Opinia Rady Przejrzystości nr 143/2026 z dnia 2 listopada 2026 roku w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym B.125. „Leczenie pacjentów chorych na kolczystokomórkowego raka skóry (ICD-10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wprowadzenie zmian w ramach programu lekowego B.125. „Leczenie pacjentów chorych na kolczystokomórkowego raka skóry (ICD-10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92).

Uzasadnienie

Proponowana zmiana polega na wprowadzeniu możliwości czasowego zawieszenia terapii cemiplimabem u pacjentów długotrwale leczonych, u których uzyskano trwałą odpowiedź na leczenie, z jednoczesnym zachowaniem możliwości ponownego włączenia terapii w przypadku progresji choroby.

Rak kolczystokomórkowy, rak płaskonabłonkowy skóry (ang. squamous cell carcinoma, łac. carcinoma planoepitheliale, carcinoma spinocellulare) to rosnący powoli, tworzący przerzuty odległe, złośliwy nowotwór skóry pochodzenia nabłonkowego, cechujący się różnicowaniem komórek w kierunku ulegających rogowaceniu keratynocytów, występujący głównie u rasy białej. Wysoko zróżnicowaną postać tego nowotworu dawniej nazywano rakiem kolczystokomórkowym.

Rak płaskonabłonkowy skóry jest drugim co do częstości (po raku podstawnokomórkowym) nowotworem złośliwym występującym u ludzi. Do najważniejszych czynników etiologicznych raka płaskonabłonkowego skóry należą: uwarunkowania genetyczne, promieniowanie ultrafioletowe (głównie UVB), ekspozycja na promieniowanie słoneczne (zwłaszcza w dzieciństwie), podeszły wiek, płeć męska, jasna karnacja, immunosupresja (wrodzona i nabyta), obecność rozległych blizn (zwłaszcza po oparzeniach) lub niegojących się ran (np. w przebiegu zespołu pozakrzepowego).

<u>Dowody naukowe</u>

W retrospektywnym badaniu dotyczącym zastosowania cemiplimabu w leczeniu nieoperacyjnego raka kolczystokomórkowego skóry (Banerjee 2026) wszyscy włączeni pacjenci otrzymywali cemiplimab w dawce 350 mg we wlewie dożylnym co 3 tygodnie. Leczenie kontynuowano do uzyskania całkowitej odpowiedzi, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub progresji choroby, maksymalnie przez 2 lata lub 35 cykli.

W badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej cemiplimabem leczono 31 pacjentów z nieoperacyjnym cSCC; mediana obserwacji wyniosła 13 miesięcy. Pełne 2-letnie leczenie ukończyło 4 (12,9%) pacjentów, a 9 (29,0%) nadal otrzymywało terapię w momencie zakończenia badania. Leczenie przerwano głównie z powodu zdarzeń niepożądanych (10; 32,3%) oraz zgonu (5; 16,1%).

Skuteczność: CR uzyskano u 20 (64,5%), a PR u 6 (19,4%) pacjentów; ORR wyniósł 83,9% (95% CI: 66,3–94,6%). Progresję odnotowano u 2 (6,5%) pacjentów. Mediany PFS i OS nie zostały osiągnięte. 2-letni PFS wyniósł 57,5% (95% CI: 33,9–75,5%), a OS 70,6% (95% CI: 46,5–85,4%).

Bezpieczeństwo: AE wystąpiły u 24/31 (77,4%) pacjentów, a u 10 (32,3%) doprowadziły do przerwania terapii. Obejmowały m.in. zapalenie mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca, zapalenie płuc i nerek, zaburzenia czynności wątroby oraz zapalenie stawów. Odnotowano również niewydolność nadnerczy i zmęczenie (po 9,7%), biegunkę (6,5%) oraz cukrzycę typu 1 (3,2%).

W retrospektywnym badaniu kohortowym (Bennett 2026) przedstawiono długoterminowe wyniki obserwacji pacjentów z zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry leczonych cemiplimabem w badaniu EMPOWER-CSCC-1. Spośród 39 pacjentów, którzy początkowo odpowiedzieli na leczenie cemiplimabem, u 10 wystąpiła progresja choroby. Najlepszą wcześniejszą odpowiedzią była CR u 2/10 oraz PR u 8/10 pacjentów. Osiem z tych przypadków progresji wystąpiło w ciągu 3 lat od rozpoczęcia leczenia. U pięciu pacjentów progresja wystąpiła podczas trwającego leczenia cemiplimabem, przy medianie czasu do progresji wynoszącej 12 miesięcy, natomiast u pozostałych pięciu progresja wystąpiła po zakończeniu leczenia o z góry określonym czasie trwania. Spośród tych ostatnich u dwóch pacjentów progresja wystąpiła w ciągu 4 miesięcy od zakończenia leczenia cemiplimabem, a u trzech kolejnych odpowiednio po 16, 17 i 35 miesiącach.

Czterech pacjentów otrzymało ponowny cykl leczenia cemiplimabem z powodu progresji choroby po zakończeniu pierwotnego leczenia w ramach badania EMPOWER-CSCC-1. U 3 z tych 4 pacjentów ponowne leczenie rozpoczęto z powodu progresji w tej samej lokalizacji choroby, która była monitorowana w badaniu EMPOWER-CSCC-1, pomimo ukończenia zaplanowanego cyklu terapii cemiplimabem: 96 tygodni u dwóch pacjentów i 54 tygodnie u jednego pacjenta.

Czas od zakończenia pierwszego cyklu cemiplimabu do progresji u tych trzech pacjentów wynosił odpowiednio 16, 17 i 35 miesięcy.

Wśród ponownie leczonych pacjentów: u jednego uzyskano CR po drugim cyklu cemiplimabu, jednak następnie wystąpiła progresja; u dwóch uzyskano stabilizację choroby i do daty odcięcia danych pozostawali oni bez progresji, odpowiednio przez 7 i 46 miesięcy od rozpoczęcia ponownego leczenia; u dodatkowego pacjenta z przerzutowym CSCC, u którego najlepszą odpowiedzią podczas pierwszego cyklu terapii była PR, po 5 miesiącach od zakończenia leczenia cemiplimabem wystąpiła progresja w postaci nowej lokalizacji choroby. Po ponownym zastosowaniu cemiplimabu pacjent uzyskał CR i do daty odcięcia danych pozostawał bez progresji przez 46 miesięcy od rozpoczęcia ponownego leczenia.

W badaniu Boutros 2024 retrospektywnie przeanalizowano dane pacjentów z potwierdzonym histopatologicznie miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem kolczystokomórkowym skóry (cSCC), leczonych cemiplimabem pod kątem wczesnego zakończenia leczenia cemiplimabem. W momencie odcięcia danych 9 pacjentów nadal otrzymywało leczenie, 17 pacjentów żyło i nie otrzymywało już leczenia, a 22 pacjentów zmarło. Mediana czasu leczenia cemiplimabem wyniosła 6,2 miesiąca (zakres: 0–31,6). Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 68%, a odsetek kontroli choroby (DCR) 78%. Mediana czasu do uzyskania częściowej odpowiedzi (PR) wyniosła 2,8 miesiąca (0,6–19,1). Mediana czasu do uzyskania całkowitej odpowiedzi (CR) wyniosła miesiące: 6,7 miesiące (2,2–19,1). Mediana czasu trwania leczenia po uzyskaniu CR wyniosła 3,4 miesiące (–2,9–9,9). Ujemna wartość oznacza, że CR uzyskano już po zakończeniu leczenia (2 przypadki). Trzech pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego. U wszystkich uzyskano odpowiedź na leczenie, jednak u jednego pacjenta zdarzenie niepożądane zakończyło się zgonem. Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 9,2 miesiąca (1,1–41) u żadnego z pacjentów, którzy wcześniej zakończyli leczenie, nie wystąpił nawrót choroby.

W badaniu Brett 2026 opisano końcową analizę wyników długoterminowych w grupach 1, 2 i 3 oraz analizę pierwotną grupy 6, leczonej stałą dawką cemiplimabu, otwartego badanie fazy 2 dotyczącego stosowania cemiplimabu pacjentów z zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry (EMPOWER-CSCC-1). Łącznie do grup 1–3 i 6 włączono 360 pacjentów z zaawansowanym cSCC, z których 358 otrzymało ≥1 dawkę cemiplimabu. W grupie 6 mediana wieku wynosiła 76 lat, 77,8% stanowili mężczyźni, a u 67,7% guz pierwotny był zlokalizowany w obrębie głowy i szyi. Mediana obserwacji wyniosła 42,5 miesiąca w grupach 1–3 oraz 8,7 miesiąca w grupie 6.

Skuteczność: ORR w grupie 6 wyniósł 44,8% (95% CI: 37,1–52,8) i był zbliżony do wyniku dla połączonych grup 1–3 (47,2%; 95% CI: 39,9–54,4). Mediana PFS

wyniosła odpowiednio 14,7 miesiąca i 22,1 miesiąca. Mediana OS nie została osiągnięta ani w grupie 6, ani w połączonych grupach 1–3. Szacowane 12-miesięczne prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi (DOR) wynosiło 80,2% w grupie 6 oraz 87,2% w grupach 1–3 (74,1% po 24 miesiącach).

Grupa 6: TEAE wystąpiły u 98,8% pacjentów, najczęściej były to zmęczenie, biegunka i świąd. TEAE stopnia ≥3 odnotowano u 45,5%, głównie nadciśnienie tętnicze i zapalenie płuc (po 3,6%). Z powodu TEAE leczenie przerwało 13,9% pacjentów, a zdarzenia zakończone zgonem wystąpiły u 8,5%; żadnego zgonu nie uznano za związanego z cemiplimabem. irTEAE stopnia ≥3 wystąpiły u 9,7% pacjentów.

Grupy 1–3: TEAE wystąpiły u 99,5% pacjentów, najczęściej zmęczenie, biegunka i nudności. TEAE stopnia ≥3 odnotowano u 49,2%, najczęściej nadciśnienie tętnicze (4,7%). Z powodu TEAE leczenie przerwało 10,4% pacjentów. Najczęstsze irTEAE stopnia ≥3 obejmowały pneumonitis (3,1%) i autoimmunologiczne zapalenie wątroby (1,6%).

Badanie Fung 2026 oceniało skuteczność i toksyczność terapii cemiplimabem u pacjentów z zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry w warunkach środowiskowej praktyki onkologicznej (Community Oncology Practice). Zidentyfikowano 36 pacjentów leczonych cemiplimabem z powodu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka kolczystokomórkowego skóry (CSCC) w ośrodku autorów. Populacja badana, obejmująca 26 mężczyzn i 10 kobiet, miała medianę wieku wynoszącą 76,9 ± 10,6 roku. W grupie znajdowało się 35 pacjentów rasy kaukaskiej i 1 pacjent pochodzenia latynoskiego. Mediana okresu obserwacji w całej grupie pacjentów leczonych cemiplimabem wyniosła 32,9 ± 18,4 miesiąca, przy zakresie od 3,7 do 61,1 miesiąca. Mediana liczby podanych dawek cemiplimabu wyniosła 8 (SD ±6,3; zakres: 2–39), natomiast mediana czasu leczenia cemiplimabem wyniosła 5,2 miesiąca (±5,6 miesiąca). U 22/36 pacjentów (61, 1%) uzyskano całkowitą remisję, u 10 (27,8%) częściową odpowiedź, u 3 (8,3%) stabilizację choroby, natomiast u 1 pacjenta (2,8%) wystąpiła progresja choroby. W całej grupie nie określono mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS).

Łącznie 21 pacjentów (58,3%) pozostawało bez nawrotu choroby przez cały okres obserwacji. Większość pacjentów, u których uzyskano remisję (19/21; 90,5%), mogła planowo zakończyć leczenie zgodnie z wcześniej opublikowaną strategią. Kolejnych 12 pacjentów (33,3%) żyło z utrzymującym się CSCC.

Zgony spowodowane progresją CSCC występowały rzadko. W okresie badania 1 pacjent (2,8%) zmarł z powodu CSCC. Należy zaznaczyć, że w tej populacji osób w podeszłym wieku 2 dodatkowych pacjentów (5,6%) zmarło z przyczyn niezwiązanych z chorobą nowotworową. Jeden pacjent nadal otrzymywał cemiplimab, a jednego pacjenta utracono z obserwacji.

Do badania z rzeczywistej praktyki klinicznej Khelef 2024 dotyczącego czasu trwania leczenia cemiplimabem u pacjentów z zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie włączono łącznie 46 pacjentów. Kryteria kwalifikacji obejmowały rozpoznanie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego cSCC, leczenie cemiplimabem niezależnie od linii terapii oraz zakończenie leczenia cemiplimabem z powodu uzyskania całkowitej odpowiedzi (CR). Ze względu na rzeczywisty charakter badania (real-world study) nie stosowano ujednoliconych kryteriów zakończenia terapii ani standaryzowanych kryteriów CR. Mediana czasu leczenia wyniosła 11,2 miesiąca [6,4–12,8], natomiast mediana czasu do uzyskania CR wyniosła 6,1 miesiąca [3,1–8,8]. Po uzyskaniu CR leczenie kontynuowano przez medianę 3,1 miesiąca [1,7–6]. Po medianie okresu obserwacji wynoszącej 17 miesięcy CR utrzymywała się u wszystkich pacjentów.

W badaniu Verkerk 2024 cemiplimab stosowano w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka kolczystokomórkowego skóry wykorzystano prospektywne dane z praktyki klinicznej z programu DRUG Access Protocol. Mediana czasu leczenia wyniosła 26,0 tygodni (95% CI: 21,3–32,1). Zarówno wśród pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią obiektywną, jak i wszystkich pacjentów z odpowiedzią obiektywną, mediana czasu trwania odpowiedzi (DoR) nie została osiągnięta do daty odcięcia danych. Po 24 miesiącach od pierwszego stwierdzenia odpowiedzi nadal utrzymywała się ona u 65,2% (95% CI: 41,0–100) pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią oraz u 58,0% (95% CI: 36,1–93,2) wszystkich pacjentów z odpowiedzią. Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 15,2 miesiąca, mediana PFS wyniosła 12,2 miesiąca (95% CI: 7,0–NR), a mediana OS 24,2 miesiąca (95% CI: 18,8–NR). Prawdopodobieństwo PFS i OS po 24 miesiącach wynosiło odpowiednio 39,9% (95% CI: 40,4–52,4) i 52,8% (95% CI: 43,4–64,2). Mediana czasu do zakończenia korzyści klinicznej wyniosła 17,2 miesiąca (95% CI: 11,2–NR).

W wytycznych klinicznych Europaen consensus 2026, NCCN 2026, NIO 2024, PTD 2024, PTOK 2022, SIOG 2023 nie odniesiono się do schematu leczenia proponowanego wraz ze zmianami. W wytycznych SITC 2022 wskazano, iż brak jest danych dotyczących optymalnego czasu trwania leczenia inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego) u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową. Niemniej jednak zazwyczaj zaleca się kontynuowanie terapii przez co najmniej 1–2 lata, z możliwością jej zakończenia po pewnym czasie w przypadku uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie.

Wytyczne nie odnoszę bezpośrednio do kontroli podczas obserwacji chorych, u których leczenie cemiplimabem zostało czasowo zawieszone. Ogółem wskazuje się, iż częstotliwość monitorowania powinna być uzależniona od ryzyka potencjalnego nawrotu. Wśród wymienianych badań wskazuje się na: badanie

dermatologiczne i dermoskopowe, badanie przedmiotowe, USG, czy CT, MRI, PET/CT. Dodatkowo zaznacza się konieczność samokontroli pacjenta.

<u>Problem ekonomiczny</u>

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami w przypadku chorych spełniających kryteria przerwania leczenia, w horyzoncie analizy wygenerowane zostaną oszczędności budżetowe w wysokości ok. [redacted] w roku I, ok. [redacted] w roku II oraz ok. [redacted] w roku III. Głównym czynnikiem obniżającym koszt programu lekowego będzie niższy koszt terapii cemiplimabem, stwierdzono również istotny wpływ ograniczenia kosztów podania.
Koszt monitorowania obrazowego związany jest z oszczędnościami wynoszącymi od. 27 tys. w roku I do ok. 108 tys. w roku III analizy. Koszt ryczałtu diagnostycznego, ze względu na brak odmiennej wyceny, nie ulegnie zmianie.
Przeprowadzona analiza wpływu na budżet związana jest z ograniczeniami, tj. z przyjęciem arbitralnych założeń, przeprowadzoną prognozą liczby chorych włączanych do programu lekowego, stabilnością cen w horyzoncie 3-letnim, a także niepewnością dot. przyszłego rynku terapii w programie lekowym B.125. W obliczeniach nie uwzględniono także prawdopodobnego powrotu części chorych na terapię, co może ograniczyć oszczędności przedstawione w opracowaniu.
Należy także podkreślić, [redacted]

<u>Główne argumenty decyzji:</u>

- *Dowody naukowe wskazują na zasadność proponowanego postępowania.*
- *Możliwe obniżenie kosztów dla płatnika publicznego.*

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 1461), z uwzględnieniem opracowania nr: DRTM.4121.2.2026 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w ramach programu lekowego B.125. »Leczenie pacjentów chorych na kolczystokomórkowego raka skóry (ICD-10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92)«”, data ukończenia: 29 października 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Regeneron Ireland Designated Activity Company).*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem Regeneron Ireland Designated Activity Company 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907 z późn. zm.).*

***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: Regeneron Ireland Designated Activity Company.*