



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Erivedge (wismodegib)**  
**we wskazaniu:**  
rak podstawnokomórkowy skóry (ICD-10: C44)  
**Opracowanie w sprawie zasadności**  
**finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.8.2019

Data ukończenia: 20 luty 2019 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Roche Registration GmbH).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Roche Registration GmbH) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AAD</b>	ang. <i>American Academy of Dermatology</i>
<b>aBCC</b>	zaawansowany rak podstawnomórkowy skóry (ang. <i>advanced basal cell carcinoma</i> )
<b>AE</b>	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
<b>ASCO</b>	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>
<b>ATC</b>	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. <i>Anatomic-Therapeutic-Chemical Classification</i> )
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>BCC</b>	ang. <i>basal cell carcinoma</i>
<b>BCCNS</b>	zespół nabłoniaków znamionowych, zespół Gorlina (ang. <i>basal cell carcinoma nevous syndrome</i> )
<b>BORR</b>	wskaźnik najlepszej całkowitej odpowiedzi oceniany przez badacza (ang. <i>investigator-assessed best overall response rate</i> )
<b>BSC</b>	najlepsza terapia wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i> )
<b>CCT</b>	badanie kliniczno-kontrolne (ang. <i>controlled clinical trial</i> )
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>CHMP</b>	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>The Committee for Medicinal Products for Human Use</i> )
<b>ChPL</b>	charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i> )
<b>CR</b>	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>Complete Response</i> )
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DOR</b>	mediana czasu trwania odpowiedzi (ang. <i>median duration of response</i> )
<b>EADV</b>	ang. <i>European Academy of Dermatology and Venereology</i>
<b>EDF</b>	ang. <i>European Dermatology Forum</i>
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EORTC</b>	ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
<b>QLQ-C30</b>	kwestionariusz Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Nowotworów, oceniający jakość życia pacjentów (ang. <i>Quality of Life Questionnaire</i> )
<b>ESMO</b>	ang. <i>European Society For Medical Oncology</i>
<b>FAERS</b>	system raportowania zdarzeń niepożądanych (ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i> )
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>GLI</b>	ang. <i>Glioma-Associated Oncogene</i>
<b>HR</b>	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>Kod EAN</b>	Europejski Kod Towarowy (ang. <i>European Article Number</i> )
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>laBCC</b>	lokalnie zaawansowany rak podstawnomórkowy skóry (ang. <i>locally advanced Basal cell carcinoma</i> )
<b>mBCC</b>	rak podstawnomórkowy skóry z przerzutami (ang. <i>metastatic Basal cell carcinoma</i> )
<b>MedDRA</b>	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
<b>mRECIST</b>	zmodyfikowane kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych (ang. <i>modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i> )
<b>MRI</b>	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>N</b>	liczebność próby

<b>n</b>	liczba zdarzeń
<b>NCCN</b>	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
<b>NCI</b>	ang. <i>National Cancer Institute</i>
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NFZ DGL</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia Departament Gospodarki Lekami
<b>NMSC</b>	nieczerniakowy raka skóry (ang. <i>nonmelanoma skin cancer</i> )
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r.
<b>OECI</b>	ang. <i>Organization of European Cancer Institutes</i>
<b>ORR</b>	wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i> )
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
<b>p</b>	poziom istotności statystycznej
<b>PBAC</b>	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
<b>PD</b>	progresja choroby (ang. <i>Progressive disease</i> )
<b>PFS</b>	mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. <i>progression free survival</i> )
<b>PR</b>	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>Partial Response</i> )
<b>PRR</b>	proporcjonalny wskaźnik raportowania (ang. <i>Proportional reporting ratio</i> )
<b>PTD PTChO 2015</b>	Sekcja Onkologiczna Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego i Sekcje Akademia Czerniaka Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej z 2015 roku
<b>RCT</b>	badanie kontrolowane z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RECIST</b>	kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumours</i> )
<b>RPS</b>	rak podstawnokomórkowy skóry
<b>SAEs</b>	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i> )
<b>SCC</b>	kolczystokomórkowy rak skóry (ang. <i>squamous cell carcinoma</i> )
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
<b>SMO</b>	ang. <i>Smoothed transmembrane protein</i>
<b>TEAE</b>	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse event</i> )
<b>TK</b>	tomografia komputerowa
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844)
<b>Ustawa o świadczeniach WHO</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.) Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Podsumowanie .....</b>	<b>7</b>
<b>3. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>12</b>
<b>4. Problem decyzyjny .....</b>	<b>13</b>
4.1. Problem zdrowotny.....	14
4.2. Technologia oceniana .....	15
4.2.1. Charakterystyka ocenianej technologii .....	15
4.2.2. Status rejestracyjny ocenianej technologii.....	16
<b>5. Istotność stanu klinicznego .....</b>	<b>17</b>
<b>6. Skuteczność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>19</b>
6.1. Przegląd Agencji .....	19
6.1.1. Opis metodyki przeglądu .....	19
6.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	19
6.1.1. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	20
6.1.2. Analiza skuteczności klinicznej i praktycznej.....	20
6.1.3. Bezpieczeństwo stosowania.....	25
6.1.4. Dodatkowe informacje .....	32
<b>7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....</b>	<b>34</b>
<b>8. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>35</b>
<b>9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>37</b>
<b>10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania .....</b>	<b>38</b>
10.1.1. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania sonidegibu .....	44
10.1.2. Opis badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa włączonych do opracowania .....	44
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>52</b>
<b>12. Piśmiennictwo .....</b>	<b>53</b>
<b>13. Załączniki.....</b>	<b>55</b>
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji dla wismodegibu .....	55
13.2. Strategie wyszukiwania publikacji dla sonidegibu.....	56

---

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:  
28.01.2019 r., PLD.46434.340.2019.1.AK

---

Oceniana technologia:

Produkt leczniczy:

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

Oceniane wskazanie:

Rak podstawnocomórkowy skóry (ICD-10: C44)

---

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz.U. z 2000 r. nr 114 poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. nr 98 poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
  - art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
- 

Wartość netto wnioskowanej terapii:

Koszt jednego opakowania: ██████████

Koszt terapii (3 mies. leczenia): ██████████

---

## 2. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Pismem z dnia 18.01.2019 r. znak PLD.46434.340.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT 28.01.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych Erivedge (wismodegib), kapsułki twarde, 150 mg, 28 kapsułek we wskazaniu: rak podstawnokomórkowy skóry (ICD-10: C44), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Lek ten podlegał już wcześniejszej ocenie Agencji - zlecenie MZ z dn. 05.08.2015 r. w sprawie przygotowania, na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT. Otrzymał negatywne stanowisko Rady Przejrzystości (nr 153/2015 z 14.12.2015 r.) i negatywną rekomendację Prezesa Agencji (nr 96/2015 z 15.12.2015 r.).

Obecnie lek Erivedge nie jest finansowany ze środków publicznych, jednakże zgodnie z informacjami zawartymi w Obwieszczeniu MZ z dnia 26.10.2018 r. produkt leczniczy Erivedge przez 2 lata (01.01.2017 r.-31.12.2018 r.) był refundowany w ramach programu lekowego B.88 – „Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego skóry wismodegibem (ICD-10 C44)”.

### Problem zdrowotny

Rak podstawnokomórkowy (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. Jest najczęstszym nowotworem skóry. Występuje głównie u pacjentów powyżej 65 r.ż. rasy białej. Rak podstawnokomórkowy ma tendencję do głębokiego naciekania powodując znaczne miejscowe zniszczenie. Charakteryzuje się bardzo niskim potencjałem przerzutowym (0,0028%-0,5%), rzadko tworzy przerzuty odległe. Do najbardziej typowych obrazów klinicznych zalicza się postać guzkową – guzek o perłowej barwie z wałowanym brzegiem oraz postać powierzchniową – płaska, zaczerwieniona, łuszcząca się zmiana. Zgodnie z informacjami uzyskanymi od ekspertów rocznie ok. 50 osób kwalifikowałoby się do leczenia ocenianym lekiem.

### Istotność stanu klinicznego

W opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, do skutków następstw choroby lub stanu zdrowia należą przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji i pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Ze względu na fakt, że lek wismodegib podlegał wcześniejszej ocenie w Agencji (w węższym, niż oceniane wskazaniu, jednak zbliżonym do wskazania rejestracyjnego) uznano, że część kliniczna AWA nr AOTMiT-OT-4351/37/2015 wraz z analizą kliniczną wnioskodawcy stanowi integralną część niniejszego opracowania i obejmuje badania aktualne na dzień 08.10.2015 r. (tj. opublikowania dokumentu w BIP Agencji).

Stąd do niniejszego opracowania, celem uniknięcia powielania informacji przedstawionych w AWA nr AOTMiT-OT-4351/37/2015 i analizie klinicznej, włączano badania opublikowane w 2015 r. i po 2015 r. i nieujęte w AWA i analizie klinicznej.

Do oceny skuteczności klinicznej ostatecznie włączono dwa badania *Chang 2016* i *Sekulic 2017*, zaś dla oceny skuteczności praktycznej włączono badanie *Bernia 2018*.

W badaniu *Sekulic 2017* zostały przedstawione końcowe wyniki badania ERIVANCE dotyczące m.in. skuteczności wismodegibu stosowanego w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym skóry w 39 mies. od zakończenia rekrutacji do badania (ang. *completion of accrual*). Opis metodyki badania ERIVANCE znajduje się w AWA nr AOTMiT-OT-4351/37/2015.

W grupie mBCC wskaźnik obiektywnych odpowiedzi oceniany przez 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 oceniany przez badacza (ORR) wyniósł 60,3% [95%CI: 47,2; 71,7] i był podobny jak w poprzedniej analizie w 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),
- 18 osób osiągnęło odpowiedź częściową (ang. *partial response*, PR).

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi oceniany przez badacza (ORR) był podobny w każdej z subpopulacji, chociaż był nieco niższy wśród pacjentów z dużymi zmianami nowotworowymi (>4 cm) oraz wyższy u osób w wieku <65 lat. Wskaźnik ORR oceniany przez badacza 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 miesiąca (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 tej 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 (dla laBCC nie została osiągnięta).

W badaniu *Chang 2016* 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 EAS. 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 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 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.

W badaniu *Chang 2016\_2* 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 nevus syndrome*, BCCNS) w porównaniu do populacji osób bez tego zespołu. Analiza ta została przedstawiona przy wykorzystaniu wyników uzyskanych wśród uczestników badania ERIVANCE oraz badania EAS. Podobną, w opinii autorów publikacji, aktywność kliniczną leczenia (ang. *clinical activity*) wismodegibu 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) 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 EAS.

W badaniu 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 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].

W badaniu *Bernia 2018* dokonano przeglądu 22 kart pacjentów z zaawansowanym lub mnogim BCC. leczonych w wybranym ośrodku w okresie od czerwca 2012 roku do października 2017 rok. U 20 pacjentów objętych badaniem występował laBCC, zaś u 2 pacjentów mBCC. Leczenie podawano średnio przez 11,8 miesiąca. 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/medianę 21 miesięcy (zakres: 3-59 miesięcy). Spośród pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie, u 2/9 (22%) wystąpił nawrót choroby 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 stosowania**

Zdarzenia niepożądane, które zostały opisane w badaniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania wismodegibu pokrywały się z wymienionymi w ChPL Erivedge. W dniu 12.02.2019 r. ChPL Erivedge został zaktualizowany o dodatkowe możliwe do wystąpienia działania niepożądane.

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

W raporcie FDA zwrócono uwagę na możliwość wystąpienia hepatotoksyczności związanej z przyjmowaniem wismodegibu. Do FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) zgłoszono 94 przypadki, u których wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z dysfunkcją wątroby (ang. *adverse events*), z czego 35 przypadków z tych zgłoszeń wskazywało na ciężką hepatotoksyczność. 20 z nich dotyczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. *serious adverse events*), które spowodowały konieczność hospitalizacji lub doprowadziły do zgonu pacjenta. Pozostałe przypadki zdarzeń niepożądanych obejmowały dysfagię, dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, oraz zaburzenia poznawcze. Podczas stosowania wismodegibu zalecane jest monitorowanie czynności wątroby, a także ograniczenie lub ostrożne stosowanie leków mogących powodować hepatotoksyczność.

### **Ograniczenia opracowania i jakość badań**

Do oceny skuteczności klinicznej ocenianego leku włączono publikacje opisujące skuteczność w subpopulacjach, które brały udział w badaniach uprzednio opisanych w AWA nr AOTMiT-OT-4351/37/2015 która stanowi integralną część niniejszego opracowania, stąd ocena jakości badań STEVIE, ERIVANCE i EAS znajduje się na str. 24 AWA.

Badanie skuteczności praktycznej – *Bernia 2018* jest badaniem retrospektywnym, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych według wytycznych AOTMiT- IVa.

Ograniczeniem niniejszego opracowania jest fakt, że selekcji abstraktów dokonywała jedna osoba.

### **Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi Europejskiej Agencji ds. Leków uznał, że korzyści płynące ze stosowania produktu Erivedge przewyższają ryzyko i zalecił jego dopuszczenie do stosowania w UE. Komitet stwierdził, że wykazano korzyści ze stosowania leku Erivedge u pacjentów z chorobą miejscowo zaawansowaną i przerzutową. Stwierdził także, że działania niepożądane są możliwe do kontrolowania.

Ponieważ lek Erivedge przerywa mechanizm na wczesnych etapach rozwojowych dzieci w łonie matki, CHMP był zdania, że zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet leczonych lekiem Erivedge, konieczne są stosowne środki służące zapobieganiu ciąży podczas i po zakończeniu leczenia. Początkowo lek Erivedge został warunkowo dopuszczony do obrotu, ponieważ miały być gromadzone dodatkowe informacje na temat leku. Jako że firma dostarczyła dodatkowe konieczne informacje, zezwolenie zmieniono z warunkowego na pełne.

### **Konkurencyjność cenowa**

Produkt leczniczy Erivedge nie jest od 01.01.2019 r. finansowany ze środków publicznych. Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-mies. terapii (84 dni terapii) wynosi: [REDAKTOWANE]

Teoretyczna technologia alternatywna – lek Odomzo przy założeniu dawkowania zgodnie z ChPL Odomzo i przy ciągłym dawkowaniu generuje koszt terapii 3-mies. (90 dni) na poziomie 73 323,55 zł.

Należy mieć na uwadze znaczne ograniczenie przedstawionych kosztów

Sonidegib (lek Odomzo) pomimo centralnej rejestracji prawdopodobnie nie jest dostępny w Polsce (zgodnie z informacjami uzyskanymi przez analityków firma farmaceutyczna nie prowadzi jego sprzedaży w Polsce). Sonidegib jako lek nierefundowany mógłby być zatem udostępniony po wniesieniu opłaty ryczałtowej pacjentowi jedynie w ramach importu docelowego (art. 39 ust. 1 Ustawy o refundacji). 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. W opinii analityków Agencji lek Odomzo jest jedynie teoretycznie komparatorem.

Zgodnie z opiniami przekazanymi przez ankietowanych 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.

### **Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców**

Na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie wielkości wydatków na refundację, a otrzymane wyniki należy traktować z ostrożnością. Należy podkreślić, że przedstawione obliczenia mają charakter poglądowy, a przyjęte założenia cechują się wieloma ograniczeniami. Rzeczywista kwota refundacji może się znacząco różnić. Prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych to ok. [REDAKTOWANE] w zależności od wielkości populacji.

### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania**

Zgodnie z art. 47d ust 1 i 47e ust 1 pkt 10 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych lub brak jest możliwości ich zastosowania. Biorąc pod uwagę ww. zapisy, opinie ekspertów klinicznych oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że w ocenianym wskazaniu terapię alternatywna stanowi brak aktywnego leczenia (najlepsze leczenie wspomagające / terapia paliatywna) lub ewentualnie sonidegib.

Sonidegib należy traktować jako komparator jedynie teoretycznie gdyż:

- polskie wytyczne PTD PTChO 2015 jedynie wspominają o jego rejestracji, brak jest zaś zaleceń do jego stosowania (wytyczne z 2015 r., rok rejestracji sonidegibu w EMA – 14.08.2015 r.); wytyczne europejskie EDF 2014 nie wymieniają możliwości zastosowania sonidegibu (uwaga co do daty rejestracji jak powyżej).
- Amerykańskie wytyczne NCCN 2018, które jako jedyne wprost wymieniają możliwość zastosowania sonidegibu obok wismodegibu, nie stanowią 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” (Rozdz. 2.4).
- Sonidegib (lek Odomzo) pomimo centralnej rejestracji prawdopodobnie nie jest dostępny w Polsce (zgodnie z informacjami uzyskanymi przez analityków firma farmaceutyczna nie prowadzi jego sprzedaży w Polsce). Sonidegib jako lek nierefundowany mógłby być zatem udostępniony pacjentowi

po wniesieniu przez niego opłaty ryczałtowej jedynie w ramach importu docelowego (art. 39 ust. 1 Ustawy o refundacji). Przy czym nie jest pewne, czy taki 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.

Celem określenia skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa sonidegibu w niniejszym opracowaniu opisano przegląd systematyczny *Jacobsen 2016* i rekomendację refundacyjną PBAC 2017.

W publikacji *Jacobsen 2016* opisano wyniki 2 badań dla sonidegibu. W jednym z badań (I faza, open-label) 16 pacjentów z BCC było leczonych sonidegibem i 6 z nich (37,5%) uzyskało obiektywną odpowiedź na leczenie przy stosowaniu różnych dawek sonidegibu.

W drugim badaniu - BOLT (wieloośrodkowe, randomizowane podwójnie zaślepienie badanie II fazy) pacjentom podawano sonidegib w dawce 200 mg na dobę (n=79). 20 pacjentów (36%) osiągnęło obiektywną odpowiedź guza na leczenie (w ocenie centralnej); 2 pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź, zaś 18 os. - tylko częściową odpowiedź na leczenie. W przypadku 31 (56%) pacjentów rozważano osiągnięcie przez nich obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

Pacjenci zgłaszali: skurcze mięśni (39 os.; 49%), łysienie (34 os.; 43%), zaburzenia smaku (30 os.; 38%), zmęczenie (23 os.; 29%), utrata wagi (21 os.; 27%). 11 pacjentów (14%) doznało ciężkich zdarzeń niepożądanych. Podczas przyjmowania sonidegibu w dawce 200 mg u 3 (3,8%) leczonych pacjentów zaobserwowano pojawienie się raka koczystokomórkowego.

W dokumencie PBAC 2017 przedstawiono zestawienie punktów końcowych dotyczących skuteczności leku sonidegib (badanie BOLT) i wismodegib (uznany za komparator, badanie ERIVANCE i STEVIE).

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.

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. W opinii autorów dokumentu, zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością w poszczególnych badaniach.

Zgodnie z ChPL Odomzo najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u  $\geq 10\%$  pacjentów leczonych produktem leczniczym Odomzo w dawce 200 mg były skurcze mięśni, łysienie, zaburzenia smaku, uczucie zmęczenia, nudności, bóle mięśniowo-szkieletowe, biegunka, zmniejszenie masy ciała, osłabiony apetyt, ból mięśni, ból brzucha, ból głowy, ból, wymioty i świąd.

Najczęstszym działaniem niepożądanym leku stopnia 3./4., występującym u  $\geq 2\%$  pacjentów leczonych produktem leczniczym Odomzo w dawce 200 mg było uczucie zmęczenia, zmniejszenie masy ciała i skurcze mięśni.

Wśród zgłaszanych działań niepożądanych (szczegółowy wykaz w tabeli 2 ChPL, str. 12-13), częstość występowania była większa u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Odomzo w dawce 800 mg niż u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Odomzo w dawce 200 mg, z wyjątkiem bólów mięśniowo-szkieletowych, biegunki, bólu brzucha, bólu głowy i świądu. Odnosi się to również do działań niepożądanych stopnia 3./4., z wyjątkiem uczucia zmęczenia.

#### **Uwagi dodatkowe**

Brak

### 3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 18.01.2019 r., znak PLD.46434.340.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT 28.01.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Erivedge (wismodegib), kapsułki twarde, 150 mg, 28 kapsułek, we wskazaniu: rak podstawnokomórkowy skóry (ICD-10: C44).

Lek Erivedge (wismodegib), kaps. twarde, 150 mg, 28 kapsułek, EAN 5902768001020 we wskazaniu: miejscowo zaawansowany rak podstawnokomórkowy skóry lub objawowy rak podstawnokomórkowy skóry z przerzutami odległymi (ICD-10 C44), w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego skóry wismodegibem (ICD-10 C44)” podlegał wcześniejszej ocenie Agencji - zlecenie MZ z dn. 05.08.2015 r. w sprawie przygotowania, na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT. Otrzymał negatywne stanowisko Rady Przejrzystości (nr 153/2015 z 14.12.2015 r.) i negatywną rekomendację Prezesa Agencji (nr 96/2015 z 15.12.2015 r.).

*Źródło: SRP 153/2018, RP 96/2015*

Zgodnie z art. 47f ust. 7 pkt 3 Ustawy o świadczeniach Minister Zdrowia odmawia wydania zgody w odniesieniu do leku w danym wskazaniu, w przypadku gdy została wydana rekomendacja w zakresie niezasadności objęcia refundacją w odniesieniu do danej substancji czynnej w tym wskazaniu. Agencja zgłosiła MZ swoje wątpliwości, co do konieczności oceny zasadności refundacji leku w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych.

Na dzień zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano odpowiedzi z MZ.

## 4. Problem decyzyjny

Obecnie lek Erivedge nie jest finansowany ze środków publicznych.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Obwieszczeniu MZ z dnia 26.10.2018 r. produkt leczniczy Erivedge przez 2 lata (01.01.2017 r.-31.12.2018 r.) był refundowany w ramach programu lekowego B.88 – „Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnkomórkowego skóry wismodegibem (ICD-10 C44)”.

Kryteria włączenia pacjenta do ww. programu lekowego były węższe niż wskazania zawarte w ChPL Erivedge (tabela poniżej).

**Tabela 1. Porównanie kryteriów kwalifikacji do programu lekowego i wskazania zarejestrowanego leku Erivedge**

Wybrane kryteria kwalifikacji do Programu Lekowego nr B.88	Wskazanie zarejestrowane wg ChPL Erivedge
<p>Histologicznie potwierdzone rozpoznanie miejscowo zaawansowanego raka podstawnkomórkowego skóry lub objawowego raka podstawnkomórkowego skóry z przerzutami odległymi u pacjentów, u których:</p> <p>1) Nowotwór jest w stadium nieoperacyjnym lub występują przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego, definiowane jako:</p> <p>a) nawrót BCC w tej samej lokalizacji po zabiegu chirurgicznym i niewielkie prawdopodobieństwo wyleczenia po kolejnej resekcji lub</p> <p>b) przewidywane ryzyko znaczącej niepełnosprawności i/lub deformacji po ewentualnym zabiegu chirurgicznym lub</p> <p>c) inne przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego (np. usunięcie części struktur twarzoczaszki, np. nosa, ucha, powieki, gałki ocznej, bądź konieczność amputacji kończyny);</p> <p>2) stwierdzono progresję po radioterapii lub u których występują przeciwwskazania do radioterapii;</p> <p>3) przerzuty odległe są histopatologicznie potwierdzone jako ogniska raka podstawnkomórkowego – w przypadku pacjentów z podejrzeniem przerzutowego raka podstawnkomórkowego,</p> <p>Wiek <math>\geq 18</math> roku życia.</p>	<p>Erivedge jest wskazany do stosowania u dorosłych, u których stwierdzono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• objawowego raka podstawnkomórkowego z przerzutami,</li> <li>• miejscowo zaawansowanego raka podstawnkomórkowego niespełniającego kryteriów leczenia chirurgicznego lub radioterapii.</li> </ul>

Źródło: Obwieszczenie MZ z 26.10.2018 r., ChPL Erivedge

Koszt jednostkowy za opakowanie leku Erivedge wg Obwieszczenia MZ przedstawia tabela poniżej. Lek był dostępny dla pacjenta bezpłatnie. Cena zbytu netto liczona wg urzędowej ceny zbytu z Obwieszczenia MZ wynosiła **18 741,36 zł** i była [REDAKTOWANE] niż wskazana przez MZ w zleceniu ([REDAKTOWANE]).

**Tabela 2. Cena leku w ramach Programu Lekowego**

Nazwa postać i dawka leku, zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania
Erivedge, kaps. twarde, 150 mg, 28 szt.	20 240,67 zł	21 252,70 zł	21 252,70 zł

Źródło: Obwieszczenie MZ z 26.10.2018 r

Dla leku Erivedge prawdopodobnie ustalono instrument podziału ryzyka, gdyż wartość kwoty refundacji (1 903 077,84 zł) w przeliczeniu na liczbę zrefundowanych opakowań (95,25 szt.) za cały 2017 r. wg danych NFZ DGL była niższa niż cena detaliczna/cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ z 26.10.2018 r. i wynosiła **19 979,82 zł**. Nie opublikowano jeszcze danych za cały 2018 r., dlatego posłużono się danymi za 2017 r.

W przypadku wydania zgody przez MZ na finansowanie ze środków publicznych leku w ramach RDTL koszt brutto za opakowaniu leku wyniesie [REDAKTOWANE] i nie będzie stosowany instrument podziału ryzyka.

Źródło: NFZ DGL

## 4.1. Problem zdrowotny

### Definiowanie problemu zdrowotnego

Rak podstawnocomórkowy (BCC, ang. *basal cell carcinoma*) ICD-10: C44 – Inne nowotwory złośliwe skóry, to powolnie rosnący, miejscowo złośliwy nowotwór skóry wywodzący się z nierogowaczących komórek w warstwie podstawnej naskórka. Występuje głównie u pacjentów powyżej 65 r.ż. rasy białej. Rak podstawnocomórkowy ma tendencję do głębokiego naciekania powodując znaczne miejscowe zniszczenie. Najczęściej (w 80% przypadków) lokalizuje się w obrębie głowy i szyi, rzadziej (w 20% przypadków) na kończynach i tułowi. Rak podstawnocomórkowy charakteryzuje się bardzo niskim potencjałem przerzutowym (0,0028%-0,5%), rzadko tworzy przerzuty odległe. Można wyróżnić wiele postaci morfologicznych tego nowotworu. Do najbardziej typowych obrazów klinicznych zaliczamy postać guzkową – guzek o perlowej barwie z wałowatym brzegiem oraz postać powierzchniową – płaska, zaczerwieniona, łuszcząca się zmiana.

Źródło: AOTMiT-OT-4351/37/2015

### Etiologia i patogenez

Do najistotniejszych czynników ryzyka tego nowotworu zaliczamy: ekspozycję na promieniowanie ultrafioletowe, wiek powyżej 65 r.ż., jasny typ karnacji, leczenie immunosupresyjne, wirus brodawczaka ludzkiego (HPV) białaczkę oraz wcześniej stwierdzony BCC. Miejscowo zaawansowana postać raka podstawnocomórkowego występuje bardzo rzadko. Najczęściej BCC lokalizuje się na twarzy i szyi, a w 90% przypadków rak występuje pomiędzy linią włosów i górną wargą. Często również można spotkać BCC na ramionach, plecach i grzbietach rąk. Fakt ten wiąże się ze znacznym narażeniem tej okolicy na promieniowanie słoneczne. Nie bez znaczenia pozostaje również fakt zwiększonego ryzyka zachorowania na BCC u osób, które w dzieciństwie były szczególnie narażone na słońce.

Źródło: AOTMiT-OT-4351/37/2015

### Epidemiologia

Rak podstawnocomórkowy jest najczęstszym nowotworem skóry. Chorzy w zaawansowanym stadium raka podstawnocomórkowego stanowią rzadkie przypadki szerokiej populacji chorych z tym nowotworem. Brak danych epidemiologicznych opisujących zapadalność lub chorobowość uwzględniających postać miejscowo zaawansowaną nowotworu.

Źródło: AOTMiT-OT-4351/37/2015

Według eksperta, [REDAKTOWANE] „szacunkowa liczba przypadków zaawansowanego raka podstawnocomórkowego skóry (BCC) wymagających leczenia wismodegibem to około 50 chorych rocznie, co było zgodne z danymi prowadzonego przez 2 lata programu lekowego”

Źródło: Korespondencja

Według eksperta, Pana prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego „stosowanie wismodegibu w przedmiotowej sytuacji klinicznej jest konieczne u około 50 chorych rocznie.”

Źródło: Korespondencja

Według eksperta, Pana dr n. med. Michała Wiśniewskiego „na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów, w 2016 zgłoszono 5747 zachorowań na nowotwory złośliwe skóry (bez czerniaka skóry) u mężczyzn oraz 6398 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. Większość pacjentów udaje się trwale wyleczyć lub w przypadku nawrotów, skutecznie leczyć metodami terapii miejscowej (chirurgiczną lub radioterapią), dlatego postać zaawansowaną, nie kwalifikującą się do leczenia miejscowego spotyka bardzo rzadko, natomiast postać przerzutowa rozwija się u poniżej 1% chorych z RPS. Dokładną liczbę tych chorych, ze względu na brak takich danych, trudno oszacować.”

Źródło: Korespondencja

### Rokowanie

Według eksperta, [REDAKTOWANE] „nieresekcyjny lub przerzutowy BCC jest chorobą prowadzącą do śmierci chorego jeżeli nie jest leczony i znacznie ograniczający jakość życia chorego.” Za najbardziej dotkliwe objawy i konsekwencje choroby ekspert uważa „owrzodzenie nowotworowe, dolegliwości bólowe, ograniczenie funkcjonowania społecznego chorego.”

Źródło: Korespondencja

Według eksperta, Pana prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego „podstawnomórkowy rak skóry w stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania poza możliwościami leczenia chirurgicznego jest chorobą śmiertelną.” Za najbardziej dotkliwe objawy i konsekwencje choroby ekspert uważa „owrzodzenie, ból, zakażenie wtórne, obniżenie sprawności.”

Źródło: Korespondencja

Według eksperta, Pana dr n. med. Michała Wiśniewskiego „rokowanie pacjentów z niekwalifikującym się do leczenia miejscowego lub przerzutowym rakiem podstawnomórkowym skóry jest niepomysłne, choroba w tym stadium jest nieuleczalna. Rak podstawnomórkowy (RPS) skóry rzadko jest bezpośrednią przyczyną zgonu, oczekiwana długość przeżycia chorych z RPS w porównaniu do populacji ogólnej wydaje się być podobna, wpływ na taką sytuację może mieć fakt, że choroba ta najczęściej dotyka osoby w podeszłym wieku, oraz to, że postać przerzutowa RPS występuje bardzo rzadko. W Polsce, wg Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w 2016 roku z powodu innych niż czerniak nowotworów skóry zmarło 435 mężczyzn i 472 kobiety, w tej grupie znajdują się pacjenci ze wszystkimi złośliwymi nowotworami skóry poza czerniakiem (kod C44 wg ICD-10). [Brak danych] o konkretnej liczbie zgonów spowodowanych przez raka podstawnomórkowego skóry.” Za najbardziej dotkliwe objawy i konsekwencje choroby ekspert uważa „guzowate lub wrzodzące zmiany skórne, które rozrastając się powodują niszczenie otaczających tkanek i struktur, co prowadzi do dyskomfortu, trudnych do opanowania krwawień oraz dolegliwości bólowych. Zmiany nowotworowe najczęściej są zlokalizowane na skórze głowy i szyi. Z tego powodu chorzy z RPS cierpią również z powodu znacznego dyskomfortu psychicznego oraz izolacji społecznej.”

Źródło: Korespondencja

Rokowanie w przypadku raka podstawnomórkowego 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.

Źródło: AOTMiT-OT-4351/37/2015

## 4.2. Technologia oceniana

### 4.2.1. Charakterystyka ocenianej technologii

Tabela 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Erivedge, kapsułki twarde á 150 mg, 28 kaps. EAN: 5902768001020
<b>Kod ATC</b>	L01XX43 - leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe
<b>Substancja czynna</b>	wismodegib
<b>Oceniane wskazanie</b>	rak podstawnomórkowy skóry (ICD-10: C44)

<b>Dawkowanie wg danych MZ</b>	1 kapsułka 1 raz na dobę przez 28 kolejnych dni
<b>Droga podania</b>	doustna
<b>Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia</b>	12 tygodni
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Wismodeg b jest dostępnym po podaniu doustnym, drobnocząsteczkowym inhibitorem szlaku Hedgehog (ang. <i>Hedgehog pathway</i> ). Przekazywanie sygnałów szlakiem Hedgehog poprzez białko SMO (ang. <i>Smoothed transmembrane protein</i> ) prowadzi do aktywacji i lokalizacji w jądrze komórkowym czynników transkrypcyjnych GLI (ang. <i>Glioma-Associated Oncogene</i> ) oraz indukcji docelowych genów szlaku Hedgehog. Wiele z tych genów odgrywa rolę w proliferacji, przeżyciu oraz różnicowaniu komórek. Wismodeg b wiąże się z białkiem SMO i hamuje jego funkcję, tym samym prowadząc do zablokowania transdukcji sygnału przekazywanego szlakiem Hedgehog.

Źródło: ChPL Erivedge, zlecenie MZ

#### 4.2.2. Status rejestracyjny ocenianej technologii

Tabela 4. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	EMA, data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 lipca 2013 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Do stosowania u dorosłych, u których stwierdzono: <ul style="list-style-type: none"> <li>• objawowego raka podstawnomórkowego z przerzutami,</li> <li>• miejscowo zaawansowanego raka podstawnomórkowego niespełniającego kryteriów leczenia chirurgicznego lub radioterapii.</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie*
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

\*Lek nie ma nadanego przez EMA statusu leku sierocego, ale znajduje się na liście Orphanet leków stosowanych w chorobach rzadkich ([https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list\\_of\\_orphan\\_drugs\\_in\\_europe.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf) dostęp z dnia 05.02.2019)

Źródło: ChPL Erivedge



## 5. Istotność stanu klinicznego

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją

Tabela 5. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	[REDACTED]	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski	Dr n. med. Michał Wiśniewski
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia			
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	x		
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi		x	
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość		x	x

Według opinii eksperta, Pana prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego „leczenie wismodegibem ma charakter paliatywny.”

Źródło: Korespondencja

Według opinii eksperta, Pana dr n. med. Michała Wiśniewskiego "zastosowanie wismodegibu może u części chorych doprowadzić do zahamowania wzrostu lub remisji guzów skóry, czego skutkiem może być zmniejszenie dolegliwości bólowych, krwawień oraz zmniejszenia cierpienia psychicznego. Wyniki badań skuteczności leczenia wismodegibem trudno zinterpretować w zakresie wydłużenia przeżycia chorych, zwłaszcza w podgrupie z miejscowo zaawansowanym RPS.”

Źródło: Korespondencja

Tabela 6. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia<sup>1</sup>

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	[REDACTED]	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski	Dr n. med. Michał Wiśniewski
Przedwczesny zgon	x	x	
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	x	x	
Niezdolność do pracy	x	x	x
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x	x	x
Obniżenie jakości życia	x	x	x

Zgodnie z opinią eksperta, Pana prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego „wszystkie wymienione sytuacje są następstwem zaawansowanego nowotworu.”

Źródło: Korespondencja

Według opinii eksperta, Pana dr n. med. Michała Wiśniewskiego „pacjenci z zaawansowanym, niekwalifikującym się do leczenia miejscowego rakiem podstawnokomórkowym skóry cierpią na guzowate lub wrzodziejące zmiany skórne, najczęściej zlokalizowane na głowie i szyi, które rozrastając się powodują

<sup>1</sup>Wg Ustawy o świadczeniach

niszczenie otaczających tkanek i struktur, co prowadzi do dyskomfortu, trudnych do opanowania krwawień oraz dolegliwości bólowych. Z tego powodu chorzy z RPS cierpią również na znaczny dyskomfort psychiczny oraz izolację społeczną.”

Źródło: Korespondencja

### **Jakość życia pacjentów przed leczeniem**

**Tabela 7. Jakość życia pacjentów przed leczeniem**

Stan pacjenta	[REDACTED]	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski	Dr n. med. Michał Wiśniewski
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem	Brak problemów z chodzeniem	Brak problemów z chodzeniem
Samoopieka	Jakieś problemy z samoopieką	Jakieś problemy z samoopieką	Jakieś problemy z samoopieką
Zwykłe czynności	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności
Ból / dyskomfort	Krańcowy ból i dyskomfort	Umiarkowany ból lub dyskomfort	Umiarkowany ból lub dyskomfort
Niepokój / przygnębienie	Krańcowy niepokój lub przygnębienie	Umiarkowany niepokój lub przygnębienie	Krańcowy niepokój lub przygnębienie

### **Jakość życia pacjentów po leczeniu**

**Tabela 8. Jakość życia pacjentów po leczeniu**

Stan pacjenta	[REDACTED]	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski	Dr n. med. Michał Wiśniewski
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem	Brak problemów z chodzeniem	Brak problemów z chodzeniem
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką	Jakieś problemy z samoopieką	Jakieś problemy z samoopieką
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności
Ból / dyskomfort	Umiarkowany ból lub dyskomfort	Umiarkowany ból lub dyskomfort	Umiarkowany ból lub dyskomfort
Niepokój / przygnębienie	Umiarkowany niepokój lub przygnębienie	Umiarkowany niepokój lub przygnębienie	Umiarkowany niepokój lub przygnębienie

## 6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

### 6.1. Przegląd Agencji

#### 6.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących zastosowania wismodegibu w raku podstawnokomórkowym skóry dokonano przeszukiwania w bazach informacji medycznych: The Cochrane Library, Embase via Ovid i Medline via PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 31.01.2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13. *Załączniki*.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

**Populacja:** chorzy na raka podstawnokomórkowego skóry,

**Interwencja:** wismodegib w monoterapii,

**Komparator:** nie ograniczono,

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, wykluczano badania, w których dostępne były jedynie wyniki badań laboratoryjnych,

**Typ badań:** w pierwszej kolejności włączano najnowsze badania o najwyższym stopniu referencyjności tj. przeglądy systematyczne badań eksperymentalnych (z/bez metaanalizy). W przypadku nieodnalezienia przeglądów systematycznych włączano kolejno badania eksperymentalne (dot. skuteczności klinicznej) lub obserwacyjne (dot. skuteczności praktycznej). Wykluczano badania typu opis przypadku, nieukończone trwające badania kliniczne, dla których nie były dostępne wyniki oraz badania w fazie przedklinicznej.

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu. Wykluczano postery i abstrakty konferencyjne oraz odnalezione rekordy, dla których nie było dostępnego abstraktu.

Ze względu na fakt, że lek wismodegib podlegał wcześniejszej ocenie w Agencji (w węższym, niż oceniane wskazaniu, jednak zbliżonym do wskazania rejestracyjnego) uznano, że część kliniczna AWA nr AOTMiT-OT-4351/37/2015 wraz z analizą kliniczną wnioskodawcy stanowi integralną część niniejszego opracowania i obejmuje badania aktualne na dzień 08.10.2015 r. (tj. opublikowania dokumentu w BIP Agencji).

Stąd do niniejszego opracowania, celem uniknięcia powielania informacji przedstawionych w AWA nr AOTMiT-OT-4351/37/2015, włączano badania opublikowane w 2015 r. i po 2015 r. i nieujęte w AWA i w analizie klinicznej.

Ograniczeniem niniejszego opracowania jest to, że wyszukiwania i selekcji abstraktów dokonała tylko jedna osoba.

#### 6.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono następujące badania pierwotne i wtórne, które spełniały kryteria włączenia do niniejszego opracowania i odnosiły się do rozpatrywanego problemu decyzyjnego:

- 2 przeglądy systematyczne: *Jacobsen 2016* i *Xie 2018* – odniesiono się do nich w rozdz. 10.1.2, jako, że dotyczą porównania wismodegibu z sonidegibem, który został uznany za teoretyczny komparator (komentarz analityków do wyboru sonidegibu jako technologii alternatywnej przedstawiono w rozdz. 10 niniejszego opracowania),
- 5 badań eksperymentalnych: 2 publikacje *Chang 2016*, *Sekulic 2015*, *Sekulic 2017* i *Dreno 2017*. W publikacjach *Chang 2016* porównano skuteczność i bezpieczeństwo wismodegibu w subpopulacjach: osób w wieku 65+ i poniżej 65 r.ż. oraz osób z BCCNS i bez BCCNS (są to osoby, które uczestniczyły w badaniach rejestracyjnych ERIVANCE i EAS opisanych w AWA nr AOTMiT-OT-4351/37/2015).

W publikacji *Sekulic 2017* przedstawiono końcową analizę (*final update*) z badania ERIVANCE (opisanego w AWA nr AOTMiT-OT-4351/37/2015) dla okresu 39 mies. od rozpoczęcia badania.

W publikacji *Sekulic 2015* przedstawiono analizę skuteczności i bezpieczeństwa dla 12-mies. okresu obserwacji z badania ERIVANCE (opisanego w AWA nr AOTMiT-OT-4351/37/2015). W AWA przedstawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa m.in. dla 9,7-mies. okresu obserwacji. Ponieważ przedstawione wyniki dla 9,7 mies. okresu obserwacji w AWA i dla 12 mies. z publikacji nie różniły się znacząco, a dodatkowo były dostępne wyniki z analizy końcowej, odstąpiono od ich przedstawiania w niniejszym opracowaniu.

W publikacji *Dreno 2017* przedstawiono wyniki RCT MIKIE, do którego włączano pacjentów z lokalnie zaawansowanym BCC, który jednak mógł być poddany resekcji chirurgicznej. Wykluczano zaś pacjentów z lokalnie zaawansowanym BCC niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii oraz osoby z chorobą przerzutową (wskazaniem zgodnym z ChPL). W opinii analityków Agencji, pomimo faktu, że jest to jedyne nowe badanie eksperymentalne, które nie zostało ujęte w AWA nr AOTMiT-OT-4351/37/2015, nie odpowiada ono rozpatrywanemu problemowi decyzyjnemu, jako, że oceniana w niniejszym opracowaniu interwencja ma być dostępna dla pacjenta w przypadku „wyczerpania wszystkich możliwych do zastosowania technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych”. Ponieważ resekcja chirurgiczna BCC jest opcją refundowaną ze środków publicznych, populacja w badaniu *Dreno 2017* nie odpowiada populacji, w której oceniana interwencja ma być stosowana i dlatego postanowiono nie uwzględniać w niniejszym opracowaniu tego badania.

- 5 badań obserwacyjnych: *Bernia 2018*, *Bhutani 2017*, *Edwards 2017*, *Soura 2018*, *Mohan 2016*.

Do oceny skuteczności klinicznej włączono badania *Chang 2016* i *Sekulic 2017*, zaś dla oceny skuteczności praktycznej włączono badanie *Bernia 2018*. Pozostałe badania opisano w rozdziale dot. bezpieczeństwa.

### 6.1.1. Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### 6.1.2. Analiza skuteczności klinicznej i praktycznej

Do oceny skuteczności klinicznej ocenianego leku włączono publikacje opisujące skuteczność w subpopulacjach, które brały udział w badaniach uprzednio opisanych w AWA nr AOTMiT-OT-4351/37/2015 która stanowi integralną część niniejszego opracowania, stąd ocena jakości badań STEVIE, ERIVANCE i EAS znajduje się na str. 24 AWA.

Badanie skuteczności praktycznej – *Bernia 2018* jest badaniem retrospektywnym, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych według wytycznych AOTMiT- IVa.

#### **Skuteczność kliniczna**

##### **Sekulic 2017**

W publikacji zostały przedstawione końcowe wyniki badania ERIVANCE dotyczące m.in. skuteczności wismodegibu stosowanego w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym skóry w 39 mies. od zakończenia rekrutacji do badania (ang. *completion of accrual*). Opis metodyki badania ERIVANCE znajduje się w AWA nr AOTMiT-OT-4351/37/2015.

Do badania ERIVANCE włączono 104 pacjentów (33 osoby z mBCC oraz 71 osób z laBCC).

W 39 mies. 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 12,9 miesiąca (zakres: 0,7-47,8): 13,3 miesiąca (zakres: 0,7-39,1) w grupie mBCC oraz 12,7 miesiąca (zakres: 1,1-47,8) w grupie laBCC.

##### Wyniki:

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

mBCC wskaźnik obiektywnych odpowiedzi oceniany przez 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 oceniany przez badacza (ang. *objective response rate*, ORR) 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),
- 18 osób osiągnęło odpowiedź częściową (ang. *partial response*, PR).

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi oceniany przez badacza (ang. *objective response rate*, ORR) był podobny w każdej z subpopulacji, chociaż był nieco niższy wśród pacjentów z dużymi zmianami nowotworowymi (>4 cm) oraz wyższy u osób w wieku <65 lat. Wskaźnik ORR oceniany przez badacza 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.

W badaniu przeprowadzono również analizę wysokości ORR ocenianej przez badacza w zależności od tego, czy pacjent nie omijał dawek leku, czy też ominął nie więcej niż 33% przewidzianych dawek. Odsetek ORR w grupie mBCC bez pominięcia dawki wismodegibu wyniósł 60,0% (6 z 10 pacjentów), a w grupie z pominięciem nie więcej niż 33% przewidzianych dawek wyniósł 43,5% (10 z 23 pacjentów). Odsetek ORR w grupie laBCC bez pominięcia dawki wismodegibu wyniósł 58,3% (7 z 12 pacjentów), a w grupie z pominięciem nie więcej niż 33% przewidzianych dawek wyniósł 63,3% (31 z 49 pacjentów). Dwóch pacjentów z grupy laBCC nieujętych w tym zestawieniu pominęło więcej niż 33% przewidzianych dawek wismodegibu.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 9. Wyniki dotyczące skuteczności

Punkt końcowy	Analiza pierwotna 9 miesięcy po zakończeniu rekrutacji (ang. <i>completion of accrual</i> )		Analiza długoterminowa 39 miesięcy po zakończeniu rekrutacji (ang. <i>completion of accrual</i> )	
	mBCC (N=33)	laBCC (N=63)	mBCC (N=33)	laBCC (N=63)
Liczba (%) osób, które osiągnęły obiektywną odpowiedź [95% CI]	15 (45,5%) [95%CI: 28,1-62,2]	38 (60,3%) [95%CI: 47,2-71,7]	16 (48,5%) [95%CI: 30,8-66,2]	38 (60,3%) [95%CI: 47,2-71,7]
Liczba (%) osób, które osiągnęły odpowiedź całkowitą [95% CI]	0	20	0	20
Liczba (%) osób, które osiągnęły odpowiedź częściową [95% CI]	15	18	16	18
Liczba (%) osób, które osiągnęły chorobę stabilną [95% CI]	15	15	14	15
Liczba (%) osób z progresją choroby [95% CI]	2	6	2	6
Mediana czasu trwania odpowiedzi, miesiące [95%CI]	12,9 [95%CI: 5,6-12,9]	7,6 [95%CI: 7,4- nieoznaczalne]	14,8 [95%CI: 5,6-17,0]	26,2 [95%CI: 9,0-37,6]
Liczba pacjentów z odpowiedzią na leczenie	15	38	16	38
Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), miesiące [95%CI]	9,2 [95%CI: 7,4- nieoznaczalne]	11,3 [95%CI: 9,5-16,8]	9,3 [95%CI: 7,4-16,6]	12,9 [95%CI: 10,2-28,0]
Liczba zdarzeń	17	26	24	34
Mediana przeżycia całkowitego (OS), miesiące [95%CI]	nieoznaczalne [95%CI: 13,9- nieoznaczalne]	nieoznaczalne [95%CI: 17,6- nieoznaczalne]	33,4 [95%CI: 8,1- nieoznaczalne]	nieoznaczalne [nieoznaczalne]
Liczba zdarzeń	7	6	17	13
Wskaźnik przeżycia 1-rocznego, % [95%CI]	75,5% [95%CI: 57,3-93,6]	91,6% [95%CI: 83,5-99,7]	78,7% [95%CI: 64,7-92,7]	93,2% [95%CI: 86,8-99,6]

Punkt końcowy	Analiza pierwotna 9 miesięcy po zakończeniu rekrutacji (ang. <i>completion of accrual</i> )		Analiza długoterminowa 39 miesięcy po zakończeniu rekrutacji (ang. <i>completion of accrual</i> )	
	mBCC (N=33)	laBCC (N=63)	mBCC (N=33)	laBCC (N=63)
Wskaźnik przeżycia 2-letniego, % [95%CI]	nieoznaczalne	nieoznaczalne	62,3% [95%CI: 45,4-79,3]	85,5% [95%CI: 76,1-94,8]

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. Czas do uzyskania odpowiedzi, czas trwania leczenia oraz długość okresu obserwacji zostały przedstawione na rycinie 1 na str. 5 publikacji.

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 miesiąca (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 tej 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 (dla laBCC nie została osiągnięta).

### Chang 2016

Publikacja, w której 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 EAS (opis metodyki do badania ERIVANCE i EAS znajduje się w AWA nr AOTMiT-OT-4351/37/2015).

Do badania ERIVANCE zakwalifikowano 104 pacjentów, 71 osób (68%) z laBCC oraz 33 osoby (32%) z mBCC. Trzydziestu trzech pacjentów (46%) z laBCC oraz 14 pacjentów (42%) z mBCC byli to pacjenci w wieku 65 lat i więcej.

Do badania EAS zakwalifikowano 119 pacjentów, 62 osoby (53%) z laBCC oraz 57 osób (47%) z mBCC. Dwudziestu siedmiu pacjentów (43%) w grupie z laBCC oraz 26 pacjentów (46%) z mBCC byli to pacjenci 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. Zespół nabłoniaków znamionowych (ang. *basal cell carcinoma nevous syndrome*, BCCNS), bóle głowy, depresja, bezsenność oraz alergie sezonowe były natomiast częstsze w młodszej grupie pacjentów - poniżej 65 roku życia.

Z powodu wczesnego zakończenia badania EAS, mediana czasu leczenia wismodegibem była krótsza w porównaniu do mediany czasu leczenia wismodegibem w badaniu ERIVANCE. 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 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).

### Wyniki:

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 IaBCC 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 EAS wśród osób z IaBCC 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 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.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 10. Wyniki dotyczące skuteczności

Punkt końcowy	ERIVANCE (N=96)				EAS (N=95)			
	IaBCC		mBCC		IaBCC		mBCC	
	≥65 lat (N=30)	<65 lat (N=33)	≥65 lat (N=14)	<65 lat (N=19)	≥65 lat (N=24)	<65 lat (N=32)	≥65 lat (N=18)	<65 lat (N=21)
Liczba (%) osób osiągających BORR [95%CI]	14 (46,7%) [95%CI: 28,3; 65,7]	24 (72,7%) [95%CI: 54,5; 86,7]	5 (35,7%) [95%CI: 12,8; 64,9]	10 (52,6%) [95%CI: 28,9; 75,6]	11 (45,8%) [95%CI: 25,6; 67,2]	15 (46,9%) [95%CI: 29,1; 65,3]	6 (33,3%) [95%CI: 13,3; 59,0]	6 (28,6%) [95%CI: 11,3; 52,2]
Liczba (%) osób osiągających odpowiedź całkowitą	8 (26%)	12 (36%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (8%)	4 (12%)	1 (6%)	1 (5%)
Liczba (%) osób osiągających odpowiedź częściową	6 (20%)	12 (36%)	5 (36%)	10 (53%)	9 (38%)	11 (34%)	5 (28%)	5 (24%)
Liczba (%) osób z chorobą stabilną	11 (37%)	4 (12%)	7 (50%)	8 (42%)	12 (50%)	15 (47%)	9 (50%)	11 (52%)
Liczba (%) osób z progresją choroby	2 (7%)	4 (12%)	1 (7%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	2 (10%)
Liczba (%) osób, dla których b.d. lub brak oceny	3 (10%)	1 (3%)	1 (7%)	0 (0%)	1 (4%)	2 (6%)	2 (11%)	2 (10%)

### 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 nevus syndrome*, BCCNS) w porównaniu do populacji osób bez tego zespołu. Analiza ta została przedstawiona przy wykorzystaniu wyników uzyskanych wśród uczestników badania ERIVANCE oraz badania EAS (opis metodyki do badania ERIVANCE i EAS znajduje się w AWA nr AOTMiT-OT-4351/37/2015.).

Do badania ERIVANCE zakwalifikowano 104 pacjentów, 71 osób (68%) z laBCC oraz 33 osoby (32%) z mBCC. Dwudziestu dwóch pacjentów (31%) z BCCNS miało laBCC, natomiast żaden z pacjentów z BCCNS nie miał mBCC.

Do badania EAS zakwalifikowano 119 pacjentów, 62 osoby (52%) z laBCC oraz 57 osób (48%) z mBCC. Dwunastu 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 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.

#### Wyniki:

Podobną, w opinii autorów publikacji, aktywność kliniczną leczenia (ang. *clinical activity*) wismodegibu 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*) 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 EAS.

W badaniu 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 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].

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 11. Dane dotyczące skuteczności

Punkt końcowy	ERIVANCE (N=96)			EAS (N=95)			
	laBCC		mBCC	laBCC		mBCC	
	BCCNS (N=21)	bez BCCNS (N=42)	bez BCCNS (N=33)	BCCNS (N=12)	bez BCCNS (N=44)	BCCNS (N=6)	bez BCCNS (N=33)
Liczba (%) osób osiągających BORR [95%CI]	17 (81%) [95%CI: 58; 95]	21 (50%) [95%CI: 34; 66]	15 (46%) [95%CI: 28; 64]	4 (33%) [95%CI: 10; 65]	22 (50%) [95%CI: 35; 65]	3 (50%) [95%CI: 12; 88]	9 (27%) [95%CI: 13; 46]
Liczba (%) osób osiągających odpowiedź całkowitą	8 (38%)	12 (29%)	0 (0%)	1 (8%)	5 (11%)	2 (33%)	0 (0%)
Liczba (%) osób osiągających odpowiedź częściową	9 (43%)	9 (21%)	15 (46%)	3 (25%)	17 (39%)	1 (17%)	9 (27%)
Liczba (%) osób z chorobą stabilną	3 (14%)	12 (29%)	15 (46%)	6 (50%)	21 (48%)	3 (50%)	17 (52%)
Liczba (%) osób z progresją choroby	1 (5%)	5 (12%)	2 (6%)	2 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (9%)
Liczba (%) osób, dla których b.d. lub brak oceny	0 (0%)	4 (10%)	1 (3%)	2 (17%)	1 (2%)	0 (0%)	4 (12%)

#### Skuteczność praktyczna

#### Bernia 2018

Metodyka:



Badanie *Bernia 2018* jest badaniem retrospektywnym, 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 rok. 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.

Klasyfikacja doniesień naukowych według wytycznych AOTMiT- IVa.

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. Pacjenci byli obserwowani podczas comiesięcznych wizyt, gdzie kontrolowano zmianę patologiczną, tolerancję na leczenie oraz możliwe zdarzenia niepożądane.

Odpowiedź całkowitą na leczenie zdefiniowano jako brak guza, zdiagnozowany w oparciu o badania kliniczne, radiologiczne oraz histologiczne. Częściowa odpowiedź była 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.

#### Wyniki:

Najczęstszą lokalizacją guza było umiejscowienie nowotworów w okolicy oka (12 przypadków), ale również w okolicy skóry głowy, nosa, czoła, policzka.

Leczenie podawano średnio przez 11,8 miesiąca. 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/medianę 21 miesięcy (zakres: 3-59 miesięcy). Spośród pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie, u 2/9 (22%) wystąpił nawrót choroby 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.

Tabela 12. Wyniki dotyczące skuteczności

Punkt końcowy	Liczba pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (N=22)
Liczba (%) osób uzyskujących odpowiedź całkowitą	9 (41%)
Liczba (%) osób uzyskujących odpowiedź częściową	10 (45%)
Liczba (%) osób uzyskujących stabilny poziom choroby	3 (14%)

### 6.1.3. Bezpieczeństwo stosowania

#### **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 produkcyjnym).

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 zdarzeniami 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.

Częstość występowania TEAE w zależności od czasu leczenia jest dodatkowo przedstawiona w publikacji źródłowej na str. 5.

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 były 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 badacza 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).

Szczegóły zostały przedstawione w poniżej tabeli.

Tabela 13. Wybrane zdarzenia niepożądane (ang. *adverse event*)

Zdarzenie niepożądane	ERIVANCE (N=104)		EAS (N=119)	
	≥65 lat (N=47)	<65 lat (N=57)	≥65 lat (N=53)	<65 lat (N=66)
Liczba (%) osób, u których wystąpiło jakiegokolwiek AE	47 (100%)	57 (100%)	52 (98%)	64 (97%)
Liczba (%) osób, u których wystąpiło AE stopnia 3-5	24 (51%)	20 (35%)	13 (25%)	14 (21%)

Zdarzenie niepożądane	ERIVANCE (N=104)		EAS (N=119)	
	≥65 lat (N=47)	<65 lat (N=57)	≥65 lat (N=53)	<65 lat (N=66)
Liczba (%) osób, u których wystąpiło AE prowadzące do przerwania leczenia	7 (15%)	6 (11%)	6 (11%)	1 (2%)
Liczba (%) osób, u których wystąpiły skurcze mięśni	30 (64%)	41 (72%)	37 (70%)	47 (73%)
Liczba (%) osób, u których wystąpiły zaburzenia smaku	24 (51%)	29 (51%)	37 (70%)	47 (73%)
Liczba (%) osób, u których wystąpiło łysienie	23 (49%)	43 (75%)	29 (55%)	40 (61%)
Liczba (%) osób, u których wystąpiły nudności	12 (25%)	18 (32%)	9 (17%)	14 (21%)
Liczba (%) osób, u których wystąpiła biegunka	8 (1%)	15 (26%)	14 (26%)	16 (24%)
Liczba (%) osób, u których wystąpiła utrata zdolności odczuwania smaków	7 (15%)	5 (9%)	2 (4%)	1 (2%)
Liczba (%) osób, u których wystąpiły zaparcia	11 (23%)	6 (11%)	5 (9%)	9 (14%)
Liczba (%) osób, u których wystąpiły bóle stawów	6 (13%)	10 (18%)	0 (%)	4 (6%)
Liczba (%) osób, u których wystąpił spadek masy ciała	23 (49%)	25 (44%)	10 (19%)	9 (14%)
Liczba (%) osób, u których wystąpił spadek apetytu	14 (30%)	10 (18%)	7 (13%)	9 (14%)
Liczba (%) osób, u których wystąpiło zmęczenie	17 (36%)	20 (35%)	10 (19%)	13 (20%)

### 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), oraz
- 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.

Szczegóły zostały przedstawione w poniżej tabeli.

Tabela 14. Najczęstsze zdarzenia niepożądane (ang. *adverse event*)

Zdarzenie niepożądane	ERIVANCE (N=104)		EAS (N=119)	
	BCCNS (N=22)	bez BCCNS (N=82)	BCCNS (N=19)	bez BCCNS (N=100)
Liczba (%) osób, u których wystąpiło jakiegokolwiek AE	22 (100%)	82 (100%)	18 (95%)	98 (98%)
Liczba (%) osób, u których wystąpiło AE stopnia 3-5	9 (41%)	35 (43%)	3 (16%)	32 (32%)
Liczba (%) osób, u których wystąpiło łysienie	19 (86%)	47 (57%)	11 (58%)	58 (58%)

Zdarzenie niepożądane	ERIVANCE (N=104)		EAS (N=119)	
	BCCNS (N=22)	bez BCCNS (N=82)	BCCNS (N=19)	bez BCCNS (N=100)
Liczba (%) osób, u których wystąpiły skurcze mięśni	17 (77%)	54 (66%)	12 (63%)	72 (72%)
Liczba (%) osób, u których wystąpił spadek masy ciała	15 (68%)	33 (40%)	1 (5%)	18 (18%)
Liczba (%) osób, u których wystąpiły zaburzenia smaku	13 (59%)	40 (49%)	14 (74%)	70 (70%)
Liczba (%) osób, u których wystąpiły nudności	9 (41%)	21 (26%)	3 (16%)	20 (20%)
Liczba (%) osób, u których wystąpiło zmęczenie	8 (36%)	29 (35%)	7 (37%)	16 (16%)
Liczba (%) osób, u których wystąpiła biegunka	7 (32%)	16 (20%)	3 (16%)	27 (27%)
Liczba (%) osób, u których wystąpiły bóle stawów	5 (23%)	11 (13%)	2 (11%)	2 (2%)

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.

### **Soura 2017**

Retrospektywne badanie obserwacyjne, w którym oceniano trwałość (ang. *persistence*) stosowania wismodegibu, prowadzone w jednym ośrodku na grupie 18 pacjentów, u których zdiagnozowano aBCC (ang. *advanced basal cell carcinoma*).

Do badania włączano pacjentów, którzy mieli zdiagnozowanego aBCC, mogli otrzymywać leki z grupy inhibitorów *Hedgehog pathways* i otrzymywali leczenie na min 3 mies. przed włączeniem do badania.

Oceniane punkty końcowe to m.in. czas, w którym pacjent pozostawał na leczeniu, przyczyna przerwania leczenia, zdarzenia niepożądane, liczba pacjentów, u których pojawiła się odpowiedź na leczenie (całkowita, częściowa), progresja choroby.

Co miesiąc pacjenci byli poddawani badaniom kontrolnym oraz diagnostyce obrazowej. Badania laboratoryjne wykonywano na początku badania, a następnie co dwa miesiące, a badanie MRI lub TK wykonywano na początku a później (w zależności od lokalizacji i wielkości guza) co 3 miesiące. Podczas przeprowadzania badania klinicznego monitorowano wielkość guza, możliwe pojawianie się nowych zmian nowotworowych oraz zdarzeń niepożądanych.

Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) została zdefiniowana jako zmniejszenie średnicy zmian o  $\geq 30\%$  względem pierwotnej oceny radiologicznej lub wizualnej, natomiast całkowita odpowiedź (CR) została określona jako brak choroby resztkowej w biopsji. Progresja choroby (PD) była uznawana, jeśli zaobserwowano wzrost średnicy zmiany o  $\geq 20\%$  względem najlepszej odpowiedzi pacjenta.

Włączono 18 pacjentów (13 mężczyzn (72,2%) i 5 kobiet), średnia wieku 78 lat ze zdiagnozowanym zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym skóry (aBCCs). Średni czas trwania choroby do czasu podania wismodegibu wynosił 131 miesięcy (SD=73,24). W 94,5% przypadków (13 os.) aBCC zlokalizowany był w obszarze głowy, z czego 33,3% pacjentów miało zmiany w okolicy nosa.

Trzynastu z 17 (72,2%) pacjentów poddana była przynajmniej jednemu dodatkowemu leczeniu. Dodatkowe leczenie obejmowało m. in. operacje, radioterapię, krioterapię, terapię miejscową lub zastosowanie innego inhibitora szlaku Hedgehog.

#### Wyniki:

Pacjenci pozostawali na terapii średnio 8,73 mies. (mediana: 6,6 mies.)

Jedenastu z 18 (61,1%) pacjentów przerwało leczenie z powodów:

- uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie – 4 os. (30,8%),
- progresji choroby – 3 os. (23,1%),
- zdarzeń niepożądanych – 5 os. (37,4%),
- śmierci – 1 os. (7,7%) - zgon pacjenta nie był spowodowany przyjmowaniem leku lub aBCC.

U żadnego z pacjentów nie wystąpiły zdarzenia niepożądane skutkujące koniecznością przerwania leczenia, jednak pacjenci, którzy przegrali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych zrobili to z powodu pogorszenia się jakości życia.

Najbardziej powszechnymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia smaku (84,6% badanych, 11 os.), skurcze mięśni (61,5%, 8 os.) oraz łysienie (61,5%, 8 os.).

**Tabela 15. Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie wismodegibem**

Punkt końcowy	Liczba pacjentów z najlepszą odpowiedzią na leczenie (N=18)
Liczba (%) osób uzyskujących odpowiedź całkowitą	4 (22,2%)
Liczba (%) osób uzyskujących odpowiedź częściową	11 (61,1%)
Liczba (%) osób z progresją choroby	3 (16,7%)

#### **Edwards 2017**

Badanie retrospektywne dotyczące hepatotoksyczności związanej z przyjmowaniem wismodegibu.

Do FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) zgłoszono przypadki zdarzeń niepożądanych, wpływających na stan i funkcjonowanie wątroby u pacjentów stosujących wismodegib.

W ramach FAERS obliczono nieproporcjonalne raportowanie zaburzeń czynności wątroby przy użyciu proporcjonalnego stosunku zgłaszania (PRR) z 95% przedziałem ufności (CI). PRRs ustalił, czy odsetek przypadków FAERS z zaburzeniami czynności wątroby był większy u pacjentów otrzymujących wismodegib niż u osób otrzymujących inne leki.

#### Wyniki:

Do FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) zgłoszono 94 przypadki, u których wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z dysfunkcją wątroby (*ang. Adverse Events AEs*), z czego 35 przypadków z tych zgłoszeń wskazywało na ciężką hepatotoksyczność.

Ze zgłoszonych 35 przypadków, 20 dotyczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych (*ang. serious adverse events SAEs*), które spowodowały konieczność hospitalizacji lub doprowadziły do zgonu pacjenta. Pozostałe przypadki zdarzeń niepożądanych obejmowały dysfagię, dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, oraz zaburzenia poznawcze. Średnia wieku wszystkich 35 osób wynosiła 60 lat.

Choroby współistniejące u tych pacjentów były rzadko zgłaszane. Osoby te zadeklarowały jedynie: nadciśnienie (3/35), cukrzycę (2/35), niedoczynność tarczycy (1/35) i zespół ostrej niewydolności oddechowej (1/35).

W analizach typu *signal-detection* uzyskano wynik PRR (*ang. proportional reporting ratios PRRs*) 2,71 [95% CI: 2,3; 3,2] wśród wszystkich przypadków dotyczących dysfunkcji wątroby i 2,24 [95% CI: 1,7; 2,9] wśród ciężkich przypadków hepatotoksyczności.

**Tabela 16. Przypadki hepatotoksyczności w systemie zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA**

Zdarzenie niepożądane	Liczba pacjentów (N=35)
Liczba (%) osób z ostrymi zaburzeniami wątroby ( <i>ang. hepatic acute</i> )	1 (2,86%)
Liczba (%) osób z cholestatycznym uszkodzeniem wątroby ( <i>ang. cholestatic liver injury</i> )	1 (2,86%)

Zdarzenie niepożądane	Liczba pacjentów (N=35)
Liczba (%) osób z cholestatycznym zapaleniem wątroby (ang. <i>hepatitis cholestatic</i> )	2 (5,71%)
Liczba (%) osób z chorobą wątroby i dróg żółciowych (ang. <i>hepatobiliary disease</i> )	1 (2,86%)
Liczba (%) osób, u których wystąpiła hepatotoksyczność (ang. <i>hepatotoxicity</i> )	4 (11,43%)
Liczba (%) osób z infekcjami wątroby (ang. <i>hepatic infection</i> )	1 (2,86%)
Liczba (%) osób z niewydolnością wątroby (ang. <i>hepatic failure</i> )	2 (5,71%)
Liczba (%) osób z ostrą niewydolnością wątroby (ang. <i>acute hepatic failure</i> )	2 (5,71%)
Liczba (%) osób z polekowym uszkodzeniem wątroby (ang. <i>drug-induced liver</i> )	4 (11,43%)
Liczba (%) osób z toksycznością wątrobową (ang. <i>hepatic toxic</i> )	1 (2,86%)
Liczba (%) osób z uszkodzeniem wątrobowokomórkowym (ang. <i>hepatocellular injury</i> )	3 (8,57%)
Liczba (%) osób z uszkodzeniem wątroby (ang. <i>liver injury</i> )	1 (2,86%)
Liczba (%) osób z wodobrzuszem (ang. <i>ascites</i> )	3 (8,57%)
Liczba (%) osób z zaburzeniami czynności wątroby (ang. <i>liver disorder</i> )	3 (8,57%)
Liczba (%) osób z zapaleniem wątroby (ang. <i>hepatitis</i> )	6 (17,14%)

W przypadku danych pochodzących z klinicznych baz *University of Texas MD Anderson Cancer Center* oraz *Robert H. Lurie Cancer Center*: 15 pacjentów otrzymywało wismodegib: w BCC (n=13) i w rdzeniaku zarodkowym (n=2). W dwóch przypadkach wystąpił podwyższony poziom fosfatazy zasadowej.

W opinii autorów publikacji podczas stosowania wismodegibu zalecane jest monitorowanie czynności wątroby, a także ograniczenie lub ostrożne stosowanie leków mogących powodować hepatotoksyczność.

### **Bhutani 2017**

Badanie retrospektywne kohortowe, porównujące ryzyko wystąpienia raka kolczystokomórkowego skóry u pacjentów po leczeniu wismodegibem lub standardową terapią, z powodu raka podstawnokomórkowego skóry. Pacjenci po leczeniu wismodegibem pochodzili z populacji pacjentów włączonych do badań STEVIE i ERIVANCE, natomiast pacjenci po leczeniu standardową terapią pochodzili z kohorty, która rozpoczęła leczenie w latach 1999-2000, w dwóch centrach medycznych w Kalifornii.

Do badania STEVIE włączono 501 pacjentów (31 osób z mBCC oraz 470 osób z laBCC).

Do badania ERIVANCE włączono 104 pacjentów (33 osoby z mBCC oraz 71 osób z laBCC).

Kohorta leczona w latach 1999-2000, w dwóch centrach medycznych w Kalifornii składała się z 1119 pacjentów z pierwotnym rakiem podstawnokomórkowym skóry. Żaden z pacjentów nie miał mBCC.

### Wyniki:

Łącznie do badania *Bhutani 2017* włączono 1675 pacjentów (556 osób leczonych wismodegibem oraz 1119 osób leczonych standardową terapią). W grupie osób leczonych wismodegibem był większy odsetek osób z BCCNS, w porównaniu do grupy leczonej terapią standardową (13,9% vs 0,8%). Pacjenci z grupy przyjmującej wismodegib byli również leczeni krótszy czas niż pacjenci przyjmujący terapię standardową (średnio 1,1 lat vs 4,8 lat), jednak mieli częstsze wizyty niż pacjenci przyjmujący terapię standardową. Pacjenci z grupy wismodegibu mieli dłuższy czas od diagnozy do rozpoczęcia leczenia w porównaniu do pacjentów ze standardową terapią (12,5 lat vs 0,14 lat).

Czas, w jakim pacjenci byli objęci obserwacją po zakończeniu leczenia wynosił 1 rok. Po tym czasie u 5% pacjentów leczonych wismodegibem i u 4% pacjentów leczonych terapią standardową rozwinął się rak kolczystokomórkowy skóry (różnica ta nie była istotna statystycznie, p=0,34).

Standaryzowany wskaźnik występowania raka kolczystokomórkowego skóry dla 1 roku w grupie wismodegibu w porównaniu do grupy standardowej terapii wyniósł 1,3 [95%CI: 0,8; 2,1]. Analiza wieloczynnikowa proporcjonalności ryzyka wskazała, że zastosowanie wismodegibu nie jest związane z podwyższonym ryzykiem raka kolczystokomórkowego skóry (*adjusted HR*=0,57 [95%CI: 0,28; 1,16]). Inne badane czynniki, takie jak wiek w którym rozpoznano nowotwór, płeć, raki skóry inne niż czerniak w wywiadzie oraz częstość wizyt u lekarza na rok, były istotnie statystycznie związane z ryzykiem wystąpienia raka kolczystokomórkowego skóry.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wyniki wieloczynnikowej analizy modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a

Testowane czynniki	HR [95%CI]	p
Leczenie wismodegibem	0,57 [95%CI: 0,28; 1,16]	0,122
Wiek zdiagnozowania BCC	2,96 [95%CI 2,17; 4,03]	<0,001*
Mężczyźni vs kobiety	1,79 [95%CI 1,30; 2,47]	<0,001*
Rak skóry inny niż czerniak w wywiadzie	1,66 [95%CI 1,26; 2,20]	<0,001*
Częstość wizyt w gabinecie lekarskim na rok	1,06 [95%CI 1,01; 1,11]	0,009*

\*różnica istotna statystycznie

### Mohan 2016

Badanie kliniczno-kontrolne oceniające ryzyko rozwoju zmian złośliwych innych niż BCC u pacjentów z BCC, leczonych wismodegibem w porównaniu do pacjentów z BCC, u których nie zastosowano wismodegibu. Analiza danych obejmuje dane zbierane w okresie od 1 stycznia do 1 listopada 2015 r.

Nowe zmiany złośliwe inne niż BCC związane z podaniem wismodegibu zostały zdefiniowane jako zdiagnozowane co najmniej 2 tygodnie po pierwszym podaniu wismodegibu zmiany złośliwe.

Do badania włączono 180 pacjentów ze zdiagnozowanym w czasie od 1 stycznia 1998 r. do 31 grudnia 2014 r. BCC. Grupa badana (leczona wismodegibem) obejmowała 55 pacjentów, grupa kontrolna - 125 osób. (nieleczona wismodegibem). Średni wiek diagnozy BCC u pacjentów z grupy badanej to 51 lat, a w grupie kontrolnej 59 lat.

### Wyniki

Grupy zostały porównane pod względem cech demograficznych i klinicznych, do których zaliczono płeć, kolor skóry, wcześniejszą ekspozycję (radioterapia, chemioterapia lub immunosupresja), która mogła zwiększyć ryzyko wystąpienia raka – i nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami. Jedynie wiek, w którym zdiagnozowano BCC różnił się istotnie między grupami (grupa wismodegibu 52 vs 59 lat grupa kontrolna,  $p < 0,001$ ).

Tabela 18 Wyniki analizy modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a dla pojawienia się zmian złośliwych innych niż BCC

Testowane czynniki	Wszyscy pacjenci (N=180)		Pacjenci bez BCNS (N=166)	
	HR [95% CI]	p	HR [95% CI]	p
Grupa badana vs grupa kontrolna	6,37 [95%CI: 3,39; 11,96]	< 0,001*	5,02 [95%CI: 2,43; 10,36]	< 0,001*
Wiek zdiagnozowania BCC	1,04 [95%CI: 1,02; 1,07]	< 0,001*	1,04 [95%CI: 1,02; 1,06]	< 0,001*
Kobiety vs mężczyźni	1,64 [95%CI: 0,95; 2,82]	0,07	1,60 [95%CI: 0,91; 2,79]	0,10
Wcześniejsze leczenie radioterapią	0,46 [95%CI: 0,19; 1,13]	0,09	0,42 [95%CI: 0,16; 1,11]	0,08
Wskaźnik współchorobowości Charlsona	1,17 [95%CI: 0,99; 1,38]	0,06	1,20 [95%CI: 1,01; 1,43]	0,04*

\*różnica istotna statystycznie

Analiza modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a, dopasowana pod względem wieku i statusu BCNS, wykazała istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia nowych zmian złośliwych w grupie badanej względem grupy kontrolnej (HR=6,37 [95%CI: 3,39; 11,96]). Po wykluczeniu z analizy pacjentów z zespołem nabloniaków znamionowych BCNS (*ang. basal cell nevus syndrome*) również wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko pojawienia się nowych zmian złośliwych w grupie badanej względem kontrolnej (HR=5,02 [95%CI: 2,43; 10,36]). U 36,7% (66 z 180) pacjentów wystąpiły nowe zmiany złośliwe: w grupie badanej u 29,1% pacjentów (16 z 55), a w grupie kontrolnej u 40,0% (50 z 125).

Najczęstszym typem nowych zmian złośliwych w obu grupach był powierzchowny płaskonabłonkowy rak skóry CSCC (*ang. cutaneous squamous cell carcinoma*). W grupie badanej u 75% pacjentów wystąpiły zmiany CSCC (12 z 16), a w grupie kontrolnej u 66% (33 z 50).

Na podstawie analizy przeżycia przy pomocy estymatora Kaplana-Meiera wykazano istotne statystycznie zwiększenie ryzyka pojawienia się powierzchniowego płaskonabłonkowego raka skóry w grupie leczonej wismodegibem względem grupy kontrolnej (HR=8,12 [95%CI: 3,89; 16,97], p<0,001).

#### 6.1.4. *Dodatkowe informacje*

##### **Najczęstsze działania niepożądane wg ChPL**

**Bardzo często:** 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;

**Częste:** 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;

**Częstość nieznaną:** uszkodzenie wątroby indukowane lekiem, przedwczesne zamknięcie płytki nasadowej, przedwczesne dojrzewanie

##### **Ostrzeżenia i komunikaty (wyszukiwanie dn. 05.02.2019 r.)**

**URPL:** w opinii analityków odnalezione ostrzeżenia i komunikaty na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, zostały uwzględnione w ChPL Erivedge.

**FDA:** od roku 2016 do 2019 r. nie odnaleziono komunikatów dotyczących produktu leczniczego Erivedge.

**EMA:** nie odnaleziono komunikatów dotyczących produktu leczniczego Erivedge.

##### **Analiza skuteczności praktycznej wismodegibu wg ekspertów**

Według eksperta, [REDAKTOWANE] „skuteczność leczenia wismodegibem potwierdzono w warunkach klinicznych, również poza badaniami klinicznymi. Polskie wyniki analizujące leczenie w ramach programu lekowego refundowanego przez NFZ z 3 ośrodków, które w sumie prowadziły 42/78 (53,8%) pacjentów leczonych w Polsce od początku trwania programu lekowego w okresie 1.2017-9.2018 (w tym z naszego ośrodka), potwierdziły skuteczność wismodegibu w rutynowej praktyce klinicznej i skuteczność funkcjonowania programu lekowego oraz właściwość kwalifikacji. Podsumowanie danych po 6 i 12 miesiącach leczenia możliwe było odpowiednio u 29/42 i 17/42 chorych. Całkowitą odpowiedź uzyskano u 3/29 (10,3%) oraz u 3/16 (17,6%) pacjentów po odpowiednio 6 i 12 miesiącach leczenia, częściową odpowiedź odnotowano odpowiednio u 13/29 (44,8%) i 5/16 (29,4%) pacjentów, stabilizację choroby odpowiednio u 13/29 (44,8%) i 8/16 (50,0%). Progresję choroby stwierdzono jedynie u 7 z 42 chorych (16,6%) w okresie od 3-28 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Odnotowano 1 przypadek zgonu z powodu progresji choroby u pacjenta z obecnymi przerzutami do mózgu w momencie kwalifikacji do udziału w programie. Działania niepożądane wystąpiły u 31/42 (73,8%), a liczne działania niepożądane u jednego pacjenta wystąpiły u 22/42 (52,3%) chorych. Nie odnotowano żadnego przypadku poważnych działań niepożądanych.”

Według eksperta, Pana prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego „doświadczenia polskie (...) potwierdzają obserwacje z piśmiennictwa światowego.”

Według eksperta, Pana dr n. med. Michała Wiśniewskiego „skuteczność kliniczną wismodegibu w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka podstawnokomórkowego skóry można ocenić na podstawie 3 otwartych, wieloośrodkowych, jednoramiennych badań 2 fazy. Do badania ERIVANCE BCC zrekrutowano pacjentów z miejscowo zaawansowanym RPS, nie kwalifikujących się do leczenia miejscowego (chirurgicznego i radioterapii) oraz chorych z przerzutowym RPS. Skuteczność w tym badaniu oceniono u 63 pacjentów z zaawansowanym RPS i 33 chorych z przerzutowym RPS. Odsetek odpowiedzi wyniósł odpowiednio 60,3%



oraz 48,5% chorych, mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła odpowiednio 12,9 i 9,3 miesiąca. Mediany całkowitego przeżycia nie osiągnięto w podgrupie pacjentów z zaawansowanym RPS, w podgrupie z przerzutowym RPS wyniosła 33,4 miesiąca. 2 letnie przeżycia obserwowano u odpowiednio u 85,5% i 62,3% chorych. W badaniu opublikowanym przez Chang i wsp., oceniono skuteczność u 56 chorych z zaawansowanym i u 39 chorych z przerzutowym RPS, kryteria kwalifikacji do leczenia były podobne do tych z badania ERIVANCE BCC. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 46,4% chorych (10,7% całkowitych, 35,7% częściowych) z zaawansowanym i 30,8% chorych (5,1% całkowitych i 25,6% częściowych) z przerzutowym RPS. Badaniem z najliczniejszą grupą chorych było badanie STEVIE, do którego włączono 1227 pacjentów, do tej pory opublikowano analizę pośrednią dotyczącą skuteczności u 482 pacjentów (453 z zaawansowanym i 29 z przerzutowym RPS). Obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskano u odpowiednio 67% chorych (34% całkowitych i 33% częściowych odpowiedzi) oraz 38% pacjentów (7% całkowitych i 31% częściowych odpowiedzi). Mediana przeżycia wolnego od progresji w grupie zaawansowanego RPS wyniosła 24,5 miesiąca, a 13,1 miesiąca w grupie przerzutowego RPS. W badaniu STEVIE oceniano również jakość życia za pomocą testu Skinindex-16 i wykazano klinicznie istotną poprawę stanu emocjonalnego chorych z miejscowo zaawansowanym RPS, uzyskujących odpowiedź na leczenie wismodegibem (4,5,6).”

## 7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy zlecenie MZ (rak podstawnokomórkowy skóry) jest szersze niż wskazanie zarejestrowane - wg ChPL Erivedge jest wskazany do stosowania u dorosłych, u których stwierdzono:

- objawowego raka podstawnokomórkowego z przerzutami,
- miejscowo zaawansowanego raka podstawnokomórkowego niespełniającego kryteriów leczenia chirurgicznego lub radioterapii.

Źródło: ChPL Erivedge

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi Europejskiej Agencji ds. Leków uznał, że korzyści płynące ze stosowania produktu Erivedge przewyższają ryzyko i zalecił jego dopuszczenie do stosowania w UE. Komitet stwierdził, że wykazano korzyści ze stosowania leku Erivedge u pacjentów z chorobą miejscowo zaawansowaną i przerzutową. Stwierdził także, że działania niepożądane są możliwe do kontrolowania. Ponieważ lek Erivedge przerywa mechanizm na wczesnych etapach rozwojowych dzieci w łonie matki, CHMP był zdania, że zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet leczonych lekiem Erivedge, konieczne są stosowne środki służące zapobieganiu ciąży podczas i po zakończeniu leczenia. Początkowo lek Erivedge został warunkowo dopuszczony do obrotu, ponieważ miały być gromadzone dodatkowe informacje na temat leku. Jako że firma dostarczyła dodatkowe konieczne informacje, zezwolenie zmieniono z warunkowego na pełne.

Źródło: [https://www.ema.europa.eu/documents/overview/erivedge-epar-summary-public\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/overview/erivedge-epar-summary-public_pl.pdf) (dostęp: 05.02.2019 r.)

Zgodnie z opinią eksperta, [REDAKTOWANE] „w chwili obecnej wismodegib stanowi w Polsce jedyną opcję terapeutyczną dla pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem podstawnokomórkowym, którzy są zdyskwalifikowani z możliwości leczenia chirurgicznego lub radioterapii, toksyczność leczenia jest niewielka (patrz wcześniej dane polskiego) a korzyści wszechstronnie udowodnione (...).”

Zgodnie z opinią eksperta, Pana dr n. med. Michała Wiśniewskiego „w badaniu ERIVANCE BCC (99 pacjentów) obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskano u ok. 47,6% pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym skóry oraz u 33,3% chorych z przerzutowym RPS, mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła odpowiednio 9,3 i 12,9 miesiąca. Skuteczność leczenia w badaniu rozszerzonego dostępu, opublikowane przez Chang i wsp. (119 chorych), była podobna do skuteczności obserwowanej w badaniu ERIVANCE BCC, natomiast odsetki odpowiedzi na leczenie i mediany czasu wolnego od progresji dla miejscowo zaawansowanego oraz przerzutowego RPS w badaniu STEVIE (482 pacjentów) wyniosły odpowiednio 66,7% i 37,9% oraz 24,5 miesiąca i 13,1 miesiąca. Działania niepożądane, spowodowane leczeniem wismodegibem wystąpiły u 100% chorych w badaniu ERIVANCE BCC, z czego najczęściej obserwowano skurcze mięśniowe, wypadanie włosów, zaburzenia smaku, utratę masy ciała, męczliwość oraz nudności. U 51,9% chorych wystąpiły działania niepożądane w stopniu 3 i wyższym. U 7,7% pacjentów zaobserwowano zgon związany z terapią wismodegibem. Podobne wyniki dotyczące działań niepożądanych uzyskano w badaniu opublikowanym przez A. L. Chang, zdarzenia niepożądane wystąpiły u 97,5% chorych, zdarzenia w st. 3 lub wyższym obserwowano u 31,9% pacjentów, zgon związany z leczeniem stwierdzono u 1,9% chorych. W najliczniejszym badaniu STEVIE, działania niepożądane zaobserwowano u 98% chorych, 43% pacjentów doświadczyło działań w stopniu 3-5, a zgon związany z leczeniem stwierdzono u 4,2% chorych. W badaniu STEVIE najczęściej występowały skurcze mięśniowe (64%), wypadanie włosów (62%), zaburzenia smaku (54%), utrata masy ciała (33%), osłabienie (28%), osłabienie apetytu (25%), utrata smaku (22%), biegunka (17%) i nudności (16%). Działania niepożądane były przyczyną zakończenia terapii u 21,2% chorych w badaniu ERIVANCE BCC, 5,8% w badaniu Chang oraz u 34% chorych w badaniu STEVIE.”

Źródło: korespondencja

## 8. Konkurencyjność cenowa

Produkt leczniczy Erivedge nie jest od. 01.01.2019 r. finansowany ze środków publicznych. Jest to jedyny dopuszczony obecnie do obrotu na terenie RP produkt leczniczy, zawierający wismodegib.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ wartość netto wnioskowanej terapii określono na:

- koszt jednego opakowania: ██████████

- koszt terapii (3 mies. leczenia): ██████████

Uznano, że „koszt netto jednego opakowania” określa cenę zbytu netto za jedno opakowanie (tj. cenę, która nie zawiera podatku VAT - 8%, ani marży hurtowej - 5%). Cena hurtowa brutto jednego opakowania leku Erivedge została ustalona zatem na ██████████

Długość trwania terapii, tj. 3 mies., została, w opinii analityków Agencji, podana w zleceniu MZ z przybliżeniem, gdyż w jednym opakowaniu znajduje się **28 tabletek**, co pozwoli na **84 dni terapii** przy ciągłym stosowaniu i dawkowaniu zgodnie z ChPL Erivedge, nie zaś na 91 dni (pełne 3 mies. leczenia – 365,25 dni/12 mies.\*3 mies.=91,31 dni).

Tabela 19. Ceny i koszty produktu leczniczego Erivedge

Źródła danych	Cena netto leku za opakowanie jednostkowe [PLN] <sup>A</sup>	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN] <sup>B</sup>	Koszt 3-mies. terapii Erivedge [PLN] <sup>D</sup>
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████	██████████	██████████

<sup>A</sup> rozumiana jako cena zbytu netto

<sup>B</sup> z uwzględnieniem VAT (8%) i marży hurtowej (5%)

<sup>C</sup> koszt brutto

<sup>D</sup> niepełne 3 mies. - 84 dni terapii

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-mies. terapii wynosi: ██████████

**Koszt leku Odomzo** – technologia alternatywna wg wytycznych klinicznych.

Koszt technologii alternatywnej dla ocenianej – leku Odomzo (sonidegib) przedstawiono poniżej. Sonidegib (lek Odomzo) pomimo centralnej rejestracji prawdopodobnie nie jest dostępny w Polsce (zgodnie z informacjami uzyskanymi przez analityków firma farmaceutyczna nie prowadzi jego sprzedaży w Polsce). Sonidegib jako lek nierefundowany mógłby być zatem udostępniony po wniesieniu opłaty ryczałtowej pacjentowi jedynie w ramach importu docelowego (art. 39 ust. 1 Ustawy o refundacji). 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. W opinii analityków Agencji lek Odomzo jest jedynie teoretycznie komparatorem.

Należy mieć na uwadze znaczne ograniczenie przedstawionych kosztów leku Odomzo. Tylko na jednej stronie internetowej udało się odnaleźć cenę za opakowanie jednostkowe zawierające 30 tabl. podaną w EUR. Ceny odnalezione na amerykańskich stronach podane są w USD i są znacznie wyższe, w przeliczeniu na PLN. Nie jest także pewne, czy taka cena za opakowanie byłaby ostateczna. Przy założeniu dawkowania zgodnie z ChPL Odomzo i przy ciągłym dawkowaniu leku, przedstawiony poniżej koszt terapii 3-mies. – 73 323,55 zł - wystarczy na 90 dni terapii.

Poniższe oszacowania należy traktować z ostrożnością.

Tabela 20. Ceny i koszty produktu leczniczego Odomzo

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [EUR] <sup>A</sup>	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3-mies. terapii Odomzo [PLN]
<a href="https://thesocialmedwork.com/odomo-sonidegib">https://thesocialmedwork.com/odomo-sonidegib</a>	5 642,40 EUR	24 441,18	73 323,55

<sup>A</sup> przy średnim kursie NBP z dnia 18.02.2019 r. za 1 EUR= 4,3317 PLN (<https://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursy.html> dostęp: 18.02.2019 r.)

**Koszt BSC** – terapia alternatywna wg wybranych ekspertów ankietowanych przez Agencję

Zgodnie z opiniami przekazanymi przez ankietowanych ekspertów klinicznych w ocenianym wskazaniu brak jest alternatywnych technologii rozumianych jako aktywne leczenie. Dla osób, które wykorzystały 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.

## 9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

### Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana

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.

*Źródło: korespondencja*

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 terapii

Tabela 21. Dane kosztowe dla technologii ocenianej

Kategoria kosztu	CZN <sup>A</sup>	CHB <sup>B</sup>
<b>Koszt produktu leczniczego Erivedge wg zlecenia MZ [zł] na 1 pacjenta</b>		
1 opakowanie	[REDACTED]	[REDACTED]
3-miesięczna <sup>C</sup> terapia	[REDACTED]	[REDACTED]
12-miesięczna <sup>D</sup> terapia	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Koszt produktu leczniczego Erivedge wg zlecenia MZ [zł] na 50 pacjentów</b>		
3-miesięczna <sup>C</sup> terapia	[REDACTED]	[REDACTED]
12-miesięczna <sup>D</sup> terapia	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Koszt produktu leczniczego Erivedge wg zlecenia MZ [zł] na 80 pacjentów</b>		
3-miesięczna <sup>C</sup> terapia	[REDACTED]	[REDACTED]
12-miesięczna <sup>D</sup> terapia	[REDACTED]	[REDACTED]

<sup>A</sup> rozumiana jako cena zbytu netto

<sup>B</sup> z uwzględnieniem VAT (8%) i marży hurtowej (5%)

<sup>C</sup> niepełne 3 mies. - 84 dni terapii

Na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie wielkości wydatków na refundację, a otrzymane wyniki należy traktować z ostrożnością. Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mają charakter poglądowy, a przyjęte założenia cechują się wieloma ograniczeniami. Rzeczywista kwota refundacji może się znacząco różnić.

Ponadto, należy podkreślić, że lek Erivedge, kiedy objęty był refundacją w ramach programu lekowego (wskazanie węższe niż oceniane) generował następujące koszty dla płatnika publicznego:

- za cały 2017 r.:
  - dane NFZ DGL: 1,90 mln zł (ok. 95 op.),
  - dane NFZ (korespondencja): 2,30 mln zł,
- za okres styczeń-październik 2018 r. dane NFZ DGL: 8,33 mln zł (ok. 416 op.),
  - za cały 2018 r.: dane NFZ (korespondencja): 11,05 mln zł.

Należy mieć na uwadze prawdopodobne istnienie instrumentu podziału ryzyka.

*Źródło: <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> (dostęp: 18.02.2019 r.), korespondencja*

Prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych to ok. [REDACTED]

## 10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W dniach 30-31.01.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było odnalezienie technologii alternatywnej możliwej do zastosowania w raku podstawnokomórkowym skóry w polskich, europejskich, amerykańskich i światowych wytycznych praktyki klinicznej.

W tym celu przeszukano następujące strony internetowe towarzystw naukowych i bazy informacji medycznych:

- Polska Unia Onkologii <http://www.puo.pl/>,
- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne <http://www.ptderm.pl>,
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej <http://ptok.pl>,
- American Academy of Dermatology (AAD) <https://www.aad.org/>,
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) <https://www.asco.org>,
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <https://www.nccn.org>,
- National Cancer Institute (NCI) <http://www.cancer.gov/>,
- European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) <https://www.eadv.org>,
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) <https://www.eortc.org>,
- European Society For Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org>,
- Organization of European Cancer Institutes (OECI) <http://www.oeci-eeig.org/>
- Trip Database
- Embase (via Ovid) i Medline (via PubMed).

Przy przeszukiwaniu stron internetowych posługiwano się słowami kluczowymi takimi jak: *basal cell, non-melanoma, skin cancer, skin carcinoma, skin tumor, skin neoplasm, rodent ulcer, basalioma, basaloid, BCC* lub przejrano wszystkie opublikowane przez daną organizację wytyczne.

Przy przeglądaniu baz informacji medycznych Medline/Embase, posilkując się operatorami logicznymi, korzystano z następujących słów kluczowych, m.in.: *basal cell, rodent ulcer, skin cancer/ tumour/ carcinoma/ neoplasm, BCC, basocellular, basaloma, basaloid, basosquamous*.

Włączano wytyczne odnoszące się do leczenia raka podstawnokomórkowego skóry, opublikowane po 2015 r. i nieopisane w AWA nr AOTMiT-OT-4351/37/2015. Wcześniejsze wytyczne, odnoszące się do ocenianego wskazania znajdują się we wspomnianym dokumencie (AWA AOTMiT-OT-4351/37/2015). Ostatecznie włączono i opisano 3 wytyczne kliniczne:

- polskie: Sekcja Onkologiczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego i Sekcja Akademii Czerniaka Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej z 2015 roku (PTD PTChO 2015),
- europejskie: *European Dermatology Forum* z 2014 roku (EDF 2014),
- amerykańskie: *National Comprehensive Cancer Network* z 2018 r. (NCCN 2018).

Wytyczne PTD PTChO 2015, dotyczące leczenia raka podstawnokomórkowego oraz raka kolczystokomórkowego, podkreślają, iż nadrzędnym celem postępowania i leczeniem podstawowym w przypadku raka podstawnokomórkowego jest chirurgiczne usunięcie tkanek nowotworowych. Wymieniają również możliwość zastosowania radioterapii w niektórych przypadkach. Wytyczne nie odnoszą się do stosowania konkretnej substancji leczniczej w ramach chemioterapii. U pacjentów z genetyczną predyspozycją do rozwoju mnogich BCC lub u chorych z BCC w fazie rozsiewu oraz u tych z regionalnie zaawansowanym BCC, którzy wyczerpali możliwość leczenia chirurgicznego i radioterapii, wytyczne wymieniają możliwość zastosowania leczenia **wismodegibem**. Wytyczne zwracają również uwagę na fakt, że w Stanach Zjednoczonych został zarejestrowany kolejny inhibitor szlaku Hedgehoga - sonidegib. Wytyczne wymieniają także osobne postępowanie (leczenie powierzchniowe) dla osób, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania metod podstawowych, jednak podkreślają gorszą skuteczność tych metod.

Wytyczne EDF 2014, dotyczące leczenia raka podstawnokomórkowego, wymieniają leczenie chirurgiczne oraz farmakologiczne. Wśród metod leczenia BCC niskiego ryzyka wytyczne wymieniają możliwość

zastosowania: 5-fluorouracylu, imikwimodu, metodę fotodynamiczną oraz radioterapię. Wytyczne wskazują na brak dowodów wspierających wykorzystanie chemioterapii w leczeniu zaawansowanego BCC. Leczenie postaci zaawansowanej lub z przerzutami, według wytycznych, potencjalne zastosowanie mają leki z grupy antagonistów SMO w szlaku Hedgehog (np. wismodegib).

Wytyczne NCCN 2018 w przypadku BCC o wysokim ryzyku zalecają leczenie chirurgiczne i radioterapię, zaś gdy resekcja chirurgiczna i radioterapia są przeciwwskazane zalecają wdrożyć konsultację wielodyscyplinarną i terapię - w przypadku choroby z przerzutami do węzłów chłonnych lub przerzutami dalekimi - inhibitory *Hedgehog pathway* (wismodegib / sonidegib) lub udział pacjenta w badaniu klinicznym.

Wszystkie wytyczne odnoszą się zatem do możliwości zastosowania wismodegibu (i ewentualnie sonidegibu) u osób, które:

- wyczerpały możliwość leczenia chirurgicznego i radioterapii (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 podkreślić, że wytyczne nie zalecają zatem stosowania ocenianego leku u wszystkich pacjentów z rakiem podstawnocomórkowym skóry (wskazanie oceniane wg zlecenia MZ), lecz w ściśle określonych przypadkach.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTD, PTChO 2015 (Polska)	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia raka podstawnocomórkowego i raka kolczystocomórkowego.</b></p> <p>Doszczętne usunięcie tkanek nowotworowych u chorych na raki skóry to według wytycznych nadrzędny cel postępowania. Postępowanie chirurgiczne jest często najszybszą oraz najskuteczniejszą metodą prowadzącą do wyleczenia, jednakże wybierając tą metodę należy wziąć pod uwagę również zaawansowany wiek chorego, liczne obciążenia internistyczne, aspekt psychologiczny oraz estetyczny.</p> <p><b>Leczenie raka skóry — leczenie podstawowe</b></p> <p><u>Wycięcie z oceną histopatologiczną marginesów chirurgicznych</u> to najczęściej stosowana metoda leczenia raka skóry.</p> <p><u>Radioterapia samodzielna</u> może być stosowana u pacjentów powyżej 60. roku życia, jako alternatywa dla pierwotnego wycięcia zmiany.</p> <p><u>Radioterapia uzupełniająca</u> stosowana w przypadku zaawansowanych lokoregionalnych raków skóry, po limfadenektomii lub gdy operacja była niedoszczętna i nie ma możliwości radykalizacji chirurgicznej.</p> <p><u>Chemioterapia</u> – wytyczne nie odnoszą się do konkretnej substancji w raku podstawnocomórkowym</p> <p><u>Inhibitory ścieżki Hedgehog</u> - wytyczne wymieniają możliwość rozpoczęcia leczenia <b>wismodegibem</b>, u pacjentów z genetyczną predyspozycją do rozwoju mnogich BCC (<i>ang. basal cell carcinoma</i>), u chorych z BCC w fazie rozsiewu oraz u tych z regionalnie zaawansowanym BCC, którzy wyczerpali możliwość leczenia chirurgicznego i radioterapii.</p> <p>Wytyczne zwracają również uwagę na fakt, że w Stanach Zjednoczonych został zarejestrowany kolejnym inhibitor szlaku Hedgehog - <b>sonidegib</b>.</p> <p><u>Badania kliniczne</u> - w przypadku BCC o zaawansowaniu regionalnym lub systemowym, u których wyczerpano możliwości terapeutyczne, należy rozważyć włączenie pacjentów do udziału w badaniach klinicznych.</p> <p><b>Leczenie powierzchowne</b> - ze względu na gorszą skuteczność tych metod należy ograniczyć do pacjentów, u których istnieją przeciwwskazania do metod podstawowych (przede wszystkim chirurgicznych). Leczenie powierzchowne można również rozważyć w odniesieniu do pacjentów z powierzchownym BCC o niskim ryzyku nawrotu, jeśli spodziewane efekty estetyczne będą lepsze.</p> <p>Leki które stosuje się to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 5-fluorouracyl - przypadku szerzącego się powierzchownie BCC,</li> <li>- imikwimod (5%) - w przypadki nieinwazyjnych postaci BCC,</li> <li>- metoda fotodynamiczna - w przypadku szerzącego się powierzchownie i guzkowego BCC,</li> <li>- krioterapia- w przypadku niskiego ryzyka nawrotu raka i rozmiarach do 2 cm.</li> </ul> <p>Wytyczne ze względu na brak wiarygodnych dowodów naukowych <u>nie rekomendują</u> stosowania metody łyżeczkowania i</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>elektrodestrukcji w leczeniu BCC oraz leczenia metodą doogniskowych iniekcji interferonu.</p> <p>Z tych samych powodów <u>nie zalecają również</u> stosowania innych metod destrukcji tkanki nowotworowej, na przykład laseroterapii, dermabrazji i peelingu chemicznego (kwasem trójchlorooctowym).</p> <p><b>Metodyka:</b> b.d.  <b>Siła rekomendacji:</b> b.d.  <b>Jakość dowodów:</b> b.d.</p>
EDF 2014 (Europa)	<p><b>Wytyczne dotyczą diagnozowania oraz leczenia raka podstawnokomórkowego.</b></p> <p><b>Wśród metod leczenia wytyczne wymieniają:</b></p> <p><u>Chirurgiczna resekcja</u> jest dobrą metodą leczenia pierwotnego BCC (siła rekomendacji: A, jakość dowodów: I).</p> <p><u>Leczenie farmakologiczne</u> może być wskazane dla niskiego ryzyka BCC</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 5-fluorouracyl – skuteczny w leczeniu powierzchownego BCC (siła rekomendacji: A, jakość dowodów I);</li> <li>- Imikwimod stosowany miejscowo – skuteczny w leczeniu małej zmiany pierwotnego powierzchownego BCC (siła zalecenia A, jakość dowodów I); może odgrywać rolę w leczeniu pierwotnego guzkowego BCC (siła rekomendacji: C, jakość dowodów I)</li> </ul> <p><u>Terapia fotodynamiczna</u> - wydaje się skuteczna w leczeniu powierzchownych BCC (siła zalecenia A, jakość dowodów I) oraz leczenia guzkowego BCC (siła rekomendacji: B, jakość dowodów I)</p> <p><u>Radioterapia</u> - jako leczenie niektórych pierwotnych BCC oraz w przypadku nawracających BCC (z wyjątkiem nawrotów po poprzedniej radioterapii) (siła rekomendacji: A, jakość dowodów I)</p> <p><u>Chemioterapia</u> – brak dowodów wspierających wykorzystanie chemioterapii w leczeniu zaawansowanego BCC (siła rekomendacji: C, jakość dowodów IV)</p> <p><u>Terapia celowana</u> - leczenie postaci miejscowo zaawansowanej BCC lub BCC z przerzutami (siła rekomendacji A, jakość dowodów II-I). Wytyczne wskazują, że potencjalne zastosowanie mają leki z grupy antagonistów SMO w szlaku Hedgehog (np. <b>wismodegib</b>) oraz wspominają o kilku substancjach będących w fazie I/II badań klinicznych.</p> <p><b>Siła rekomendacji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>A</b> – istnieją dowody dobrej jakości uzasadniające stosowanie interwencji</li> <li><b>B</b> – istnieją dość dobre dowody uzasadniające stosowanie interwencji</li> <li><b>C</b> – istnieją słabe dowody uzasadniające stosowanie interwencji</li> </ul> <p><b>Jakość dowodów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>I</b> – dowody uzyskane z co najmniej jednego, prawidłowo zaprojektowanego RCT</li> <li><b>IV</b> - nieadekwatne dowody z powodu problemów metodologicznych (np. wielkość próby lub długość lub kompleksowość czasu obserwacji lub rozbieżność dowodów)</li> </ul>
NCCN 2018 (USA)	<p><b>Wytyczne dotyczą postępowania w przypadku raka podstawnokomórkowego skóry.</b></p> <p><b>W przypadku potwierdzenia diagnozy raka podstawnokomórkowego skóry o wysokim ryzyku:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chirurgiczne usunięcie wraz z marginesem zmian. W przypadku, gdy stan pacjenta lub stopień zaawansowania zmian, nie pozwala na doszczętne usunięcie tkanek nowotworowych, wytyczne mówią o wyborze alternatywnych metod leczenia poprzez zastosowanie <u>radioterapii</u> (często zarezerwowanej dla pacjentów w wieku powyżej 60 lat).</li> </ul> <p>Gdy resekcja chirurgiczna i radioterapia są przeciwwskazane należy wdrożyć konsultację wielodyscyplinarną i terapię - w przypadku choroby z przerzutami do węzłów chłonnych lub przerzutami dalekimi rozważyć inhibitor białkowy <i>Hedgehog pathway</i> (<b>wismodegib / sonidegib</b>) lub udział pacjenta w badaniu klinicznym.</p> <p>U pacjentów z <u>niskim ryzykiem</u> i powierzchownym BCC, gdzie resekcja chirurgiczna i radioterapia są przeciwwskazane lub niepraktyczne, wytyczne wymieniają opcje leczenia: za pomocą 5-fluorouracylu, imikwimodu, terapii fotodynamicznej, krioterapii.</p> <p>Wytyczne zwracają również uwagę na możliwość zastawiania <b>nikotynamidu</b>, którego stosowanie może być skuteczne w redukcji rozwoju BCC.</p> <p><b>Metodyka:</b> b.d.  <b>Siła rekomendacji:</b> b.d.  <b>Jakość dowodów:</b> b.d.</p>

W tabeli poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych odnoszące się do alternatywnych technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu.



Tabela 23. Przegląd interwencji stosowanych w ocenianym wskazaniu

Ekspert	[REDACTED]	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski	Dr n. med. Michał Wiśniewski
<p><b>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b></p>	<p>„Do końca 2018 roku postępowaniem z wyboru w leczeniu zaawansowanego miejscowo raka podstawnkomórkowego skóry nieresekcyjnego lub z przerzutami było zastosowanie wismodegibu w ramach skutecznego programu lekowego, który przerwano. Nie ma obecnie żadnej innej terapii w tym bardzo rzadkim wskazaniu.”</p>	<p>„Nie istnieje inne – poza wismodegibem – leczenie chorych w przedmiotowej sytuacji klinicznej. Stosowanie wismodegibu w przedmiotowej sytuacji klinicznej było możliwe w 2018 rok (od 1 stycznia 2019 roku leczenie w ramach programu nie jest możliwe).”</p>	<p>„Leczenie objawowe, próba leczenia cytostatykami (np. cisplatyną).”</p>
<p><b>Najtańsze technologie medyczne stosowane we wnioskowanym wskazaniu</b></p>	<p>„Jedynym leczeniem zgodnym z wiedzą medyczną u chorych na zaawansowany BCC jest wismodegib. Inną opcją jest brak leczenia.</p> <p>Rzadka sytuacja kliniczna (dotycząca do 0,5% chorych na raka podstawnkomórkowego skóry), w której nie ma innej dostępnej aktywnej terapii</p> <p>2. Wskazanie zgodne z rejestracją EMA (a wcześniej FDA), gdzie wismodegib jest wskazany u dorosłych chorych, u których stwierdzono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• objawowego raka podstawnkomórkowego z przerzutami</li> <li>• miejscowo zaawansowanego raka podstawnkomórkowego niespełniającego kryteriów leczenia chirurgicznego lub radioterapii.”</li> </ul>	<p>„Nie dotyczy – stosowanie wismodegibu jest jedyną możliwością aktywnego postępowania (alternatywa – leczenie objawowe).”</p>	<p>„Najtańszym postępowaniem w zaawansowanym lub przerzutowym raku podstawnkomórkowym skóry, nie kwalifikującym się do leczenia miejscowego (chirurgicznego lub radioterapii) jest leczenie objawowe.”</p>
<p><b>Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b></p>	<p>„W badaniach faz I-II wykazano aktywność terapii wismodegibem u chorych na zaawansowany BCC, z obiektywnymi odpowiedziami wynoszącymi od 30% do 60%. (...) Biorąc więc pod uwagę brak innych opcji terapeutycznych w zaawansowanych BCC i ograniczoną populację chorych uważam za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych – <b>najlepiej ponownie w ramach programu lekowego a nie RDTL, kwalifikacja musi odbywać się po konsultacji wielospecjalistycznej w minimalnym składzie: onkolog kliniczny, onkolog radioterapeuta, chirurg onkolog.</b> (...) Wismodegib jest zalecony przez wspólne rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego i Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej oraz zalecenia PTOK.”</p>	<p>„Stosowanie wismodegibu jest jedyną metodą leczenia chorych w przedmiotowej sytuacji klinicznej – możliwe jest uzyskanie obiektywnych odpowiedzi u 30-50% chorych z medianą czasu trwania wynoszącą 8-13 miesięcy przy dobrej tolerancji leczenia. Wymienione wyniki pochodzą z badań I i II fazy, ponieważ w przypadku uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego i nieoperacyjnego raka podstawnkomórkowego skóry nie ma możliwości prowadzenia badań III fazy z powodu niewielkiej częstości występowania (poniżej 1% nowotworów skóry).”</p>	<p>„Miejscowo zaawansowany rak podstawnkomórkowy skóry, nie kwalifikujący się do leczenia miejscowego lub przerzutowy RPS są rzadkimi postaciami RPS. Stosowanie cytostatyków u takich pacjentów nie jest dobrze udokumentowane w badaniach z dużą liczbą pacjentów, nie jest uznawane za metodę o dużej skuteczności i nie wykazało wpływu na wydłużenie przeżycia chorych. Dlatego, na podstawie opublikowanych w ostatnich latach wynikach badań z udziałem inhibitorów szlaku Hedgehog, leki z tej grupy takie jak wismodegib i sonidegib, są obecnie uznawane za najskuteczniejszą metodę leczenia w tym wskazaniu.”</p>

Ekspert		Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski	Dr n. med. Michał Wiśniewski
<p><b>Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce, we wnioskowanym wskazaniu</b></p>	<p>„Wismodegib jest jedyną rekomendowaną technologią leczniczą w omawianej sytuacji klinicznej rekomendowaną przez zalecenia międzynarodowe (NCCN) i PTOK.”</p>	<p>„Rekomendowany jest wismodegib.”</p>	<p>„Leczeniem rekomendowanym według zaleceń polskich: Sekcji Onkologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego oraz sekcji Akademii Czerniaka Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej, oraz według zaleceń amerykańskich NCCN, jest leczenie inhibitorami szlaku Hedgehog: wismodegibem lub sonidegibem.”</p>

Zgodnie z art. 47d ust 1 i 47e ust 1 pkt 10 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych lub brak jest możliwości ich zastosowania. Biorąc pod uwagę ww. zapisy, opinie ekspertów klinicznych oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że w ocenianym wskazaniu terapię alternatywna stanowi brak aktywnego leczenia (najlepsze leczenie wspomagające / terapia paliatywna) lub ewentualnie sonidegib.

#### **Uwagi analityków odnośnie do wyboru sonidegibu jako komparatora**

Sonidegib należy traktować jako komparator jedynie teoretycznie gdyż:

- polskie wytyczne PTD PTChO 2015 jedynie wspominają o jego rejestracji, brak jest zaś zaleceń do jego stosowania (wytyczne z 2015 r., rok rejestracji sonidegibu w EMA – 14.08.2015 r.); wytyczne europejskie EDF 2014 nie wymieniają możliwości zastosowania sonidegibu (uwaga co do daty rejestracji jak powyżej).
- Amerykańskie wytyczne NCCN 2018, które jako jedyne wprost wymieniają możliwość zastosowania sonidegibu obok wismodegibu, nie stanowią 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” (Rozdz. 2.4).
- Sonidegib (lek Odomzo) pomimo centralnej rejestracji prawdopodobnie nie jest dostępny w Polsce (zgodnie z informacjami uzyskanymi przez analityków firma farmaceutyczna nie prowadzi jego sprzedaży w Polsce). Sonidegib jako lek nierefundowany mógłby być zatem udostępniony pacjentowi po wniesieniu przez niego opłaty ryczałtowej jedynie w ramach importu docelowego (art. 39 ust. 1 Ustawy o refundacji). Przy czym nie jest pewne, czy taki 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 będzie najlepsze leczenie wspomagające (BSC).**

### 10.1.1. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania sonidegibu

Poniżej przedstawiono dane odnośnie do skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa sonidegibu w raku podstawnokomórkowym skóry w porównaniu do wismodegibu.

W celu odnalezienia badań wtórnych – przeglądów systematycznych - dotyczących zastosowania sonidegibu w porównaniu do wismodegibu w raku podstawnokomórkowym skóry dokonano przeszukiwania w bazach informacji medycznej *The Cochrane Library*, Embase via Ovid i Medline via PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 05.02.2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13. *Załączniki* - Strategie wyszukiwania publikacji dla sonidegibu.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

**Populacja:** chorzy na raka podstawnokomórkowego skóry

**Interwencja:** sonidegib

**Komparator:** wismodegib

**Punkty końcowe:** nie ograniczono

**Typ badań:**

- badania wtórne – przeglądy systematyczne badań eksperymentalnych.

**Inne:** włączano badania opublikowane w jęz. polskim i angielskim, w postaci pełnego tekstu (wykluczano publikacje dostępne jedynie w formie abstraktu/posteru lub gdy nie był dostępny abstrakt)

Ograniczeniem niniejszego opracowania jest to, że wyszukiwania i selekcji abstraktów dokonała tylko jedna osoba.

### 10.1.2. Opis badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa włączonych do opracowania

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 50 abstraktów, z czego do analizy pełnych tekstów włączono 32, zaś ostatecznie wyłoniono 2 publikacje, które spełniały kryteria włączenia do opracowania - *Jacobsen 2016* i *Xie 2018*.

W opinii analityków wyniki przeglądu *Xie 2018* (przeгляд systematyczny badań, w których stosowano różne cząsteczki do leczenia BCC wraz z metaanalizą) obarczone są dużą niepewnością z racji faktu, że wykonano w nim metaanalizę, do której włączono badania o znacznym stopniu heterogeniczności. W związku z wątpliwościami odnośnie do poprawności metodycznej tego przeglądu postanowiono go nie włączać do opracowania i opisać wyniki przeglądu *Jacobsen 2016*.

Dodatkowo, w wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla leku Odomzo odnaleziono rekomendację refundacyjną **PBAC 2017**, w której przedstawiono zestawienie danych odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa leków Erivedge i Odomzo.

Tabela 24. Opis i wyniki przeglądu systematycznego *Jacobsen 2017*

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><i>Jacobsen 2016</i></p> <p><u>Źródła finansowania:</u></p> <p>jeden ze współautorów jest konsultantem w firmie Novartis oraz Genentech-Roche</p>	<p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia zaawansowanego lub z przerzutami raka podstawnomórkowego inhibitorami Hedgehog pathway.</p> <p><u>Synteza wyników:</u> jakościowa.</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> 2009/2010*-2015 roku (bazy objęte wyszukiwaniem: PubMed, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), ClinicalTrials.gov, Embase)</p> <p>*w zależności od bazy, wg protokołu</p>	<p><u>Populacja:</u> pacjenci z zaawansowanym i przerzutowym BCC</p> <p><u>Interwencja:</u> wismodegib</p> <p><u>Komparatory:</u> sonidegib</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> odpowiedź na leczenie oraz częstość występowania działań niepożądanych</p> <p><u>Metodyka:</u> publikacje pełnotekstowe, badania kliniczne, retrospektywne przeglądy kart chorobowych, prospektywne serie przypadków</p> <p><u>Inne:</u> publikacje w języku angielskim.</p>	<p><u>Włączone badania:</u></p> <p>Do przeglądu włączono 11 badań, jednakże 3 z nich zostały wykluczone z analizy, ze względu na heterogeniczność w dawkowaniu wismodegibu oraz braku odpowiedniego dostępu do wyników podgrup.</p> <p><u>Kluczowe wyniki oraz wnioski autorów przeglądu:</u></p> <p><b>Badania dla wismodegibu</b></p> <p>Wszyscy pacjenci otrzymywali dziennie 150 mg wismodegibu. Odpowiedź całkowitą lub częściową uzyskano u od 43,2% do 100% osób w zależności od badania, ze średnią ważoną 62,1% (95% CI: 61,2%-63,0%). Odpowiedź całkowitą odnotowano w zakresie od 0,0% do 54,2% osób pomiędzy badaniami, ze średnią ważoną 28,0% (95% CI: 27,2-28,8%). Częściową odpowiedź uzyskano u od 29,3% do 66,7% osób, ze średnią ważoną 34,1% (95% CI: 33,7%-34,5%).</p> <p>Stabilny poziom choroby w odpowiedzi na leczenie wismodegibem uzyskano u od 0,0% do 53,4% osób, zależności od badania, ze średnią ważoną 31,4% (95% CI: 30,5%-32,3%).</p> <p>Progresja choroby została zaobserwowano u od 0,0% do 50,0% osób w zależności od badania, ze średnią ważoną 4,1% (95% CI: 3,8%-4,5%).</p> <p>Mediana czasu ekspozycji na lek wyniosła od 11,0 do 51,6 tygodni, ze średnią ważoną 35,8 tygodni (95% CI: 35,1- 36,5 tygodni).</p> <p><u>Wyniki w podgrupach (dla laBCC i mBCC)</u></p> <p>Zakres odpowiedzi (częściowej lub całkowitej) na leczenie pacjentów z laBCC wynosił od 28,0% do 100% w zależności od badania, średnia ważona: 64,7% (95% CI: 63,7%-65,6%).</p> <p>U pacjentów z mBCC zakres odpowiedzi (częściowej lub całkowitej) wynosił od 30,8% do 38,0%, średnia ważona: 33,6% (95% CI: 33,1 -34,2%).</p> <p>Pacjenci z laBCC wykazali całkowitą odpowiedź na leczenie w zakresie od 0,0% do 54,1% w zależności od badania, ze średnią ważoną 31,1% (95% CI: 30,4%-31,8%)</p> <p>Pacjenci z mBCC wykazali całkowitą odpowiedź na leczenie w zakresie od 0,0% do 7,0% w zależności od badania, średnia ważona 3,9% (95% CI: 3,3%-4,4%).</p> <p>Częściową odpowiedź na leczenie u pacjentów z laBCC zaobserwowano w zakresie do 25,5% do 66,7% w zależności od badania, średnia ważona 33,6% (95% CI: 33,1%-34,0%), zaś u pacjentów z mBCC - w zakresie od 25,6% do 33,3%, średnia ważona 29,8% (95% CI: 29,1%-30,4%).</p> <p>Chorobę stabilną obserwowano u od 0,0% do 48,2% pacjentów z laBCC w zależności od badania, średnia ważona 27,2% (95% CI: 26,4%-27,9%); zaś u pacjentów z mBCC - od 34,0%</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			<p>do 66,7%, średnia ważona 49,9% (95% CI: 47,8%-52,0%).          Progresję choroby obserwowano u od 0,0% do 28,6% przypadków laBCC w zależności od badania, średnia ważona 3,1% (95% CI: 2,7%-3,4%); zaś w przypadkach mBCC u od 0,0% do 14,0% osób, średnia ważona 7,7% (95% CI: 6,9%-8,6%).</p> <p><b>Bezpieczeństwo:</b>          Ciężkie działania niepożądane (ang. <i>serious adverse effect</i>) podczas przyjmowania wismodeg bu pojawiły się od 0,0% do 38,5% pacjentów w zależności od badania, przy średniej ważonej wynoszącej 21,4% (95% CI: 20,9%;21,9%).          Odsetek osób, które ze względu na wystąpienie działań niepożądanych przerwały stosowanie wismodeg bu wyniósł od 0,0% do 53,8% w zależności od badania, średnia ważona: 28,2% (95% CI, 27,3% -29,1%).          Występowanie skurczów mięśni obserwowano u od 20,0% do 100% pacjentów w zależności od badania, średnia ważona 66,4% (95% CI: 65,8%; 67,0%).          Zaburzenia smaku obserwowano u od 20,0% do 75,0% pacjentów w zależności od badania, średnia ważona 57,3% (95%CI: 56,7%; 58,0%).          Utrata masy ciała wystąpiła u od 16,0% do 83,3% pacjentów w zależności od badania, średnia ważona 33,4% (95% CI: 32,7%; 34,2%).          Zmęczenie dotyczyło 7,7% do 40,4% pacjentów w zależności od badania, średnia ważona 20,1% (95% CI: 19,5%; 20,7%). Łysienie wystąpiło u od 20,0% do 75,0% pacjentów w zależności od badania, średnia ważona 61,1% (95% CI: 60,8%; 61,4%).          Pojawienie się raka kolczystokomórkowego odnotowano u od 0,8% do 20,0% pacjentów w zależności od badania, średnia ważona 1,3% (95%CI: 1,2%; 1,5%). Brak miesiączki wystąpił u od 27,6% do 100% przyjmujących lek kobiet w zależności od badania, ze średnią ważoną 32,9% (95% CI: 32,1; 33,6).</p> <p><b>Badania dla sonidegibu</b></p> <p>W powodu braku możliwości połączenia danych dot. wyników leczenia za pomocą sonidegibu, zostały omówione wyniki 2 dostępnych badań.</p> <p>W jednym z badań (I faza, open-label) 16 pacjentów z BCC było leczonych sonidegibem i 6 z nich (37,5%) uzyskało obiektywną odpowiedź na leczenie przy stosowaniu różnych dawek sonideg bu.</p> <p>W drugim badaniu - BOLT (wieloośrodkowe, randomizowane podwójnie zaślepienie badanie II fazy) pacjentom podawano sonidegib w dawce 200 mg na dobę (n=79). 20 pacjentów (36%) osiągnęło obiektywną odpowiedź guza na leczenie (w ocenie centralnej); 2 pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź, zaś 18 os. - tylko częściową odpowiedź na leczenie. W przypadku 31 (56%) pacjentów rozważano osiągnięcie przez nich obiektywnej odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Pacjenci zgłaszali: skurcze mięśni (39 os.; 49%), łysienie (34 os.; 43%), zaburzenia smaku (30 os.; 38%), zmęczenie (23 os.; 29%), utrata wagi (21 os.; 27%). 11 pacjentów (14%) doznało</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			<p>ciężkich zdarzeń niepożądanych. Podczas przyjmowania sonidegibu w dawce 200 mg u 3 (3,8%) leczonych pacjentów zaobserwowano pojawienie się raka koczystokomórkowego.</p> <p><u>Wnioski autorów przeglądu</u></p> <p>Autorzy przeglądu nie mogli dokonać porównania wismodegibu z sonidegibem, z powodu m.in. różnych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie przyjętych w badaniach dla obu leków, jednak w opinii autorów odsetek odpowiedzi i profil zdarzeń niepożądanych obu leków jest podobny – oba leki wykazują porównywalny efekt klasy.</p>

**PBAC 2017**

W dokumencie PBAC 2017 (rekomendacja refundacyjna dla leku Odomzo, sonidegib) przedstawiono zestawienie punktów końcowych dotyczących skuteczności leku sonidegib (badanie BOLT) i wismodegib (uznany za komparator, badanie ERIVANCE i STEVIE) – tabele poniżej.

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.

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.

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.

**Tabela 25. Zestawienie punktów końcowych dot. skuteczności sonidegibu (badanie BOLT) i wismodegibu (badanie ERIVANCE), odsetek obiektywnych odpowiedzi oceniony centralnie (FAS)**

Populacja	Sonidegib (mediana czasu obserwacji: 20 mies.), N=79	Wismodegib (mediana czasu obserwacji: 21 mies.), N=96
Liczba (%) osób z całkowitą odpowiedzią	13/79 (16,5%)	13/96 (13,5%)
Liczba (%) osób z częściową odpowiedzią	29/79 (36,7%)	24/96 (25,0%)
Liczba (%) osób z chorobą stabilną	30/79 (38,0%)	45/96 (46,9%)
Liczba (%) osób z progresją choroby	1/79 (1,3%)	9/96 (9,4%)
b.d.	6/79 (7,6%)	5/96 (5,2%)

**Tabela 26. Zestawienie punktów końcowych dot. skuteczności sonidegibu (badanie BOLT) i wismodegibu (badanie STEVIE), odsetek obiektywnych odpowiedzi w ocenie badacza (FAS)**

Populacja	Sonidegib (mediana czasu obserwacji: 13,9 mies.), N=79	Wismodegib (mediana czasu obserwacji: 12,8 mies.), N=482
Liczba (%) osób z całkowitą odpowiedzią	2/79 (2,5%)	155/482 (32,2%)
Liczba (%) osób z częściową odpowiedzią	31/79 (39,2%)	158,482 (32,8%)

**Skuteczność na podstawie Charakterystyki produktu Leczniczego Odomzo**

Przeprowadzono randomizowane, podwójnie ślepe badanie II fazy z dwoma dawkami (200 mg lub 800 mg raz na dobę) produktu leczniczego Odomzo, w którym uczestniczyło 230 pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym (laBCC) (n=194) lub przerzutowym rakiem podstawnokomórkowym (mBCC) (n=36). U 16 spośród tych 230 pacjentów rozpoznano zespół Gorlina (15 laBCC i 1 mBCC). Dorośli (≥18 lat) pacjenci z laBCC lub mBCC niekwalifikujący się do radioterapii, leczenia chirurgicznego lub innych terapii miejscowych zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej produkt leczniczy Odomzo w dawce 200 mg lub 800 mg raz na dobę aż do chwili progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.

Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był wskaźnik obiektywnych odpowiedzi oceniany wg zmodyfikowanych kryteriów mRECIST (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) u pacjentów z laBCC oraz według kryteriów RECIST 1.1 u pacjentów z mBCC, na podstawie oceny centralnej. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas trwania odpowiedzi, czas do wystąpienia odpowiedzi ze strony guza i przeżycie bez progresji choroby (PFS) wg kryteriów mRECIST u pacjentów z laBCC oraz wg kryteriów RECIST 1.1 u pacjentów z mBCC, na podstawie oceny centralnej.

W przypadku pacjentów z laBCC, Złożona Ocena Odpowiedzi Całkowitej dokonywana przez Niezależną Komisję została postawiona na podstawie centralnie ocenianych wyników badań MRI, cyfrowych zdjęć stanu klinicznego i wyniku badania histopatologicznego wg kryteriów mRECIST. Za każdym razem, gdy ocena odpowiedzi była utrudniona przez obecność owrzodzenia zmiany, torbieli lub bliznowacenia/włóknienia u pacjentów z laBCC wykonywano wielokrotne biopsje sztanecowe.

Odpowiedź ze strony guza w badaniu MRI oceniano na podstawie kryteriów RECIST 1.1. Odpowiedź na podstawie cyfrowych zdjęć stanu klinicznego zmian oceniano stosując zaadaptowane kryteria Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) [odpowiedź częściowa (PR): ≥50% zmniejszenie sumy iloczynów wymiarów



prostopadłych (SPD) zmiany; odpowiedź całkowita (CR): zniknięcie wszystkich zmian; choroba postępująca:  $\geq 25\%$  wzrost SPD zmian]. W przypadku złożonej odpowiedzi całkowitej wszystkie metody oceny musiały wykazać brak guza.

Siedemdziesięciu dziewięciu (79) z 230 zrandomizowanych pacjentów zostało przydzielonych do grupy otrzymującej produkt leczniczy Odomzo w dawce 200 mg. W tej grupie 79 pacjentów, u 66 (83,5%) występował laBCC (u 37 osób [46,8%] był to rak agresywny histologicznie, a u 29 [36,7%] rak nieagresywny histologicznie), a u 13 (16,5%) występował mBCC. Mediana wieku wszystkich pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Odomzo w dawce 200 mg wyniosła 67 lat (59,5% pacjentów było w wieku  $>65$  lat), mężczyźni stanowili 60,8% pacjentów, a osoby rasy białej stanowiły 89,9% pacjentów.

Większość pacjentów (laBCC 74%, mBCC 92%) otrzymywała wcześniej leczenie, w tym leczenie chirurgiczne (laBCC 73%, mBCC 85%), radioterapię (laBCC 18%, mBCC 54%) i leki przeciwnowotworowe (laBCC 23%, mBCC 23%).

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności według oceny centralnej i oceny dokonywanej lokalnie przez badacza.

Tabela 27. Podsumowanie danych dotyczących skuteczności na podstawie oceny centralnej i lokalnej oceny badacza w FAS <sup>a</sup>

	Odomzo 200 mg	
	Ocena centralna laBCC n=66	Lokalna ocena badacza laBCC n=66
<b>Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi, n (%)</b>	<b>37 (56,1)</b>	<b>47 (71,2)</b>
95% CI	(43,3; 68,3)	(58,7; 81,7)
<b>Najlepsza odpowiedź całkowita, n (%)</b>		
Odpowiedź całkowita	3 (4,5) <sup>b</sup>	6 (9,1)
Odpowiedź częściowa	34 (51,5)	41 (62,1)
Stabilizacja choroby	23 (34,8)	13 (19,7)
Progresja choroby	1 (1,5)	1 (1,5)
Nieznana	5 (7,6)	5 (7,6)
<b>Czas do wystąpienia odpowiedzi ze strony guza (miesiące)</b>		
Mediana	4,0	2,5
95% CI	(3,8; 5,6)	(1,9; 3,7)
<b>Czas trwania odpowiedzi</b>		
Liczba zdarzeń*	11	22
Liczba uciętych obserwacji	26	25
Mediana (miesiące)	26,1	15,7
95% CI	(NE)	(12,0; 20,2)
<b>Prawdopodobieństwo braku zdarzeń (%), (95% CI)</b>		
6 miesięcy	86,4 (67,7; 94,7)	89,8 (74,8; 96,1)
9 miesięcy	74,9 (54,4; 87,2)	80,7 (63,5; 90,4)
12 miesięcy	64,9 (42,3; 80,4)	71,4 (53,1; 83,6)
<b>Przeżycie bez progresji</b>		
Liczba zdarzeń*	16	28
Liczba uciętych obserwacji	50	38
Mediana (miesiące)	22,1	19,4
95% CI	(NE)	(16,6; 23,6)
<b>Prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji (%), (95% CI)</b>		
6 miesięcy	94,8 (84,6; 98,3)	94,7 (84,5; 98,3)
12 miesięcy	82,0 (66,7; 90,7)	75,5 (60,7; 85,4)

<sup>a</sup> Pełna analizowana grupa obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów (populacja intent-to-treat).

<sup>b</sup> Stwierdzenie CR wyłącznie na podstawie ujemnego wyniku badania histologicznego u pacjentów, u których innymi metodami (MRI lub fotografia) stwierdzono przynajmniej PR, dało wskaźnik CR wynoszący 21,2%.

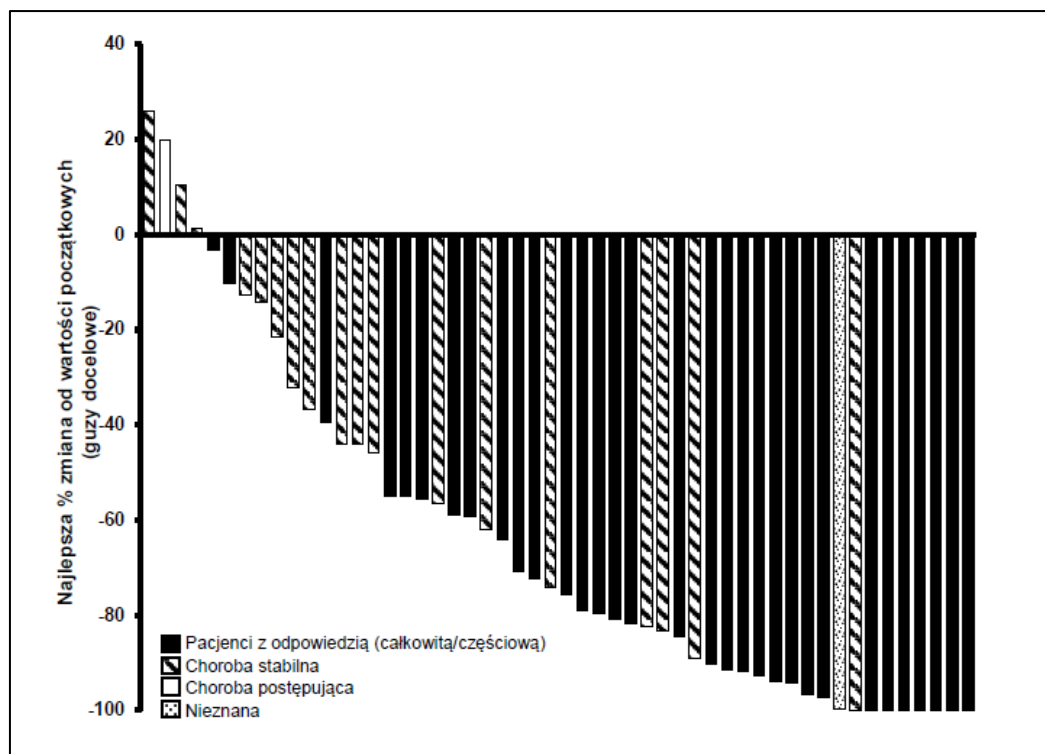
\*Zdarzenie oznacza progresję choroby lub zgon z dowolnej przyczyny.

FAS: Pełna analizowana grupa

CI: przedział ufności

NE: niemożliwe do oceny

Rycina poniżej przedstawia najlepszą zmianę w wymiarach docelowych guzów u każdego pacjenta z laBCC w grupie dawki 200 mg, na podstawie oceny centralnej.



Ryc. 1 Najlepsza zmiana w guzach docelowych względem wartości początkowych u pacjentów z laBCC na podstawie oceny centralnej, FAS

Wyniki zebrane od pacjentów były oceniane jako eksploracyjny punkt końcowy przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Nowotworów i powiązanego z nim modułu dotyczącego raka głowy i szyi (H&N35).

U większości pacjentów wystąpiło utrzymanie i (lub) poprawa w zakresie objawów związanych z chorobą, funkcjonowania i stanu zdrowia. Czas do wystąpienia pogorszenia w skalach dotyczących wyników zebranych od pacjentów (odpowiadającego >10-punktowym pogorszeniom bez następującej po nich poprawy) zasadniczo odzwierciedlał szacunkowe PFS.

W badaniu głównym 29,1% pacjentów zakończyło leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, które w większości miały nasilenie łagodne lub umiarkowane.

### **Bezpieczeństwo na podstawie PBAC 2017**

W dokumencie PBAC 2017 (rekomendacja refundacyjna dla leku Odomzo, sonidegib) przedstawiono zestawienie punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa leku sonidegib (badanie BOLT) i wismodegib (badanie ERIVANCE i STEVIE) – tabela poniżej. W opinii autorów dokumentu, zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością w poszczególnych badaniach.

Tabela 28. Zestawienie punktów końcowych dot. bezpieczeństwa sonidegibu (badanie BOLT) i wismodegibu (badanie ERIVANCE i STEVIE), główne zdarzenia niepożądane

Populacja	Sonidegib (mediana czasu obserwacji: 20 mies.), N=79, FAS	Wismodegib (mediana czasu obserwacji: 21 mies.), N=104, ERIVANCE	Wismodegib (mediana czasu obserwacji: 12,8 mies.), N=499, FAS, STEVIE
Liczba osób (%), u których wystąpiły zdarzenia niepożądane	77 (97,5%)	104 (100,0%)	491 (98,4%)
w tym: stopnia 1-2	47 (59,5%)	60 (57,7%)	276 (55,3%)

Populacja	Sonidegib (mediana czasu obserwacji: 20 mies.), N=79, FAS	Wismodegib (mediana czasu obserwacji: 21 mies.), N=104, ERIVANCE	Wismodegib (mediana czasu obserwacji: 12,8 mies.), N=499, FAS, STEVIE
w tym: stopnia 3-4	30 (38,0%)	44 (42,3%)	193 (38,7%)
Liczba osób (%), u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-related AE)	70 (88,6%)	98 (94%)	490 (98,2%)
<b>Najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-related AE), jakiegokolwiek stopnia</b>			
Liczba osób (%), u których wystąpiły skurcze mięśni	41 (51,9%)	68 (65,4%)	317 (63,5%)
Liczba osób (%), u których wystąpiło łysienie	36 (45,6%)	63 (60,6%)	307 (61,5%)
Liczba osób (%), u których wystąpiły zaburzenia smaku	31 (39,2%)	51 (49,0%)	269 (53,9%)
Liczba osób (%), u których wystąpiły nudności	22 (27,8%)	29 (27,9%)	80 (16,0%)
Liczba osób (%), u których wystąpiło zmniejszenia m.c.	20 (25,3%)	46 (44,2%)	162 (32,5)
Liczba osób (%), u których wystąpiło zmęczenie	17 (21,5%)	36 (34,6%)	80 (16,0%)
Liczba osób (%), u których wystąpiło obniżenie apetytu	14 (17,7%)	23 (22,1%)	126 (25,3%)
Liczba osób (%), u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane	13 (16,5%)	26 (25,0%)	108 (21,6%)
Liczba osób (%), u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	2 (2,5%)	NRc	33 (6,2%)
Liczba (%) zgonów	0	7 (6,7%)	31 (6,2%)
Liczba osób (%), u których wystąpiły zdarzenia niepożądane, będące przyczyną dyskontynuacji leczenia	22 (27,8%)	12 (11,5%)	173 (34,7%)

### **Bezpieczeństwo na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Odomzo**

W badaniu głównym II fazy oceniano bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Odomzo u łącznej liczby 229 dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym BCC. Pacjenci byli leczeni produktem leczniczym Odomzo w dawce 200 mg na dobę (n=79) lub produktem leczniczym Odomzo w dawce 800 mg na dobę (n=150). Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 11,0 miesięcy u pacjentów leczonych produktem leczniczym Odomzo w zalecanej dawce 200 mg (zakres: 1,3 do 41,3 miesięcy). Odnotowano jeden zgon podczas leczenia lub w ciągu 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki u pacjentów z przerzutowym BCC lub miejscowo zaawansowanym BCC przyjmujących produkt leczniczy Odomzo w dawce 200 mg.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u  $\geq 10\%$  pacjentów leczonych produktem leczniczym Odomzo w dawce 200 mg były skurcze mięśni, łysienie, zaburzenia smaku, uczucie zmęczenia, nudności, bóle mięśniowo-szkieletowe, biegunka, zmniejszenie masy ciała, osłabiony apetyt, ból mięśni, ból brzucha, ból głowy, ból, wymioty i świąd.


Najczęstszym działaniem niepożądanym leku stopnia 3./4., występującym u  $\geq 2\%$  pacjentów leczonych produktem leczniczym Odomzo w dawce 200 mg było uczucie zmęczenia, zmniejszenie masy ciała i skurcze mięśni.

Wśród zgłaszanych działań niepożądanych (szczegółowy wykaz w tabeli 2 ChPL, str. 12-13), częstość występowania była większa u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Odomzo w dawce 800 mg niż u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Odomzo w dawce 200 mg, z wyjątkiem bólów mięśniowo-szkieletowych, biegunki, bólu brzucha, bólu głowy i świądu. Odnosi się to również do działań niepożądanych stopnia 3./4., z wyjątkiem uczucia zmęczenia.

## 11. Opinie ekspertów

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 29. Opinie ekspertów dotyczące finansowania ocenianej technologii

Ekspert	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	<p>„Wismodegib jest jedynym lekiem dostępnym obecnie do leczenia nieresekcyjnego/przerzutowego raka podstawnkomórkowego skóry, program lekowy przebiegał bez zakłóceń i w warunkach klinicznych w Polsce potwierdzono jego wysoką skuteczność identyczną jak w badaniach klinicznych. Od początku trwania programu Zespół wydał zgody na leczenie w ramach programu dla 105 chorych na zaawansowaną lub przerzutową postać raka podstawnkomórkowego, z czego większość chorych odniosło korzyść. W pełni popieram refundację wismodegibu ze środków publicznych w omawianym wskazaniu.(...)”</p>
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski</b></p>	<p>„Stosowanie wismodegibu w przedmiotowy wskazaniu jest uzasadnione i powinno być finansowane z publicznych środków.”</p>
<p><b>Dr n. med. Michał Wiśniewski</b></p>	<p>„Miejscowo zaawansowany, niekwalifikujący się do leczenia miejscowego lub przerzutowy rak podstawnkomórkowy skóry jest chorobą rzadką, dlatego nie ma randomizowanych badań z dużą liczbą chorych, porównujących ze sobą różne metody leczenia. Badania oceniające skuteczność leczenia wismodegibem są badaniami jednoramiennymi, dlatego trudno zinterpretować wpływ wismodegibu na wydłużenie przeżycia pacjentów z RPS, szczególnie w podgrupie chorych z miejscowo zaawansowanym RPS, gdzie sama choroba wydaje się mieć niewielki wpływ na przedwczesny zgon z powodu choroby. Z powodów wspomnianych powyżej, trudno dokonać również porównania skuteczności terapii do historycznych wyników leczenia innymi lekami. Jednak odsetek i długość odpowiedzi na leczenie oraz praktycznie brak innych metod leczenia o udowodnionej skuteczności wskazuje na to, że wismodegib jest obecnie jedynym lekiem wykazującym skuteczność w powyższym wskazaniu.</p> <p>Cześć pacjentów w Polsce znajduje się w szczególnej sytuacji, ponieważ do 2018r.. mogli być leczeni wismodegibem w ramach programu lekowego. Obecnie, ze względu na brak wspomnianego programu, nie ma możliwości kontynuowania leczenia tych chorych, co jest dla pacjentów, ich rodzin oraz leczących ich lekarzy sytuacją trudną do zrozumienia. Dostęp w ramach RDTL umożliwiłby leczenie chorych w powyższym wskazaniu.”</p>

## 12. Piśmiennictwo

Rekomendacje kliniczne	
<b>EDF 2015</b>	Trakatelii M et al.: Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management <i>Developed by the Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum</i> , Eur J Dermatol 2014, DOI : 10.1684/ejd.2014.2271
<b>NCCN 2018</b>	Clinical Practice Guidelines in Oncology; Basal Cell Skin Cancer; Published: 31 August 2018
<b>PTD, PTChO 2015</b>	Owczarek W et al.: Zalecenia dotyczące leczenia raka podstawnomórkowego i raka kolczystokomórkowego przygotowane przez Sekcję Onkologiczną Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego i Sekcję Akademia Czerniaka Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej, Oncol Clin Pract 2015; 11: 246–255.
Badania pierwotne i wtórne	
<b>Bernia 2018</b>	Bernia E et al.: Experience With Vismodegib in the Treatment of Advanced Basal Cell Carcinoma at a Cancer Center, Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition) Volume 109, Issue 9, November 2018, Pages 813-820, <a href="https://doi.org/10.1016/j.adengl.2018.09.010">https://doi.org/10.1016/j.adengl.2018.09.010</a>
<b>Bhutani 2017</b>	Bhutani T et al.: Risk of cutaneous squamous cell carcinoma after treatment of basal cell carcinoma with vismodegib, J Am Acad Dermatol 2017;77:713-8.
<b>Chang 2016</b>	Chang A et al.: Safety and efficacy of vismodeg b in patients aged ≥65 years with advanced basal cell carcinoma, Oncotarget, Vol. 7, No. 46
<b>Chang 2016_2</b>	Chang A et al.: Safety and efficacy of vismodegib in patients with basal cell carcinoma nevus syndrome: pooled analysis of two trials, Orphanet Journal of Rare Diseases (2016) 11:120 DOI 10.1186/s13023-016-0506-z
<b>Edwards 2017</b>	Edwards B et al.: Hepatotoxicity with Vismodegib: An MD Anderson Cancer Center and Research on Adverse Drug Events and Reports Project, Drugs R D DOI 10.1007/s40268-016-0168-2
<b>Jacobsen 2016</b>	Jacobsen A et al.: Hedgehog Pathway Inhibitor Therapy for Locally Advanced and Metastatic Basal Cell Carcinoma A Systematic Review and Pooled Analysis of Interventional Studies, JAMA Dermatol. doi:10.1001/jamadermatol.2016.0780, Published online April 20, 2016.
<b>Mohan 2016</b>	Mohan S et al.: Increased Risk of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma After Vismodegib Therapy for Basal Cell Carcinoma; JAMA Dermatol. 2016;152(5):527-532. doi:10.1001/jamadermatol.2015.4330
<b>Sekulic 2015</b>	Sekulic A et al.: Pivotal ERIVANCE basal cell carcinoma (BCC) study: 12-month update of efficacy and safety of vismodegib in advanced BCC, J Am Acad Dermatol June 2015, <a href="http://Dx.Doi.Org/10.1016/J.Jaad.2015.03.021">Http://Dx.Doi.Org/10.1016/J.Jaad.2015.03.021</a>
<b>Sekulic 2017</b>	Sekulic A et al.: Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study, BMC Cancer (2017) 17:332 DOI 10.1186/s12885-017-3286-5
<b>Soura 2017</b>	Soura E et al.: Vismodegib persistence and discontinuation patterns in Greek patients from a real world setting; Dermatologic Therapy 2017; <a href="https://doi.org/10.1111/dth.12553">https://doi.org/10.1111/dth.12553</a>
<b>Xie 2018</b>	Xie P et al.: Efficacy, safety, and comparison of sonic hedgehog inhibitors in basal cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis, J Am Acad Dermatol <a href="https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.07.004">https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.07.004</a> .)
Inne	
<b>AKL</b>	Wismodegib (Erivedge) w leczeniu zaawansowanego raka podstawnomórkowego- analiza efektywności klinicznej, Instytut Arkana, Kraków 2015
<b>AWA Erivedge 2015</b>	Analiza Weryfikacyjna Agencji dla leku Erivedge (wismodegib) we wskazaniu: miejscowo zaawansowany rak podstawnomórkowy skóry lub objawowy rak podstawnomórkowy skóry z przerzutami odległymi; nr AOTMiT-OT-4351/37/2015, październik 2015
<b>ChPL Erivedge</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Erivedge (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 12.02.2019 r.
<b>ChPL Odomzo</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Odomzo (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: b.d.)
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2018-10-26 (poz.105). Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2018-11-01
<b>PBAC 2017</b>	PBAC Meeting November 2017; SONIDEGIB, capsule 200 mg, Odomzo®, Sun Pharma Limited
<b>RP 96/2015</b>	Rekomendacja Prezesa Agencji (nr 96/2015 z 15.12.2015 r.) dla leku Erivedge (wismodegib) we wskazaniu: miejscowo zaawansowany rak podstawnomórkowy skóry lub objawowy rak podstawnomórkowy skóry z przerzutami odległymi
<b>SRP 153/2018</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości (nr 153/2015 z 14.12.2015 r.) dla leku Erivedge (wismodegib) we wskazaniu: miejscowo zaawansowany rak podstawnomórkowy skóry lub objawowy rak podstawnomórkowy skóry z przerzutami odległymi

<b>Strony internetowe</b>
<a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali</a> (dostęp: 18.02.2019 r.)
<a href="https://thesocialmedwork.com/odomzo-sonidegib">https://thesocialmedwork.com/odomzo-sonidegib</a> (dostęp: 18.02.2019 r.)
<a href="https://www.ema.europa.eu/documents/overview/erivedge-epar-summary-public_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/overview/erivedge-epar-summary-public_pl.pdf</a> (dostęp: 05.02.2019 r.)
<a href="https://www.nbp.pl/home.aspx?f=kursy/kursya.html">https://www.nbp.pl/home.aspx?f=kursy/kursya.html</a> (dostęp: 18.02.2019 r.)
<a href="https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf">https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf</a> (dostęp z dnia 05.02.2019 r.)

## 13. Załączniki

### 13.1. Strategie wyszukiwania publikacji dla wismodegibu

Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 31.01.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#6	Search (((("Neoplasms, Basal Cell"[Mesh] OR "Carcinoma, Basal Cell"[Mesh] OR "Basal cell carcinoma, multiple" [Supplementary Concept] OR "Basal Cell Carcinoma, Nonsyndromic" [Supplementary Concept])) OR (Basal Cell OR Rodent Ulce* OR Ulce*, Rodent OR Cell Neoplas*, Basal OR Cell Cance*, Basal OR Hamartoma Syndrome, Multiple OR skin cance* OR skin carcinom* OR skin tumo* OR skin neoplas* OR basalioma OR basaloid OR BCC OR Non-melanoma OR baso-cellular OR basocellular OR basaloma OR basosquamous))) AND (Vismodegib OR Erivedge) Filters: Humans; Polish; English	304
#5	Search (((("Neoplasms, Basal Cell"[Mesh] OR "Carcinoma, Basal Cell"[Mesh] OR "Basal cell carcinoma, multiple" [Supplementary Concept] OR "Basal Cell Carcinoma, Nonsyndromic" [Supplementary Concept])) OR (Basal Cell OR Rodent Ulce* OR Ulce*, Rodent OR Cell Neoplas*, Basal OR Cell Cance*, Basal OR Hamartoma Syndrome, Multiple OR skin cance* OR skin carcinom* OR skin tumo* OR skin neoplas* OR basalioma OR basaloid OR BCC OR Non-melanoma OR baso-cellular OR basocellular OR basaloma OR basosquamous))) AND (Vismodeg b OR Erivedge)	434
#4	Search Vismodegib OR Erivedge	632
#3	Search (("Neoplasms, Basal Cell"[Mesh] OR "Carcinoma, Basal Cell"[Mesh] OR "Basal cell carcinoma, multiple" [Supplementary Concept] OR "Basal Cell Carcinoma, Nonsyndromic" [Supplementary Concept])) OR (Basal Cell OR Rodent Ulce* OR Ulce*, Rodent OR Cell Neoplas*, Basal OR Cell Cance*, Basal OR Hamartoma Syndrome, Multiple OR skin cance* OR skin carcinom* OR skin tumo* OR skin neoplas* OR basalioma OR basaloid OR BCC OR Non-melanoma OR baso-cellular OR basocellular OR basaloma OR basosquamous)	199029
#2	Search Basal Cell OR Rodent Ulce* OR Ulce*, Rodent OR Cell Neoplas*, Basal OR Cell Cance*, Basal OR Hamartoma Syndrome, Multiple OR skin cance* OR skin carcinom* OR skin tumo* OR skin neoplas* OR basalioma OR basaloid OR BCC OR Non-melanoma OR baso-cellular OR basocellular OR basaloma OR basosquamous	198827
#1	Search "Neoplasms, Basal Cell"[Mesh] OR "Carcinoma, Basal Cell"[Mesh] OR "Basal cell carcinoma, multiple" [Supplementary Concept] OR "Basal Cell Carcinoma, Nonsyndromic" [Supplementary Concept]	18501

Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 31.01.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	vismodegib/	1701
2	vismodegib.ab,kw,ti.	870
3	Erivedge.ab,kw,ti.	44
4	1 or 2 or 3	1767
5	basal cell carcinoma/	22186
6	(basal cell or basal squamous carcinoma or basalioma or basaloid or basaloma or basocellular or basosquamous carcinoma).ab,kw,ti.	24823
7	5 or 6	32374
8	4 and 7	977
9	limit 8 to ((article-in-press status or embase status or in-process status) and (english or polish))	716
10	limit 9 to human	676
11	remove duplicates from 10	653

**Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 31.01.2019 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Basal Cell] explode all trees	309
#2	MeSH descriptor: [Neoplasms, Basal Cel ] explode all trees	312
#3	(Basal Cell OR Rodent Ulce* OR Ulce*, Rodent OR Cell Neoplas*, Basal OR Cell Cance*, Basal OR Hamartoma Syndrome, Multiple OR skin cance* OR skin carcinom* OR skin tumo* OR skin neoplas* OR basalioma OR basaloid OR BCC OR Non-melanoma OR baso-cellular OR basocellular OR basaloma OR basosquamous) (Word variations have been searched)	10924
#4	#1 OR #2 OR #3	10599
#5	(Vismodegib OR Erivedge) (Word variations have been searched)	75
#6	#4 AND #5	45

## 13.2. Strategie wyszukiwania publikacji dla sonidegibu

**Tabela 33. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 05.02.2019 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#4	Search ((Vismodegib OR Erivedge)) AND (sonidegib OR Odomzo) Filters: Review; Systematic Reviews; Polish; English	34
#4	Search ((Vismodegib OR Erivedge)) AND (sonidegib OR Odomzo)	63
#2	Search sonidegib OR Odomzo	148
#1	Search Vismodeg b OR Erivedge	633

**Tabela 34. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 05.02.2019 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp vismodegib/	1705
#2	(vismodegib or Erivedge).ab,kw,ti.	875
#3	1 or 2	1771
#4	exp sonideg b/	589
#5	(sonidegib or Odomzo).ab,kw,ti.	174
#6	4 or 5	604
#7	3 and 6	306
#8	limit 7 to ((meta analysis or "systematic review") and (english or polish))	11

**Tabela 35. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 05.02.2019 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Vismodeg b OR Erivedge) (Word variations have been searched)	75
#2	(sonidegib OR Odomzo) (Word variations have been searched)	41
#3	#1 AND #2	5