<sup>2</sup> w pojedynczym podaniu w formie wlewu dożylnego trwającego od 15 do 60 minut.</li> <li>• Kolejne kursy leczenia nie powinny być podawane przed upływem czterech tygodni.</li> <li>• U pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak uprzednie leczenie o działaniu mielosupresyjnym i (lub) radioterapia, zaawansowany wiek lub znacznie obniżony stopień sprawności, zaleca się zredukowanie podstawowej dawki o 20–25%.</li> <li>• Zaleca się, aby nie rozcieńczać karboplatyny w 0,9% roztworze chlorku sodu w przypadku długotrwałego wlewu dożylnego.</li> </ul>

Produkt leczniczy	Rejestracja	Zarejestrowane wskazania	Postać, droga podania, dawkowanie
oksalipłatyna [91,91]	TAK (URPL) [78]	<p>Oksalipłatyna w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (ang. <i>folinic acid</i> – FA) jest wskazana w:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczeniu wspomagającym raka okrężnicy w III stadium (C w skali Dukes) po całkowitej resekcji pierwotnego guza</li> <li>leczeniu raka jelita grubego z przerzutami.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji - 1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 5 mg oksalipłatyny / Proszek do sporządzania roztworu do infuzji - 1 ml odtworzonego roztworu zawiera 5 mg oksalipłatyny.</li> <li>Lek podawany jest w infuzji dożylniej.</li> <li>Zalecana dawka w leczeniu wspomagającym wynosi 85 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (pc.) dożylnie. Powtarza się ją co 2 tygodnie przez 12 cykli (6 miesięcy).</li> <li>Zalecana dawka w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami wynosi 85 mg/m<sup>2</sup> pc. dożylnie i powtarza się ją co 2 tygodnie.</li> <li>Dawkowanie należy dostosować do tolerancji leku przez pacjenta.</li> <li>Oksalipłatynę należy zawsze podawać przed podaniem pochodnych fluoropiryminy.</li> <li>Oksalipłatyna podawana jest w postaci infuzji dożylniej trwającej 2 do 6 godzin, w 250 ml do 500 ml 5% roztworu glukozy w celu uzyskania stężenia od 0,2 mg/ml do 0,70 mg/ml; stężenie 0,70 mg/ml jest największym stężeniem stosowanym w praktyce klinicznej dla dawki oksalipłatyny wynoszącej 85 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>Oksalipłatyna jest głównie stosowana w połączeniu ze schematami leczenia opartymi na ciągłej infuzji 5-FU. W dwutygodniowym cyklu leczenia stosuje się schematy podawania 5-FU obejmujące podawanie w bolusie i infuzji ciągłej.</li> </ul>

W tabeli poniżej zestawiono informacje o finansowaniu pochodnych platyny w Polsce. Obecnie jedyną pochodną platyny finansowaną w Polsce w leczeniu BCC (kod ICD-10: C44 - *Inne nowotwory złośliwe skóry*) jest cisplatyna. Na stosowanie w polskiej praktyce klinicznej cisplatyny w leczeniu systemowym wybranych chorych z rozpoznaniem aBCC, jako jedynego leku z grupy pochodnych platyny, wskazują również konsultacje z ekspertami klinicznymi [21-23]<sup>6</sup>.

**Tabela 21.**  
**Finansowanie chemioterapii – pochodne platyny [72]**

Leki	Sposób finansowania	Poziom finansowania ze środków publicznych
Cisplatyna	Wykaz* – C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym	Poziom odpłatności: „bezpłatne”, we wskazaniach: 766 rozpoznań wg ICD-10, <u>w tym</u> C44 „Inne nowotwory złośliwe skóry” Ceny i nazwy poszczególnych produktów - patrz: Załącznik

<sup>6</sup> Szczegółowe wyniki konsultacji z ekspertami klinicznymi przedstawiono w ramach analizy kosztów w Analizie ekonomicznej

Leki	Sposób finansowania	Poziom finansowania ze środków publicznych
<b>Karboplatyna</b>	Wykaz* – C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym	Poziom odpłatności: „bezpłatne”, we wskazaniach: 733 rozpoznania wg ICD-10, <u>brak</u> kodu C44 „Inne nowotwory złośliwe skóry”
<b>Oksaliplatyna</b>	Wykaz* – C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym	Poziom odpłatności: „bezpłatne”, we wskazaniach: 48 rozpoznania wg ICD-10, <u>brak</u> kodu C44 „Inne nowotwory złośliwe skóry”

\* Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych



## 7. WYNIKI ZDROWOTNE

Zgodnie z wytycznymi HTA [2] w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające kluczową rolę w danej jednostce chorobowej, tj.: zgony, zachorowania bądź wyleczenia, jakość życia, działania niepożądane. Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint, clinically relevant endpoint, patient important outcome, patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Oceniane punkty końcowe mają odzwierciedlać wpływ leczenia/profilaktyki: przedłużając życie, poprawiając samopoczucie chorego bądź pozwalając żyć bez powikłań choroby lub jej leczenia. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Celem leczenia BCC jest usunięcie nowotworu, z maksymalnym zachowaniem funkcji i odpowiedniego efektu kosmetycznego [42, 66] – podstawową miarą skuteczności terapii w analizowanej populacji chorych powinna być zatem odpowiedź guza na leczenie (tj. zmniejszenie rozmiarów guza, owrzodzenia, całkowite lub częściowe ustąpienie zmian chorobowych) oraz przeżycie bez progresji choroby i ocena jakości życia. Ponadto, ze względu na potencjalny wpływ działań niepożądanych oraz negatywny wpływ choroby na przeżywalność chorych w przypadku wystąpienia przerzutów odległych, dla oceny efektywności klinicznej istotne będą również wyniki przeżycia całkowitego.

Z uwagi na bardzo rzadkie występowanie rozpatrywanego stanu chorobowego oraz biorąc pod uwagę naturalny przebieg choroby, Europejska Agencja Leków uznała, 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 [68].

Zdecydowano zatem, że w analizie efektywności klinicznej wismodegibu oceniane będą następujące punkty końcowe:

- Odpowiedź guza na leczenie (odsetek pacjentów, czas trwania);
- Przeżycie bez progresji choroby (odsetek pacjentów, czas trwania);
- Przeżycie całkowite (odsetek pacjentów, czas trwania);
- Jakość życia;
- Zdarzenia niepożądane.

## 8. TYP BADANIA

W pierwszej kolejności w ramach analizy głównej przeprowadzony zostanie przegląd medycznych baz danych pod kątem opublikowanych badań wtórnych tj. innych przeglądów systematycznych, meta-analiz czy raportów HTA dla interwencji ocenianej w przedmiotowym wskazaniu.

Następnie do analizy głównej (przeglądu systematycznego) zgodnie z polskimi wytycznymi HTA planuje się włączyć badania pierwotne o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized controlled trial*). W przypadku braku badań RCT planuje się włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności tj. badania nierandomizowane, badania obserwacyjne z grupą lub bez grupy kontrolnej.

W przypadku braku badań *head-to-head*, porównujących efekty leczenia produktu leczniczego Erivedge® (wismodegib) do wyników leczenia paliatywnego, lub innego typu badań z grupą kontrolną, zgodnie z wytycznymi HTA [2] autorzy analizy podejmą próbę identyfikacji odrębnych badań dla przyjętego komparatora we wnioskowanej populacji.

Włączeniu do analizy będą podlegały zarówno badania eksperymentalne (II i III fazy), jak i badania obserwacyjne, oceniające efektywność praktyczną (IV fazy) – o ile będą one dostępne.

## 9. PODSUMOWANIE: SFORMUŁOWANIE PYTANIA KLINICZNEGO (PICOS)

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane wg schematu PICO(S) na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy klinicznej (przegląd systematyczny badań pierwotnych) załączonej do wniosku o refundację produktu leczniczego Erivedge®, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22.  
Definicja pytania badawczego do analizy klinicznej (przegląd systematyczny badań pierwotnych) – wg schematu PICOS

Kryteria włączenia	
<b>Populacja</b>	<p>Dorośli pacjenci z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnkomórkowym,</li> <li>Objawowym przerzutowym rakiem podstawnkomórkowym, z przerzutami do narządów odległych (przerzuty odległe muszą być histopatologicznie potwierdzone jako ogniska raka podstawnkomórkowego),</li> </ul> <p>- nowotwór nieoperacyjny lub występują przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego oraz nastąpiła progresja po radioterapii lub radioterapia jest przeciwwskazana</p>
<b>Interwencja</b>	Wismodegib podawany doustnie w dawce dziennej wynoszącej 150 mg
<b>Komparator</b>	<p>Zindywidualizowane leczenie paliatywne, obejmujące następujące interwencje (w monoterapii, sekwencyjnie lub w kombinacjach):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie wspomagające (BSC – <i>best supportive care</i>), w tym leczenie ran, uśmierzanie bólu, opieka psychologiczna oraz przypadki, w których odstąpiono od aktywnego leczenia („brak leczenia”);</li> <li>Leczenie miejscowe imikwimodem lub 5-fluorouracylem;</li> <li>Leczenie miejscowe w postaci terapii fotodynamicznej;</li> <li>Chemioterapia oparta na pochodnych platyny.</li> </ul>
<b>Efekty zdrowotne</b>	<b>Skuteczność</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Odpowiedź guza na leczenie</li> <li>Przeżycie całkowite</li> <li>Przeżycie wolne od progresji choroby</li> <li>Czas trwania odpowiedzi na leczenie</li> <li>Jakość życia</li> </ul>
	<b>Bezpieczeństwo</b>
	Zdarzenia niepożądane (z uwzględnieniem zgonów, zdarzeń/działań niepożądanych oraz rezygnacji/wycofania pacjentów z badania/leczenia)
<b>Badania</b>	Badania z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności: (RCTs, jeżeli brak -> inne badania z grupą kontrolną, jeżeli brak -> badania bez grupy kontrolnej -> jeżeli brak -> serie/opisy przypadków)

W przypadku braku badań *head to head* porównujących ocenianą interwencję do wybranego komparatora, na dalszym etapie zostanie przeprowadzone wyszukiwanie badań oceniających oddzielnie efekty leczenia dla interwencji wnioskowanej oraz komparatora.

Ponadto do analiz dodatkowych zostaną włączone dodatkowe badania/dane, niepełniające kryteriów włączenia do analizy głównej:

Poszerzona analiza bezpieczeństwa:

- Opublikowane badania kliniczne przeprowadzone na populacji onkologicznej oraz populacji pacjentów z zespołem Gorlina-Goltza, w których stosowano wismodegib w monoterapii;
- Profil bezpieczeństwa wismodegibu wg ChPL;
- Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA i FDA.

Poszerzona analiza skuteczności 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, spełniające kryteria PICO(S) dla populacji i interwencji, opublikowane w postaci pełnotekstowych artykułów w języku angielskim.

## 10. ZAŁĄCZNIKI

### 10.1. Opis wnioskowanego programu lekowego

WISMODEGIB w leczeniu chorych na zaawansowanego raka podstawnomórkowego (ICD-10 C 44)*		
ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>1. Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnomórkowego (BCC) przy wykorzystaniu substancji czynnej wismodegib</b> Kwalifikacja do programu musi być przeprowadzona przez , powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, interdyscyplinarny Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Chorych na Raka Podstawnomórkowego Skóry, w skład którego wchodzi: onkolog kliniczny, chirurg onkologiczny lub chirurg plastyczny, radioterapeuta oraz dermatolog.</p> <p><b>1.1. Kryteria kwalifikacji</b> 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie miejscowo zaawansowanego raka podstawnomórkowego lub objawowego raka podstawnomórkowego z przerzutami odległymi; u pacjentów, gdzie: - nowotwór musi być uznany za nieoperacyjny bądź muszą występować przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego: ▪ nawrót BCC w tej samej lokalizacji po zabiegu chirurgicznym i niewielkie prawdopodobieństwo wyleczenia po kolejnej resekcji lub ▪ przewidywane ryzyko znaczącej niepełnosprawności i/lub deformacji po ewentualnym zabiegu chirurgicznym lub ▪ inne przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego ( np. usunięcie części struktur twarzoczaszki, np. nosa, ucha, powieki, gałki ocznej; bądź konieczność amputacji kończyny); - nastąpiła progresja po radioterapii lub radioterapia jest przeciwwskazana; - w przypadku pacjentów z podejrzeniem przerzutowego raka podstawnomórkowego, przerzuty odległe muszą być histopatologicznie potwierdzone jako ogniska raka</p>	<p><b>1. Wismodegib</b> Wismodegib jedna kapsułka 150 mg, raz na dobę.</p> <p>Modyfikowanie dawkowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia wismodegibem</b> 1) histologiczne potwierdzenie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka podstawnomórkowego; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie stężenia hemoglobiny; 4) oznaczenia stężenia kreatyniny; 5) oznaczenie stężenia bilirubiny; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 9) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych; 10) test ciążowy z próbki krwi u kobiet w wieku rozrodczym (wynik ważny 4 dni); 11) ocena rozległości zmian w badaniu przedmiotowym wraz z dokumentacją fotograficzną widocznych zmian (na zdjęciu widoczna skala); 12) badanie TK lub MR w przypadku wskazań klinicznych, dla oceny głębokości naciekania nowotworowego lub udokumentowania zmian przerzutowych; 13) inne badania w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Wstępne badania obrazowe lub dokumentacja fotograficzna muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p><b>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</b> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenia stężenia kreatyniny; 3) oznaczenie stężenia bilirubiny; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 6) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 7) test ciążowy z próbki krwi u kobiet w wieku rozrodczym (wynik ważny 4 dni); 8) inne badania w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Badania wykonuje się: W czasie 6 pierwszych tygodni leczenia a następnie nie rzadziej niż co 8 tygodni -</p>

<p>podstawukomórkowego;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2) stan sprawności 0-2 wg ECOG;</li> <li>3) wykluczenie współistnienia innych nowotworów złośliwych tzn. stanu po leczeniu lub w trakcie leczenia o założeniu paliatywnym (niezależnie od odpowiedzi na leczenie) albo niezyskanie całkowitej remisji po leczeniu o założeniu radykalnym;</li> <li>4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) wyniki badań czynności wątroby:                 <ul style="list-style-type: none"> <li>- stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (GGN) lub, w przypadku pacjentów z udokumentowanym zespołem Gilberta, nieprzekraczające trzykrotności GGN;</li> <li>- aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczające 3-krotnie GGN;</li> </ul> </li> <li>b) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 2,0 mg/dL;</li> <li>c) stężenie hemoglobiny powyżej 8,5 g/dl;</li> <li>d) liczba granulocytów co najmniej 1000/μl;</li> <li>e) liczba płytek krwi co najmniej 75 000/μl;</li> </ol> </li> <li>5) kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni muszą spełniać wymogi antykoncepcji zawarte w Programie zapobiegania ciąży Erivedge.</li> </ol> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p><b>1.2. Kryteria uniemożliwiające udział w programie:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Obecność przeciwwskazań do zastosowania wismodegibu, którymi są:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>b) ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>c) nieprzestrzeganie zaleceń Programu zapobiegania ciąży Erivedge przez kobiety w wieku rozrodczy i mężczyzn;</li> <li>d) jednoczesowe stosowanie dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>).</li> </ol> </li> </ol> <p><b>1.3. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p><b>1.4. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku;</li> <li>2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na wismodegib lub na</li> </ol>	<p>przed decyzją o kontynuowaniu leczenia.</p> <p>W przypadku kobiet w wieku rozrodczym przepisanie wismodegibu powinno być ograniczone do 28 dni terapii, kontynuacja leczenia jest możliwa wyłącznie po uzyskaniu ujemnego wyniku testu ciążyowego z próbki krwi.</p> <p><b>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</b></p> <p>U pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawukomórkowym:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ocena kliniczna wraz z dokumentacją fotograficzną widocznych zmian (na zdjęciu widoczna skala) nie rzadziej niż co 8 tyg. oraz w chwili wyłączenia z programu, o ile wyłączenie z programu nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby,</li> <li>2) badania KT lub MR odpowiedniego obszaru w przypadku miejscowo zaawansowanego BCC ze zmianami mierzalnymi wg RECIST - nie rzadziej niż co 8 tygodni oraz w chwili wyłączenia z programu, o ile wyłączenie z programu nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby</li> <li>3) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.</li> </ol> <p>Dla oceny zmian skórnych stosuje się złożony punkt końcowy: Progresję choroby stwierdza się w przypadku zwiększenia sumy najdłuższych wymiarów widocznych zmian o 20% lub pojawienia się nowej zmiany lub nowego owrzodzenia, które nie wykazuje cech gojenia do następnej wizyty kontrolnej. W przypadku zmian mierzalnych odpowiedź jest zdefiniowana według kryteriów RECIST 1.1</p> <p>U pacjentów z rakiem podstawukomórkowym z przerzutami:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badanie KT lub MR odpowiedniego obszaru - nie rzadziej niż co 8 tygodni oraz w chwili wyłączenia z programu, o ile wyłączenie z programu nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby. W przypadku zmian mierzalnych odpowiedź jest zdefiniowana według kryteriów RECIST 1.1.</li> <li>2) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.</li> </ol> <p><b>4. Monitorowanie programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</li> <li>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</li> </ol>
---	---

<p>którkolwiek substancję pomocniczą; 3) działania niepożądane uniemożliwiające dalsze leczenie z zastosowaniem wismodegibu; 4) rezygnacja pacjenta z dalszego leczenia. 5) informacja o wyłączeniu chorego z programu przekazywana jest przez lekarza do Zespołu koordynującego włącznie z datą zakończenia leczenia.</p>		
--	--	--

**\*UWAGA:** Przedstawiono opis programu w ostatniej wersji dostępnej w okresie opracowywania analiz (kwiecień 2015). Po złożeniu wniosku o objęcie refundacją opis programu mógł podlegać zmianom na etapie konsultacji z Ministrem Zdrowia.

## 10.2. Poziom finansowania refundowanych technologii opcjonalnych

Poziom finansowania leków i wyrobów medycznych, stosowanych w ramach zindywidualizowanego leczenia paliatywnego u chorych na aBCC (stan na maj 2015 r.), źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.23)

Nazwa produktu leczniczego / wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [zł]
<b>Leki przeciwbólowe: ketoprofen – postacie do stosowania doustnego</b>									
Bi-Profenid, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	9,50	9,98	12,74	10,31	<ul style="list-style-type: none"> <li>• We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</li> <li>• Ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL.</li> </ul>	50%	7,59
Febrofen, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	20 kaps. (2 blist.po 10 szt.)		13,93	14,63	18,14	13,75		50%	11,27
Ketonal, kaps. twarde, 50 mg	30 kaps.		4,86	5,10	6,61	5,16		50%	4,03
Ketonal DUO, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)		16,96	17,81	21,57	15,47		50%	13,84
Ketonal forte, tabl. powł., 100 mg	30 tabl.		11,34	11,91	14,67	10,31		50%	9,52
Ketoprofen-SF, kaps. twarde, 50 mg	20 kaps.		3,02	3,17	4,19	3,44		50%	2,47
Ketoprofen-SF, kaps. twarde, 100 mg	20 kaps.		6,05	6,35	8,36	6,87		50%	4,93
Ketores, kaps., 100 mg	14 kaps.		7,34	7,71	9,12	4,81		50%	6,72
Profenid, tabl. powł., 100 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)		8,64	9,07	11,83	10,31		50%	6,68
Profenid, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	14 tabl. (1 blist.a 14 szt.)		9,72	10,21	12,83	9,62		50%	8,02
Refasitn, tabl. powł., 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	11,01	11,56	14,32	10,31	50%	9,17		
<b>Sterylne opatrunki: Atrauman Ag, opatrunek jałowy z maścią zawierający srebro (emplastri antimicrobiotica)</b>									
Atrauman Ag, opatrunek jałowy z maścią zawierający srebro, 5x5 cm <sup>2</sup>	1 szt.	220.7, Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra	3,83	4,02	4,60	1,92	Przewlekłe owrzodzenia	30%	3,26
							Epidermolysis bullosa	bezpłatny	2,68
Atrauman Ag, opatrunek jałowy z maścią zawierający srebro, 10x10 cm <sup>2</sup>	1 szt.		6,91	7,26	9,49	7,69	Przewlekłe owrzodzenia	30%	4,11
							Epidermolysis bullosa	bezpłatny	1,80
Atrauman Ag, opatrunek jałowy z maścią zawierający srebro, 10x20 cm <sup>2</sup>	1 szt.		11,02	11,57	15,38	15,38	Przewlekłe owrzodzenia	30%	4,61
							Epidermolysis bullosa	bezpłatny	0,00
<b>Chemioterapia: cisplatylna</b>									



Nazwa produktu leczniczego / wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [zł]
Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 20 ml	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	-	9,48	786 kodów rozpozn., wymienionych w załączniku C.11. do Wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazanym określonym stanie klinicznym (w tym C44 – inne nowotwory złośliwe skóry)	bezpłatne	0,00
Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol.a 50 ml		21,60	22,68	-	22,68		bezpłatne	0,00
Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 100 ml		37,80	39,69	-	39,69		bezpłatne	0,00
Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml		8,96	9,41	-	9,41		bezpłatne	0,00
Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml		42,12	44,23	-	44,23		bezpłatne	0,00
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml		8,64	9,07	-	9,07		bezpłatne	0,00
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml		34,56	36,29	-	36,29		bezpłatne	0,00
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml		67,50	70,88	-	70,88		bezpłatne	0,00
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml		9,03	9,48	-	9,48		bezpłatne	0,00
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml		42,12	44,23	-	44,23		bezpłatne	0,00
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml		75,60	79,38	-	79,38		bezpłatne	0,00
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml		6,48	6,80	-	6,80		bezpłatne	0,00
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 25 ml		20,52	21,55	-	21,55		bezpłatne	0,00
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml		34,56	36,29	-	36,29		bezpłatne	0,00
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	64,80	68,04	-	68,04	bezpłatne	0,00		

## 11. PIŚMIENNICTWO

1. Charakterystyka produktu leczniczego Erivedge®, ostatnia aktualizacja w dniu 16 lutego 2015 r. (aktualna) [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002602/human\\_med\\_0\\_01659.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002602/human_med_0_01659.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) [Ostatni dostęp w dniu 04.05.2015]
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009, wprowadzone zarządzeniem Prezesa AOTM z dnia 4.01.2010 r.
3. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.)
4. 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 (Dz.U. 2012 poz. 388).
5. Łętowska-Andrzejewicz K, Zdybski J, Świątek E i wsp. Olbrzymi rak podstawnokomórkowy – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa. *Post Dermatol Alergol* 2006; XXIII, 6: 282–285.
6. Dębski D, Lembas L, Jethon J. Basal Cell Carcinoma, Department of Plastic Surgery, The Medical Centre of Postgraduate Education in Warsaw, Poland, *Postępy Nauk Medycznych* 9/2009, s. 714-724.
7. Pabiańczyk P, Cieślak K, Tuleja T., Metody leczenia raka podstawnokomórkowego skóry, *Chirurgia Polska* 2011, 13, 1, 48-58.
8. Mohan SV, Chang AL. Advanced Basal Cell Carcinoma: Epidemiology and Therapeutic Innovations. *Curr Dermatol Rep.* 2014 Feb 9;3:40-45.
9. Lattes R, Kessler RW. Metastasizing basal cell epithelioma of the skin: report of two cases. *Cancer* 1951; 4: 866–878.
10. Maly TJ, Sligh JE. Defining locally advanced basal cell carcinoma *J of Drugs and dermatology*, May 2014; 13 (5): 528-529.
11. Lear JT, Corner C, Dziewulski P et. al. Challenges and new horizons in the management of advanced basal cell carcinoma: a UK perspective. *Br J Cancer.* 2014 Oct 14;111(8):1476-81.
12. Dacosta Byfield S, Chen D, Yim YM, Reyes C. Age distribution of patients with advanced non-melanoma skin cancer in the United States. *Arch Dermatol Res.* 2013 Nov;305(9):845-50.
13. Włodarkiewicz A, Kozicka D, Michajłowski I, Sobjanek M, Niekra M, Nałęcz D. Rak skóry – analiza epidemiologiczna, kliniczna i wyników leczenia chirurgicznego 1406 chorych. *Przegl Dermatol* 2011, 98, 104–111.
14. Krajowy Rejestr Nowotworów – Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. <http://epid.coi.waw.pl/krn/> (dane z dnia 30.04.2015 r.).
15. Deja M, Teresiak E, Buczyńska-górna M, Analiza częstości występowania poszczególnych typów histologicznych raka podstawnokomórkowego skóry, umiejscowienia zmian oraz wieku i płci pacjentów, *Postępy Dermatologii i Alergologii* XXI; 2004/5.
16. 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):7.
17. 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):511-5, 518-9.
18. Dreier J, Cheng PF, Bogdan Alleman I, Gugger A, Hafner J, Tschopp A, Goldinger SM, Levesque MP, Dummer R. Basal cell carcinomas in a tertiary referral centre: a systematic analysis. *Br J Dermatol.* 2014 Nov;171(5):1066-72.
19. Sekulic, A., Migden, M.R., Oro, A.E., Dirix, L., Lewis, K.D., Hainsworth, J.D., Solomon, J.A., Yoo, S., Arron, S.T., Friedlander, P.A., Marmur, E., Rudin, C.M., Chang, A.L., Low, J.A., Mackey, H.M., Yauch, R.L., Graham, R.A., Reddy, J.C., and Hauschild, A. (2012): Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N.Engl.J.Med.*, 366:2171-2179. (ERIVANCE).
20. Lewis KD, Sekulic A, Hauschild A, Migden MR 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. 2014 ASCO Annual Meeting - Poster Highlights Session, Melanoma/Skin Cancers. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 9012).

24. Chicheł A, Skowronek J., Contemporary management of skin cancer – dermatology, surgery or radiotherapy? *Współczesna Onkologia* (2005) vol. 9; 10 (429–435).
25. Rončević R, Aleksić V, Stojčić M. et. al. Invasive, aggressive basal cell carcinoma: carcinoma basocellulare terebrans - ulcus terebrans. *Eur J Plast Surg* (2006) 28: 379-384.
26. Wollina U, Pabst F, Krönert C et. al. High-risk basal cell carcinoma: an update. *Expert Review of Dermatology*; June 2010, Vol. 5, No. 3 , Pages 357-368.
28. Głowacka A, Sopata M, Gorzelińska L. Postępowanie z chorym z owrzodzeniem nowotworowym. *Nowiny Lekarskie* 2008, 77, 3, 231–235.
29. Navarrete Isidoro O, Abad Fernández A, López Virne R, Jará Chinarró B, Juretschke Moragues MA. Pulmonary metastasis of Basal cell carcinoma of the skin. *Arch Bronconeumol.* 2005 Mar;41(3):169–71;
30. Komorowski LA, Wysocki W, Wysocka A; Raki skóry (rak płaskonabłonkowy i pozostałe raki skóry; w tym rak podstawnokomórkowy, z wyłączeniem raka z komórek Merkla i raka powieki). *Nowa klasyfikacja TNM (2010 r.)* Medycyna Praktyczna Onkologia 2011/04.
31. McCusker M, Basset-Seguín N, Dummer R, Lewis K, Schadendorf D, Sekulic A, Hou J, Wang L, Yue H, Hauschild A. Metastatic basal cell carcinoma: Prognosis dependent on anatomic site and spread of disease. *Eur J Cancer.* 2014 Mar;50(4):774–783.
32. Mikudina B, Péter T, Nagy B, Horváth K. Cost-effectiveness of vismodegib versus standard of care therapy in the treatment of locally-advanced or symptomatic metastatic basal cell carcinoma in Hungary – a global cost-effectiveness model adaptation. W: *The Ispor Scientific Presentations Database* <http://www.ispor.org/ScientificPresentationsDatabase/Presentation/53255>
33. Mikudina B, Peter T, Nagy B, Horvath K. Cost-effectiveness of vismodegib vs standard-of-care therapy in the treatment of locally advanced or symptomatic metastatic basal cell carcinoma in Hungary – an adaptation to the global cost-effectiveness model. *ISPOR 17th Annual European Congress*; 8-12 November 2014; Amsterdam, the Netherlands .
34. Shingler SL, Garside J, Samanta K, Lear JT, Keohane S, Lloyd AJ. Utilities for advanced basal cell carcinoma. *J Med Econ.* 2013;16(6):777–83.
35. Mathias SD, Chren MM, Colwell HH, Yim YM, Reyes C, Chen DM, Fosko SW. 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 Feb;150(2):169–76.
36. Trakatelli M, Morton C, Nagore E, Ulrich C, Del Marmol V, Peris K, Basset-Seguín N. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. *Eur J Dermatol.* 2014 May-Jun;24(3):312–29.
37. FDA approves Erivedge (vismodegib) capsule, the first medicine for adults with advanced basal cell carcinoma, 2012 ([http://www.roche.com/media/media\\_releases/med-cor-2012-01-30.html](http://www.roche.com/media/media_releases/med-cor-2012-01-30.html)).
38. Roche's Erivedge receives approval in Switzerland for the treatment of adults with advanced basal cell carcinoma, 2013 ([http://www.roche.com/media/media\\_releases/med-cor-2013-07-15.htm](http://www.roche.com/media/media_releases/med-cor-2013-07-15.htm)).
39. Australian Public Assessment Report for Vismodegib 2013, Therapeutic Good Administration, Wrzesień 2013
40. Summary of basis decision for Erivedge Health Canada 2013 ([http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd\\_smd\\_2013\\_erivedge\\_154608-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2013_erivedge_154608-eng.php)).
41. HAS, Commission de la Transparence 18.12.1013. Erivedge (vismodegib) [http://www.roche.fr/content/dam/corporate/roche\\_fr/doc/Produits/Erivedge/Erivedge\\_SC\\_18-12-2013.pdf](http://www.roche.fr/content/dam/corporate/roche_fr/doc/Produits/Erivedge/Erivedge_SC_18-12-2013.pdf)
42. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines - Basal cell skin cancer. Version 1.2015. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines\\_nojava.asp#site](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines_nojava.asp#site)
43. Hauschild A, Breuninger H, Kaufmann R, Kortmann RD, Klein M, Werner J, Reifemberger J, Dirschka T, Garbe C. Brief S2k guidelines--Basal cell carcinoma of the skin. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013 Jun;11 Suppl 3:10–5, 11–6.
44. <http://www.aotm.gov.pl> [Dostęp w dniu 26.11.2014]
45. <http://www.nice.org.uk> [Dostęp w dniu 26.11.2014]
46. <http://www.pharmac.health.nz/> [Dostęp w dniu 26.11.2014]
47. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home> [Dostęp w dniu 26.11.2014]
48. <http://www.pbs.gov.au/pbs/home> [Dostęp w dniu 26.11.2014]
49. <http://www.cadth.ca> [Dostęp w dniu 26.11.2014]
50. <http://www.has-sante.fr> [Dostęp w dniu 26.11.2014]
51. <https://www.iqwiq.de/> [Dostęp w dniu 26.11.2014]
52. <http://www.ncpe.ie/> [Dostęp w dniu 26.11.2014]
53. <http://www.ontario.ca/> [Dostęp w dniu 26.11.2014]
54. pCODR Expert Review Committee, Final Recommendation for vismodegib (Erivedge) 10.01.2013 (<http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-erivedge-bcc-fn-rec.pdf>)
55. Końcowa ocena G-BA i decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Erivedge w Niemczech (06.02.2014): <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1922/> [Dostęp w dniu 26.11.2014]

56. NCPE, Cost effectiveness of vismodegib (Erivedge) for the treatment of adult patients with symptomatic metastatic basal cell carcinoma and locally advanced basal cell carcinoma inappropriate for surgery or radiotherapy; styczeń 2014 (<http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2013/05/Vismodegib-Summary-Erivedge-210114.pdf>)
57. Scottish Medicines Consortium (SMC). Vismodegib (Erivedge®) 150 mg hard capsules (No: 924/13). 06 September 2013  
[https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/924\\_13\\_vismodegib\\_Erivedge/vismodegib\\_Erivedge](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/924_13_vismodegib_Erivedge/vismodegib_Erivedge) [Dostęp w dniu 05.05.2015]
58. AWMMSG, Vismodegib (Erivedge®) Roche Products Ltd, October 2013. Statement of Advice.  
<http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1037> [Dostęp w dniu 05.05.2015]
59. IQWiG, GB-A Vismodegib – Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V1, extract ver 1.0 13.11.2013 ([https://www.iqwig.de/download/A13-27\\_Vismodegib\\_Extract-of-dossier-assessment.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-27_Vismodegib_Extract-of-dossier-assessment.pdf))
60. NHS England. National Cancer Drugs Fund List Ver2.1. 24 October 2014 <http://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/10/vism-abcc-may.pdf> [Dostęp w dniu 05.05.2015]
61. Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. Exceptional Access Program (AEP).  
[http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/odbf/odbf\\_except\\_access.aspx](http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/odbf/odbf_except_access.aspx)  
[http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/drug\\_submissions/subm\\_stat\\_reports/pdf/erivedge.pdf](http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/drug_submissions/subm_stat_reports/pdf/erivedge.pdf)
62. Access to oncology medicines in Australia Roche response to Medicines Australia Oncology Industry Taskforce report, październik 2013  
([http://medicinesaustralia.com.au/files/2013/07/131021\\_OIT\\_Roche\\_response\\_FINAL\\_.pdf](http://medicinesaustralia.com.au/files/2013/07/131021_OIT_Roche_response_FINAL_.pdf))
63. BC Cancer Agency. Cancer Management Guidelines. Skin. Non Melanoma. 3. Management policies – Basal cell carcinoma. Revised 11 January 2013.
64. Finnish Medical Society Duodecim. Naevi and skin cancer (basal cell and epidermoid carcinoma). In: 23957 [Internet]. Helsinki, Finland: Wiley Interscience. John Wiley & Sons: 2010 Jun 4 [Streszczenie w bazie EBM-GUIDELINES: [http://www.ebm-guidelines.com/ebmg/ltk.free?p\\_artikkeli=ebm00279](http://www.ebm-guidelines.com/ebmg/ltk.free?p_artikkeli=ebm00279)]
65. Telfer NR, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. British Journal of Dermatology, 2008; 159: 35-48.
66. Leczenie raka podstawnokomórkowego. Zalecenia *British Association of Dermatologists* (2008 r.). Medycyna Praktyczna Onkologia 2009/03.  
<http://www.mp.pl/okulistyka/wytyczne/wytyczne-i-artykuly/show.html?id=44552>
67. ACN Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma (and related lesions) – a guide to clinical management in Australia 11.2008.
68. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Erivedge. Procedure No. EMEA/H/C/002602. 25 April 2013. EMA/297688/2013.
69. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research. Application number: 203388Orig1s000. Medical Review(s). Clinical and statistical review. Vismodegib 150 mg capsules; Basal Cell Carcinoma: Patients with locally advanced or metastatic Basal Cell Carcinoma who are not candidates for or for those disease recurred after surgery and radiation. Review completion date: January 6, 2012 .
70. Krajnik M, Łuczak J, Leppert W. i in. Postępowanie w wybranych objawach chorobowych. W: Interna Szczeklika 2013. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013. s. 2486-2523.
71. Jarosz J, Wikłacz R, Grzejszczak M. i in. Ocena zapotrzebowania na działalność szpitalnego zespołu wsparcia w szpitalu onkologicznym. Medycyna Paliatywna 2010; 1: 18-24.
72. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.23)
73. Wykaz świadczeń gwarantowanych realizowanych w warunkach ambulatoryjnych psychiatrycznych i leczenia środowiskowego (domowego) oraz warunki realizacji tych świadczeń. Załącznik nr 6 do Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień (Dz.U. 2013 poz. 1386, z późn. zm.)
74. Zarządzenie Nr 78/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 listopada 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień.
75. Charakterystyka produktu leczniczego Aldara® (imiquimod)  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000179/human\\_med\\_000635.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000179/human_med_000635.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) [Dostęp w dniu 05.05.2015]
76. Medycyna Praktyczna – Indeks Leków. Efudix. (<http://indeks.mp.pl/leki/lesc.php?id=4634>) [Dostęp w dniu 05.05.2015]
77. European Medicines Agency: Human medicines.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) [Dostęp w dniu 05.05.2015]
78. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia z dnia 21 marca 2014 r., Poz. 45).

79. Piskorz J, Nowak M, Gośliński T. Terapeutyczne i diagnostyczne zastosowania kwasu 5-aminolewulinowego. Farm Pol, 2009, 65(7): 476-482.
80. Kullbacka J, Saczko J, Chwilkowska A i in. Fototerapia jako alternatywna metoda leczenia nowotworów. Borgis – Medycyna Rodzinna 4/2008, s. 88-95
81. Charakterystyka produktu leczniczego Metvix, 160 mg/g, krem. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL: 21.12.2012 r.
82. Charakterystyka produktu leczniczego Ameluz 78 mg/g, żel. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL: nie podano (wersja dostępna na stronie EMA w dniu 01.12.2014)
83. Photofrin (porfimer sodium) injection: 75MG/VIAL (Label). <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=PHOTOFRIN&CFID=1533147&CFTOKEN=8325b33203c68a6f-39141331-E53D-D6CC-B300C5A15195488D>. [Dostęp w dniu 02.05.2015]
84. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 362/2014 z dnia 22 grudnia 2014 r. w sprawie zakwalifikowania/niezasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Terapia fotodynamiczna (PDT) nowotworów skóry” jako świadczenia gwarantowanego. <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=928>
85. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 260/2014 z dnia 22 grudnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „fotodynamiczna terapia nowotworów skóry (PDT)”, jako świadczenia gwarantowanego, do realizacji w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=928>
86. Charakterystyka produktu leczniczego Cisplatin Teva, 0,5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL: Lipiec 2011 r.
87. Charakterystyka produktu leczniczego Cisplatin Teva, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL: Lipiec 2011 r.
88. Charakterystyka produktu leczniczego Cisplatin-Ebewe, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL: 2012-12-18
89. Charakterystyka produktu leczniczego Carboplatin Pfizer, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL: nie podano
90. Charakterystyka produktu leczniczego Carboplatin-Ebewe, 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL: nie podano
91. Charakterystyka produktu leczniczego Oxaliplatin Merck, 5 mg/ml, proszek do sporządzania roztworu do infuzji. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL: nie podano
92. Charakterystyka produktu leczniczego Oxaliplatin Teva, 5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL: 01.02.2013

## 12. SPIS TABEL

Tabela 1. Zapadalność i umieralność na inne nowotwory złośliwe skóry (ICD-10: C44) w 2012 roku w Polsce, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [14] .....	10
Tabela 2. Zapadalność i rozpowszechnienie zaawansowanych NMSC w 2010 r. wg <i>Dacošta Byfield 2013</i> [12] .....	11
Tabela 3. Zapadalność na mBCC – odsetek przypadków mBCC wśród BCC wg <i>Wądhiera 2012</i> [16] .....	11
Tabela 4. Przegląd wartości innych parametrów wpływających na liczebność populacji docelowej.....	13
Tabela 5. Czynniki ryzyka występowania BCC [6] .....	14
Tabela 6. Typy histologiczne raka podstawnokomórkowego – ich częstość występowania w Polsce [15] .....	15
Tabela 7. Umiejscowienie raka podstawnokomórkowego – dane Polskie [15] .....	16
Tabela 8. Klasyfikacja stopnia zaawansowania raka podstawnokomórkowego wg AJCC (2010) [30] .....	18
Tabela 9. Czynniki rokownicze, które należy uwzględnić przy wyborze sposobu leczenia BCC [7] .....	22
Tabela 10. Podstawowe informacje rejestracyjne (UE) – produkt leczniczy Erivedge®.....	27
Tabela 11. Przegląd rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania wismodegibu w aBCC.....	30
Tabela 12. Rekomendacje refundacyjne agencji HTA dla produktu Erivedge® .....	32
Tabela 13. Wytyczne kliniczne – interwencje stosowane w aBCC, w aBCC – po wyczerpaniu/brak możliwości leczenia chirurgicznego i radioterapii, interwencje inne niż chirurgia i radioterapia (chronologicznie).....	34
Tabela 14. Interwencje rozważane jako komparatory dla wismodegibu przez agencje HTA i urzędy rejestracji leków .....	39
Tabela 15. Opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu aBCC w Polsce – opinie ekspertów klinicznych [21-23]......	42
Tabela 16. Charakterystyka leczenia wspomagającego .....	45
Tabela 17. Finansowanie leczenia wspomagającego .....	48
Tabela 18. Charakterystyka leków stosowanych w miejscowym leczeniu BCC.....	49
Tabela 19. Charakterystyka fotouczulaczy stosowanych w terapii fotodynamicznej BCC.....	51
Tabela 20. Charakterystyka chemioterapii stosowanej w leczeniu BCC (pochodne platyny) .....	54
Tabela 21. Finansowanie chemioterapii – pochodne platyny [72] .....	55
Tabela 22. Definicja pytania badawczego do analizy klinicznej (przegląd systematyczny badań pierwotnych) – wg schematu PICOS.....	59

## 13. SPIS RYCIN

