



Opinia nr 10/2019

z dnia 27 lutego 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Erivedge (wismodegib) we wskazaniu: rak podstawnokomórkowy skóry (ICD-10: C44), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Erivedge (wismodegib) we wskazaniu: rak podstawnokomórkowy skóry (ICD-10: C44), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych **pod warunkiem** stosowania leku zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym skóry.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wismodegibu we wskazaniu: rak podstawnokomórkowy skóry (ICD-10: C44) pod warunkiem stosowania leku zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym skóry.

W ramach oceny skuteczności klinicznej i praktycznej przedstawiono wyniki badań klinicznych rejestracyjnych dla wismodegibu o akronimach ERIVANCE oraz US-EAP, a także wyniki badania retrospektywnego Bernia 2018. Produkt leczniczy Erivedge był przedmiotem oceny Agencji w 2015 r. (w węższym, niż oceniane wskazaniu, jednak zbliżonym do wskazania rejestracyjnego). Zatem do niniejszej analizy włączano badania opublikowane w 2015 r. i po 2015 r. oraz nieujęte wcześniej w Analizie Weryfikacyjnej Agencji. Należy podkreślić, że odnalezione badania dotyczą węższej niż oceniana populacji pacjentów oraz są to badania jednoramienne, co wpływa na wiarygodność wnioskowania.

Zgodnie w wynikami opisanymi w publikacji Sekulic 2017 po 39 miesiącach obserwacji w grupie pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym skóry z przerzutami (ang. metastatic Basal cell carcinoma, mBCC) wskaźnik obiektywnych odpowiedzi w ocenie badacza (ang. objective response rate, ORR) wyniósł 48,5% w porównaniu do 45,5% z analizy w krótszym



okresie obserwacji (9 mies.) Wszyscy pacjenci w grupie mBCC osiągnęli odpowiedź częściową (ang. partial response, PR) zgodnie z kryteriami RECIST. Wśród pacjentów z z lokalnie zaawansowanym rakiem podstawnkomórkowym skóry (ang. locally advanced Basal cell carcinoma, laBCC) wskaźnik obiektywnych odpowiedzi w ocenie badacza wyniósł 60,3% i był podobny jak w analizie z krótszym okresie obserwacji (9 mies.). Spośród 38 pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie wismodegibem w grupie z laBCC: 20 osób osiągnęło odpowiedź całkowitą (ang. complete response, CR), a 18 osób osiągnęło odpowiedź częściową. Mediana PFS wzrosła o 1,7 mies. w porównaniu do pierwotnej analizy (9 mies.), zaś wzrost ten był obserwowany w obu kohortach. Szacowana mediana przeżycia całkowitego OS: wyniosła 33,4 mies. dla mBCC, natomiast dla laBCC nie została osiągnięta.

Aktywność kliniczną leczenia (ang. clinical activity) wismodegibem zaobserwowano we wszystkich grupach w badaniu Chang 2016 (porównywano osoby ≥ 65 r.ż. vs < 65 r.ż.) oraz w badaniu Chang 2016_2 (porównano skuteczność wismodegibu wśród pacjentów z aBCC z zespołem nabłoniaków znamionowych (ang. basal cell carcinoma nevous syndrome, BCCNS) vs bez zespołu).

Zdarzenia niepożądane, które zostały opisane w badaniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania wismodegibu pokrywały się z wymienionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Erivedge. Zgodnie z ChPL Erivedge najczęściej występujące działania niepożądane leku obejmują: skurcze mięśni, łysienie, zaburzenia smaku, zmniejszenie masy ciała, zmęczenie, nudności i biegunkę.

Odnalezione wytyczne kliniczne nie zalecają stosowania ocenianego leku u wszystkich pacjentów z rakiem podstawnkomórkowym skóry, lecz w ściśle określonych przypadkach. Polskie wytyczne wymieniają możliwość rozpoczęcia leczenia wismodegibem, u pacjentów z genetyczną predyspozycją do rozwoju mnogich BCC (ang. basal cell carcinoma), u chorych z BCC w fazie rozsiewu oraz u tych z regionalnie zaawansowanym BCC, którzy wyczerpali możliwość leczenia chirurgicznego i radioterapii, co koresponduje ze wskazaniami rejestracyjnymi ocenianej technologii.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Erivedge (wismodegib), kapsułki twarde, 150 mg, 28 kapsułek, EAN 5902768001020 we wskazaniu: rak podstawnkomórkowy skóry (ICD-10: C44), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Rak podstawnkomórkowy (BCC, ang. basal cell carcinoma) ICD-10: C44 – Inne nowotwory złośliwe skóry, to powolnie rosnący, miejscowo złośliwy nowotwór skóry wywodzący się z nierogowaciejących komórek w warstwie podstawnej naskórka. Rak podstawnkomórkowy ma tendencję do głębokiego naciekania powodując znaczne miejscowe zniszczenie. Najczęściej lokalizuje się w obrębie głowy i szyi (w 80% przypadków), rzadziej na kończynach i tułowi (w 20% przypadków). Rak podstawnkomórkowy charakteryzuje się bardzo niskim potencjałem przerzutowym (0,0028%-0,5%), rzadko tworzy przerzuty odległe. Do najistotniejszych czynników ryzyka tego nowotworu zalicza się: ekspozycję na promieniowanie ultrafioletowe, wiek powyżej 65 r.ż., jasny typ karnacji, leczenie immunosupresyjne, wirus brodawczaka ludzkiego (HPV) białaczkę oraz wcześniej stwierdzony BCC.

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

Rak podstawnocomórkowy jest najczęstszym nowotworem skóry, który występuje głównie u pacjentów powyżej 65 r.ż. rasy białej. Miejscowo zaawansowana postać raka podstawnocomórkowego występuje bardzo rzadko. Brak jest dokładnych danych epidemiologicznych opisujących zapadalność lub chorobowość uwzględniających postaci miejscowo zaawansowaną nowotworu.

Według opinii eksperta klinicznego, na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów, w 2016 r. zgłoszono 5 747 zachorowań na nowotwory złośliwe skóry (bez czerniaka skóry) u mężczyzn oraz 6 398 zachorowań u kobiet (kod C44 wg ICD-10), częstość zachorowań rośnie z wiekiem u obu płci. Wśród tych zachorowań, ok. 80% stanowią pacjenci z rakiem podstawnocomórkowym skóry. Postać zaawansowaną, nie kwalifikującą się do leczenia miejscowego, spotyka się bardzo rzadko, natomiast postać przerzutowa rozwija się u poniżej 1% chorych z rakiem podstawnocomórkowym skóry.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych w ocenianym wskazaniu terapię alternatywną stanowi brak aktywnego leczenia (najlepsze leczenie wspomagające/terapia paliatywna). Wytyczne kliniczne, jako opcję terapeutyczną w aktywnym leczeniu, wymieniają oprócz wismodegibu – sonidegibu.

Jednak należy podkreślić, iż sonidegib należy traktować jako komparator jedynie teoretycznie ponieważ:

- polskie wytyczne PTD PTChO 2015 jedynie wspominają o jego rejestracji i brak jest zaś zaleceń do jego stosowania. Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że ww. wytyczne zostały opracowane w 2015 r., tj. w roku rejestracji sonidegibu w EMA (14.08.2015 r.). Natomiast wytyczne europejskie nie wymieniają możliwości zastosowania sonidegibu, przy czym zostały opublikowane w 2014 r., zatem przed datą rejestracji sonidegibu w EMA;
- amerykańskie wytyczne z 2018 r., jako jedyne, wprost wymieniają możliwość zastosowania sonidegibu obok wismodegibu. Jednak nie stanowią one aktualnej praktyki medycznej w Polsce, zaś zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna;
- sonidegib (lek Odomzo) pomimo centralnej rejestracji prawdopodobnie nie jest dostępny w Polsce (zgodnie z informacjami uzyskanymi przez Agencję firma farmaceutyczna nie prowadzi jego sprzedaży w Polsce). Zatem sonidegib, jako lek nierefundowany, mógłby być udostępniony pacjentowi po wniesieniu przez niego opłaty ryczałtowej jedynie w ramach importu docelowego (art. 39 ust. 1 Ustawy o refundacji). Jednakże nie jest pewne, czy wniosek o sfinansowanie terapii uzyskałby zgodę Ministra Zdrowia (w tym pozytywną rekomendację Prezesa Agencji), a dodatkowo należy brać pod uwagę czas oczekiwania na wydanie decyzji administracyjnej.

Mając na uwadze powyższe oraz warunki konieczne do finansowania w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, tj. wcześniejsze wyczerpanie u danego świadczeniobiorcy wszystkich możliwych do zastosowania w danym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych, a także uwzględniając zapisy Wytycznych oceny technologii medycznych AOTMiT, najwłaściwszym komparatorem spełniającym ww. wymagania dla ocenianej technologii w warunkach polskich jest najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care, BSC).

Aczkolwiek w celu możliwie pełnej oceny wnioskowanej technologii i porównania jej z innymi opcjami terapeutycznymi, możliwymi do zastosowania w analizowanym wskazaniu, przedstawiono także dane dotyczące sonidegibu.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Erivedge 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Erivedge lek jest wskazany do stosowania u dorosłych, u których stwierdzono:

- objawowego raka podstawnkomórkowego z przerzutami;
- miejscowo zaawansowanego raka podstawnkomórkowego niespełniającego kryteriów leczenia chirurgicznego lub radioterapii.

Na podstawie danych przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia wnioskowane wskazanie dotyczy raka podstawnkomórkowego skóry (ICD-10: C44), zatem jest wskazaniem szerszym niż rejestracyjne.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Należy podkreślić, że produkt leczniczy Erivedge był przedmiotem oceny Agencji w 2015 r. (w węższym, niż oceniane wskazaniu, jednak zbliżonym do wskazania rejestracyjnego). Zatem do niniejszej analizy włączano badania opublikowane w 2015 r. i po 2015 r. oraz nieujęte wcześniej w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (nr AOTMIT-OT-4351/37/2015).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu, do analizy klinicznej dotyczącej wnioskowanego wskazania włączono 3 badania (4 publikacje), w tym dwa dotyczące skuteczności klinicznej (publikacje Sekulic 2017, Chang 2016, Chang 2016_2) oraz jedno dotyczące skuteczności praktycznej (Bernia 2018) wismodegibu:

- Sekulic 2017 – w publikacji zostały przedstawione końcowe wyniki badania ERIVANCE dotyczące m.in. skuteczności wismodegibu stosowanego w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem podstawnkomórkowym skóry w 39 mies. od zakończenia rekrutacji do badania (ang. completion of accrual). Do badania ERIVANCE włączono 104 pacjentów, w tym 33 (32%) osoby z rakiem podstawnkomórkowym skóry z przerzutami (ang. metastatic Basal cell carcinoma, mBCC) oraz 71 (68%) osób z lokalnie zaawansowanym rakiem podstawnkomórkowym skóry (ang. locally advanced Basal cell carcinoma, laBCC). W 39 miesiącu od zakończenia rekrutacji 8 pacjentów (8%) nadal kontynuowało przyjmowanie wismodegibu i było monitorowanych zgodnie z harmonogramem wizyt, natomiast 69 pacjentów (66%) pozostawało w obserwacji. Leczenie wismodegibem zostało przerwane u 96 pacjentów, głównie z powodu progresji choroby (27,9%), decyzji pacjenta o dyskontynuacji leczenia (26,0%) oraz z powodu zdarzeń niepożądanych (21,2%). Mediana czasu trwania leczenia wismodegibem wyniosła 13,3 miesiąca (zakres: 0,7-39,1) w grupie mBCC oraz 12,7 miesiąca (zakres: 1,1-47,8) w grupie laBCC.
- Chang 2016 – w publikacji oceniono m.in. skuteczność stosowania wismodegibu wśród pacjentów z zaawansowanym BCC (miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym), w wieku

65 lat i więcej w porównaniu do populacji osób poniżej 65 roku życia. Analiza ta została przedstawiona przy wykorzystaniu wyników uzyskanych wśród uczestników badania ERIVANCE oraz badania US-EAS. W badaniu ERIVANCE 33/71 pacjentów (46%) z laBCC oraz 14/33 pacjentów (42%) z mBCC było w wieku 65 lat i więcej. Do badania US-EAP zakwalifikowano 119 pacjentów, 62 osoby (53%) z laBCC oraz 57 osób (47%) z mBCC. 27/62 pacjentów (43%) w grupie z laBCC oraz 26/57 pacjentów (46%) z mBCC było w wieku 65 lat i więcej. Za wyjątkiem wieku, wyjściowa charakterystyka demograficzna oraz kliniczna w obu grupach pacjentów była zbliżona. Schorzenia współwystępujące takie jak nadciśnienie, hiperlipidemia, były częstsze w grupie pacjentów w wieku 65 lat i więcej w porównaniu do grupy pacjentów młodszych. Natomiast zespół nabłoniaków znamionowych (ang. basal cell carcinoma nevous syndrome, BCCNS), bóle głowy, depresja, bezsenność oraz alergie sezonowe były częstsze w grupie pacjentów poniżej 65 roku życia. Mediana czasu leczenia wismodegibem w badaniu ERIVANCE wyniosła 9,2 miesiąca dla grupy pacjentów w wieku 65 lat i więcej oraz 10,2 miesiąca w grupie pacjentów w wieku poniżej 65 roku życia. Natomiast w badaniu US-EAS wyniosła 5,5 miesiąca dla grupy pacjentów w wieku 65 lat i więcej oraz 5,4 miesiąca w grupie pacjentów w wieku poniżej 65 roku życia.

- Chang 2016_2 – publikacja, w której porównywano m.in. skuteczność stosowania wismodegibu wśród pacjentów z zaawansowanym BCC (miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym) w populacji osób z zespołem nabłoniaków znamionowych (ang. basal cell carcinoma nevous syndrome, BCCNS) w porównaniu do populacji osób bez tego zespołu. Analiza ta została przedstawiona przy wykorzystaniu wyników uzyskanych wśród uczestników badania ERIVANCE oraz badania US-EAS. W badaniu ERIVANCE 22/71 (31%) z BCCNS miało laBCC, natomiast żaden z pacjentów z BCCNS nie miał mBCC. W badaniu US-EAS 12 pacjentów (17%) z BCCNS miało laBCC, natomiast 7 pacjentów (12%) z BCCNS miało mBCC. Wyjściowa charakterystyka demograficzna oraz kliniczna w obu grupach pacjentów była podobna, z wyjątkiem młodszego wieku oraz większego odsetka kobiet w wieku reprodukcyjnym w grupie pacjentów z BCCNS. Mediana czasu leczenia wismodegibem była krótsza w badaniu US-EAS (od 5,0 do 7,1 mies. w zależności od grupy) niż w badaniu ERIVANCE (od 9,6 do 10,5 mies. w zależności od grupy). W obu badaniach mediana czasu leczenia była podobna pomiędzy grupą osób z BCCNS a grupą osób bez BCCNS.
- Bernia 2018 – badanie retrospektywne, w którym dokonano przeglądu 22 kart pacjentów z zaawansowanym lub mnogim BCC, leczonych w wybranym ośrodku w okresie od czerwca 2012 roku do października 2017 roku. U 20 pacjentów objętych badaniem występował laBCC, zaś u 2 pacjentów mBCC. Średnia wieku wynosiła 69 lat, w grupie badanej było 13 mężczyzn i 9 kobiet. Wszyscy pacjenci otrzymywali doustnie wismodegib w dawce 150 mg na dobę, do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. Niektórzy pacjenci przerywali leczenie, ze względu na całkowite wyleczenie (w badaniu nie wskazano ich liczby). Pacjenci byli obserwowani podczas comiesięcznych wizyt (kontrolowanie zmiany patologicznej, tolerancji na leczenie oraz możliwych zdarzeń niepożądanych). Odpowiedź całkowitą na leczenie zdefiniowano jako brak guza, zdiagnozowany w oparciu o badania kliniczne, radiologiczne oraz histologiczne. Częściowa odpowiedź była raportowana w przypadku, gdy średnica guza zmniejszyła się o 30% w oparciu o badania kliniczne i radiologiczne. Stabilizację choroby zdefiniowano jako niespełnienie kryteriów: odpowiedzi całkowitej/częściowej lub wystąpienia progresji. Wystąpienie progresji uznawano w przypadku, gdy nastąpił wzrost $\geq 20\%$ wielkości początkowej guza. Najczęstszą lokalizacją guza było umiejscowienie nowotworów w okolicy oka (12 przypadków), ale również w okolicy skóry głowy, nosa, czoła, policzka. Leczenie stosowano średnio przez 11,8 miesiąca.

W badaniach włączonych do analizy uwzględniono następujące skale i kryteria medyczne:

- Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) – 6 stopniowa: 0 - prawidłowa sprawność, zdolność wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń; 1 -

obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy; 2 - zdolność wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia; 3 - ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowy dnia; 4 - konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby; 5 – zgon.

- Kryteria odpowiedzi radiologicznej na leczenia (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumours RECIST) - Odpowiedź całkowita (ang. Complete Response CR) - Całkowite zniknięcie zmian. Zmniejszenie wielkości wszystkich węzłów chłonnych poniżej 10mm w osi krótkiej; Odpowiedź częściowa (ang. Partial Response PR) - Zmniejszenie o minimum 30% wymiaru guza lub sumy największych wymiarów guzów; Progresja choroby (ang. Progressive Disease PD) - Zwiększenie o przynajmniej 20% wymiarów guza lub sumy największych wymiarów guzów (bezwzględny wzrost sumy wymiarów o min 5mm) i/lub pojawienie się nowych zmian; Stabilizacja choroby (ang. Stable Disease SD) - Sytuacja nie pozwalająca zakwalifikować się do PR ani PD, czyli zmniejszenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów mniej niż o 30% lub zwiększenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o mniej niż 20%.

Skuteczność

Sekulic 2017

Ośmiu pacjentów z laBCC zostało wykluczonych z analizy skuteczności ze względu na brak potwierdzenia przez niezależnego patologa BCC skóry. W przypadku pacjentów z mBCC żaden pacjent nie został wykluczony z analizy.

W grupie mBCC wskaźnik obiektywnych odpowiedzi w ocenie badacza (ang. objective response rate, ORR) wyniósł 48,5% [95%CI: 30,8; 66,2] w porównaniu do 45,5% z analizy w krótszym okresie obserwacji (9 mies.) Wszyscy pacjenci w grupie mBCC osiągnęli odpowiedź częściową (ang. partial response, PR) zgodnie z kryteriami RECIST.

Wśród pacjentów z laBCC wskaźnik obiektywnych odpowiedzi w ocenie badacza wyniósł 60,3% [95%CI: 47,2; 71,7] i był podobny jak w poprzedniej analizie z krótszym okresie obserwacji (9 mies.). Spośród 38 pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie wismodegibem w grupie z laBCC 20 osób osiągnęło odpowiedź całkowitą (ang. complete response, CR), a 18 osób osiągnęło odpowiedź częściową (ang. partial response, PR).

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi w ocenie badacza był podobny w każdej z subpopulacji, przy czym był nieco niższy wśród pacjentów z dużymi zmianami nowotworowymi (>4 cm) oraz wyższy u osób w wieku <65 lat. Wskaźnik ORR był również podobny pomiędzy histopatologicznymi podtypami BCC – efektywność kliniczna została osiągnięta w agresywnych histopatologicznych podtypach, np. 53,8% oraz 85,7% odpowiednio dla naciekającego laBCC oraz mBCC.

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi całkowitej wyniosła 57,0 dni (zakres: 29-473) w grupie pacjentów z mBCC oraz 140,0 dni (zakres: 55-281) w grupie pacjentów z laBCC.

W grupie pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie mediana okresu trwania terapii wismodegibem wyniosła 17,2 miesiąca (zakres: 1,3-47,8). Mediana trwania odpowiedzi wzrosła do 14,8 miesiąca (z 12,9 miesiąca w pierwotnie przeprowadzonej analizie 9 mies.) wśród pacjentów z mBCC. Wśród pacjentów z laBCC mediana ta wzrosła do 26,2 miesiący (z 7,6 miesiąca w pierwotnie przeprowadzonej analizie 9 mies.).

Osoby, które trwale odpowiedziały na leczenie zostały zdefiniowane jako osoby z czasem trwania odpowiedzi na leczenie większym niż mediana trwania odpowiedzi na leczenie (np. >14,8 mies. w grupie mBCC i >26,2 mies. w grupie laBCC) – zaobserwowano większy odsetek odpowiedzi na leczenie u osób ze stopniem sprawności w skali ECOG 0 (80% w porównaniu z 55% osób bez trwałej odpowiedzi) i u kobiet (52% vs 38%).

W momencie odcięcia danych do analizy, 24/33 pacjentów z mBCC, dla których możliwa była ocena, doświadczyło progresji choroby w ocenie badacza lub zmarło w czasie 30 dni od ostatniego leczenia. Mediana PFS w ocenie badacza wyniosła 9,3 mies. [95%CI: 7,4; 16,6] u osób z mBCC i 12,9 mies. [95%CI: 10,2; 28,0] u osób z laBCC. Mediana PFS wzrosła o 1,7 mies. w porównaniu do pierwotnej analizy (9 mies.), zaś wzrost ten był obserwowany w obu kohortach.

W momencie odcięcia danych dla analizy, 30 pacjentów, dla których możliwa była ocena zmarło; 17/33 (51,5%) z mBCC i 13/63 (20,6%) z laBCC. Szacowana mediana przeżycia całkowitego wyniosła 33,4 mies. dla mBCC, zaś dla laBCC nie została osiągnięta.

Chang 2016

Aktywność kliniczną leczenia (ang. clinical activity) wismodegibem zaobserwowano we wszystkich grupach w obu badaniach.

W badaniu ERIVANCE wskaźnik najlepszej całkowitej odpowiedzi oceniany przez badacza (ang. investigator-assessed best overall response rate, BORR) wśród osób z laBCC wyniósł 46,7% [95%CI: 28,3; 65,7] oraz 72,7% [95%CI: 54,5; 86,7], odpowiednio dla grupy pacjentów w wieku 65 lat i więcej oraz grupy pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

W badaniu US-EAS wśród osób z laBCC BORR wyniósł 45,8% [95%CI 25,6; 67,2] oraz 46,9% [95%CI: 29,1; 65,3], odpowiednio dla grupy pacjentów w wieku 65 lat i więcej oraz grupy pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

W badaniu ERIVANCE BORR wśród osób z mBCC wyniósł 35,7% [95%CI: 12,8; 64,9] oraz 52,6% [95%CI: 28,9; 75,6] odpowiednio dla grupy pacjentów w wieku 65 lat i więcej oraz grupy pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

W badaniu US-EAS wśród osób z mBCC BORR wyniósł 33,3% [95%CI 13,3; 59] oraz 28,6% [95%CI: 11,3; 52,2], odpowiednio dla grupy pacjentów w wieku 65 lat i więcej oraz grupy pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Chang 2016_2

W opinii autorów publikacji podobną aktywność kliniczną leczenia (ang. clinical activity) wismodegibu zaobserwowano we wszystkich grupach w obu badaniach.

W badaniu ERIVANCE wskaźnik BORR w grupie osób z BCCNS z laBCC wyniósł 81% [95%CI: 58; 95], natomiast w grupie osób bez BCCNS z laBCC wyniósł 50% [95%CI: 34; 66].

W opinii autorów publikacji, pomimo, że wyniki te wskazują, że pacjenci z BCCNS mogą wykazywać lepszą odpowiedź na wismodegib niż pacjenci bez BCCNS, nie potwierdzają tego dane z badania US-EAS.

W badaniu US-EAS w grupie z BCCNS z laBCC BORR wyniósł 33% [95%CI: 10; 65], natomiast w grupie osób bez BCCNS z laBCC wyniósł 50% [95%CI: 35; 65].

W badaniu ERIVANCE, wśród pacjentów z BCCNS nie odnotowano przypadku mBCC, natomiast w grupie osób bez BCCNS z mBCC, BORR wyniósł 46% [95%CI: 28; 64].

W badaniu US-EAS, wśród pacjentów z BCCNS z mBCC BORR wyniósł 50% [95%CI: 12; 88], natomiast w grupie osób bez BCCNS z mBCC wyniósł 27% [95%CI: 13; 46].

Bernia 2018

Całkowitą odpowiedź odnotowano u 9 pacjentów (41%) zaś częściową odpowiedź uzyskano u 10 pacjentów (45%). Choroba była stabilna w 3 przypadkach (14%).

Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wynosiła 1 miesiąc (zakres: 1-5 miesięcy). Mediana czasu do maksymalnej odpowiedzi wynosiła 5 miesięcy (zakres: 1-15 miesięcy).

Pacjentów obserwowano przez średnio 38 miesięcy/mediana 21 miesięcy (zakres: 3-59 miesięcy). Spośród pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie, u 2/9 (22%) wystąpił nawrót choroby odpowiednio w przeciągu 2 i 10 miesięcy. U żadnego pacjenta nie rozwinął się rak kolczystokomórkowy na obszarze, który był poddawany leczeniu wismodegibem. Niemniej jednak, w przeciągu 3 lat od zakończenia leczenia, zaobserwowano pojawienie się zmian związanych z rakiem kolczystokomórkowym w miejscu innym niż leczone pierwotnie.

Bezpieczeństwo

Sekulic 2017

Wszyscy z pacjentów uczestniczących w badaniu ERIVANCE doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego zaistniałego w okresie leczenia (ang. treatment emergent adverse event, TEAE). Pomimo, że wyniki wskazują na wzrost występowania TEAE pomiędzy okresem obserwacji wziętym pod uwagę w pierwotnej analizie i w analizie w badaniu Sekulic 2017, bezwzględna różnica nie jest większa niż 5%, z wyjątkiem spadku masy ciała oraz zmęczenia, dla których częstość występowania wzrosła odpowiednio o 5,9% oraz 7,3%.

Przy dłuższym okresie obserwacji w porównaniu do analizy pierwotnej 9 mies., nie było dodatkowych epizodów wystąpienia: raka kolczystokomórkowego skóry, zmniejszenia zdolności odczuwania smaków, utraty zdolności odczuwania smaków oraz braku krwawienia menstruacyjnego (u kobiet w wieku reprodukcyjnym).

Najczęstszymi TEAE jakiegokolwiek stopnia ciężkości były:

- skurcze mięśni (71,2%),
- łysienie (66,3%),
- zaburzenia smaku (55,8%),
- spadek masy ciała (51,9%),
- zmęczenie (43,3%),
- nudności (32,7%).

Ogólnie zdarzenia niepożądane stopnia 3. i wyższego były raportowane u 58 pacjentów (55,8%).

Najczęstszymi zdarzenia niepożądanymi stopnia 3. i wyższego były:

- spadek masy ciała (8,7%),
- skurcze mięśni (5,8%).

Pozostałe zdarzenia niepożądane stopnia 3. i wyższego takie jak zmęczenie, spadek apetytu, biegunka, rak kolczystokomórkowy skóry, wystąpiły u mniej niż 5% pacjentów.

Ciężkie zdarzenia niepożądane były raportowane u 36 pacjentów (34,6%) i były uznane jako możliwie związane z zastosowaniem leczenia wismodegibem u 9 osób (8,7%). Ciężkie zdarzenia niepożądane obejmowały zapalenie płuc, omdlenie (ang. syncope) (każde u 4 osób, 3,8%), złamanie kości biodrowej oraz śmierć (każde u 3 osób, 2,9%), niewydolność serca (ang. cardiac failure), zapalenie tkanki łącznej (ang. cellulitis), krwotok żołądkowo-jelitowy, rak kolczystokomórkowy skóry, zatorowość tętnicy płucnej, zakrzepica żył głębokich (każde u 2 pacjentów, 1,9%). Żaden ze zgonów pacjenta nie został oceniony jako zgon związany z zastosowanym leczeniem.

Pod koniec okresu obserwacji było 33 zgonów (31,7%) z jakiegokolwiek przyczyny (w porównaniu do 16 zgonów w pierwotnej analizie 9 mies.). Najczęstszą przyczyną zgonów była progresja choroby podstawowej (17 pacjentów, 16,3%) oraz zdarzenia niepożądane (8 pacjentów, 7,7% - zgodnie z oceną badacza zgony te nie były związane z zastosowaniem wismodegibu). Z 17 przypadków zgonów

raportowanych dla dłuższego okresu obserwacji tylko jeden był wynikiem zdarzeń niepożądanych. Żaden z przypadków zgonów nie był w ocenie badaczy związany z leczeniem wismodegibem.

Chang 2016

W obu badaniach (ERIVANCE i EAS), wismodegib, w opinii autorów publikacji, wykazał podobny profil bezpieczeństwa w grupie pacjentów w wieku 65 lat i więcej w porównaniu do grupy pacjentów w wieku poniżej 65 lat. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były:

- skurcz mięśni (ERIVANCE: 64% w grupie pacjentów w wieku 65 lat i więcej vs 72% w grupie osób poniżej 65 r.ż.; EAS: 70% w grupie pacjentów w wieku 65 lat i więcej vs 73% w grupie osób poniżej 65 r.ż),
- zaburzenia smaku (ERIVANCE: po 51% w obu grupach pacjentów; EAS: 70% w grupie pacjentów w wieku 65 lat i więcej vs 73% w grupie osób poniżej 65 r.ż),
- łysienie (ERIVANCE: 49% w grupie pacjentów w wieku 65 lat i więcej vs 75% w grupie osób poniżej 65 r.ż.; EAS: 55% w grupie pacjentów w wieku 65 lat i więcej vs 61% w grupie osób poniżej 65 r.ż).

Pomimo różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych pomiędzy porównywanymi grupami, nie zaobserwowano spójnych trendów. W opinii autorów badania pacjenci starsi (powyżej 65 r.ż. doświadczają większej liczby zdarzeń niepożądanych niż pacjenci młodszy, jednakże odnoszą większe korzyści z leczenia niż pacjenci młodszy).

Chang 2016_2

Nie zaobserwowano spójnych trendów w występowaniu zdarzeń niepożądanych pomiędzy badaniami.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były:

- łysienie (ERIVANCE: 86% w grupie pacjentów z BCCNS vs 57% w grupie osób bez BCCNS; EAS: 58% w obu grupach),
- skurcz mięśni (ERIVANCE: 77% w grupie pacjentów z BCCNS vs 66% w grupie osób bez BCCNS; EAS: 63% w grupie pacjentów z BCCNS vs 72% w grupie osób bez BCCNS),
- spadek masy ciała (ERIVANCE: 68% w grupie pacjentów z BCCNS vs 40% w grupie osób bez BCCNS; EAS: 5% w grupie pacjentów z BCCNS vs 18% w grupie osób bez BCCNS),
- zaburzenia smaku (ERIVANCE: 59% w grupie pacjentów z BCCNS vs 49% w grupie osób bez BCCNS; EAS: 74% w grupie pacjentów z BCCNS vs 70% w grupie osób bez BCCNS).

W obu badaniach zaobserwowano niższy odsetek zaburzeń smaku u pacjentów z BCCNS w porównaniu do osób bez BCCNS. W badaniu ERIVANCE zdarzenia niepożądane 3-5 stopnia wystąpiły u 41% pacjentów z grupy osób z BCCNS w porównaniu do 43% w grupie osób bez BCCNS, natomiast w badaniu EAS było to odpowiednio 16% vs 32% pacjentów.

W badaniu ERIVANCE wśród kobiet w wieku reprodukcyjnym brak krwawienia menstruacyjnego lub nieregularne cykle menstruacyjne były raportowane u 2 z 3 pacjentek (67%) z BCCNS oraz u żadnej z 3 pacjentek bez BCCNS.

W badaniu EAS wśród kobiet w wieku reprodukcyjnym brak krwawienia menstruacyjnego lub nieregularne cykle menstruacyjne były raportowane u 2 z 5 pacjentek (40%) z BCCNS oraz 2 z 3 pacjentek (67%) bez BCCNS.

Bernia 2018

Wszyscy pacjenci doświadczyli działań niepożądanych (ang. adverse effect), głównie zaburzeń smaku, łysienia i skurczów mięśni. Chociaż działania niepożądane występowały w stopniu łagodnym, u 5 pacjentów z powodu nietolerancji na leczenie, doprowadziły do tymczasowego przerwania terapii.

Zgodnie z ChPL Erivedge działania niepożądane występujące:

- bardzo często ($\geq 1/10$) obejmują: zmniejszenie apetytu, zaburzenia lub brak smaku, nudności, biegunka, zaparcia, wymioty, niestrawność, łysienie, świąd, wysypka, skurcze mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, brak miesiączki, zmniejszenie masy ciała, uczucie zmęczenia, ból;
- często ($\geq 1/100$) to: odwodnienie, zmniejszenie odczuwania smaku, bóle w nadbrzuszu, ból brzucha, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, utrata rzęs (brwi), nieprawidłowy wzrost włosów, bóle pleców, bóle w klatce piersiowej pochodzenia mięśniowo-szkieletowego, bóle mięśni, bóle bocznej części tułowia, bóle mięśniowo szkieletowe, wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi.
- działania niepożądane o częstości nieznannej obejmują: uszkodzenie wątroby indukowane lekiem, przedwczesne zamknięcie płytki nasadowej, przedwczesne dojrzewanie.

Na początku 2019 r. (12.02.2019 r.) ChPL Erivedge został zaktualizowany o dodatkowe możliwe do wystąpienia działania niepożądane związane z możliwością wystąpienia hepatotoksyczności.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency - EMA) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna, jednak dotyczy wyłącznie wskazań rejestracyjnych leku Erivedge, tj. pacjentów z chorobą miejscowo zaawansowaną i przerzutową. Natomiast w populacji pacjentów zgodnej z wnioskiem obejmującej szersze wskazanie – rak podstawnokomórkowy – relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie została oceniona.

Ograniczenia analizy

Do głównych ograniczeń przeprowadzonej analizy mających wpływ na wiarygodność wnioskowania należą następujące czynniki:

- brak jest badań RCT dotyczących wismodegibu, analiza została przeprowadzona w oparciu o badania prospektywne jednoramienne;
- populacja pacjentów włączonych do badań jest zawężona względem analizowanego wskazania.

Efektywność technologii alternatywnych

Odnaleziono rekomendację refundacyjną australijską Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2017) dla leku Odomzo, w której przedstawiono zestawienie danych odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa leku Odomzo (sonidegib, badanie BOLT) oraz leku Erivedge (wismodegib, badanie ERIVANCE i STEVIE). Wismodegib został uznany za komparator dla sonidegibu.

Zestawienie punktów końcowych z badania BOLT i ERIVANCE wykazało, że odsetek obiektywnych odpowiedzi jest na korzyść sonidegibu w lokalnie zaawansowanym BCC oraz na korzyść wismodegibu w przerzutowym BCC:

Sonidegib (mediana czasu obserwacji: 20 mies.), liczba pacjentów n=79

- Liczba (%) osób z całkowitą odpowiedzią - 13/79 (16,5%);
- Liczba (%) osób z częściową odpowiedzią - 29/79 (36,7%);
- Liczba (%) osób z chorobą stabilną - 30/79 (38,0%);

- Liczba (%) osób z progresją choroby - 1/79 (1,3%);
- Brak danych - 6/79 (7,6%);

Wismodegib (mediana czasu obserwacji: 21 mies.), liczba pacjentów n=96

- Liczba (%) osób z całkowitą odpowiedzią - 13/96 (13,5%);
- Liczba (%) osób z częściową odpowiedzią - 24/96 (25,0%);
- Liczba (%) osób z chorobą stabilną - 45/96 (46,9%);
- Liczba (%) osób z progresją choroby - 9/96 (9,4%);
- Brak danych - 5/96 (5,2%).

Zestawienie punktów końcowych z badania BOLT i STEVIE wykazało, że odsetek obiektywnych odpowiedzi jest na korzyść wismodegibu w lokalnie zaawansowanym i przerzutowym BCC, jednak do oceny odpowiedzi w obu kohortach użyto innych kryteriów:

Sonidegib (mediana czasu obserwacji: 13,9 mies.), liczba pacjentów n=79

- Liczba (%) osób z całkowitą odpowiedzią - 2/79 (2,5%);
- Liczba (%) osób z częściową odpowiedzią - 31/79 (39,2%);

Wismodegib (mediana czasu obserwacji: 12,8 mies.), liczba pacjentów n=96

- Liczba (%) osób z całkowitą odpowiedzią - 155/482 (32,2%);
- Liczba (%) osób z częściową odpowiedzią - 158/482 (32,8%).

PBAC uznał, że odsetek odpowiedzi na poziomie 50% dla wismodegibu jest najbardziej odpowiednim oszacowaniem. W badaniu STEVIE wismodegib wykazywał wyższą skuteczność (wyższe odsetki odpowiedzi na leczenie) niż w innych badaniach. W badaniu STEVIE był jednak najniższy odsetek chorych z chorobą przerzutową i korzystano z oceny badacza a nie z oceny niezależnej.

W dokumencie PBAC 2017 przedstawiono także zestawienie punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa sonidegibu (badanie BOLT) i wismodegibu (badanie ERIVANCE i STEVIE). W opinii autorów dokumentu, zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością w poszczególnych badaniach.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych w ocenianym wskazaniu brak jest alternatywnych technologii rozumianych jako aktywne leczenie. Dla osób, które wykorzystywały już refundowane ze środków publicznych dostępne metody leczenia w ocenianym wskazaniu, tj. chemio- i radioterapię, leczenie miejscowe i ewentualnie resekcję chirurgiczną, terapią alternatywną jest brak aktywnego leczenia i postępowanie paliatywne (w większości finansowane ze środków publicznych, np. uśmierzanie bólu). Koszt substancji czynnej przy braku aktywnego leczenia jest zatem zerowy.

Ponadto, na podstawie odnalezionych wytycznych klinicznych, jako technologię alternatywną dla wismodegibu przyjęto leczenie sonidegibem.

Według wniosku planowany okres terapii wismodegibem wynosi 12 tygodni (84 dni terapii), a liczba opakowań leku – 3 opakowania à 28 tabletek. We wniosku przyjęto dawkowanie zgodne z ChPL Erivedge (1 kapsułka raz na dobę). Zgodnie z wnioskiem cena netto leku Erivedge za opakowanie jednostkowe wynosi ██████████.

Natomiast sonidegib (produkt leczniczy Odomzo) pomimo centralnej rejestracji prawdopodobnie nie jest dostępny w Polsce. Dawkowanie leku przyjęto zgodnie z ChPL Odomzo (1 kapsułka raz na dobę). Opakowanie jednostkowe leku Odomzo zawiera 30 kapsułek. Cena brutto leku Odomzo za opakowanie

jednostkowe wynosi 24 441,18 PLN i została przyjęta na podstawie informacji przedstawionej na stronie internetowej <https://thesocialmedwork.com/odomzo-sonidegib>.

Podsumowując, zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia koszt 3 miesięcznej terapii wismodegibem wynosi [REDAKTOWANO] brutto, natomiast koszt leczenia sonidegibem oszacowany na podstawie danych o cenie leku dostępnych w Internecie wynosi 73 323,55 PLN brutto.

Ograniczenia

Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze, że zarówno wybór konkretnych preparatów (a zatem i ich cen), jak i czas stosowania leków może się różnić w praktyce. Zatem oszacowany koszt stosowania komparatorów ma charakter orientacyjny i jest obarczony niepewnością.

Wątpliwości budzi również przyjęty we wniosku koszt terapii, ponieważ został on odniesiony do 3-miesięcznego okresu terapii, podczas gdy przyjęta we wniosku długość okresu leczenia wynosi niepełne 3 miesiące tj. 12 tygodni (84 dni).

W przypadku sonidegibu, jako lek nierefundowany w Polsce, mógłby on być udostępniony pacjentowi po wniesieniu opłaty ryczałtowej jedynie w ramach importu docelowego. Przy czym nie jest pewne, czy taki wniosek o refundację uzyskałby zgodę Ministra Zdrowia (w tym pozytywną rekomendację Prezesa Agencji), a dodatkowo należy brać pod uwagę czas oczekiwania na wydanie decyzji administracyjnej.

Należy także podkreślić, iż cenę za opakowanie jednostkowe sonidegibu zawierające 30 tabl. podaną w EUR odnaleziono tylko na jednej stronie internetowej. Ceny odnalezione na amerykańskich stronach podane są w USD i są znacznie wyższe, w przeliczeniu na PLN.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Wpływ finansowania ocenianej technologii na wydatki płatnika publicznego oszacowano na podstawie następujących założeń dotyczących liczebności populacji:

- według opinii ekspertów szacowana roczna liczebność populacji docelowej, która przyjmowałaby oceniany lek przy uwzględnieniu, że jest to sytuacja, w której wyczerpano u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych wynosi 50 osób;
- według danych przekazanych przez NFZ w 2017 r. w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka skóry wismodegibem” leczono 30 osób, zaś w 2018 r. – 78 osób. Łączna liczba osób leczonych w programie wg danych NFZ to 80 osób.

Koszt produktu leczniczego Erivedge przyjęto według zlecenia Ministra Zdrowia. Koszt 12-miesięcznej terapii 1 pacjenta wynosi ok. [REDAKTOWANO] brutto.

Reasumując szacunkowe roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą od ok. [REDAKTOWANO] brutto (w przypadku populacji 50 pacjentów) do ok. [REDAKTOWANO] brutto (w przypadku populacji 80 pacjentów).

Ograniczenia

Powyższe oszacowania możliwego wpływu na budżet płatnika spowodowanego finansowaniem wnioskowanej interwencji obarczone są niepewnością, w szczególności z uwagi na brak danych nt. rzeczywistej liczby pacjentów, która mogłaby stosować lek Erivedge w ocenianym wskazaniu.

Należy podkreślić, że lek Erivedge, objęty był refundacją w ramach programu lekowego w okresie 01.01.2017 r.-31.12.2018 r. w ramach programu lekowego B.88 – „Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego skóry wismodegibem (ICD-10 C44)”, zatem we wskazaniu węższym niż oceniane. Zgodnie z danymi NFZ koszty dla płatnika publicznego wyniosły:

- w 2017 r. – 2,30 mln zł,
- w 2018 r. – 11,05 mln zł.

W odniesieniu do wskazanych kosztów leczenia w programie lekowym należy mieć na uwadze prawdopodobne istnienie instrumentu podziału ryzyka.

Obecnie, tj. od 01.01.2019 r. lek Erivedge nie jest finansowany ze środków publicznych.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne kliniczne dotyczące leczenia raka podstawnokomórkowego:

- Sekcja Onkologiczna Polskiego Towarzystwo Dermatologicznego i Sekcja Akademii Czerniaka Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej (PTD PTChO 2015) Polska;
- European Dermatology Forum (EDF 2014) Europa;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2018) USA.

Podsumowując, wszystkie wytyczne odnoszą się do możliwości zastosowania wismodegibu u osób, które:

- wyczerpały możliwość leczenia chirurgicznego i radioterapii z IaBCC, dla mBCC nie jest to warunek konieczny (PTD PTChO 2015);
- mają zaawansowaną postać BCC lub z BCC przerzutami (EDF 2014);
- są wysokiego ryzyka BCC, z przeciwwskazaniami do resekcji chirurgicznej i radioterapii i z przerzutami do węzłów chłonnych lub przerzutami dalekimi (NCCN 2018).

Należy zatem podkreślić, że wytyczne nie zalecają stosowania ocenianego leku u wszystkich pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym skóry, lecz w ściśle określonych przypadkach.

Nie wyszukiwano rekomendacji refundacyjnych odnoszących się bezpośrednio do ocenianej technologii. Jak wspomniano w niniejszej opinii, odnaleziono rekomendację refundacyjną dotyczącą leku Odomzo (sonidegib), w której wismodegib został uznany za komparator.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 18.01.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.340.2019.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Erivedge (wismodegib), kapsułki twarde, 150 mg, 28 kapsułek, EAN 5902768001020, we wskazaniu: rak podstawnokomórkowy skóry (ICD-10: C44), finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 50/2019 z dnia 25 lutego 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Erivedge (wismodegib) we wskazaniu: rak podstawnokomórkowy skóry (ICD-10: C44) oraz raportu nr OT.422.8.2019 Erivedge (wismodegib) we wskazaniu: rak podstawnokomórkowy skóry (ICD-10: C44) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Data ukończenia: 20 luty 2019 r.