

ANALIZA KLINICZNA

Wersja 1.00



CEMIPLIMAB (LIBTAYO®) W LECZENIU ZAAWANSOWANEGO RAKA KOLCZYSTOKOMÓRKOWEGO SKÓRY



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Spis treści

STRESZCZENIE	9
1. WSTĘP.....	11
1.1. Cel analizy klinicznej.....	11
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	11
2. PROBLEM ZDROWOTNY	13
3. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	14
3.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej	14
3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	14
3.2.1. Kryteria włączenia.....	14
3.2.2. Kryteria wykluczenia	16
3.3. Wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych.....	16
3.3.1. Przeszukane źródła informacji medycznej	17
3.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji.....	17
3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań	18
3.5. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	18
3.6. Analiza statystyczna wyników	18
4. WYSZUKIWANIE BADAŃ KLINICZNYCH	20
4.1. Wyniki wyszukiwania.....	20
4.2. Charakterystyka badań	24
4.2.1. Badania dla cemiplimabu	24
4.2.2. Badania dla BAT	26
4.3. Ocena homogeniczności.....	28
5. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA CEMIPLIMABU	31
5.1. Odpowiedź na leczenie (ORR)	31
5.2. Wizualna odpowiedź na leczenie.....	34
5.3. Przeżycie wolne od progresji (PFS).....	37
5.4. Przeżycie całkowite (OS)	38
5.5. Jakość życia.....	40
5.6. Bezpieczeństwo	42

6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA BAT.....	45
6.1. Odpowiedź na leczenie.....	45
6.2. Wizualna odpowiedź na leczenie.....	45
6.3. Przeżycie wolne od progresji (PFS).....	46
6.4. Przeżycie całkowite (OS).....	46
6.5. Jakość życia.....	47
6.6. Bezpieczeństwo.....	48
7. WYNIKI PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO POMIĘDZY CEMIPLIMABEM A BAT – ZESTAWIENIE JAKOŚCIOWE.....	49
8. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA.....	52
8.1. Alerty bezpieczeństwa.....	52
8.2. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych.....	53
8.3. Karta Ostrzegawcza Pacjenta.....	56
9. OCENA KORZYŚCI KLINICZNEJ.....	58
.....	60
11. WNIOSKI KOŃCOWE.....	61
12. OGRANICZENIA.....	63
13. Dyskusja.....	65
14. Bibliografia.....	69
15. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW.....	72
ANEKS A. AKTUALIZACJA ANALIZY KLINICZNEJ.....	75
A.1. Badanie Ogata 2020.....	75
A.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych [aktualizacja].....	76
A.1.1. Przeszukanie dla cemiplimabu.....	76
A.1.2. Przeszukanie dla BAT.....	78
A.3. Wyniki wyszukiwania [aktualizacja].....	80
A.4. Charakterystyka, ocena wiarygodności i wyniki badania Ogata 2020.....	83
ANEKS B. STRATEGIE WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH.....	86
B.1. Przeszukanie dla cemiplimabu.....	86
B.2. Przeszukanie dla BAT.....	88
ANEKS C. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ.....	91
C.1. Charakterystyka badań dla cemiplimabu.....	91

C.2.	Charakterystyka badań dla BAT	94
C.3.	Ocena wiarygodności badań wg skali NICE	98
C.4.	Ocena wiarygodności opracowań wtórnych	98
ANEKS D.	DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH.....	100
ANEKS E.	DODATKOWE DANE.....	103
■	103
■	104
■	105
■	105
■	109
ANEKS F.	BADANIA WYKLUCZONE Z ANALIZY KLINICZNEJ	111
ANEKS G.	FORMULARZE WYKORZYSTANE W ANALIZIE KLINICZNEJ	117
G.1.	Formularz do oceny wiarygodności badań wg NICE	117
G.2.	Formularz do oceny wiarygodności opracowań wtórnych	117
G.3.	Formularze do ekstrakcji danych z badania.....	120
G.4.	Formularz do oceny korzyści klinicznej ESMO-MCBS	122

Indeks skrótów

acSCC	Zaawansowany rak kolczystokomórkowym (<i>Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse Event</i>)
BAT	Najlepsza dostępna terapia (<i>Best available therapy</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (<i>Complete response</i>)
cSCC	Rak kolczystokomórkowy skóry (<i>Cutaneous squamous cell carcinoma</i>)
DCR	Kontrola choroby (<i>Disease Control Rate</i>)
dDCR	Trwała kontrola choroby (<i>Durable Disease Control Rate</i>)
DOR	Czas trwania odpowiedzi (<i>Duratio of Response</i>)
ECOG	Skala do oceny sprawności ogólnej (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>)
ESMO-MCBS	Skala do oceny korzyści klinicznej (<i>European Society of Medical Oncology – Magnitude of Clinical Benefit Scale</i>)
FDA	Amerykańska agencja ds. leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FU	Okres obserwacji (<i>Follow-up</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)

IA	Ocena badacza (<i>Investigator Assessment</i>)
ICR	Ocena niezależnej komisji (<i>Independent Central Review</i>)
irAE	Zdarzenie niepożądane związane z odpowiedzią immunologiczną (<i>Immune-related Adverse Event</i>)
IV	Podanie dożylne (<i>Intravenous</i>)
lacSCC	Miejscowo zaawansowany rak kolczystokomórkowy skóry (<i>Locally Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma</i>)
MAIC	Porównanie pośrednie z dostosowaniem populacji (<i>Matching-adjusted Indirect Comparison</i>)
mcSCC	Przerzutowy rak kolczystokomórkowy skóry (<i>Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma</i>)
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NE	Nieemożliwe do oszacowania (<i>Not evaluable</i>)
NR	Nie osiągnięto (<i>Not reached</i>)
nRCT	Badanie nierandomizowane (<i>Non-randomized controlled trial</i>)
ORR	Ogólna odpowiedź na leczenie (<i>Overall / objective response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PD	Progresja choroby (<i>Progression of disease</i>)
PD-1	Receptor programowanej śmierci 1 (<i>Programmed death receptor 1</i>)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci 1 (<i>Programmed death-ligand 1</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (<i>Progression Free Survival</i>)
PICO	Akromim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)

Q2W	Raz na 2 tygodnie (<i>Quality to be delivered every 2 weeks</i>)
Q3W	Raz na 3 tygodnie (<i>Quality to be delivered every 3 weeks</i>)
PR	Odpowiedź częściowa (<i>Partial response</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RWD	Dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>Real World Data</i>)
SCC	Rak płaskonabłonkowy (<i>Squamous-cell carcinoma</i>)
SD	Stabilizacja choroby (<i>Stable disease</i>)
TEAE	Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (<i>Treatment Emergent Adverse Event</i>)
TTR	Czas do odpowiedzi (<i>Time To Response</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu (Libtayo®) w monoterepii względem aktualnej praktyki klinicznej, tj. BAT (*best available therapy*) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

■ Metodyka

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA.

W ramach niniejszej analizy klinicznej przeprowadzono 2 odrębne przeszukania. W pierwszym przeszukaniu poszukiwano badań dla cemiplimabu, w drugim natomiast poszukiwano badań klinicznych opisujących skuteczności i bezpieczeństwo BAT w docelowej grupie chorych. Przeszukanie przeprowadzono w sposób systematyczny w elektronicznych bazach informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library) oraz w innych źródłach.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeprowadzonego przeszukania zidentyfikowano 2 badania nierandomizowane (EMPOWER-CSCC-1 – główne badanie kliniczne oraz R2810-ONC-1423) opisane w 22 publikacjach, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu oraz 3 badania nierandomizowane (DecOG, Sun 2019, Jarkowski 2016), opisane w 3 publikacjach dla BAT. Dodatkowo, w analizie klinicznej uwzględniono 1 opracowanie wtórne. Nie odnaleziono badań opisujących skuteczność i bezpieczeństwo cemiplimabu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Główne badanie kliniczne dla cemiplimabu EMPOWER-CSCC-1 to wieloośrodkowa, prospektywna nierandomizowana próba kliniczna, w której do chwili obecnej włączono 193 pacjentów, których mediana wieku wynosiła [REDACTED]. Dane dla BAT pochodziły z trzech nierandomizowanych, retrospektywnych badań o niskiej wiarygodności, opisujących wyniki uzyskane w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

■ Wyniki analizy skuteczności

Cemiplimab w populacji docelowej

Stosowanie cemiplimabu w populacji docelowej pozwala uzyskać ogólną odpowiedź na leczenie (ORR) u 44% pacjentów, w tym odpowiedź częściową u 33% i odpowiedź całkowitą u 11% leczonych. Istotnym aspektem skuteczności klinicznej cemiplimabu jest stosunkowo krótki czas do uzyskania odpowiedzi, z medianą nie przekraczającą 2 mies., a także długi czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, dla którego mediana nie została osiągnięta w 9,4 mies. okresie obserwacji. Mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 18,4 mies. a mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. Odsetek 12- i 24-mies. przeżyć wynosił 86% i [REDACTED]

a przeżyć wolnych od progresji 53% i [] odpowiednio. Dostępne dane wskazują, że stosowanie cemiplimabu przyczyniało się do poprawy jakości życia w zakresie dolegliwości bólowych.

Porównanie pośrednie bez dostosowania pomiędzy cemiplimabem a BAT – zestawienie jakościowe

Wyniki zestawienia jakościowego pomiędzy cemiplimabem a BAT wskazują, że stosowanie cemiplimabu w populacji docelowej związane było z istotnymi korzyściami klinicznymi, które znajdują odzwierciedlenie w numerycznie wyższym odsetku pacjentów uzyskujących całkowitą odpowiedź na leczenie (11% vs 3%), dłuższej medianie czasu trwania odpowiedzi na leczenie (~21 mies. vs ≤5 mies.), a także dłuższej medianie przeżycia wolnego od progresji (18,4 mies. vs 9,8 mies.) oraz przeżycia całkowitego (NR vs 15,1 mies.). Numerycznie wyższe były również odsetki pacjentów przeżywających 12 i 24 mies. (odpowiednio 53% vs 47% oraz [] vs 20%), w tym także przeżywających bez progresji choroby (odpowiednio 86% vs 59% oraz [] vs 35%).

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa cemiplimabu należy uznać za akceptowalny. Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia cemiplimabem odnotowano u prawie wszystkich pacjentów i obejmowały one najczęściej zmęczenie, biegunki, mdłości oraz świąd. Zdarzenia o stopniu nasilenia ≥3 odnotowano u 45% pacjentów, natomiast zdarzenia ciężkie u 8%. Zdarzenia związane z układem immunologicznym zaraportowano u 26% pacjentów, przy czym głównie była to niedoczynność tarczycy o umiarkowanym lub łagodnym nasileniu. Nie odnaleziono żadnych alertów odnoszących się do bezpieczeństwa cemiplimabu na stronach agencji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa leków.

Wnioski końcowe

Cemiplimab jest jedyną zarejestrowaną opcją terapeutyczną dla pacjentów z zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Ponadto stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby terapeutyczne pacjentów w Polsce. W porównaniu do aktualnie stosowanych opcji terapeutycznych w Polsce korzyści z zastosowania cemiplimabu należy uznać za istotne klinicznie.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu (Libtayo®) w monoterapii względem BAT w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [1, 2]

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe). Populację docelową stanowią pacjenci z zaawansowaną postacią cSCC spełniający kryteria włączenia do programu lekowego, dla których obecnie nie ma dostępnej i refundowanej opcji terapeutycznej w warunkach polskich. Większość chorych otrzymuje wyłącznie leczenie paliatywne, w ramach którego u części z nich stosowane są dodatkowo schematy chemioterapii oparte na pochodnych platyny, które nie posiadają wskazania rejestracyjnego w cSCC, a ich skuteczność w tej grupie chorych bywa kwestionowana, gdyż dotychczas nie została potwierdzona w ramach dobrze zaprojektowanych badań klinicznych.

Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawia (Tabela 1).

Tabela 1.
Schemat przeprowadzania analizy klinicznej

Obszar analizy	Szczegóły
Populacja	Dorośli pacjenci z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego
Interwencja	Cemiplimab (Libtayo®) stosowany zgodnie z ChPL.
Komparator	Najlepsza dostępna terapia (BAT, <i>best available therapy</i>), dostosowywana indywidualnie do potrzeb pacjenta, rozumiana jako: <ul style="list-style-type: none"> leczenie paliatywne (bez stosowania chemioterapii) obejmujące paliatywną operację, paliatywną radioterapię leczenie przeciwbólowe, opatrywanie ran nowotworowych i inne, z/bez chemioterapii systemowej o charakterze paliatywnym z wykorzystaniem związków platyny (schemat cisplatyna ± 5-fluorouracyl)^a Dawkowanie zgodne z ChPL i/lub dostępnymi dowodami naukowymi.

Obszar analizy	Szczegóły
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none">• punkty końcowe dotyczące przeżycia bez progresji choroby (PFS) i całkowitego przeżycia pacjenta (OS),• punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie (ORR),• jakość życia• bezpieczeństwo terapii (w tym zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, szczegółowe zdarzenia niepożądane istotne z punktu widzenia oceny profilu bezpieczeństwa)

a) Stosowana u części pacjentów w Polsce pomimo braku rejestracji cisplatyny i 5-fluorouracylu w terapii cSCC.

2. Problem zdrowotny

Opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem wskaźników epidemiologicznych dostępnych w literaturze dla populacji docelowej przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego, będącej częścią wniosku o finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Libtayo® [3].

3. Metodyka analizy klinicznej

3.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- charakterystyka i ocena homogeniczności badań klinicznych,
- opracowanie wyników badań klinicznych,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji.

3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora, metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych i niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

3.2.1. Kryteria włączenia

Populacja

Dorośli pacjenci z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii - szczególne kryteria określa proponowany program lekowy.

W pierwszej kolejności poszukiwano prac odpowiadających populacji docelowej (zgodnie z wyżej podaną definicją), a w przypadku ich braku do analizy klinicznej kwalifikowano prace przeprowadzone w populacji zbliżonej do populacji docelowej.

Interwencja

Libtayo® (cemiplimab) podawany w dawce 350 mg co 3 tyg. we wlewie dożylnym.

Do przeglądu kwalifikowano również prace, w których cemiplimab podawano w monoterapii w dawce 3 mg/kg Q2W., co stanowi dawkę równoważną do zalecanej w ChPL dawki 350 mg Q3W [4].

Komparator

Najlepsza dostępna terapia (BAT, *best available therapy*), dostosowywana indywidualnie do potrzeb pacjenta, rozumiana jako leczenie paliatywne (w tym paliatywna operacja, paliatywna radioterapia i leczenie wspomagające: przeciwbólowe, opatrywanie ran nowotworowych, inne), z/bez chemioterapii systemowej o charakterze paliatywnym z wykorzystaniem związków platyny (schemat cisplatyna ± 5-fluorouracyl).

Dawkowanie zgodne z ChPL i/lub dostępnymi dowodami naukowymi.

Punkty końcowe

- punkty końcowe dotyczące przeżycia całkowitego (OS),
- punkty końcowe dotyczące progresji choroby i przeżycia bez progresji (PFS),
- punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie (ORR),
- jakość życia,
- bezpieczeństwo terapii (w tym zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, szczegółowe zdarzenia niepożądane istotne z punktu widzenia oceny profilu bezpieczeństwa).

Metodyka

- randomizowane lub nierandomizowane badania kliniczne,
- badania opisujące efektywność rzeczywistą (typu RWD – *real world data*),
- przeglądy systematyczne.

Dodatkowe kryteria włączenia

- badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,
- badania przeprowadzone u ludzi,
- badania przeprowadzone na co najmniej 10 pacjentach,
- badania dostępne w postaci publikacji pełnotekstowej
- przeglądy systematyczne, w których dokonano porównania interwencji względem komparatora.

Badania kwalifikowano pod warunkiem dostępności publikacji pełnotekstowej, a wyniki uzupełniano o inne doniesienia naukowe (o ile były dostępne), np. abstrakty, postery konferencyjne, raporty z przeprowadzonych badań.

3.2.2. Kryteria wykluczenia

Do analizy klinicznej nie włączano badań:

- opublikowanych wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych (abstrakt i/lub poster),
- nie spełniających kryteriów włączenia w zakresie populacji, interwencji, komparatorów, punktów końcowych lub metodyki,
- w których w ramach BAT stosowano wyłącznie technologie nierefudnowane (np. cetuksymab) w Polsce w analizowanym wskazaniu,
- w których zastosowane leczenie operacyjne i/lub radioterapia miały charakter leczniczy, a nie paliatywny, a leczenie systemowe charakter adjuwantowy/neodjuwantowy.

3.3. Wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych

Przeprowadzono 2 oddzielne przeszukania źródeł informacji medycznej. Pierwsza strategia została ukierunkowana na odnalezienie badań i opracowań wtórnych dla ocenianej interwencji, natomiast druga na odnalezienie badań klinicznych dla komparatora. Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac nad przeglądem systematycznym. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

Oba przeszukania elektronicznych baz informacji medycznej przeprowadzono z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających analizowanej populacji, interwencji oraz komparatorowi. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategie wyszukiwania, które wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Strategie wyszukiwania obejmowały wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania (brak ograniczeń dotyczących daty publikacji).

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa.

Przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię zostało przeprowadzone przez jednego analityka (MMo). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została następnie zweryfikowana przez drugiego analityka (AST). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

3.3.1. Przeszukane źródła informacji medycznej

W celu odnalezienia doniesień naukowych, które mogły spełniać kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych,
- stron agencji regulatorowych i producentów leków.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library, w tym:
 - CENTRAL (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials*),
 - CDSR (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*),
 - DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*) i in.

Dodatkowo, w celu odnalezienia badań dla ocenianej interwencji przeszukano również:

- Rejestry badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, Clinicaltrialsregister.eu),
- Strony internetowe towarzystw naukowych:
 - ASCO (*American Society of Clinical Oncology*)
 - ESMO (*The European Society for Medical Oncology*),
- Strony internetowe producentów leków (strona internetowa Sanofi),
- Strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, URPL, WHO).

Ostatniego przeszukania głównych źródeł informacji medycznej dokonano 30 stycznia 2020 r. (Rozdz., Aneks A).

3.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch z trzech analityków (AST, MMo, MF). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań, w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka (PR). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie II wynosił 100%.

3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań nierandomizowanych (w tym obserwacyjnych) przeprowadzono za pomocą skali zaproponowanej przez brytyjską agencję HTA (NICE). Współczynnik wiarygodności we wspomnianej skali przyjmuje wartości od 0 do 8 pkt. Najwyższą ocenę w zakresie wiarygodności przyznaje się: prospektywnym wielośrodkowym badaniom, z konsekwentnym doбором badanej populacji, w których jasno określano cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia, podano definicje punktów końcowych, sposób prezentacji wyników umożliwia jasne wnioskowanie, a ponadto autorzy badania przeprowadzili odpowiednie analizy w warstwach. Formularz do oceny wiarygodności badań z wykorzystaniem skali NICE zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. G.1).

Niezależnie do przeprowadzonej oceny wiarygodności, każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, rodzaj wcześniejszej terapii, stopień zaawansowania choroby, stan sprawności, lokalizacja guza itd.)
- interwencji (schemat terapeutyczny, dawkowanie, okres leczenia i obserwacji, kointerwencje)
- punktów końcowych (dotyczących skuteczności leczenia i jego bezpieczeństwa)
- metodyki badania (rodzaj badania, kierunek badania, typ i podtyp badania).

Ocenę wiarygodności zakwalifikowanych opracowań wtórnych dokonano w oparciu o skalę AMSTAR II, dla której formularz przedstawiono w Aneksie (Rozdz. G.2)

3.5. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcja danych z badań włączonych była prowadzona niezależnie przez dwóch analityków (MMo, AST) według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Rozdz. G.2). W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków, rozbieżności wyjaśniono w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (PR).

3.6. Analiza statystyczna wyników

Wyniki dla punktów końcowych dychotomicznych prezentowano w postaci odsetka pacjentów ze zdarzeniem w odniesieniu do całej populacji badania (n/N [%]), natomiast punkty końcowe ciągłe w postaci średniej wraz z odchyleniem standardowym (SD), o ile nie zaznaczono inaczej. Punkty końcowe zależne od czasu (*time-to-event*), takie jak przeżycie całkowite (OS, *overall survival*) czy przeżycie wolne od progresji (PFS, *progression-free survival*) zaprezentowano w postaci median. W przypadku punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa podawano kryteria, wg których dokonywano klasyfikacji i oceny nasilenia zdarzeń niepożądanych, a zdarzenia niepożądane

opisywano kodami ICD-10, o ile informacje te raportowano w poszczególnych doniesieniach naukowych.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie polegające na jakościowym zestawieniu wyników z poszczególnych badań dla interwencji oraz komparatorów. W ramach niniejszej analizy klinicznej przedstawiono również wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem przeprowadzonego metodą MAIC (*matching-adjusted indirect comparison*) (Rozdz. E.3), przy czym z uwagi na ograniczenia wyżej opisanego porównania ma ono wyłącznie charakter uzupełniający [5–7].

Przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2013.

Ocenę korzyści klinicznej przeprowadzono w oparciu o formularz ESMO-MCBS (*Magnitude of Clinical Benefit Scale*) (Aneks G.4).

4. Wyszukiwanie badań klinicznych

4.1. Wyniki wyszukiwania

Przeszukanie dla cemiplimabu

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 170 pozycji bibliograficznych, z czego po usunięciu duplikatów pozostało 150 pozycji. Na podstawie tytułów i abstraktów do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 31 publikacji. Kryteria włączenia spełniły **2 badania nierandomizowane**, opisane w 22 publikacjach, w tym:

- **EMPOWER-CSCC-1 (badanie fazy II)** – główne badanie kliniczne dla ocenianej interwencji,
- R2810-ONC-1423 (badanie fazy I).

a także **1 przegląd systematyczny z porównaniem pośrednim ITC 2019** (3 publikacje), dostarczony przez Zamawiającego.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań opisujących efektywność rzeczywistą cemiplimabu.

Przeszukanie dla BAT

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 27 035 pozycji bibliograficznych, z czego po usunięciu duplikatów pozostało 21 925 pozycji. Na podstawie tytułów i abstraktów do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 59 publikacji, z czego kryteria włączenia spełniły **3 badania nierandomizowane** (3 publikacje):

- Jarkowski 2016,
- DeCOG (Hillen 2018),
- Sun 2019.

Poniżej zamieszczono diagramy PRISMA obrazujące proces selekcji badań dla cemiplimabu (████████) oraz BAT (████████), a także pełny wykaz badań włączonych do niniejszej analizy klinicznej (Tabela 2). Listę badań niespełniających kryteriów włączenia do niniejszej analizy wraz ze szczegółowymi przyczynami wykluczenia zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. Aneks F).

Tabela 2.
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej

Nazwa badania	Publikacja	Szczegóły	Ref.	
Badania dla cemiplimabu				
R2810-ONC-1423 (badanie fazy I)	EMA 2019	Raport EMA dla Libtayo®	[4]	
	FDA 2016	Raport FDA dla Libtayo®	[8]	
	Migden 2018	Publ kacja główna do badań R2810-ONC-1423 i EMPOWER-CSCC-1 (grupa mcSCC/3 mg/kg Q2W)	[9]	
	Migden 2019b	Abstrakt do badań R2810-ONC-1423 i EMPOWER-CSCC-1 (grupa mcSCC/3 mg/kg Q2W)	[10]	
	Owonikoko 2018	Abstrakt do badania R2810-ONC-1423	[11]	
	Owonikoko 2018a	Abstrakt do badania R2810-ONC-1423	[12]	
	Owonikoko 2018b	Abstrakt do badania R2810-ONC-1423	[13]	
	Owonikoko 2018c	Poster do abstraktu Owonikoko 2018b	[14]	
	Papadopoulos 2017	Abstrakt do badania R2810-ONC-1423	[15]	
	Papadopoulos 2018	Abstrakt do badania R2810-ONC-1423	[16]	
	Papadopoulos 2018a	Abstrakt do badania R2810-ONC-1423	[17]	
	EMPOWER-CSCC-1 (badanie fazy II)	EMA 2019	Raport EMA dla Libtayo®	[4]
		FDA 2016	Raport FDA dla Libtayo®	[8]
Guminski 2019		Abstrakt do badania EMPOWER-CSCC-1	[18]	
Guminski 2019a		Poster do abstraktu Guminski 2019	[19]	
Migden 2018		Publ kacja główna do badań R2810-ONC-1423 i EMPOWER-CSCC-1 (grupa mcSCC/3 mg/kg Q2W)	[9]	
Migden 2019		Abstrakt do badania EMPOWER-CSCC-1	[20]	
Migden 2019a		Poster do abstraktu Migden 2019	[21]	
Migden 2019b		Abstrakt do badań R2810-ONC-1423 i EMPOWER-CSCC-1 (grupa mcSCC/3 mg/kg Q2W)	[10]	
Migden 2020		Publikacja do badania EMPOWER-CSCC-1 (grupa lacSCC/3 mg/kg Q2W)	[22]	
Rischin 2018		Abstrakt do badania EMPOWER-CSCC-1	[23]	
Rischin 2018a		Poster do abstraktu Rischin 2018	[24]	
Rischin 2019		Abstrakt do badania EMPOWER-CSCC-1	[25]	
Rischin 2019a		Abstrakt do badania EMPOWER-CSCC-1	[26]	
Rischin 2019c		Abstrakt do badania EMPOWER-CSCC-1	[27]	
ST1540 CSR		Dane z badania EMPOWER-CSCC-1	[28]	
Badania dla BAT				
Jarkowski 2016	Jarkowski 2016	Publikacja główna	[29]	
Sun 2019	Sun 2019	Publikacja główna	[30]	
DeCOG	Hillen 2018	Publikacja główna	[31]	
Opracowania wtórne				
ITC 2019	Keeping 2019	Protokół przeglądu systematycznego	[5]	
	Keeping 2019a	Przegląd systematyczny	[6]	
	Keeping 2019b	Porównanie pośrednie	[7]	

[Redacted text]

[Redacted content]

[Redacted text]

[Redacted content]

4.2. Charakterystyka badań

4.2.1. Badania dla cemiplimabu

4.2.1.1. EMPOWER-CSCC-1

Badanie EMPOWER-CSCC-1 zaprojektowano jako wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte badanie kliniczne (typ IID wg AOTMiT) fazy II, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w monoterapii u dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii. Badanie EMPOWER-CSCC-1 jest aktualnie badaniem w toku, a przewidywana data jego zakończenia (wg informacji udostępnionej na portalu *clinicaltrials.gov*) przypada na sierpień 2021 r. [32]. Warto zwrócić uwagę, że cemiplimab został dopuszczony do obrotu przez EMA w oparciu o procedurę warunkowej rejestracji na podstawie wyników badania EMPOWER-CSCC-1, o którą mogą ubiegać się cząsteczki przeznaczone do leczenia m.in. chorób zagrażających życiu, których skuteczność przewyższa potencjalne ryzyko wynikające z jeszcze niekompletnych danych.

Do badania EMPOWER-CSCC-1 dotychczas włączono 193 pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii. Mediana wieku wszystkich pacjentów wynosiła [redacted], a mężczyźni stanowili [redacted] grupy badanej. W populacji badania przeważali pacjenci rasy kaukaskiej [redacted], z bardzo dobrym [redacted] lub dobrym stanem sprawności [redacted] [redacted] stwierdzono przerzuty odległe. Przed włączeniem do badania [redacted] pacjentów stosowano chemioterapię systemową, u [redacted] osób radioterapię, a [redacted] leczenie operacyjne. W ramach badania wyodrębniono 3 grupy pacjentów w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu oraz przyjmowanej dawki cemiplimabu – grupę 1 stanowili chorzy w stadium przerzutowym (mcSCC), którzy otrzymywali leczenie cemiplimabem w dawce 3 mg/kg Q2W, grupę 2 stanowili chorzy w stadium lokalnie zaawansowanym (lcSCC), którzy również otrzymywali leczenie cemiplimabem w dawce 3 mg/kg Q2W, natomiast grupę 3 stanowili chorzy w stadium przerzutowym (mcSCC), którzy otrzymywali leczenie cemiplimabem w dawce 350 mg Q3W. Na podstawie przedstawionych przez producenta leku danych oba schematy dawkowania zostały uznane za biorównoważne [4]. Mediana okresu leczenia w badaniu EMPOWER-CSCC-1 wynosiła odpowiednio – [redacted] dla grupy 1 oraz [redacted] dla grup 2 i 3. Z kolei mediana okresu obserwacji wynosiła 16,5 mies., 9,3 mies., 8,1 mies., odpowiednio dla grupy 1, 2 i 3, natomiast łącznie dla wszystkich grup – 9,4 mies.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu EMPOWER-CSCC-1 była ocena ogólnej odpowiedzi na leczenie przez niezależną komisję (ORR, *objective response rate*), na który składa się suma CR i PR. Punkt ten został uznany przez EMA za właściwy miernik skuteczności terapii dla tego stanu chorobowego, zwłaszcza w kontekście drugorzędowo ocenianych punktów końcowych.

W ramach drugorzędowych mierników efektywności oceniano: kontrolę choroby (DCR), trwałą kontrolę choroby (dDCR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS), jakość życia i bezpieczeństwo, ocenie w badaniu podlegały także parametry farmakokinetyczne oraz immunogenność.

Wiarygodność badania EMPOWER-CSCC-1 oceniono na 7 punktów w 8-punktowej skali NICE. Ocenę obniżono ze względu na brak informacji odnośnie do konsekwentnego doboru pacjentów do badania.

Najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki badania (metodyki oraz populacji) przedstawiono poniżej (Tabela 3, Tabela 4), szczegółowe dane zaprezentowano natomiast w Aneksie (Rozdz. C.1).

4.2.1.2. R2810-ONC-1423

Badanie R2810-ONC-1423 zaprojektowano jako wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte badanie kliniczne (typ IID wg AOTMiT) fazy I – typu *first in human*, którego celem była ocena bezpieczeństwa cemiplimabu u chorych z nowotworami litymi, w tym także z zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym (*expansion cohort 7* i *expansion cohort 8*).

Do badania R2810-ONC-1423 dotychczas włączono 26 pacjentów z zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry. Mediana wieku wynosiła 73 lata, a mężczyźni stanowili 80% grupy badanej, nie podano natomiast informacji nt. rasy pacjentów. Pacjenci uczestniczący w badaniu cechowali się bardzo dobrym lub dobrym stanem sprawności (ECOG 0 = 38%; ECOG 1 = 62%), a w momencie włączenia do badania przerzuty do węzłów chłonnych lub przerzuty odległe były obecne u 62% pacjentów. Przed włączeniem do badania u 58% pacjentów stosowano chemioterapię systemową, u 77% radioterapię, nie podano natomiast informacji o odsetku pacjentów po przebytym leczeniu operacyjnym. W ramach badania wyodrębniono 2 grupy pacjentów różniące się stopniem zaawansowania nowotworu – grupę 1 stanowili chorzy w stadium przerzutowym (mcSCC; *expansion cohort 7*), a grupę 2 – chorzy w stadium lokalnie zaawansowanym (IacSCC; *expansion cohort 8*). Pacjentom podano cemiplimab w dawce 3 mg/kg Q2W do 48 tyg. lub do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Mediana okresu leczenia wynosiła 8,3 mies., natomiast mediana okresu obserwacji wynosiła 11,9 mies.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu R2810-ONC-1423 była ocena profilu bezpieczeństwa. Do drugorzędowych mierników skuteczności zaliczono: odpowiedź na leczenie (ORR, *objective response rate*), kontrolę choroby (DCR), trwałą kontrolę choroby (dDCR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS).

Wiarygodność badania R2810-ONC-1423 oceniono na 7 punktów w 8-punktowej skali NICE. Ocenę obniżono ze względu na brak informacji odnośnie do konsekwentnego doboru pacjentów do badania.

Najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki badania (metodyki oraz populacji) przedstawiono poniżej (Tabela 3, Tabela 4), szczegółowe dane zaprezentowano natomiast w Aneksie.

Tabela 3.
Metodyka badań EMPOWER-CSCC-1 oraz R2810-ONC-1423

Badanie	Grupa	Schemat leczenia	Mediana okresu leczenia [mies.]	Mediana okresu obserwacji [mies.]	Metodyka badania	Ocena wg NICE
EMPOWER-CSCC-1	1 (mcSCC)	3 mg/kg Q2W do 96 tyg.*	■	16,5	nRCT, P, OL, F II	7/8
	2 (IacSCC)		■	9,3		
	3 (mcSCC)	350 mg Q3W do 54 tyg.*	■	8,1		
R2810-ONC-1423	1 (mcSCC)	3 mg/kg Q2W do 48 tyg.*	8,3	11,9	nRCT, P, OL, F I	7/8
	2 (IacSCC)					

F – faza badania; nRCT – badanie nierandomizowane (*non-randomized controlled trial*); OL – badanie bez zaslepienia (*open-label*); P – badanie prospektywne;

* lub do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia.

Tabela 4.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach EMPOWER-CSCC-1 oraz R2810-ONC-1423

Badanie	Grupa	Schemat leczenia	N	M [%]	Wiek [mediana]	ECOG [%]		Przerzuty [%]		Wcześniejsze leczenie [%]		
						0	1	M0	M1	CT	RT	OP
EMPOWER-CSCC-1	1 (mcSCC) ^a	3 mg/kg Q2W do 96 tyg.*	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	2 (IacSCC)		■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	3 (mcSCC)	350 mg Q3W do 54 tyg.*	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	łącznie			■	■	■	■	■	■	■	■	■
R2810-ONC-1423	1 (mcSCC) ^b	3 mg/kg Q2W do 48 tyg.*	10	80	71	40	60	0	100	90	60	bd
	2 (IacSCC)		16	81	73	38	62	100	0	38	88	bd
	łącznie			26	81	73	38	62	62	38	58	77

CT – chemioterapia systemowa; M – Mężczyźni; OP – leczenie operacyjne RT – radioterapia; Przerzuty – wg klasyfikacji TNM

* lub do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia

a) W obrębie grupy znajdowali się pacjenci z przerzutami odległymi i regionalnymi.

b) W obrębie grupy znajdowali się pacjenci z przerzutami odległymi.

4.2.2. Badania dla BAT

W wyniku przeprowadzonego przeszukania systematycznego odnaleziono łącznie 3 badania dla BAT, które ostatecznie spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej, w tym 2 prace wielośrodkowe (DeCOG, Sun 2019) i 1 praca jednośrodkowa (Jarkowski 2016). **W przeciwieństwie do badań dla cemiplimabu, wszystkie prace dotyczące BAT to retrospektywne badania obserwacyjne o niskiej wiarygodności (5-6/8 punktów wg skali NICE).** W żadnym nie podano informacji nt. okresu leczenia pacjentów, natomiast medianę okresu obserwacji podano tylko w badaniu Jarkowski 2016 i wynosiła on 42,8 mies.

Do badania Jarkowski 2016 zakwalifikowano 25 pacjentów z nowo zdiagnozowanym przerzutowym oraz miejscowo-zaawansowanym, nieresekcyjnym cSCC, poddanych leczeniu systemowemu. Mediana wieku pacjentów wynosiła 66 lat, a odsetek mężczyzn 72%. Populację ogólną w badaniu Jarkowski 2016 należy uznać za mniej obciążoną niż w badaniach dla cemiplimabu, gdyż 76%

pacjentów znajdowało się w stadium zaawansowania lokoregionalnego, bez przerzutów (regionalnych i odległych). Z uwagi na fakt, iż stosowane w badaniu terapie obejmowały również schematy nier refundowane w Polsce (oparte o cetuksymab i taksany), w analizie klinicznej uwzględniono wyłącznie wyniki dla podgrupy 18 pacjentów, poddanych chemioterapii z wykorzystaniem związków platyny, dla których nie podano jednak ani oddzielnej charakterystyki wyjściowej, ani szczegółowych informacji dotyczących schematów dawkowania, wiadomo jedynie, że w grupie tej choroba uogólniona występowała u 28% pacjentów. Dla analizowanej populacji dostępne były wyniki OS, PFS i ORR.

Badanie Sun 2019 obejmowało 72 pacjentów z cSCC głowy i szyi, u których po przeprowadzeniu radykalnego zabiegu chirurgicznego oraz pooperacyjnej radioterapii doszło do nawrotu cSCC. Mediana wieku pacjentów wynosiła 71 lat, a mężczyźni stanowili 88%. Przerzuty odległe występowały u 28% pacjentów. W ramach niniejszej analizy klinicznej uwzględniono wyłącznie wyniki dla podgrupy 36 pacjentów, którzy nie kwalifikowali się do ponownego leczenia chirurgicznego i którzy w większości otrzymywali paliatywną radioterapię (58%) lub opiekę hospicyjną (25%). U nielicznych pacjentów zastosowano chemioterapię (11%) lub cetuksymab (6%). W badaniu nie przedstawiono charakterystyki wyjściowej dla ww. populacji, a ocenie poddawano wyłącznie OS.

W badaniu DeCOG analizowano dane dotyczące przebiegu klinicznego, rodzaju stosowanej terapii oraz rokowania u 190 pacjentów z zaawansowanym cSCC. Mediana wieku pacjentów wynosiła 78 lat, a mężczyźni stanowili 67%. Przerzuty odległe występowały u 36% pacjentów, natomiast regionalne u 24%. Wcześniejsze leczenie operacyjne otrzymało 92%, a radioterapię 12%. W badaniu oceniano OS i ORR, przy czym dane dotyczące przeżycia dla grup mcSCC oraz laCSCC prezentowano od momentu diagnozy guza pierwotnego, a nie od rozpoczęcia leczenia w stadium zaawansowanym, stąd odstąpiono od ich prezentacji w analizie klinicznej. W analizie uwzględniono wyłącznie dane dotyczące odpowiedzi na leczenie dla chemioterapii opartej o związki platyny, przy czym zostały one przedstawione w odniesieniu do liczby terapii (12 terapii), a nie liczby pacjentów stosujących dany schemat terapeutyczny. Założono jednak, iż w tym przypadku liczba terapii będzie odpowiadała liczbie pacjentów, ze względu na niskie prawdopodobieństwo powtórzenia tego samego schematu terapeutycznego u jednego pacjenta. Średnia liczba terapii na jednego pacjenta w odniesieniu do wszystkich zastosowanych w badaniu schematów leczniczych wynosiła 1,3, a ≥ 2 terapie zastosowano u kilku pacjentów.

Szczegóły dotyczące metodyki oraz charakterystyki wyjściowej populacji oraz analizowanych podgrup przedstawiono poniżej (Tabela 5, Tabela 6).

Tabela 5.
Metodyka badań dla BAT

Badanie	Schemat leczenia	Mediana OL [mies.]	Mediana FU [mies.]	Metodyka badania	Ocena wg NICE
Jarkowski 2016	Związki platyny (72%), taksany (76%), cetuksymab (48%)	bd	42,8	nRCT, R, J, O	5/8
Sun 2019	Paliatywna radioterapia (58%), paliatywna chemioterapia (11%), cetuksymab (6%), opieka hospicyjna (25%)	bd	bd	nRCT, R, W, O	6/8
DeCOG	Leczenie chirurgiczne i/lub radioterapia (50%), leczenie systemowe ± leczenie chirurgiczne ± radioterapia (22%), opieka hospicyjna (28%)	bd	bd	nRCT, R, W, O	5/8

J – badanie jednośrodkowe; O – badanie obserwacyjne; R – badanie retrospektywne; W – badanie wielośrodkowe

Tabela 6.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach dla BAT

Badanie	Grupa	N	M [%]	Wiek [mediana]	ECOG [%]		Przerzuty [%]		Wcześniejsze leczenie [%]			Dostępne PK
					0	1	M0	M1	CT	RT	OP	
Jarkowski 2016	Populacja ogólna	25	72	66	bd	bd	bd	bd	0	0	0	ORR, OS, PFS
	CT oparta o platynę	18	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0	0	0	ORR, OS, PFS
Sun 2019	Populacja ogólna	72	88	71	bd ^a	bd	72	28	0	100	100	OS
	Paliatywna RT / opieka hospicyjna	36	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0	100	100	OS
DeCOG	Populacja ogólna	190	67	78	83 ^b	64	36	2	12	92	OS ^c , ORR ^d , Bp	
	CT oparta o platynę	12 ^e	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	ORR ^e , Bp

Bp – bezpieczeństwo; CT – chemioterapia systemowa; M- Mężczyźni; OP – leczenie operacyjne RT – radioterapia; Przerzuty – wg klasyfikacji TNM
Kolorem oznaczono podgrupy pacjentów uwzględnione w analizie klinicznej.

a) Zakres sprawności ogólnej wg Karnofsky'ego wynosił 50–90 punktów.

b) W momencie diagnozy nowotworu, dane dla 120 pacjentów.

c) Liczony od momentu diagnozy guza pierwotnego, dla pacjentów mcSCC i lacSCC.

d) W odniesieniu do liczby terapii.

e) Założono, że liczba pacjentów poddanych chemioterapii opartej o platynę będzie równa liczbie pacjentów, ze względu na małe prawdopodobieństwo powtarzania tego samego schematu terapeutycznego po nawrocie lub progresji choroby.

4.3. Ocena homogeniczności

W wyniku przeprowadzonego przeszukania źródeł informacji medycznej, do analizy klinicznej zakwalifikowano 5 badań nierandomizowanych, w tym 2 badania dla ocenianej interwencji i 3 prace dla komparatora. Nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie porównanie ocenianej interwencji z komparatorem a także badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem¹.

Opisane powyżej badania dla cemiplimabu – EMPOWER-CSCC (główne badanie) i R2810-ONC-1423 (Rozdz.4.2.1, Rozdz. 4.2.2) oraz badania dla komparatora – Jarkowski 2016, Sun 2019 i DeCOG

¹ Przedstawione w ramach wniosku refundacyjnego do NICE wyniki porównania pośredniego wykonanego 3 metodami (porównanie jakościowe oraz metodami MAIC i STC) zostały zakwestionowane przez oceniającego. Spowodowane było to ograniczoną wiarygodnością badań dla komparatora, co uniemożliwiło przeprowadzenie wiarygodnego porównania z cemiplimabem ("It concluded that all 3 ITCs are based on comparator data that are considered unreliable and, therefore, the relative-effectiveness estimates for cemiplimab are highly uncertain regardless of which ITC method is used"). Z tego względu w ramach niniejszej analizy klinicznej analizowano wyłącznie zasadność przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem zestawienia jakościowego celem wypełnienia wytycznych HTA

(Rozdz. 4.3) cechują się przede wszystkim odmienną metodyką oraz dostępnością punktów końcowych i ich definicjami. Prace dla cemiplimabu to eksperymentalne (prospektywne) badania bez grupy kontrolnej, natomiast prace dla komparatora to retrospektywne badania także bez grupy kontrolnej, ale o charakterze nieeksperymentalnym (RWD). W żadnym z badań dla komparatora nie zamieszczono danych o okresie leczenia pacjentów, natomiast informację o medianie długości okresu obserwacji przedstawiono wyłącznie w badaniu Jarkowski 2016 i była ona dłuższa niż w badaniach dla ocenianej interwencji (42,8 mies. vs 9,4 mies.). Ocena wg skali NICE wskazuje, że badania dla cemiplimabu cechują się wyższą wiarygodnością aniżeli badania dla komparatora (Tabela 7).

Główne badanie kliniczne dla ocenianej interwencji (EMPOWER-CSCC-1) to praca, która została przeprowadzona na dużej liczbie populacji (N = 193 pacjentów), podczas gdy badania dla komparatora uwzględniają grupy liczące zaledwie 12-36 pacjentów. Ocena homogeniczności w zakresie cech populacji jest ograniczona ze względu na brak szczegółowych charakterystyk wyjściowych pacjentów w badaniach dla komparatora w postaci danych liczbowych, jednakże analiza kryteriów włączenia w poszczególnych pracach wskazuje, że populacje badań dla komparatora były zbliżone do populacji docelowej, a więc populacji badania EMPOWER-CSCC-1. Główne kryteria włączenia obejmowały pacjentów z cSCC w stadium miejscowo-zaawansowanym lub przerzutowym, dodatkowo w badaniu Sun 2019 podano informacje, że byli to chorzy po leczeniu radykalnym, a w badaniu DeCOG, podano informacje, że u pacjentów w stadium miejscowo-zaawansowanym nie można było zastosować operacji i/lub radioterapii. W badaniach dla komparatorów raportowano głównie wyniki dotyczące przeżycia - PFS i OS oraz odpowiedź na leczenie – ORR, dlatego zestawienie jakościowe wyników dla interwencji i komparatora jest możliwe dla ww. punktów końcowych. Tylko w jednej pracy raportowano dane odnośnie do bezpieczeństwa i był to punkt końcowy AE prowadzący do przerwania terapii. Ponadto w badaniach dla komparatora stosowano odmienne definicje odpowiedzi na leczenie niż w badaniach dla cemiplimabu, bądź nie podano nt. informacji (Tabela 8, szczegóły Rozdz. Aneks D).

Przeprowadzona analiza homogeniczności wskazuje na istnienie pewnych niejednorodności pomiędzy badaniami dla cemiplimabu oraz badaniami dla komparatora. Zidentyfikowane niejednorodności wynikają przede wszystkim z faktu, że **badania dla komparatora cechują się ograniczoną wiarygodnością** (małe liczebnie próby, retrospektywny charakter obserwacji oraz braki w raportowaniu danych), ale należy pamiętać, że jednocześnie stanowią one najlepsze dostępne dowody naukowe. Uznano zatem, iż pomimo opisanych powyżej ograniczeń oraz wobec konieczności oceny względnych efektów terapii pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem w ramach niniejszej analizy klinicznej zostanie przeprowadzone porównanie pośrednie polegające na zestawieniu jakościowym wyników poszczególnych prac. Z uwagi na fakt, że badanie EMPOWER-CSCC-1 jest głównym badaniem klinicznym opisującym skuteczność i bezpieczeństwo cemiplimabu w zestawieniu jakościowym zostanie pominięte badanie R2810-ONC-1423.

Tabela 7.
Ocena homogeniczności metodyki badań dla cemiplimabu oraz BAT

Badanie	Terapia	Typ badania	Faza	Kierunek badania	Liczba ośrodków	Mediana okresu leczenia [mies.]	Mediana okresu obserwacji [mies.]	Ocena wg NICE
EMPOWER-CSCC-1	Cemiplimab	nRCT, eksperymentalne	II	P	W	mcSCC / 3 mg/kg Q2W	16,5	7/8
						lacSCC / 3 mg/kg Q2W	8,3	
						mcSCC / 350 mg Q3W	8,1	
R2810-ONC-1423	Cemiplimab	nRCT, eksperymentalne	I	P	W	8,3	11,9	7/8
Jarkowski 2016	CT oparta o platynę	nRCT, obserwacyjne	nd	R	J	bd	42,8	5/8
Sun 2019	Paliatywna RT / opieka hospicyjna	nRCT, obserwacyjne	nd	R	W	bd	bd	6/8
DeCOG	CT oparta o platynę	nRCT, obserwacyjne	nd	R	W	bd	bd	5/8

J – badanie jednoośrodkowe; P – badanie prospektywne; R – badanie retrospektywne; W – badanie wieloośrodkowe

Tabela 8.
Ocena homogeniczności analizowanych populacji w badaniach dla cemiplimabu oraz BAT

Badanie	Terapia	N	M%	Wiek	ECOG		Przerzuty		Wcześniejsze leczenie			Dostępne PK	Kryteria odpowiedzi na leczenie	
					0	1	M0	M1	CT	RT	OP		mcSCC	RECIST v.1.1
EMPOWER-CSCC-1	Cemiplimab	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	ORR, PFS, OS, QoL, Bp	mcSCC	RECIST v.1.1
													lacSCC	WHO+RECIST v.1.1
R2810-ONC-1423	Cemiplimab	26	81	73	38	62	62	38	58	77	bd	ORR, PFS, OS, Bp	RECIST v.1.1	
Jarkowski 2016	CT oparta o platynę	18	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0	0	0	ORR, OS, PFS	WHO	
Sun 2019	Paliatywna RT / opieka hospicyjna	36	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0	100	100	OS	-	
DeCOG	CT oparta o platynę	12 ^a	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	ORR ^d , Bp	bd	

a) Założono, że liczba pacjentów poddanych chemioterapii opartej o platynę będzie równa liczbie pacjentów, ze względu na małe prawdopodobieństwo powtarzania tego samego schematu terapeutycznego po nawrocie lub progresji choroby

5. Wyniki analizy klinicznej dla cemiplimabu

Dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w populacji docelowej pochodzą z dwóch badań nierandomizowanych: fazy I – R2810-ONC-1423 oraz fazy II – EMPOWER-CSCC-1. Z uwagi na fakt, że badanie EMPOWER-CSCC-1 stanowi główne źródło danych, będące jednocześnie podstawą rejestracji ocenianej interwencji w niniejszym rozdziale omówiono wyniki w nim uzyskane, natomiast wyniki badania fazy I przedstawiono jedynie uzupełniająco.

5.1. Odpowiedź na leczenie (ORR)

Najnowsza analiza cząstkowa dla całej populacji badania wskazuje, że odsetek pacjentów z odpowiedzią ogólną na leczenie cemiplimabem w ocenie niezależnej komisji wynosił 44% (I-rzędowy punkt końcowy badania EMPOWER-CSCC-1), w tym u 11% odpowiedź miała charakter całkowity, a u 33% – częściowy (Tabela 9). W ocenie niezależnej komisji kontrolę choroby (DCR) zdefiniowaną jako uzyskanie odpowiedzi całkowitej (CR) lub częściowej (PR) lub choroby stabilnej (SD) w pierwszej ocenie odpowiedzi na leczenie (tj. po ok 56 dniach leczenia) odnotowano u 72% leczonych, a u 61% kontrola choroby miała charakter długoterminowy (DCR przez ≥ 105 dni) (Tabela 10). Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (TTR) wynosiła 2 mies., natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) nie została osiągnięta (Wykres 2). Zebrane dane wskazują, że odpowiedź na leczenie cemiplimabem miała charakter długoterminowy. DOR ≥ 6 mies. odnotowano u 75% chorych (Tabela 11). Wyniki analizy danych przeprowadzone przez badaczy są spójne z wynikami uzyskanymi w ocenie niezależnej komisji (Tabela 9, Tabela 10, Tabela 11).

Uzyskane efekty terapeutyczne były zbliżone we wszystkich 3 grupach badania wyodrębnionych ze względu na stopień zaawansowania nowotworu oraz schemat dawkowania tj. mcSCC / 3 mg/kg Q2W, lacSCC / 3 mg/kg Q2W oraz mcSCC / 350 mg Q3W (Tabela 9, Tabela 10, Tabela 11).

Wyniki badania fazy I - R2810-ONC-1423 są spójne z wynikami badania EMPOWER-CSCC-1 (Tabela 9, Tabela 10, Tabela 11).

Tabela 9.
Odpowiedź na leczenie w badaniach dla cemiplimabu

Badanie	Analiza / data / mediana FU	Typ analizy	Odpowiedź na leczenie [n/N (%)]				
			ORR	CR	PR	DCR	dDCR
mcSCC / 3 mg/kg Q2W							
EMPOWER-CSCC-1	I/10.2017 FU: 7,9 mies.	ICR	28/59 (47) [34,3; 60,9]	4/59 (7)	24/59 (41)	41/59 (69)	36/59 (61)
	II/09.2018 FU: 16,5 mies.	ICR	29/59 (49) ^a [35,9; 62,5]	10/59 (17)	19/59 (32)	42/59 (71)	37/59 (63)
		IA	29/59 (49) [35,9; 62,5]	4/59 (7)	25/59 (42)	43/59 (73)	38/59 (64)

Badanie	Analiza / data / mediana FU	Typ analizy	Odpowiedź na leczenie [n/N (%)]				
			ORR	CR	PR	DCR	dDCR
R2810-ONC-1423	IV/06.2018 FU: bd	ICR	7/16 (60)	0/16 (0)	7/16 (60)	12/16 (75)	-
lacSCC / 3 mg/kg Q2W							
EMPOWER-CSCC-1	I/10.2017 FU: bd	ICR	10/23 (43) [23,2; 65,5]	0/23 (0)	10/23 (43)	19/23 (83)	16/23 (70)
	II/10.2018 FU: 9,3 mies.	ICR	34/78 (44) ^a [32,4; 55,3]	10/78 (13)	24/78 (31)	62/78 (79)	49/78 (63)
IA		41/78 (53) [40,9; 64,0]	13/78 (17)	28/78 (36)	62/78 (79)	55/78 (71)	
R2810-ONC-1423	IV/06.2018 FU: bd	ICR	6/10 (44)	0/10 (0)	6/10 (60)	8/10 (80)	-
mcSCC / 350 mg Q3W							
EMPOWER-CSCC-1	II/09.2018 FU: 8,1 mies.	ICR	22/56 (39) ^a [26,5; 53,2]	2/56 (4)	20/56 (36)	35/56 (63)	31/56 (55)
		IA	29/56 (52) [38,0; 65,3]	3/56 (5)	26/56 (46)	40/56 (71)	34/56 (61)
Łącznie acSCC							
EMPOWER-CSCC-1	I/10.2017 FU: bd	ICR	38/82 (46) [35,3; 57,7]	4/82 (5)	34/82 (41)	60/82 (73)	52/82 (63)
	II/09-10.2018 FU: 9,4 mies.	ICR	85/193 (44) [36,9; 51,3]	22/193 (11)	63/193 (33)	139/193 (72)	117/193 (61)
IA		99/193 (51) [44,0; 58,5]	20/193 (10)	79/193 (41)	146/193 (76)	127/193 (66)	
R2810-ONC-1423	I/01.2017 FU: bd	bd	12/26 (46)	3/26 (12)	9/26 (35)	16/26 (62)	-
	II/04.2017 FU: 6,9 mies.	bd	12/26 (46)	2/26 (8)	10/26 (38)	18/26 (69)	-
	III/10.2017 FU: 11 mies.	ICR	13/26 (50)	0/26 (0)	13/26 (50)	20/26 (77)	17/26 (65)
	IV/01.2018 FU: 11,9 mies.	IA	13/26 (50)	2/26 (8)	11/26 (42)	18/26 (69)	15/26 (58)
	V/06.2018 FU: bd	ICR	13/26 (50)	0/26 (0)	13/26 (50)	20/26 (77)	-

a) I-rzędowy punkt końcowy podano z CI [95%]. We wszystkich grupach dolny CI [95%] przekraczał granicę istotności klinicznej – dla grupy mcSCC było to >15% ORR, a dla grupy lacSCC było to >25%

Tabela 10.
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz czas trwania odpowiedzi w badaniach dla cemiplimabu

Badanie	Analiza / mediana FU	Typ analizy	TTR [mies.]		DOR ^a [mies.]		
			N	Mediana (zakres)	N	Mediana [CI 95%]	
mcSCC / 3 mg/kg Q2W							
EMPOWER-CSCC-1	I/10.2017 FU: 7,9 mies.	ICR	28	1,9 (1,7-6,0)	28	NR [NE; NE]	
	II/09.2018 FU: 16,5 mies.	ICR	29	1,87 (1,7-9,1)	29	NR [20,7; NE]	
IA		29	1,87 (1,7-9,2)	■	■		
R2810-ONC-1423	V/06.2018 FU: bd	ICR	-	-	7	20,3 [4,6; 20,3]	
lacSCC / 3 mg/kg Q2W							
EMPOWER-CSCC-1	I/10.2017 FU: bd	ICR	-	-	10	NR [NE; NE]	
	II/10.2018 FU: 9,3 mies.	ICR	34	1,91 (1,8-8,8)	34	NR [NE; NE] ^p	
IA		41	2,04 (1,7-20,5)	■	■		
R2810-ONC-1423	V/06.2018 FU: bd	ICR	-	-	6	NR [NE; NE]	

Badanie	Analiza / mediana FU	Typ analizy	TTR [mies.]		DOR ^a [mies.]	
			N	Mediana (zakres)	N	Mediana [CI 95%]
mcSCC / 350 mg Q3W						
EMPOWER-CSCC-1	II/09.2018 FU: 8,1 mies.	ICR	22	2,07 (2,0-8,3)	22	NR [NE; NE]
		IA	29	2,10 (1,4-10,3)	■	■
Łącznie acSCC						
EMPOWER-CSCC-1	II/09-10.2018 FU: 9,4 mies.	ICR	85	2,00 (1,7-9,1)	85	NR [20,7; NE]
		IA	99	2,07 (1,4-20,5)	■	■
R2810-ONC-1423	III/10.2017 FU: 11 mies.	ICR	13	2,3 (1,7-7,3)	13	NR [NE; NE]
	IV/01.2018 FU: 11,9 mies.	IA	13	1,9 (1,7-7,5)	13	NR [NE; NE]
	V/06.2018 FU: bd	ICR	-	-	13	20,3 [NE; NE]

a) Estymowany metodą Kaplana-Meiera

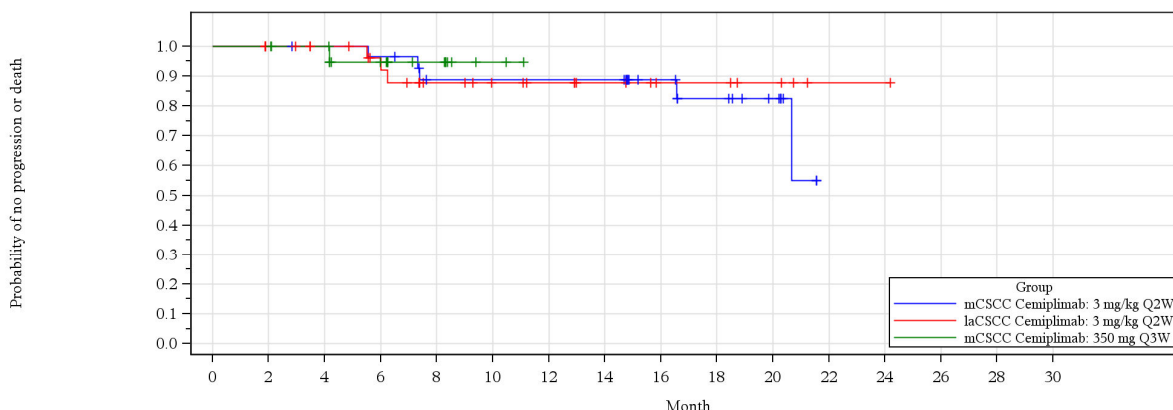
b) Najdłuższa DOR w momencie odcięcia danych wyniosła 24,2 mies. i wciąż trwała.

Tabela 11.

Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR) oraz czas trwania odpowiedzi (DOR) na leczenie w badaniach dla cemiplimabu

Badanie	Analiza / mediana FU	Typ analizy	TTR [n/N (%)]			DOR [n/N (%)]		
			<2 mies.	2-6 mies.	≥6 mies.	≥6 mies.	≥12 mies.	≥16 mies.
mcSCC / 3 mg/kg Q2W								
EMPOWER-CSCC-1	I/10.2017 FU: 7,9 mies.	ICR	-	-	-	16/28 (57)	1/28 (4)	0/28 (0)
	II/09.2018 FU: 16,5 mies.	ICR	22/29 (76)	6/29 (21)	1/29 (3)	27/29 (93)	22/29 (76)	15/29 (52)
IA		19/29 (66)	9/29 (31)	1/29 (3)	■	■	■	
R2810-ONC-1423	V/06.2018 FU: bd	ICR	-	-	-	6/7 (86)	5/7 (71)	2/7 (29)
lacSCC / 3 mg/kg Q2W								
EMPOWER-CSCC-1	I/10.2017 FU: bd	ICR	-	-	-	7/10 (70)	1/10 (10)	0/10 (0)
	II/10.2018 FU: 9,3 mies.	ICR	18/34 (53)	12/34 (35)	4/34 (12)	23/34 (68)	12/34 (35)	6/34 (18)
IA		20/41 (49)	15/41 (37)	6/41 (15)	■	■	■	
R2810-ONC-1423	V/06.2018 FU: bd	ICR	-	-	-	5/6 (83)	4/6 (67)	0/6 (0)
mcSCC / 350 mg Q3W								
EMPOWER-CSCC-1	II/09.2018 FU: 8,1 mies.	ICR	1/22 (5)	18/22 (82)	3/22 (14)	14/22 (64)	0/22 (0)	0/22 (0)
		IA	3/29 (10)	20/29 (69)	6/29 (21)	■	■	■
Łącznie acSCC								
EMPOWER-CSCC-1	II/09-10.2018 FU: 9,4 mies.	ICR	41/85 (48)	36/85 (42)	8/85 (9)	64/85 (75)	34/85 (40)	21/85 (25)
		IA	42/99 (42)	44/99 (44)	13/99 (13)	■	■	■
R2810-ONC-1423	III/10.2017 FU: 11 mies.	ICR	-	-	-	7/13 (54)	2/13 (15)	-
	IV/01.2018 FU: 11,9 mies.	IA	-	-	-	9/13 (69)	5/13 (38)	-
	V/06.2018 FU: bd	ICR	-	-	-	11/13 (85)	9/13 (69)	2/13 (15)

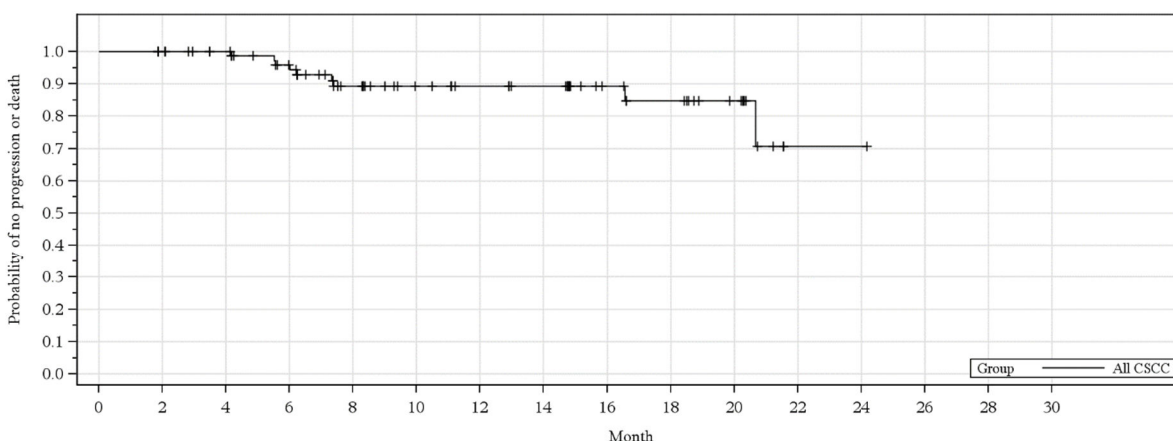
Wykres 1.
Krzywa Kaplana-Maiera dla DOR w ocenie ICR – wyniki w poszczególnych grupach



	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Number of Subjects at Risk	29	29	28	27	22	22	22	22	15	11	7	0	0	0	0	0
mCSCC Cemiplimab: 3 mg/kg Q2W	29	29	28	27	22	22	22	22	15	11	7	0	0	0	0	0
laCSCC Cemiplimab: 3 mg/kg Q2W	34	30	27	23	17	14	12	9	6	6	4	1	1	0	0	0
mCSCC Cemiplimab: 350 mg Q3W	22	22	20	14	8	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Data cut-off as of Sep 20, 2018 for Group 1 and Group 3 patients. Data cut-off as of Oct 10, 2018 for Group 2 patients.

Wykres 2.
Krzywa Kaplana-Maiera dla DOR w ocenie ICR – wyniki łączne dla acSCC



	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Number of Subjects at Risk	85	81	75	64	47	38	34	31	21	17	11	1	1	0	0	0
All CSCC	85	81	75	64	47	38	34	31	21	17	11	1	1	0	0	0

Data cut-off as of Sep 20, 2018 for Group 1 and Group 3 patients. Data cut-off as of Oct 10, 2018 for Group 2 patients.

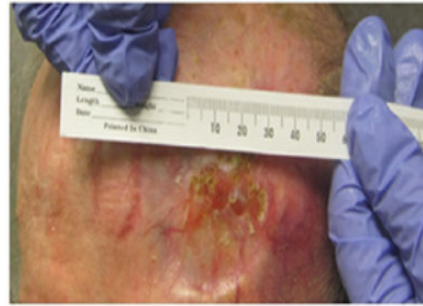
5.2. Wizualna odpowiedź na leczenie

Wybrane przypadki – przed i po zastosowaniu terapii cemiplimabem w ramach badania EMPOWER-CSCC-1 oraz R2810-ONC-1423.

Rysunek 3.
Przykłady odpowiedzi na leczenie u pacjentów leczonych cemiplimabem (cz.1)



Baseline



Tydzień 31



Baseline



Tydzień 52



Baseline



Tydzień 8



Baseline

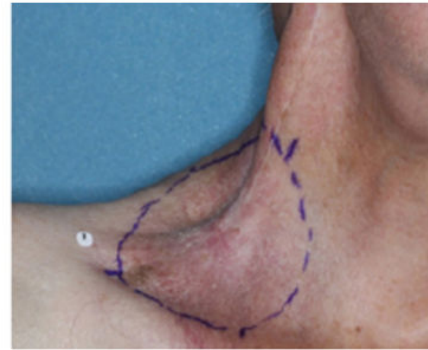


Tydzień 24

Rysunek 4.
Przykłady odpowiedzi na leczenie u pacjentów leczonych cemiplimabem (cz.2)



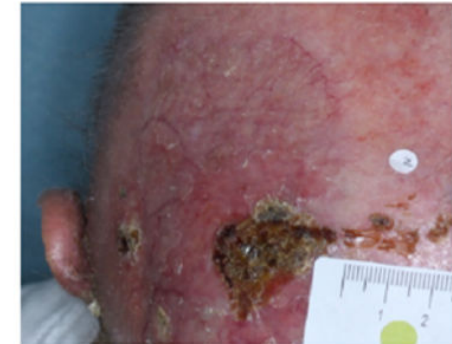
Baseline



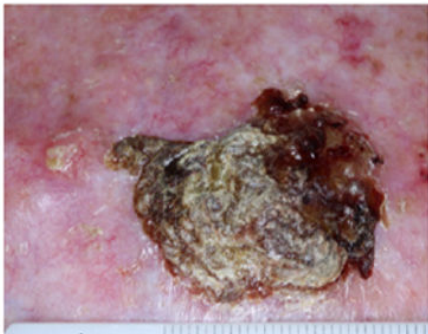
Tydzień 32



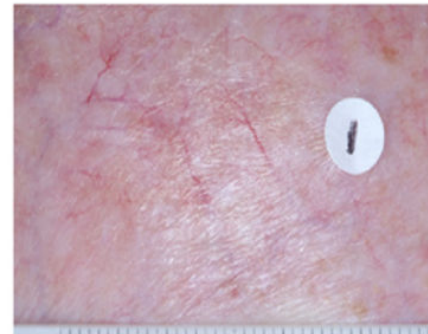
Baseline



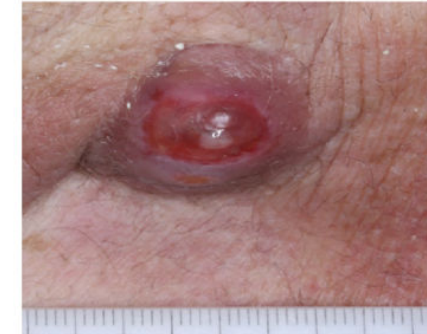
Tydzień 16



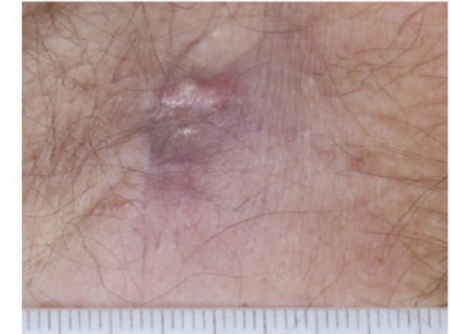
Baseline



Tydzień 24



Baseline



Tydzień 16

5.3. Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W najbardziej aktualnej analizie cząstkowej przeprowadzonej przez niezależną komisję dla całej populacji badania EMPOWER-CSCC-1 mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wynosiła 18,4 mies. Szacowane przeżycie wolne od progresji wynosiło 66%, 53% i 44% odpowiednio po 6, 12 i 24 miesiącach (Tabela 12, Wykres 4).

Uzyskane efekty terapeutyczne były zbliżone we wszystkich 3 grupach badania wyodrębnionych ze względu na stopień zaawansowania nowotworu oraz schemat dawkowania tj. mcSCC / 3 mg/kg Q2W, lacSCC / 3 mg/kg Q2W oraz mcSCC / 350 mg Q3W (Tabela 12, Wykres 3).

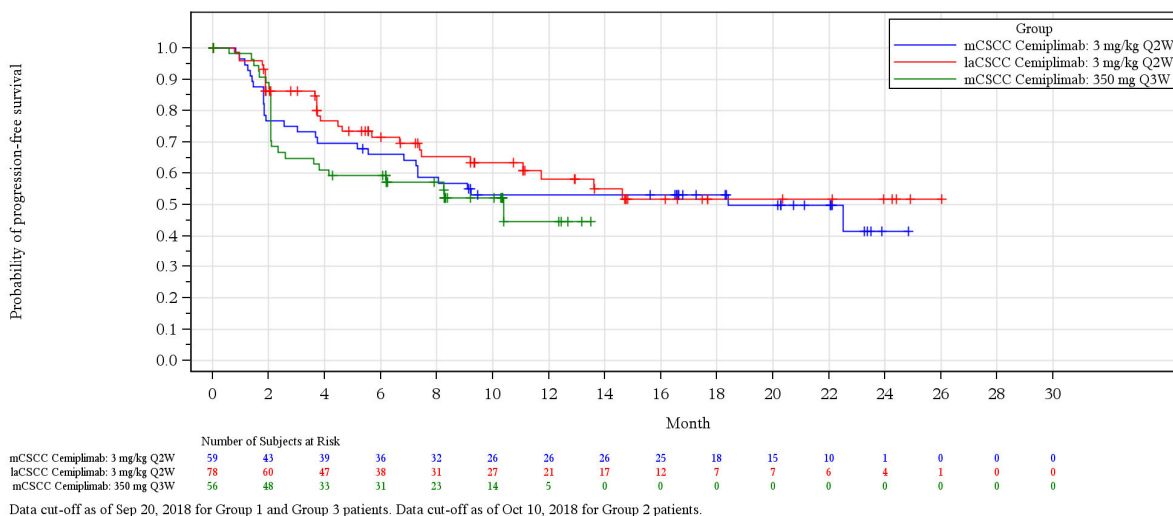
Wyniki badania fazy I - R2810-ONC-1423 są spójne z wynikami badania EMPOWER-CSCC-1 (Tabela 12).

Tabela 12.
Przeżycie wolne od progresji w badaniach dla cemiplimabu

Badanie	Analiza	Typ analizy	PFS [mies.] [CI 95%]		PFS (%) [CI 95%]		
			N	Mediana	6 mies.	12 mies.	24 mies.
mcSCC / 3 mg/kg Q2W							
EMPOWER-CSCC-1	I/10.2017 FU: 7,9 mies.	ICR	59	NR [bd]	-	53,0 [37,0; 66,0]	-
	II/09.2018 FU: 16,5 mies.	ICR	59	18,4 [7,3; NE]	66,0 [52,0; 76,8]	53,1 [39,1; 65,2]	■
R2810-ONC-1423	V/06.2018 FU: bd	ICR	16	16,2 [1,8; 22,0]	62,5 [34,9; 81,1]	55,6 [28,6; 75,9]	-
lacSCC / 3 mg/kg Q2W							
EMPOWER-CSCC-1	II/10.2018 FU: 9,3 mies.	ICR	78	NR [9,2; NE]	71,5 [58,9; 80,9]	58,1 [43,7; 70,0]	■
R2810-ONC-1423	V/06.2018 FU: bd	ICR	10	NR [1,1; NE]	88,9 [43,3; 98,4]	88,9 [43,3; 98,4]	-
mcSCC / 350 mg Q3W							
EMPOWER-CSCC-1	II/09.2018 FU: 8,1 mies.	ICR	56	10,4 [3,6; NE]	59,3 [45,0; 71,0]	44,6 [26,5; 61,3]	■
Łącznie acSCC							
EMPOWER-CSCC-1	II/09-10.2018 FU: 9,4 mies.	ICR	193	18,4 [9,1; NE]	66,3 [58,8; 72,7]	53,4 [45,1; 60,9]	■
R2810-ONC-1423	I/01.2017 FU: bd	bd	26	NR [bd]	-	-	-
	V/06.2018 FU: bd	ICR	26	22,0 [5,4; NE]	71,8 [49,7; 85,5]	67,3 [45,0; 82,2]	-

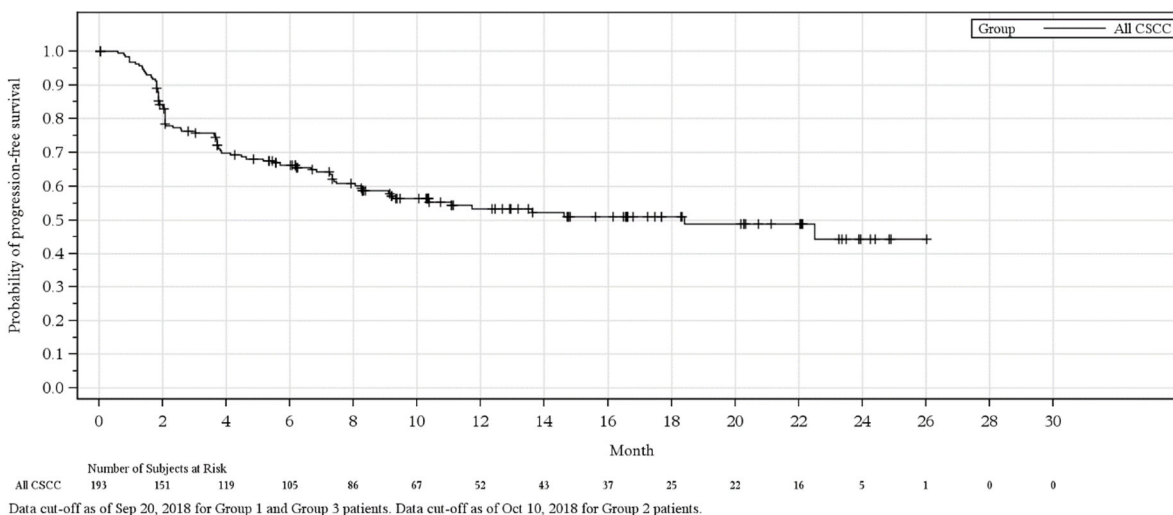
Wykres 3.

Wykres Kaplana-Maiera dla PFS w ocenie ICR – wyniki w poszczególnych grupach



Wykres 4.

Wykres Kaplana-Maiera dla PFS w ocenie ICR – wyniki łączne dla acSCC



5.4. Przeżycie całkowite (OS)

W najbardziej aktualnej analizie cząstkowej przeprowadzonej przez badaczy dla całej populacji badania EMPOWER-CSCC-1 mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta. Szacowane przeżycie całkowite wynosiło 86% i 78% odpowiednio po 12 i 24 miesiącach (Tabela 13, ████████).

Uzyskane efekty terapeutyczne były zbliżone we wszystkich 3 grupach badania wyodrębnionych ze względu na stopień zaawansowania nowotworu oraz schemat dawkowania tj. mcSCC / 3 mg/kg Q2W, laCSCC / 3 mg/kg Q2W oraz mcSCC / 350 mg Q3W (Tabela 13, ████████).

Wyniki badania fazy I - R2810-ONC-1423 są spójne z wynikami badania EMPOWER-CSCC-1 (Tabela 13).

Tabela 13.
Przeżycie całkowite w badaniach dla cemiplimabu

Badanie	Analiza	Typ analizy	OS [mies.] [CI 95%]		OS (%) [CI 95%]	
			N	Mediana	12 mies.	24 mies.
mcSCC / 3 mg/kg Q2W						
EMPOWER-CSCC-1	I/10.2017 FU: 7,9 mies.	IA	59	NR [NE; NE]	81,0 [68,0; 89,0]	-
	II/09.2018 FU: 16,5 mies.	IA	59	NR [NE; NE]	81,3 [68,7; 89,2]	70,6 [57,0; 80,6]
R2810-ONC-1423	V/06.2018 FU: bd	IA	16	22,0 [13,6; NE]	80,2 [50,1; 93,2]	-
lacSCC / 3 mg/kg Q2W						
EMPOWER-CSCC-1	II/10.2018 FU: 9,3 mies.	IA	78	NR [NE; NE]	93,2 [84,4; 97,1]	█
R2810-ONC-1423	V/06.2018 FU: bd	IA	10	NR [1,1; NE]	90,0 [47,3; 98,5]	-
mcSCC / 350 mg Q3W						
EMPOWER-CSCC-1	II/09.2018 FU: 8,1 mies.	IA	56	NR [NE; NE]	76,1 [56,9; 87,6]	█
Łącznie acSCC						
EMPOWER-CSCC-1	II/09-10.2018 FU: 9,4 mies.	IA	193	NR [NE; NE]	85,7 [79,6; 90,1]	█
R2810-ONC-1423	I/01.2017 FU: bd	IA	26	NR [bd]	-	-
	V/06.2018 FU: bd	IA	26	NR [16,2; NE]	83,3 [61,3; 93,4]	-

█

█

[REDACTED]

[REDACTED]

5.5. Jakość życia

Ocenę jakości życia w badaniu EMPOWER-CSCC-1 przeprowadzono z wykorzystaniem skali EORTC QLQ-C30. Średnie wartości w domenie zdrowia ogólnego dla populacji łącznej badania wskazują na brak istotnych zmian w zakresie jakości życia w trakcie terapii cemiplimabem ([REDACTED], [REDACTED]). Wyjątek pod tym względem stanowią wyniki w podskali oceniającej ból, dla której wartości średnie wskazują na zmniejszenie dolegliwości bólowych po zastosowaniu cemiplimabu ([REDACTED], [REDACTED]).

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

5.6. Bezpieczeństwo

Wyniki najnowszych analiz cząstkowych w formie analizy zbiorczej z badań R2810-ONC-1423 EMPOWER-CSCC-1 zaprezentowane w raporcie opublikowanym przez EMA wskazują, że niemal wszyscy pacjenci przyjmujący cemiplimab doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego w trakcie leczenia (TEAE, *treatment-emergent adverse event*). TEAE o stopniu nasilenia ≥ 3 odnotowano u 38% w grupie przyjmującej dawkę 350 mg/kg Q3W oraz 45% niezależnie od schematu dawkowania, podobnie TEAE uznane za ciężkie odnotowano u 38% i 35% chorych, odpowiednio. Ciężkie TEAE związane z leczeniem występowały u pojedynczych pacjentów – odpowiednio 7% i 8%. Zaraportowano 1 zgon w wyniku TEAE związanego z leczeniem (Tabela 14). Do najczęściej raportowanych szczegółowych TEAE ($\geq 15\%$) należały: zmęczenie, biegunka, mdłości i świąd (Tabela 15).

W obu badaniach oceniano również TEAE związane z układem immunologicznym, które odnotowano u 16% i 26%, odpowiednio w grupie przyjmującej dawkę 350 mg/kg Q3W oraz niezależnie od schematu dawkowania. Do najczęściej raportowanych zdarzeń należała niedoczynność tarczycy (odpowiednio 11% i 10%), przy czym raportowane zdarzenia miały charakter łagodny do umiarkowanego. Pozostałe zdarzenia związane z układem immunologicznym występowały u pojedynczych pacjentów (Tabela 17).

Tabela 14.
Ryzyko wstąpienia TEAE ogółem w badaniach dla cemiplimabu

Punkt końcowy	mcSCC / 350 mg Q3W ^a	acSCC ^b
	n/N (%)	n/N (%)
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, <i>treatment-emergent adverse event</i>)		
TEAE ogółem	53/56 (95)	217/219 (99)
TEAE st. ≥ 3	21/56 (38)	98/219 (45)
Ciężkie TEAE	21/56 (38)	76/219 (35)
TEAE prowadzące do zaprzestania leczenia	3/56 (5)	17/219 (8)
TEAE prowadzące do przerwania lub opóźnienia leczenia	14/56 (25)	72/219 (33)
TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki	1/56 (2)	3/219 (1)
TEAE prowadzące do zgonu	1/56 (2)	6/219 (3)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem		
Ciężkie TEAE związane z leczeniem	4/56 (7)	18/219 (8)
TEAE związane z leczeniem prowadzące do zgonu	0/56 (0)	1/219 (<1)
Zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym (irAE, <i>immune-related adverse events</i>)		
irAE ogółem	9/56 (16)	56/219 (26)
irAE st. ≥ 3	1/56 (2)	15/219 (7)

a) Wyniki z badania EMPOWER-CSCC-1; data odcięcia wyników: 06.2018.

b) Wyniki łączne z badań fazy I i II dla wszystkich dawek cemiplimabu; data odcięcia wyników: 06.2018 dla pacjentów z badania R2810-ONC-1423, 09.2018 dla pacjentów mcSCC z badania EMPOWER-CSCC-1 oraz 10.2018 dla pacjentów laSCC z badania EMPOWER-CSCC-1

Tabela 15.
Ryzyko wystąpienia szczegółowych TEAE w badaniach dla cemiplimabu

Punkt końcowy	mcSCC / 350 mg Q3W ^a		acSCC ^{ab}	
	n/N (%)		n/N (%)	
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, <i>treatment-emergent adverse event</i>) występujące u ≥10%				
Biegunka	8/56 (14)		50/219 (23)	
Mdłości	9/56 (16)		44/219 (20)	
Zaparcia	6/56 (11)		27/219 (12)	
Wymioty	5/56 (9)		20/219 (9)	
Zmęczenie	15/56 (27)		69/219 (32)	
Świąd	6/56 (11)		40/219 (18)	
Wysypka	9/56 (16)		31/219 (14)	
Wysypka plamisto-grudkowa	5/56 (9)		22/219 (10)	
Ból stawów	5/56 (9)		25/219 (11)	
Zmniejszony apetyt	4/56 (7)		21/219 (10)	
Kaszel	4/56 (7)		31/219 (14)	
Anemia	6/56 (11)		24/219 (11)	
Niedoczynność tarczycy	6/56 (11)		22/219 (10)	
TEAE stopnia ≥3				
Zapalenie płuc	0/56 (0)		6/219 (3)	
Zapalenie tkanki łącznej	1/56 (2)		7/219 (3)	
Sepsa	1/56 (2)		5/219 (2)	
Zakażenia skóry	1/56 (2)		5/219 (2)	
Hiperkalcemia	1/56 (2)		5/219 (2)	
Odwodnienie	2/56 (4)		3/219 (1)	
Anemia	3/56 (5)		6/219 (3)	
Limfopenia	1/56 (2)		3/219 (1)	
Zatorowość płucna	2/56 (4)		2/219 (1)	
Zmęczenie	3/56 (5)		5/219 (2)	
Dysfagia	2/56 (4)		2/219 (1)	
Nadciśnienie tętnicze	0/56 (0)		6/219 (3)	
Omdlenie	2/56 (4)		3/219 (1)	
Krwimocz	3/56 (5)		2/219 (1)	

a) Data odcięcia wyników: 06.2018

b) Wyniki łączne z badań EMPOWER-CSCC-1 oraz R2810-ONC-1423 dla wszystkich dawek cemiplimabu.

Tabela 16.
Ryzyko wystąpienia szczegółowych ciężkich TEAE w badaniach dla cemiplimabu

Punkt końcowy	acSCC ³ n/N (%)	
	Ogółem	St. ≥3
Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, <i>treatment-emergent adverse event</i>)		
Anemia	13/163 (8)	2/163 (1)
Limfopenia	4/163 (3)	1/163 (1)
Neutropenia	1/163 (1)	0/163 (0)
Bezsenność	7/163 (4)	0/163 (0)
Delirium	4/163 (3)	2/163 (1)

Punkt końcowy	acSCC ^a n/N (%)	
	Ogółem	St. ≥3
Upadek	9/163 (6)	0/163 (0)
Nadciśnienie	10/163 (6)	5/163 (3)
Ostre uszkodzenie nerek	3/163 (2)	2/163 (1)
Niedoczynność tarczycy	14/163 (9)	0/163 (0)
Migotanie przedsionków	3/163 (2)	2/163 (1)
Zawał mięśnia sercowego	2/163 (1)	2/163 (2)
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	2/163 (1)	2/163 (2)

a) Wyniki łączne z badań EMPOWER-CSCC-1 oraz R2810-ONC-1423 dla wszystkich dawek cemiplimabu; data odcięcia wyników: 09-10.2017

Tabela 17.

Szczegółowe AE związane z układem immunologicznym (irAE wymagające leczenia układowymi kortykosterydami oraz irAE związane z układem endokrynnym zidentyfikowane przez sponsora) w badaniach dla cemiplimabu, występujące u ≥1% pacjentów

Punkt końcowy	mcSCC / 350 mg Q3W ^a n/N (%)		acSCC ^b n/N (%)	
	Ogółem	st. ≥3	Ogółem	st. ≥3
Zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym (irAE, immune-related adverse events)				
Niedoczynność tarczycy	6/56 (11)	0/56 (0)	21/219 (10)	0/219 (0)
Zapalenie płuc zw. z ukł. immunologicznym	1/56 (2)	0/56 (0)	10/219 (5)	4/219 (2)
Ból stawów	0/56 (0)	0/56 (0)	4/219 (2)	0/219 (0)
Nadczynność tarczycy	2/56 (4)	0/56 (0)	6/219 (3)	0/219 (0)
Zapalenie okrężnicy zw. z ukł. immunologicznym	1/56 (2)	0/56 (0)	6/219 (3)	1/219 (<1)
Skórne AE zw. z ukł. immunologicznym	0/56 (0)	0/56 (0)	3/219 (1)	1/219 (<1)
Zapalenie wątroby zw. z ukł. immunologicznym	1/56 (2)	1/56 (2)	3/219 (1)	3/219 (1)
Zapalenie stawów	0/56 (0)	0/56 (0)	2/219 (1)	1/219 (<1)

a) Wyniki z badania EMPOWER-CSCC-1; data odcięcia wyników: 06.2018.

b) Wyniki łączne z badań EMPOWER-CSCC-1 oraz R2810-ONC-1423 dla wszystkich dawek cemiplimabu; data odcięcia wyników: 06.2018.

6. Wyniki analizy klinicznej dla BAT

Dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa BAT w populacji docelowej pochodzą z trzech badań nierandomizowanych (Jarkowski 2016, DeCOG, Sun 2019), przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, ale cechującymi się niską jakością metodyczną, w tym małą liczebnością próby, retrospektywnym charakterem obserwacji oraz niepełnym raportowaniem wyników). W dwóch badaniach – Jarkowski 2016 i DeCOG – raportowano wyniki dla związków platyny, natomiast w badaniu Sun 2019 podano wyniki dla pacjentów otrzymujących głównie paliatywną radioterapię i opiekę hospicyjną.

6.1. Odpowiedź na leczenie

Na podstawie dowodów o ograniczonej wiarygodności wykazano, że stosowanie chemioterapii opartej na związkach platyny w populacji docelowej związane było z uzyskaniem odpowiedzi ogólnej średnio u 50% chorych, przy czym w większości przypadków miała ona charakter częściowy (47%), a odpowiedź całkowitą uzyskało zaledwie 3% pacjentów (Tabela 18). U większości pacjentów odpowiedź miała charakter krótkotrwały – mediana czasu jej trwania nie przekraczała 5 mies. (Tabela 19).

Tabela 18.
Odpowiedź na leczenie w badaniach dla komparatorów

Badanie	Grupa	Mediana FU [mies.]	Odpowiedź na leczenie [n/N (%)]		
			ORR	CR	PR
Jarkowski 2016	CT oparta o platynę	42,8	10/18 (56)	0/18 (0)	10/18 (56)
DeCOG	CT oparta o platynę	bd	5/12 (42)	1/12 (8)	4/12 (33)
Łącznie ^a			15/30 (50)	1/30 (3)	14/30 (47)

a) Średnia wyznaczona na podstawie wyników badania Jarkowski 2016 i DeCOG

Tabela 19.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie w badaniach dla komparatorów

Badanie	Grupa	Mediana FU [mies.]	DOR	
			Wyniki dla pojedynczych pacjentów	Mediana [95% CI]
DeCOG	CT oparta o platynę	bd	2 pacjentów – średnia 9 mies. 1 pacjent – 5 mies. 1 pacjent – 0 mies. 1 pacjent – 2 mies.	≤5 ^a mies. [bd]

a) Obliczenia własne na podstawie wyników dla pojedynczych pacjentów.

6.2. Wizualna odpowiedź na leczenie

Nie oceniano powyższego punktu końcowego w badaniach dla komparatorów.

6.3. Przeżycie wolne od progresji (PFS)

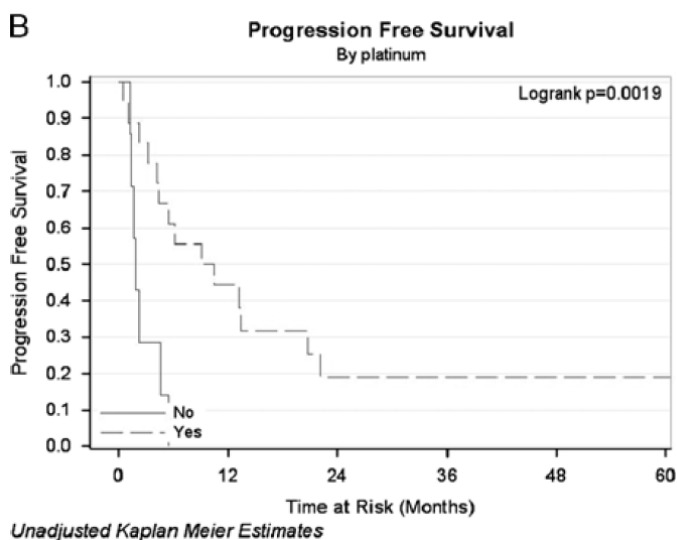
Mediana przeżycia wolnego od progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na związkach platyny wynosiła 9,8 mies. Estymowane, na podstawie krzywej Kaplana-Meiera, przeżycie wolne od progresji wynosiło 47% i 20% odpowiednio po 12 i 24 miesiącach (Tabela 20, Wykres 11).

Tabela 20.
Przeżycie wolne od progresji w badaniach dla komparatorów

Badanie	Grupa	Mediana FU [mies.]	PFS [mies.] [CI 95%]		PFS (%) [CI 95%]	
			N	Mediana	12-mies.	24-mies.
Jarkowski 2016	CT oparta o platynę	42,8	18	9,8 [bd]	47 [bd] ^a	20 [bd] ^a

a) Odsetek określony na podstawie krzywej parametrycznej dopasowanej do krzywej Kaplana-Meiera z badania Jarkowski 2016.

Wykres 11.
Przeżycie wolne od progresji w badaniu Jarkowski 2016 w zależności od rodzaju stosowanej terapii



6.4. Przeżycie całkowite (OS)

Mediana przeżycia całkowitego po zastosowaniu chemioterapii opartej na związkach platyny wynosiła 15,1 mies. Estymowane, na podstawie krzywej Kaplana-Meiera, przeżycie całkowite wynosiło 59% i 35% odpowiednio po 12 i 24 miesiącach (Tabela 21, Wykres 12).

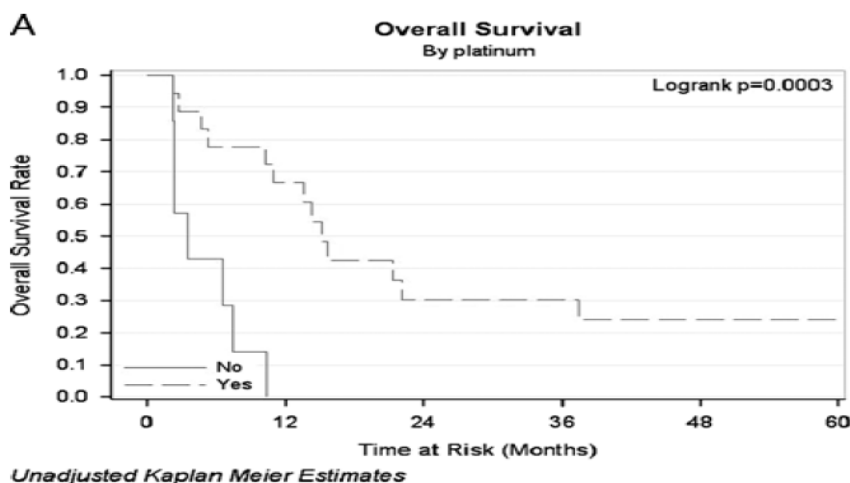
Mediana przeżycia całkowitego w przypadku zastosowania wyłącznie leczenia paliatywnego (brak kwalifikacji do operacji paliatywnej) wynosiła 4,7 mies., a estymowane, na podstawie krzywej Kaplana-Meiera, przeżycie całkowite wynosiło w tym przypadku 33% i 15% odpowiednio po 12 i 24 miesiącach (Tabela 21, Wykres 13)

Tabela 21.
Przeżycie całkowite w badaniach dla komparatorów

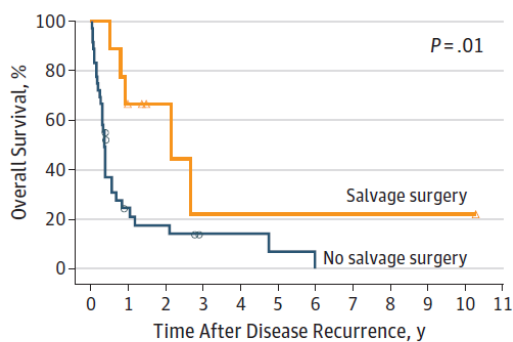
Badanie	Grupa	Mediana FU [mies.]	OS [mies.] [CI 95%]		OS (%) [CI 95%]	
			N	Mediana	12-mies.	24-mies.
Jarkowski 2016	CT oparta o platynę	42,8	18	15,1 [bd]	59 [bd] ^a	35 [bd] ^a
Sun 2019	Paliatywna RT / opieka hospicyjna	bd	36	4,7 [3,7; 7,0]	33 [bd] ^b	15 [bd] ^b

a) Odsetek określony na podstawie krzywej parametrycznej dopasowanej do krzywej Kaplana-Meiera z badania Jarkowski 2016.
b) Odsetek określony na podstawie krzywej parametrycznej dopasowanej do krzywej Kaplana-Meiera z badania Sun 2019.

Wykres 12.
Przeżycie całkowite w badaniu Jarkowski 2016 w zależności od rodzaju stosowanej terapii



Wykres 13.
Przeżycie całkowite w badaniu Sun 2019 w zależności od rodzaju stosowanej terapii



No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Patients who underwent salvage surgery	9	6	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Patients who did not undergo salvage surgery	36	7	5	2	2	1	1	0				

Salvage surgery – pacjenci, którzy otrzymali operację ratunkową
No salvage surgery – pacjenci otrzymujący głównie paliatywną RT / opiekę hospicyjną.

6.5. Jakość życia

Nie oceniano powyższego punktu końcowego w badaniach dla komparatorów.

6.6. Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane dotyczące stosowania chemioterapii opartej na związkach platyny raportowano tylko w jednym badaniu – DeCOG, w którym podano, że zaprzestanie leczenia z powodu AE wystąpiło u 1 pacjenta (8%) (Tabela 22).

Tabela 22.
Bezpieczeństwo ogólne w badaniach dla komparatorów

Punkt końcowy	Badanie	Grupa	Mediana FU [mies.]	n/N (%)
Zaprzestanie leczenia z powodu AE	DeCOG	CT oparta o platynę	bd	1/12 (8)

7. Wyniki porównania pośredniego pomiędzy cemiplimabem a BAT – zestawienie jakościowe

Zestawienie jakościowe parametrów skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy cemiplimabem a BAT na podstawie zidentyfikowanych badań było możliwe jedynie w odniesieniu do wybranych punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie (odsetki ORR, CR, PR) oraz czas jej trwania (mediana),
- przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite (mediana i prawdopodobieństwo przeżycia w 12. i 24. mies.),
- wybrane punkty końcowe z obszaru bezpieczeństwa (Tabela 23).

W poniższym zestawieniu w pierwszej kolejności prezentowano wyniki z badania EMPOWER-CSCC-1 pochodzące z oceny przeprowadzonej przez niezależną komisję, dla wszystkich podgrup łącznie.

Interprerując wyniki poniższego zestawienia **należy uwzględnić istotną różnicę w jakości danych, a co za tym idzie ich wiarygodności. Badanie EMPOWER-CSCC-1 to dobrze zaprojektowane i prawidłowo przeprowadzone prospektywne badanie kliniczne, obejmujące dużą liczebnie próbę (N = 193 pacjentów), które zostało zrealizowane w reżimie badania rejestracyjnego (nadzór, monitorowanie, niezależna komisja), podczas gdy badania dla komparatora to prace o niskiej wiarygodności, obejmujące małe liczebnie próby, cechujące się retrospektywnym charakterem obserwacji oraz niepełnym raportowaniem wyników (Rozdz. 4.3).**

Odpowiedź na leczenie

Wyniki zestawienia jakościowego wskazują na zbliżone wartości odsetków odpowiedzi na leczenie w grupie cemiplimabu i BAT (44% vs 50%), przy czym w grupie stosującej cemiplimab blisko 4-krotnie częściej odpowiedź na leczenie miała charakter całkowity (11% vs 3%). Największe korzyści dotyczyły jednak czasu utrzymania się odpowiedzi na leczenie, gdyż pacjenci w grupie BAT bardzo szybko tracili uzyskaną odpowiedź (mediana DOR < 5 mies.), natomiast u pacjentów leczonych cemiplimabem odpowiedź utrzymywała się znacznie dłużej – nie osiągnięto mediany DOR, a u ponad 75% pacjentów odpowiedź utrzymywała się dłużej niż 6 mies.

Przeżycie wolne od progresji

Wśród pacjentów leczonych cemiplimabem mediana PFS była blisko 2-krotnie dłuższa niż wśród pacjentów leczonych z wykorzystaniem chemioterapii opartej na związkach platyny. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji w grupie cemiplimabu było wyższe niż w grupie stosującej chemioterapię opartą na związkach platyny zarówno po 12 mies. (53% vs 47%), jak również po 24 mies. (44% vs 20%). Biorąc po uwagę stanowisko polskich oraz zagranicznych ekspertów, którzy wskazywali, że wyniki badania Jarkowski 2016 są pod tym względem zawyżone,

można spodziewać się, że rzeczywista różnica pomiędzy cemiplimabem a terapią opartą na związkach platyny w praktyce klinicznej może być jeszcze większa niż obserwowana w ramach niniejszego zestawienia.

Przeżycie całkowite

Estymowane przeżycie całkowite u pacjentów leczonych cemiplimabem było wyższe niż w grupie BAT zarówno po 12 mies. (86% vs 59%), jak również w dłuższym 24-miesięcznym horyzoncie czasowym (78% vs 35%). Przykładowo, prawdopodobieństwo przeżycia w 24-mies. okresie obserwacji w grupie cemiplimabu było 2-krotnie wyższe niż w grupie otrzymującej chemioterapię opartą na związkach platyny i aż 5-krotnie wyższe niż w grupie stosujących wyłącznie leczenie paliatywne.

Wśród pacjentów leczonych cemiplimabem nie osiągnięto mediany OS, natomiast w grupie pacjentów, u których stosowano chemioterapię opartą na związkach platyny mediana ta wynosiła 15,1 mies., a u pacjentów stosujących wyłącznie leczenie paliatywne (pacjenci nie kwalifikujący się do leczenia chirurgicznego, którzy w większości otrzymywali paliatywną radioterapię lub opiekę hospicyjną) mediana przeżycia wynosiła zaledwie 4,7 mies.

Bezpieczeństwo

Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa było możliwe jedynie w odniesieniu do jednego punktu końcowego, jakim jest zaprzestanie leczenia z powodu AE, gdyż w badaniach zidentyfikowanych dla BAT zasadniczo nie raportowano danych dotyczących bezpieczeństwa. Wyniki zestawienia jakościowego wskazują na zbliżony odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu AE w grupie interwencji i w grupie komparatora, przy czym należy mieć na uwadze, że w przypadku badań RWD dane dotyczące AE zbierane są w sposób mniej restrykcyjny niż w badaniach eksperymentalnych.

Podsumowanie

Wyniki zestawienia jakościowego pomiędzy cemiplimabem a BAT wskazują, że stosowanie cemiplimabu w populacji docelowej związane było z istotnymi korzyściami klinicznymi, które znajdują odzwierciedlenie w numerycznie wyższym odsetku pacjentów uzyskujących całkowitą odpowiedź na leczenie oraz w znacząco dłuższej medianie czasu trwania odpowiedzi na leczenie. Korzyści obserwowane w zakresie odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu cemiplimabu przekładały się na poprawę rokowania w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji (Tabela 23). Co istotne korzyści z zastosowania cemiplimabu w praktyce klinicznej mogą być nawet większe niż te, które obrazuje niniejsze porównanie, gdyż zdaniem polskich i zagranicznych ekspertów klinicznych, skuteczność BAT raportowana w dostępnych publikacjach wydaje się być zawyżona w stosunku do efektów uzyskiwanych w codziennej praktyce klinicznej.

Tabela 23.
Zestawienie jakościowe wyników dla cemiplimabu oraz BAT

Punkt końcowy	BAT			
	Cemiplimab	CT oparta o platynę		Paliatywna RT / opieka hospicyjna
	EMPOWER-CSCC-1 (nRCT) N = 193	Jarkowski 2016 (RWD) N = 18	DeCOG (RWD) N = 13	Sun 2019 (RWD) N = 36
ORR	44%		50% ^a	-
CR	11%		3% ^a	-
PR	33%		47% ^a	-
Mediana DOR [95%CI] w mies.	NR [20,7; NE]	-	≤5 [bd]	-
Mediana PFS [95%CI] w mies.	18,4 [9,1; NE]	9,8 [bd]	-	-
12-mies. PFS	53%	47%	-	-
24-mies. PFS	■	20%	-	-
Mediana OS [95% CI] w mies.	NR [NE; NE]	15,1 [bd]	-	4,7 [3,7; 7,0]
12-mies. OS	86%	59%	-	33%
24-mies. OS	■	35%	-	15%
Zaprzestanie leczenia z powodu AE	8%	-	8%	-

Kolorem zielonym zaznaczono punkty końcowe, w których występuje numeryczna przewaga cemiplimabu nad BAT.

a) Średnia wyników z badania Jarkowski 2016 i DeCOG. Badanie Jarkowski 2016 – ORR: 56%, CR: 0%, PR: 56% oraz DeCOG – ORR: 42%, CR: 33%, PR: 42%

8. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania cemiplimabu oraz związków platyny (cisplatyna). W ramach przeszukania korzystano ze stron internetowych następujących urzędów i agencji ds. leków:

- Polski Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejska Agencja Leków (EMA),
- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA),
- Światowa Organizacja Zdrowia (WHO).

Ostatniego przeszukania w powyższych źródłach dokonano w dniu 5 lutego 2020 r.

Ponadto, w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa dokonano także analizy ostrzeżeń zawartych w charakterystykach produktów leczniczych dla cemiplimabu oraz cisplatyny.

8.1. Alerty bezpieczeństwa

Na stronach agencji URPL, EMA i FDA nie zamieszczono żadnych alertów dotyczących bezpieczeństwa stosowania cemiplimabu oraz cisplatyny i 5-fluorouracylu.

Według danych zgromadzonych przez WHO w latach 2018–2020 zgłoszono łącznie 278 przypadków działań niepożądanych związanych ze stosowaniem cemiplimabu (ADR, *adverse drug reactions*). Najczęstsze kategorie działań niepożądanych obejmowały zaburzenia uogólnione i stany w miejscu podania, zaburzenia wyników badań laboratoryjnych oraz choroby skóry i tkanki podskórnej. Z kolei dla cisplatyny odnotowano łącznie 81 468 ADR w latach 1978–2020, natomiast dla 5-fluorouracylu 75 298 ADR w latach 1969–2019. W przypadku obydwu chemioterapeutyków najczęściej raportowano zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia krwi i układu limfatycznego oraz zaburzenia uogólnione i stany w miejscu podania (Tabela 24) [33].

Tabela 24.
Wybrane kategorie działań niepożądanych na podstawie cemiplimabu na podstawie danych zgłoszonych do WHO (stan na dzień 18.12.2019 r.)

Kategoria	Cemiplimab (2018-2020)	Cisplatyna (1978-2020)	5-fluorouracyl (1969–2020)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	23	24 060	17 710
Zaburzenia sercowe	13	2 791	3 477
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	-	152	163
Zaburzenia błędnika i choroby uszu	3	1 581	440
Choroby endokrynologiczne	20	336	100
Choroby oczu	7	684	909

Kategoria	Cemiplimab (2018-2020)	Cisplatyna (1978-2020)	5-fluorouracyl (1969-2020)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	31	24 839	26 779
Zaburzenia uogólnione oraz stany w miejscu podania	94	14 309	15 206
Zaburzenia funkcji wątroby i dróg żółciowych	19	1 147	1 425
Zaburzenia układu immunologicznego	9	1 109	695
Zakażenia i zarażenia	35	5 906	5 081
Urazy, zatrucia, powikłania po zabiegach	31	2 617	2 632
Badania laboratoryjne	47	8 992	6 061
Zaburzenia metabolizmu i żywienia	16	8 748	6 763
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	39	2 120	1 935
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	24	2 729	2 361
Zaburzenia układu nerwowego	28	7 842	8 366
Ciąża, połóg i okołoporodowe	-	87	211
Zaburzenia psychiczne	10	1 443	1 332
Zaburzenia funkcji nerek i dróg moczowych	20	4 847	2 060
Zaburzenia układu rozrodczego i choroby piersi	-	261	334
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	29	6 328	4 979
Choroby skóry i tkanki podskórnej	48	7 630	8 991
Procedury chirurgiczne i medyczne	7	277	216
Choroby naczyniowe	9	4 298	3 685

8.2. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych

W tabeli poniżej zebrano specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w aktualnych ChPL dla cemiplimabu, cisplatyny i 5-fluorouracylu.

Tabela 25.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL dla cemiplimabu, cisplatyny i 5-fluorouracylu

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
Cemiplimab (Libtayo®) [34]
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Ryzyko ciężkich i prowadzących do zgonu działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, mogących pojawić się w trakcie lub po zakończeniu leczenia:</u> w przypadku ich wystąpienia w zależności od stanu klinicznego pacjenta należy zmodyfikować, przerwać lub zaprzestać leczenia cemiplimabem, wdrożyć leczenie hormonalną terapią zastępczą oraz kortykosteroidami • <u>Ryzyko zapalenia płuc o podłożu immunologicznym, w tym prowadzącego do zgonu:</u> pacjentów należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych; w przypadku podejrzenia zapalenia płuc pacjentów należy poddać ocenie radiologicznej oraz zastosować modyfikację leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy • <u>Ryzyko biegunki i zapalenia okrężnicy o podłożu immunologicznym:</u> pacjentów należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych; w przypadku wystąpienia ww. należy zastosować modyfikację leczenia cemiplimabem oraz leczenie przeciwbiegunkowe i kortykosteroidy • <u>Ryzyko zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym, w tym prowadzącego do zgonu:</u> pacjentów należy monitorować pod kątem funkcjonowania wątroby przed oraz w trakcie leczenia; w przypadku wystąpienia ww. należy zastosować modyfikację leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy • <u>Ryzyko zaburzeń czynności tarczycy (niedoczynność, nadczynność) o podłożu immunologicznym:</u> pacjentów należy monitorować pod kątem zmian tarczycowych przed oraz w trakcie leczenia; w przypadku wystąpienia ww. zastosować modyfikację leczenia cemiplimabem oraz standardowe postępowanie w leczeniu schorzeń tarczycy • <u>Ryzyko zapalenia przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym:</u> pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych; w przypadku wystąpienia ww. należy zastosować modyfikację leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy • <u>Ryzyko wystąpienia niewydolności nadnerczy o podłożu immunologicznym:</u> pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych w trakcie i po zakończeniu leczenia; w przypadku wystąpienia ww. należy zastosować modyfikację leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy • <u>Ryzyko ciężkiej lub zagrażającej życiu cukrzycy typu 1, w tym kwasicy ketonowej o podłożu immunologicznym:</u> pacjentów należy monitorować pod kątem hiperglikemii oraz objawów cukrzycy; w przypadku wystąpienia ww. w zależności od stanu klinicznego pacjenta należy zastosować modyfikację leczenia cemiplimabem lub czasowe przerwanie leczenia oraz doustne leki przeciwcukrzycowe lub insulinę • <u>Ryzyko wystąpienia skórnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, w tym zespołu Stevensa-Johnsona, martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka, wysypki, rumienia wielopostaciowego i pemfigoidu:</u> pacjentów należy monitorować pod kątem objawów ciężkich reakcji skórnych; w przypadku wystąpienia ww. należy zastosować modyfikację leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy • <u>Ryzyko zapalenia nerek o podłożu immunologicznym:</u> u pacjentów z ww. należy zastosować modyfikację leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy • <u>Ryzyko innych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, takich jak paranowotworowe zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, w tym zagrażających życiu i prowadzących do zgonu:</u> pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych; w przypadku ww. należy zastosować modyfikację leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy • <u>Ryzyko wystąpienia ciężkich lub zagrażających życiu reakcji związanych z infuzją:</u> pacjentów należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych; w przypadku ww. należy zastosować kortykosteroidy oraz modyfikację leczenia cemiplimabem, w tym trwale zaprzestanie leczenia w ciężkich i zagrażających życiu przypadkach • <u>Należy stosować ostrożnie cemiplimab u osób z czynnymi zakażeniami lub z obniżoną odpornością z uwagi na wykluczenie ww. pacjentów z badań klinicznych dla cemiplimabu</u>
Cisplatyna (Cisplatin-Ebewe, Cisplatinum Accord) [35, 36]
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Należy unikać stosowania zestawów infuzyjnych, igieł, cewń ków i strzykawek zawierających aluminium podczas podawania cisplatyny</u> • <u>Cisplatinę należy stosować pod nadzorem onkologa doświadczonego w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej</u> • <u>Przed, w trakcie trwania oraz po zakończeniu leczenia cisplatiną należy ocenić czynność nerek, wątroby, krwiotwórczą oraz elektrolity w surowicy (wapń, magnez, potas, sód); w przypadku powtórzonego podania cisplatyny konieczne jest osiągnięcie prawidłowych wartości dla stężenia kreatyniny w surowicy, mocznika, białych krwinek, płytek krwi oraz audiogramu.</u> • <u>Ryzyko nefrotoksyczności o charakterze kumulacyjnym:</u> należy utrzymać odpowiedni poziom diurezy w celu zapobiegania neurotoksyczności i/lub stosować odpowiednie środki moczopędne (np. mannitol) • <u>Ryzyko wystąpienia ciężkiej neuropatii:</u> przed każdym etapem leczenia należy dokonać oceny pod kątem występowania neuropatii obwodowej oraz zachować ostrożność podczas leczenia u pacjentów z neuropatią obwodową niewywołaną cisplatiną

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- Ryzyko ototoksyczności: przed rozpoczęciem leczenia oraz każdego kolejnego cyklu należy wykonać badanie audiometryczne
- Ryzyko reakcji alergicznych, w tym zakończonych zgonem: reakcje nadwrażliwości mogą wymagać przerwania wlewu oraz zastosowania leczenia objawowego.
- Należy kontrolować czynność wątroby oraz morfologię krwi w regularnych odstępach czasowych podczas leczenia cisplatyną
- Ryzyko działania rakotwórczego: odnotowywano przypadki ostrej białaczki w rzadkich przypadkach, w szczególności u osób z innymi czynnikami ryzyka zachorowania
- Ryzyko wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia: zalecane jest monitorowanie miejsca wlewu
- Cisplatyna cechuje się toksycznością o większym nasileniu niż zwykle obserwowana podczas chemioterapii przeciwnowotworowej – toksyczny wpływ na nerki wymaga szczególnych środków ostrożności dotyczących stosowania, a nudności i wymioty mogą wymagać leczenia środkami przeciwwymiotnymi
- Konieczne jest podjęcie środków ostrożności podczas przygotowywania roztworu, zalecane jest stosowanie odpowiednich procedur dotyczących używania cytostatyków oraz ich usuwania
- Przed podaniem należy skontrolować roztwór pod kątem obecności zanieczyszczeń oraz przejrzystości roztworu
- U pacjentów obojga płci należy stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia oraz przez co najmniej 6 mies. od zakończenia terapii

5-fluorouracyl (Fluorouracil Accord, 5-fluorouracil-Ebewe) [37, 38]

- Ryzyko zwiększonej toksyczności 5-fluorouracylu przy jednoczesnym stosowaniu analogów nukleozydów (np. brywudyna, sorywudyna): zaleca się co najmniej 4 tyg. przerwę pomiędzy podaniem preparatów. W przypadku podania brywudyny pacjentom leczonym 5-fluorouracylem zalecana jest natychmiastowa hospitalizacja z zastosowaniem wszelkich metod zapobiegających zakażeniom ogólnoustrojowym i odwodnieniu
- Należy kontrolować stężenie fenytoiny w osoczu w przypadku jednoczesnego stosowania z 5-fluorouracylem
- Ryzyko działania kardiotoksycznego: zaleca się ostrożność u pacjentów z chorobą serca w wywiadzie lub bólem w klatce piersiowej w trakcie leczenia
- Ryzyko uszkodzenia ściany jelita: w przypadku jego wystąpienia zaleca się leczenie objawowe
- Przed i w trakcie leczenia 5-fluorouracylem zaleca się wykonywanie: codziennej kontroli występowania zmian w obrębie błony śluzowej jamy ustnej i gardła, morfologii z rozmazem i oznaczeniem liczby płytek krwi (przed każdym podaniem), oceny wskaźników retencji oraz wskaźników czynności wątroby
- Należy kontrolować wartości wskaźnika Quicka w trakcie jednoczesnego stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych i 5-fluorouracylu
- Podczas stosowania 5-fluorouracylu nie należy stosować żywych szczepionek. Należy unikać kontaktu z osobami, którym podano ostatnio szczepionki przeciw wirusowi polio
- Preparat należy podawać pod ścisłą kontrolą lekarza z doświadczeniem w leczeniu cytotoksycznym, zaleca się by terapię początkową przeprowadzić w szpitalu
- Ryzyko wystąpienia leukopenii: zaleca się codzienną kontrolę poziomu białych krwinek i płytek krwi. W przypadku wystąpienia: spadku liczby płytek krwi $<100\ 000/\text{mm}^3$ lub leukocytów $<3000/\text{mm}^3$, objawów zapalenia lub owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej lub przewodu pokarmowego, ciężkiej biegunki, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwotoku należy przerwać leczenie. W przypadku spadku poziomu leukocytów $<2000/\text{mm}^3$, szczególnie przy granulocytopenii, zaleca się umieszczenie pacjenta w izolatce szpitalnej i zastosowanie wszelkich środków zapobiegających zakażeniu ogólnoustrojowemu
- Należy zachować ostrożność w doborze pacjentów i ustalaniu dawkowania ze względu na wąski margines bezpieczeństwa 5-fluorouracylu
- Należy zachować ostrożność podczas stosowania 5-fluorouracylu u pacjentów z: zaburzeniami czynności nerek, wątroby, żółtaczką, bólami w klatce piersiowej w czasie leczenia lub przed nim, chorobą serca w wywiadzie, a szczególnie po napromieniowaniu dużymi dawkami okolic miednicy, leczonych środkami alkilującymi oraz po usunięciu nadnerczy lub przysadki
- Należy zachować szczególną ostrożność na etapie przygotowywania i podawania: preparat należy przygotowywać w warunkach jałowych stosując odzież ochronną, unikając kontaktu leku ze skórą i błonami śluzowymi, wyłączając z przygotowania i podawania kobiety w ciąży
- Ryzyko nasilenia toksyczności u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy dihydropyrimidyny

8.3. Karta Ostrzegawcza Pacjenta

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Libtayo®, wszyscy lekarze przepisujący ten produkt leczniczy mają obowiązek przekazania pacjentowi Karty Ostrzegawczej Pacjenta, zawierającej informację o postępowaniu w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego o podłożu immunologicznym i reakcji związanych z wlewem dożylnym. W tabeli poniżej zaprezentowano najważniejsze informacje zamieszczone w Karcie Ostrzegawczej Pacjenta (Tabela 26) [39].

Tabela 26.
Najważniejsze informacje dotyczące Karty Ostrzegawczej Pacjenta [39]

Karta Ostrzegawcza Pacjenta	
Ważne informacje	
<ul style="list-style-type: none"> • Powiedz lekarzowi o wszystkich swoich chorobach/ dolegliwościach oraz o wszystkich lekach stosowanych przed przyjęciem produktu leczniczego LIBTAYO. • Stosowanie produktu LIBTAYO może powodować ciężkie działania niepożądane, które mogą się nasilać. • Zgłoś lekarzowi wszelkie działania niepożądane, nawet te niewymienione w Karcie ostrzegawczej pacjenta. • Nie zwlekaj ze zgłoszeniem lekarzowi działań niepożądanych, nawet jeśli przebywasz z daleka od domu. • Nie próbuj samodzielnie leczyć występujących objawów bez konsultacji z lekarzem. • Kartę ostrzegawczą pacjenta należy nosić przy sobie przez cały okres leczenia. • Kartę ostrzegawczą pacjenta należy pokazać podczas wizyty każdemu lekarzowi z wyjątkiem lekarza, który przepisał produkt leczniczy LIBTAYO 	
Należy bezzwłocznie zasięgnąć porady lekarza w przypadku wystąpienia następujących dolegliwości i objawów bądź w przypadku ich nasilenia:	
Zaburzenia skóry:	<ul style="list-style-type: none"> • Wysypka lub świąd • Pęcherze skórne • Owrzodzenie jamy ustnej lub innych błon śluzowych
Zaburzenia płuc (zapalenie płuc)	<ul style="list-style-type: none"> • Pojawienie się lub nasilenie się kaszlu • Uczucie braku tchu (duszności) • Ból w klatce piersiowej
Zaburzenia jelit (zapalenie okrężnicy)	<ul style="list-style-type: none"> • Częste biegunki, często z obecnością krwi lub śluzu • Częstsze niż zwykle opróżnianie • Czarne lub smoliste stolce • Ostry ból lub bolesność dotykowa (tkliwość) brzucha
Zaburzenia wątroby (zapalenie wątroby)	<ul style="list-style-type: none"> • Zażółcenie skóry lub białkówki oczu • Nasilone nudności lub wymioty • Ból po prawej stronie brzucha • Senność • Ciemne zabarwienie moczu (mocz koloru herbaty) • Krwawienie lub zasinienia pojawiające się łatwiej niż zwykle • Mniejsze niż zwykle uczucie głodu
Zaburzenia gruczołów układu hormonalnego	<ul style="list-style-type: none"> • Długotrwały (nieustający) ból głowy lub nietypowe bóle głowy • Przyspieszona akcja serca • Zwiększona potliwość • Uczucie zimna • Silne zmęczenie • Zawroty głowy lub omdlenie • Zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała • Większe niż zwykle łaknienie lub pragnienie • Wypadanie włosów • Zaparcia • Pogłębiona barwa głosu (obniżenie tonu głosu) • Bardzo niskie ciśnieni krwi • Częstsze niż zwykle oddawanie moczu

Karta Ostrzegawcza Pacjenta

	<ul style="list-style-type: none"> • Nudności lub wymioty • Bóle brzucha • Zmiany nastroju lub zachowania (takie jak obniżony popęd seksualny, drażliwość lub roztargnienie/zapominanie)
Cukrzyca typu 1.	<ul style="list-style-type: none"> • Większe niż zwykle łaknienie lub pragnienie • Częstsza potrzeba oddawania moczu • Zmniejszenie masy ciała • Uczucie zmęczenia
Zaburzenia nerek (zapalenie nerek i niewydolność nerek)	<ul style="list-style-type: none"> • Mniej częste niż zwykle oddawanie moczu • Obecność krwi w moczu • Obrzęki kostek • Mniejsze niż zwykle uczucie głodu
Reakcje związane z wlewem dożylnym (czasem poważne lub zagrażające życiu)	<ul style="list-style-type: none"> • Dreszcze • Drżenia lub gorączka • Wysypka lub świąd • Zaczerwienienie skóry lub obrzęk twarzy • Uczucie braku tchu (duszności) lub świszczący oddech • Zawroty głowy lub uczucie zbliżającego się omdlenia • Ból pleców lub szyi (karku)
Zaburzenia w innych częściach ciała	<ul style="list-style-type: none"> • Ból głowy lub sztywność karku • Gorączka • Uczucie zmęczenia lub osłabienia • Dezorientacja (splątanie) • Problemy z pamięcią lub uczucie senności • Napady drgawkowe (drgawki) • Widzenie lub słyszenie czegoś co nie istnieje (omamy) • Zaburzenia widzenia • Ból lub zaczerwienienie oczu • Nasilone osłabienie mięśni • Zmiany bicia serca, np. jego przyspieszenie lub wrażenie pominięcia uderzenia bądź uczucie kołatania serca • Powstawanie siniaków na skórze lub krwawienia

Ostrzeżenie dla pracowników służby zdrowia leczących pacjenta w jakimkolwiek czasie, w tym w przypadkach udzielania pomocy w sytuacjach nagłych

Pacjentowi przepisano produkt leczniczy LIBTAYO, czyli przeciwciało blokujące receptor PD-1. Produkt leczniczy LIBTAYO może wywołać działania niepożądane ze strony układu odpornościowego dotyczące skóry, płuc, jelit, wątroby, gruczołów układu hormonalnego, nerek i innych części ciała. Konieczne jest ich wczesne rozpoznanie i odpowiednie postępowanie w celu zminimalizowania ich konsekwencji. Prosimy o zapoznanie się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla leku LIBTAYO w celu uzyskania szczegółów dotyczących rozpoznania i postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Przedstawiciele personelu medycznego proszeni są o zgłaszanie wszelkich podejrzeń działań niepożądanych za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

9. Ocena korzyści klinicznej

Narzędzie: Ocenę korzyści klinicznej ze stosowania cemiplimabu w oparciu o badanie EMPOWER-CSCC-1 przeprowadzono zgodnie z algorytmem do oceny korzyści klinicznej zaproponowanym przez ESMO – *Magnitude of Clinical Benefit Scale* (MCBS) w wersji 1.1 [40]. Polskojęzyczną wersję formularza zamieszczono w Aneksie (Rozdz. G.4).

Metoda oceny: Zastosowano formularz nr 3 przeznaczony do oceny terapii na podstawie badań jednoramiennych we wskazaniach obejmujących choroby sieroce (*orphan disease*) oraz o wysokiej niezaspokojonej potrzebie terapeutycznej (*high unmet need*), gdy pierwszorzędownym punktem końcowym jest PFS lub ORR. W ocenie wykorzystano dane pochodzące z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji badania EMPOWER-CSCC-1 (analiza cząstkowa II: data odcięcia wrzesień/październik 2018 r., mediana okresu obserwacji: 9,4 mies.) dla wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu (acSCC).

Zasady oceny: Zgodnie z instrukcją wypełniania skali, w oszacowaniu wstępnej korzyści klinicznej uwzględnia się najwyższy GRADE. Finalna ocena korzyści klinicznej jest definiowana jako suma najwyższego GRADE i ewentualnych dodatkowych punktów. Maksymalna ocena korzyści klinicznej dla formularza nr 3 wynosi 4 punkty (4/4) i świadczy o wysokiej korzyści klinicznej z zastosowania ocenianej interwencji.

Wynik: Terapia cemiplimabem uzyskała maksymalną liczbę punktów w skali ESMO-MCBS (4/4), co wskazuje na wysoką korzyść kliniczną wynikającą z jej stosowania w populacji docelowej. Powodem tak wysokiej oceny jest:

- Wysoki wskaźnik ORR (44%),
- długi czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie (mediana DOR nie osiągnięta dla FU 9,4 mies., DOR \geq 6 mies. u 75% pacjentów),
- poprawa jakości życia w odniesieniu do dolegliwości bólowych, za co przyznano dodatkowy punkt (Tabela 27).

Tabela 27.

Ocena korzyści klinicznej produktu leczniczego Libtayo® wg ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale, v. 1.1

Kryterium	Spełnienie kryterium	Uzasadnienie
GRADE 3		
PFS ≥6 mies.	-	ORR I-rzędowym punktem końcowym
ORR (PR+CR) ≥60%	-	-
ORR (PR+CR) ≥20% i <60% i czas trwania odpowiedzi ≥9 mies.	✓	ORR = 44%; mediana DOR nie osiągnięta (DOR ≥6 mies. 75%, mediana DOR: NR [20,7; NE])
GRADE 2		
PFS ≥3 i <6 mies.	-	ORR I-rzędowym punktem końcowym
ORR (PR+CR) ≥40% i <60%	-	spełniono założenia GRADE 4
ORR (PR+CR) ≥20% i <40% i czas trwania odpowiedzi ≥6 mies. i <9 mies.	-	spełniono założenia GRADE 4
GRADE 1		
PFS 2 – <3 mies.	-	ORR I-rzędowym punktem końcowym
ORR (PR+CR) ≥20% i <40% % i czas trwania odpowiedzi <6 mies.	-	spełniono założenia GRADE 4
ORR (PR+CR) >10% i <20% % i czas trwania odpowiedzi ≥6 mies.	-	spełniono założenia GRADE 4
Wstępna ocena korzyści klinicznej		3
Ocena jakości życia / ocena toksyczności stopnia 3–4^a		
Czy jakość życia była oceniana w ramach drugorzędowych punktów końcowych?	✓	Jakość życia oceniono kwestionariuszem EORTC-QLQ-30
Czy doszło do poprawy jakości życia ocenianej w ramach drugorzędowych punktów końcowych?	✓	Poprawa wyników w zakresie bólu kwestionariusza EORTC QLQ-30
Czy występowało ≥30% toksyczności stopnia 3–4 wpływających na codzienne samopoczucie*?	x	TEAE st. ≥3 wystąpiło u 44% pacjentów z acSCC, przy czym poszczególne zdarzenia obserwowano u pojedynczych pacjentów, w tym zdarzenia wpływające na codzienne samopoczucie u ≤2% pacjentów
Dodatkowe punkty^a		+1
Finalna ocena korzyści klinicznej		4/4 (ISTOTNA KLINICZNIE)

✓ – spełniono kryterium; x – nie spełniono kryterium

* Nie dotyczy łysienia i mielosupresji. Dotyczy toksyczności takiej jak: przewlekłe mdłości, biegunka, zmęczenie itp.

a) Należy odjąć jeden punkt jeżeli występowało ≥30% toksyczności stopnia 3–4 wpływających na codzienne samopoczucie. Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli doszło do poprawy jakości życia. Należy przyznać dodatkowy punkt za potwierdzające, badanie fazy IV o odpowiedniej liczebności

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

11. Wnioski końcowe

Cemiplimab (Libtayo®), przeciwciało monoklonalne z grupy anty-PD-1, stanowi obecnie jedyną zarejestrowaną opcję terapeutyczną o udowodnionej skuteczności w populacji docelowej, tj. u dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii, a więc w populacji o szczególnie niekorzystnym rokowaniu, która w warunkach polskich nie ma obecnie dostępu do żadnej skutecznej terapii przeciwnowotworowej.

Badanie EMPOWER-CSCC-1 stanowi główne źródło danych dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii cemiplimabem. Wspomniana praca to prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe, eksperymentalne badanie kliniczne. Biorąc pod uwagę specyfikę jednostki chorobowej, a także niezaspokojone dotychczas potrzeby terapeutyczne pacjentów z populacji docelowej metoda EMPOWER-CSCC-1 jest wystarczająca do wykazania, że korzyści z zastosowania cemiplimabu przewyższają potencjalne ryzyko. We wspomnianym badaniu wykazano, że stosowanie cemiplimabu skutkowało uzyskaniem odsetka ogólnych odpowiedzi na leczenie u 44% pacjentów, a kontroli choroby u 72%, z czego u 61% pacjentów miała ona charakter długoterminowy. Większość uzyskanych odpowiedzi na leczenie miała charakter częściowy (33%), tym niemniej u części pacjentów odnotowywano także wystąpienie całkowitych odpowiedzi na leczenie (11%). Krótki czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (mediana <2 mies.) oraz długi czas utrzymywania się uzyskanej odpowiedzi (mediana > 21 mies.) świadczy o wysokim potencjale przeciwnowotworowym i istotnych klinicznie korzyściach. Mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 18,4 mies. a odsetek pacjentów wolnych od progresji oszacowano na 53% i ■■■■ odpowiednio po 12 mies. i 24 mies. W okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 9,4 mies. mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta, a estymowane odsetki dla przeżycia całkowitego to 86% i ■■■■ odpowiednio po 12 mies. i 24 mies. Stosowanie cemiplimabu przyczyniało się do poprawy jakości życia w zakresie dolegliwości bólowych.

Stosowanie cemiplimabu w populacji docelowej można uznać za bezpieczne. Zdarzenia niepożądane (TEAE) odnotowano wprawdzie u większości pacjentów, tym niemniej do najczęściej raportowanych należały: zmęczenie, biegunka, mdłości i świąd. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały u pojedynczych pacjentów (8%), a tylko u jednego były przyczyną zgonu. Zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym, typowe dla terapii z wykorzystaniem przeciwciał anty-PD1/PD-L1, odnotowano u 26% poddanych leczeniu, przy czym najczęściej raportowano niedoczynność tarczycy (10%) o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

Wyniki zestawienia jakościowego wskazują, na zbliżony odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w obu ocenianych grupach, przy czym w grupie stosujących terapię opartą na związkach platyny pacjenci bardzo szybko tracili uzyskaną odpowiedź, podczas gdy w grupie cemiplimabu

odpowieź była trwalsza (tzn. znacznie dłużej się utrzymywała) i miała głębszy charakter (ok 12-krotnie częściej uzyskiwano CR). Korzyści obserwowane w zakresie odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu cemiplimabu przekładały się na poprawę rokowania w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji zarówno w porównaniu z chemioterapią opartą o związki platyny, jak również w porównaniu z opieką paliatywną. Z uwagi na niską jakość metodyczną badań dla pochodnych platyny, rzeczywiste różnice na korzyść cemiplimabu w praktyce klinicznej mogą być nawet większe niż obrazuje to niniejsze porównanie. Zdaniem polskich i brytyjskich ekspertów klinicznych, skuteczność terapii opartej na związkach platyny raportowana w dostępnych publikacjach wydaje się być zawyżona w stosunku do obserwowanej w praktyce klinicznej.

Podsumowując, cemiplimab jest jedyną zarejestrowaną opcją terapeutyczną dla pacjentów z zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

12. Ograniczenia

Wyniki niniejszej analizy oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie następujących ograniczeń:

1. Główne badanie dla cemiplimabu (EMPOWER-CSCC-1) to niezakończone, jednoramienne, wielośrodkowe badanie fazy II. Nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia niniejszej analizy klinicznej, gdyż cemiplimab został zarejestrowany w Europie na podstawie decyzji, mającej charakter tzw. warunkowej rejestracji (*conditional approval*), o którą mogą ubiegać się wyłącznie cząsteczki, dla których wstępne dane kliniczne wskazują na korzyści związane z poprawą stanu zdrowia i przewyższają potencjalne ryzyko związane z niekompletnymi danymi klinicznymi lub danymi z niższego poziomu wiarygodności. Tym samym dopuszczając cemiplimab do stosowania na wczesnym etapie badań klinicznych, EMA uznała, że zaobserwowane w tych badaniach efekty zdrowotne znacznie przewyższają ewentualne ryzyko związane z niepewnością oszacowania wynikającą z niskiej jakości metodycznej badań.
2. W badaniach klinicznych dla cemiplimabu, tj. EMPOWER-CSCC-1 oraz R2810-ONC-1423 u części pacjentów stosowano cemiplimab w innym schemacie dawkowania (3 mg/kg Q2W) niż wynika to z aktualnej ChPL (350 mg Q3W). Należy jednak zauważyć, iż obydwa schematy dawkowania – na podstawie przeprowadzonych badań – zostały uznane za równoważne pod względem farmakokinetycznym i farmakodynamicznym, toteż rozbieżności w zakresie schematów dawkowania nie mają istotnego wpływu na uzyskiwane wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa. Równoważność schematów dawkowania potwierdziła także EMA w raporcie z rejestracji leku.
3. Brak badań umożliwiających porównanie bezpośrednio ocenianej interwencji z komparatorami oraz wynikająca z tego faktu konieczność przeprowadzenia jakościowego porównania pośredniego bez dostosowania. Jednocześnie porównanie pośrednie bez dostosowania (zestawienie jakościowe) w populacji docelowej możliwe było tylko dla wybranych punktów końcowych. **Istotnym ograniczeniem przeprowadzonego porównania pośredniego jest przede wszystkim niska wiarygodność badań dla komparatora, tym niemniej rejestracja cemiplimabu przez agencje regulatorowe na podstawie badania EMPOWER-CSCC-1 oznacza, że efekt zdrowotny był znacznie wyższy aniżeli aktualnie dostępnych opcji.**
4. Jedyne dowody naukowe dla komparatora to nierandomizowane badania typu RWD, przeprowadzone na niewielkich pod względem liczebności próbach.
5. Zakwalifikowane do analizy badania dla komparatorów cechowały się ograniczoną wiarygodnością, typową dla badań RWD – przykładowo nie przedstawiono w nich charakterystyk wyjściowych dla podgrup pacjentów będących przedmiotem niniejszej analizy. Brak również szczegółowych informacji nt. dawkowania chemioterapii opartej na związkach platyny. Dodatkowo, u części pacjentów uczestniczących ww. badaniach stosowano schematy terapeutyczne zawierające poza

cisplatyną i 5-fluorouracyłem terapeutyki inne niż stosowane w polskiej praktyce klinicznej (np. cetuksymab, taksany). Z uwagi na fakt, iż ww. badania stanowiły jedyne dostępne dowody naukowe dla komparatora zdecydowano o ich prezentacji w ramach niniejszej analizy klinicznej, pomimo opisanych powyżej ograniczeń.

6. W badaniu DeCOG wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie przedstawiono w odniesieniu do ogólnej liczby terapii, a nie pacjentów. Założono jednak, iż liczba pacjentów stosujących schemat chemioterapii oparty na platynie będzie równa liczbie terapii, ze względu na niskie prawdopodobieństwo powtarzania u pacjenta takiego samego rodzaju leczenia.
7. Podczas ekstrakcji napotkano na rozbieżności pomiędzy prezentowanymi danymi w poszczególnych dokumentach źródłowych, przy czym w takiej sytuacji rozstrzygające znaczenie miały dane z publikacji głównych oraz danych pochodzących z raportów (EMA, ST1540 CSR).
8. Nie zidentyfikowano żadnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu, pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej.

13. Dyskusja

Według danych epidemiologicznych rak kolczystokomórkowy skóry jest drugą najczęstszą postacią NMSC, dla którego w ciągu ostatnich lat na całym świecie odnotowuje się wzrost zapadalności. Chociaż ogólne rokowanie cSCC jest dobre to wskaźniki przeżycia dla stadium zaawansowanego są szczególnie niekorzystne (10-letnie przeżycie całkowite u pacjentów z regionalnym zajęciem węzłów chłonnych wynosi <20%, a u pacjentów z przerzutami odległymi <10%). Dodatkowo u części pacjentów zmiany nowotworowe mogą rozrastać się do dużych rozmiarów, powodując zniekształcenia i uciążliwe dolegliwości, takie jak ból, świąd, a nawet utratę funkcji poszczególnych części ciała, np. wtedy gdy nowotwór obejmuje powiekę, nos czy ucho. Szczególnie istotnym aspektem przebiegu choroby w stadium zaawansowanym są dolegliwości psychiczne w związku z oszpecceniem oraz wynikające z tego faktu istotne obniżenie jakości życia [41].

W warunkach polskich możliwości terapeutyczne pacjentów z zaawansowanym cSCC są ograniczone. U części chorych możliwe jest zastosowanie leczenia systemowego z wykorzystaniem chemioterapii opartej na związkach platyny, przy czym do jej ograniczeń, oprócz braku rejestracji w leczeniu zaawansowanego cSCC, należą: wysoka toksyczność, ograniczona skuteczność i krótkotrwały efekt terapeutyczny. Ponadto z uwagi na brak dowodów potwierdzających poprawę przeżycia całkowitego oraz wysoką toksyczność nie można wykluczyć, że terapia ta może być szkodliwa dla pacjentów (nie wiadomo czy ewentualne korzyści z terapii są większe niż ryzyko związane z AE). Z kolei u pozostałych chorych postępowanie polega na odstąpieniu od jakiegokolwiek formy leczenia systemowego, ze względu na podeszły wiek czy obecność chorób współtowarzyszących, i wówczas sprowadza się wyłącznie do postępowania o charakterze paliatywnym. W związku z powyższym, mając na uwadze niekorzystne rokowanie docelowej grupy pacjentów oraz brak skutecznych opcji terapeutycznych o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa można jednoznacznie stwierdzić, że znajduje się ona w stanie niezaspokojonych potrzeb terapeutycznych (*therapeutic unmet need*). Odpowiedź na powyższą niezaspokojoną potrzebę stanowi immunoterapia z wykorzystaniem cemiplimabu (przeciwciało monoklonalne anty-PD-1), która została dopuszczona do obrotu przez EMA w populacji docelowej w czerwcu 2019 roku [42]. Jednocześnie wszystkie zaktualizowane w ostatnim czasie wytyczne praktyki klinicznej wskazują cemiplimab jako jedyną skuteczną opcję terapeutyczną w populacji docelowej .

W ramach niniejszej analizy klinicznej przeprowadzono ocenę efektywności klinicznej cemiplimabu w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii. Analiza problemu decyzyjnego wykazała, iż najbardziej odpowiednim komparatorem dla ocenianej interwencji będzie aktualnie stosowana praktyka kliniczna w populacji docelowej w Polsce, tj. BAT dostosowana do indywidualnych potrzeb pacjenta obejmująca wyłącznie

leczenie paliatywne z/bez chemioterapii systemowej z wykorzystaniem związków platyny. Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia [1, 2], w ramach którego zidentyfikowano łącznie 5 badań, w tym 2 eksperymentalne badania jednoramienne (EMPOWER-CSCC-1, R2810-ONC-1423) dla ocenianej interwencji oraz 3 badania obserwacyjne dla komparatora, mające charakter prac typu RWD (Jarkowski 2016, Sun 2019, DeCOG).

Głównym źródłem danych nt. skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu jest eksperymentalne jednoramienne badanie fazy II - EMPOWER-CSCC-1, którego wyniki pochodzą z zaplanowanych analiz cząstkowych. Głównym ograniczeniem metodycznym powyższej pracy jest brak grupy kontrolnej, dlatego uzyskane wyniki obarczone mogą być niepewnością. Tym niemniej z uwagi na wysoką i niezaspokojoną potrzebę medyczną, faktyczny brak skutecznej opcji terapeutycznej oraz przekonywujące rezultaty uzyskane w pierwszych analizach cząstkowych badania EMPOWER-CSCC-1 agencja regulatorowa – EMA zdecydowała o dopuszczeniu tego leku do obrotu w ramach tzw. warunkowej rejestracji (*conditional approval*), przeznaczonej wyłącznie dla cząsteczek, dla których wstępne dane kliniczne wskazują, że znaczne korzyści związane z poprawą stanu zdrowia przewyższają potencjalne ryzyko związane z niekompletnymi danymi klinicznymi [43]. Znaczenie kliniczne ocenianej interwencji w populacji docelowej wspiera również fakt, że amerykańska agencja regulatorowa FDA we wrześniu 2017 roku nadała cemiplimabowi status terapii przełomowej (*breakthrough therapy*), przyznawany cząsteczkom, które przeznaczone są do leczenia poważnego stanu klinicznego, a wstępne dowody naukowe wskazują, że może ona charakteryzować się znacznie większą skutecznością kliniczną aniżeli dostępne opcje terapeutyczne, co wykazano w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych. Ponadto, cemiplimab został objęty przyspieszoną procedurą rozpatrywania wniosku rejestracyjnego (*priority review*), która przewidziana jest m.in. dla cząsteczek charakteryzujących się znacznymi korzyściami klinicznymi w stosunku do aktualnie stosowanych opcji. Skutkiem czego już we wrześniu 2018 roku FDA wydała zgodę na dopuszczenie cemiplimabu do obrotu [44]. Obecnie jest on jedynym przeciwciałem monoklonalnym z grupy anty-PD-1 posiadającym rejestrację w populacji docelowej, tj. u dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii.

W badaniu rejestracyjnym (EMPOWER-CSCC-1) wykazano, że terapia z wykorzystaniem cemiplimabu cechuje się wysoką aktywnością przeciwnowotworową w populacji docelowej. Zastosowanie cemiplimabu pozwalało uzyskać odpowiedź ogólną u 44% chorych, w tym u 11% odpowiedź całkowitą. Jednocześnie odpowiedź miała charakter długotrwały. W ostatniej analizie cząstkowej mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta, przy czym należy zwrócić uwagę na wartość dolnego przedziału ufności [95%CI], którą oszacowano na 21 mies., a co za tym idzie wartość mediany będzie z pewnością wyższa niż 21 mies. Mediana PFS wynosiła 18,4 mies., a mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. Wysokie, jak na stadium zaawansowania choroby, były również odsetki przeżycia całkowitego, tj. 86% po 12 mies. oraz [redacted] po 24 mies. Istotnym aspektem skuteczności terapii cemiplimabem są nie tylko efekty wyrażone za pomocą

standardowych wskaźników (np. PFS, OS, ORR), lecz także poprawa wizualna zmienionego chorobowo obszaru skóry (przykłady Rozdz. 5.2). Dostępne dane wskazują, że stosowanie cemiplimabu przyczyniało się do poprawy jakości życia zwłaszcza w zakresie dolegliwości bólowych. Korzyści z zastosowania cemiplimabu były zbliżone niezależnie od stadium zaawansowania cSCC, tj. zarówno wśród chorych z lokalnie zaawansowanym cSCC, jak i wśród chorych z uogólnionym cSCC. Przeprowadzona na potrzeby niniejszej analizy ocena korzyści klinicznej wg kwestionariusza ESMO-MCBS wskazuje, że efekty zdrowotne związane z zastosowaniem cemiplimabu mają charakter istotny klinicznie.

W badaniach klinicznych cemiplimab podawano w dwóch schematach dawkowania, tj. 3 mg/kg Q2W oraz 350 mg Q3W. Nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia niniejszej analizy klinicznej, gdyż schematy te w świetle przedstawionego przez producenta leku uzasadnienia zostały uznane przez agencje regulatorowe – EMA i FDA - za równoważne [4]. Z tego względu ewentualne nieznaczne różnice w zakresie skuteczności dla grup mSCC – 3 mg/kg Q2W i mSCC – 350 mg Q3W należy tłumaczyć bardziej długością okresu obserwacji (odpowiednio – mediana 16,5 mies. vs 8,1 mies.) aniżeli rzeczywistymi różnicami w tym obszarze.

Przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem nie było możliwe, gdyż dane dla ocenianej interwencji i komparatora pochodzą z pojedynczych, jednoramiennych prób klinicznych. Przeprowadzona analiza homogeniczności wskazała, istnienie pewnych niejednorodności pomiędzy badaniami dla cemiplimabu oraz badaniami dla komparatora. **Przy czym jednoznacznie należy podkreślić fakt, że główne badanie kliniczne (EMPOWER-CSCC-1) to praca cechująca się wysoką wiarygodnością, której wyniki były podstawą rejestracji cemiplimabu, a metodyka nie była kwestionowana przez agencje regulatorowe. Tymczasem badania dla komparatora to prace cechujące się licznymi ograniczeniami, w tym w szczególności retrospektywnym charakterem obserwacji, małą liczebnością próby, niepełnym raportowaniem danych odnośnie do charakterystyki wyjściowej oraz wyników, zwłaszcza w zakresie bezpieczeństwa.** Tym niemniej, pomimo wskazanych powyżej ograniczeń, zidentyfikowane badania są jedynymi dostępnymi dowodami naukowymi dla komparatora, dlatego wykorzystano je na potrzeby jakościowego pośredniego porównania efektywności klinicznej cemiplimabu względem aktualnej praktyki klinicznej. Wyniki uzyskane w ramach RWD wskazują, że po zastosowaniu schematów opartych na pochodnych platyny około 50% chorych uzyskuje wprawdzie odpowiedź, aczkolwiek ma ona charakter częściowy i krótkotrwały, z medianą czasu trwania odpowiedzi wynoszącą zaledwie 5 mies. Na tym tle korzyści z zastosowania cemiplimabu można uznać za zdecydowanie większe. Wprawdzie odsetek odpowiedzi na leczenie był porównywalny, ale zdecydowanie więcej pacjentów uzyskało odpowiedź całkowitą (11% vs 3%), a co więcej czas trwania odpowiedzi był zdecydowanie dłuższy - z medianą, która nie została jeszcze osiągnięta, ale na pewno przekroczy 21 mies. Zaobserwowane różnice w zakresie odpowiedzi na leczenie przekładały się na poprawę przeżycia wolnego od progresji, a co najważniejsze również przeżycia całkowitego. U pacjentów stosujących w ramach aktualnej praktyki klinicznej schematy oparte na pochodnych platyny przeżycie całkowite oszacowano na 59% po 12 mies. oraz 35% po 24 mies. Jeszcze gorsze rokowanie mieli pacjenci, u których stosowano

wyłącznie leczenie paliatywne z odsetkami wynoszącymi 33% i 15% odpowiednio po 12 i 24 mies. Na tym tle przeżycie całkowite u pacjentów leczonych cemiplimabem, sięgające 86% po 12 mies. oraz [REDACTED] po 24 mies. świadczy o znacznej przewadze ocenianej interwencji nad aktualnym sposobem postępowania. Powyższe rozważania, pomimo ograniczeń metodycznych przeprowadzonego porównania jakościowego, wydają się być wystarczającym potwierdzeniem przewagi cemiplimabu nad aktualną praktyką kliniczną, dlatego pomimo ograniczonej jakości dowodów naukowych agencje regulatorowe uznały za zasadne dopuszczenie leku do stosowania u pacjentów z populacji docelowej. Podobne stanowisko zajęły agencje HTA (NICE, CADTH), które pozytywnie zaopiniowały zasadność finansowania tego leku ze środków publicznych. Warto podkreślić, że agencja NICE pozytywną rekomendację wydała już w sierpniu 2019 roku, a zatem niespełna 2 mies. po rejestracji leku przez EMA oraz w oparciu o wyniki pierwszych analiz cząstkowych [45, 46].

Profil bezpieczeństwa cemiplimabu należy uznać za akceptowalny. Wprawdzie zdarzenia niepożądane odnotowano u większości pacjentów, tym niemniej do najczęściej raportowanych należały: zmęczenie, biegunka, mdłości czy świąd. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały u pojedynczych pacjentów (8%). Charakterystyczną cechą immunoterapii z wykorzystaniem przeciwciał anti-PD1/PD-L1 są zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym. W przypadku cemiplimabu zdarzenia te odnotowano u 26% chorych poddanych leczeniu, przy czym stopień ich nasilenia określono jako łagodny do umiarkowanego. Najczęściej raportowanym zdarzeniem była niedoczynność tarczycy występująca u ok. 10%. Potwierdzeniem korzystnego profilu bezpieczeństwa cemiplimabu jest także opisywany wcześniej brak pogorszenia jakości życia wśród chorych poddanych terapii, a nawet korzyści związane z poprawą w obszarze dotyczącym dolegliwości bólowych. Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa nie wskazują, na inne nowe aspekty w tym obszarze.

W toku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 1 przegląd systematyczny, którego zakres był zgodny z zakresem niniejszej analizy klinicznej. Wyniki wspomnianego przeglądu systematycznego są spójne z wynikami niniejszej analizy klinicznej i potwierdzają opisane powyżej korzyści z zastosowania cemiplimabu w populacji docelowej.

14. Bibliografia

1. (2016) Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytuczne_hta/2012/Rozporzadzenie_MZ_minimalne_wymagania_03042_012_pol.pdf.
3. [REDACTED]
4. EMA. (2019) Assessment report. Libtayo. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/libtayo-epar-public-assessment-report_en.pdf (25.7.2019).
5. Keeping S. (2018) Comparative Efficacy, Safety, Cost-Effectiveness and Budget Impact of Cemiplimab in Patients with Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma - Systematic literature review protocol [materiały dostarczone przez Zamawiającego]. v5.
6. Keeping S. (2018) Comparative Efficacy, Safety, Cost-Effectiveness and Budget Impact of Cemiplimab in Patients with Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma - Technical report of systematic literature review to identify studies of efficacy and safety[materiały dostarczone przez Zamawiającego]. v5.
7. Keeping S. (2019) Comparative Efficacy, Safety, Cost-Effectiveness and Budget Impact of Cemiplimab in Patients with Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma - Technical report of indirect treatment comparisons - October 2018 update [materiały dostarczone przez Zamawiającego]. v6.
8. FDA. Raport FDA. NDA/BLA Multi-disciplinary Review and Evaluation {BLA 761097} {Libtayo™/cemiplimab}. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/761097Orig1s000MultidisciplineR.pdf (10.6.2018).
9. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, Guminski A, Hauschild A, Lewis KD, Chung CH, Hernandez-Aya L, Lim AM, Chang ALS, Rabinowits G, Thai AA, Dunn LA, Hughes BGM, Khushalani NI, i in. (2018) PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 379(4):341–351.
10. Migden MR, Guminski A, Lewis KD, Kushalani N, Papadopoulos KP, Andria ML, Fury MG, Rischin D. (2019) Cemiplimab, a human monoclonal antibody to PD-1, in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): clinical experience from the phase 1 and phase 2 studies. *J Am Acad Dermatol* (81):AB31.
11. Owonikoko TK, Papadopoulos KP, Gil Martin M, Moreno V, Salama AK, Calvo E, Safran H, Aljumaily R, Mahadevan D, Niu J, Mohan KK, Li J, Stankevich E, Mathias M, Lowy I, i in. Phase I study of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients with unresectable locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Longer follow-up efficacy and safety data. *Ann. Oncol.* 29(Suppl 8):viii461.
12. Owonikoko TK, Papadopoulos KP, Johnson ML, Martin M, Moreno V, Salama AK, Calvo E, Yee NS, Safran H, Aljumaily R, Mahadevan D, Niu J, Mohan KK, Li J, Stankevich E, i in. (2018) Phase I study of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients with unresectable locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Longer follow-up efficacy and safety data. *Ann. Oncol.* 29(Suppl 10):x25.
13. Owonikoko TK, Papadopoulos KP, Johnson ML, Gil Martin M, Moreno V, Salama AKS, Calvo E, Yee NS, Safran H, González-Martín A, Aljumaily R, Mahadevan D, Niu J, Mohan KK, Li J, i in. (2018) Phase 1 study of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients with unresectable locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Final efficacy and safety data. *J. Clin. Oncol.* 36(15_suppl):9557–9557.
14. Owonikoko TK, Papadopoulos KP, Johnson ML, Gil Martin M, Moreno V, Salama AKS, Calvo E, Yee NS, Safran H, Aljumaily R, Mahadevan D, Niu J, Mohan KK, Li J, Stankevich E, i in. Phase 1 study of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients with unresectable locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Final efficacy and safety data. *2018 Fall Clinical Dermatology Conference*; 2018; Las Vegas, Nevada. .
15. Papadopoulos KP, Owonikoko TK, Johnson ML, Brana I, Gil-Martin M, Perez RP, Moreno V, Salama AK, Calvo E, Yee NS, Safran H, González-Martín A, Aljumaily R, Mahadevan D, Mohan KK, i in. (2017) REGN2810: A fully human anti-PD-1 monoclonal antibody, for patients with unresectable locally advanced or

- metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC)—Initial safety and efficacy from expansion cohorts (ECs) of phase I study. *J. Clin. Oncol.* 35(15_suppl):9503–9503.
16. Papadopoulos KP, Owonikoko TK, Johnson M, Brana I, Gil Martin M, Perez RP, Moreno V, Salama AK, Calvo E, Yee NS, Safran H, Gonzalez Martin A, Aljumaily R, Mahadevan D, Mohan KK, i in. (2018) Cemiplimab (REGN2810): A fully human anti-PD-1 monoclonal antibody for patients with unresectable locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC)—Initial safety and efficacy from expansion cohorts (ECs) of phase I study. *J. Clin. Oncol.* 36(5_suppl):195–195.
 17. Papadopoulos KP, Owonikoko TK, Johnson M, Safran H, Mohan KK, Emeremni C, Stankevich E, Lowy I, Fury MG. (2018) REGN2810, a fully programmed death protein 1 (PD-1) monoclonal antibody for unresectable locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Updated follow-up of patients treated in a phase I study. *J Am Acad Dermatol* 79:AB243.
 18. Guminski AD, Lim AML, Khushalani NI, Schmults CD, Hernandez-Aya LF, Modi B, Dunn L, Hughes BGM, Chang ALS, Hauschild A, Migden MR, Gutzmer R, Alam M, Jankovic V, Stankevich E, i in. (2019) Phase 2 study of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients (pts) with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (mCSCC; Group 1): 12-month follow-up. *J. Clin. Oncol.* 37(15_suppl):9526–9526.
 19. Guminski AD, Lim AML, Khushalani NI, Schmults CD, Hernandez-Aya LF, Modi B, Dunn L, Hughes BGM, Chang ALS, Hauschild A, Migden MR, Gutzmer R, Alam M, Stankevich E, Booth J, i in. Phase 2 study of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients (pts) with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (mCSCC; Group 1): 12-month follow-up. *2019 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting*; 2019; Chicago, Illinois. poster 9526.
 20. Migden MR, Khushalani NI, Chang ALS, Rischin D, Schmults CD, Hernandez-Aya F. (2019) Primary analysis of Phase 2 results of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients (pts) with locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma (laCSCC). *J. Clin. Oncol.* 37(suppl):abstr 6015.
 21. Migden MR, Khushalani NI, Chang ALS, Rischin D, Schmults CD, Hernandez-Aya F. Primary analysis of phase 2 results of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients with locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *2019 American Society of Clinical Oncology Meeting*; 2019; Chicago, Illinois. poster 6015.
 22. Migden MR, Khushalani NI, Chang ALS, Lewis KD, Schmults CD, Hernandez-Aya L, Meier F, Schadendorf D, Guminski A, Hauschild A, Wong DJ, Daniels GA, Berking C, Jankovic V, Stankevich E, i in. (2020) Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* 21(2):294–305.
 23. Rischin D, Migden MR, Chang A, Chung CH, Dunn L, Guminski A, Hauschild A, Hernandez-Aya L, Hughes BGM, Lewis KD, Lim AML, Modi B, Schadendorf D, Schmults C, Booth J, i in. (2018) Primary analysis of phase 2 results for cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (mCSCC). *J. Clin. Oncol.* 36(15_suppl):9519–9519.
 24. Rischin D, Migden MR, Chang A, Chung CH, Dunn L, Guminski A, Hauschild A, Hernandez-Aya L, Hughes BGM, Lewis KD, Lim AML, Modi B, Schadendorf D, Schmults C, Booth J, i in. Primary analysis of phase 2 results for cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *2018 Fall Clinical Dermatology Conference*; 2018; Las Vegas, Nevada. .
 25. Rischin D, Lim AM, Schmults C, Khushalani NI, Hughes BGM, Schadendorf D, Dunn LA, Chang ALS. (2019) Phase II study of 2 dosing regimens of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (mCSCC). *Ann. Oncol.* 30(Suppl 5):v536.
 26. Rischin D, Migden MR, Chang ALS, Chung CH, Dunn LA, Guminski A. (2019) Primary analysis of phase II results for cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1 antibody in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (mCSCC). *J. Clinial Aesthetic Dermatol.* 12(5):S18.
 27. Rischin D, Khushalani NI, Schmults CD, Guminski A, Chang ALS, Lewis KD, Lim AM, Hernandez-Aya L, Hughes BGM, Schadendorf D, Hauschild A, Stankevich E, Booth J, Li S, Chen Z, i in. (2019) 97P Impact of prior lines of systemic therapy (PST) on the efficacy of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients (pts) with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC). *Ann. Oncol.* 30(Supplement_11):mdz451.006.
 28. [REDACTED]
 29. Jarkowski A, Hare R, Loud P, Skitzki JJ, Kane JM, May KS, Zeitouni NC, Nestico J, Vona KL, Groman A, Khushalani NI. (2016) Systemic Therapy in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (CSCC): The Roswell Park Experience and a Review of the Literature. *Am. J. Clin. Oncol.* 39(6):545–548.
 30. Sun L, Chin R-I, Gastman B, Thorstad W, Yom SS, Reddy CA, Nussenbaum B, Wang SJ, Knackstedt T, Vidimos AT, Koyfman SA, Manyam BV. (2019) Association of Disease Recurrence With Survival Outcomes in Patients With Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Treated With Multimodality Therapy. *JAMA Dermatol.* 155(4):442.
 31. Hillen U, Leiter U, Haase S, Kaufmann R, Becker J, Gutzmer R, Terheyden P, Krause-Bergmann A, Schulze H-J, Hassel J, Lahner N, Wollina U, Ziller F, Utikal J, Hafner C, i in. (2018) Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns—Results of a non-interventional study of the DeCOG. *Eur. J. Cancer* 96:34–43.

32. Study of REGN2810 in Patients With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02760498?term=cemiplimab&recrs=a&phase=1&draw=2> (3.2.2020).
33. VigiAccess. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (2.12.2019).
34. ChPL Libtayo (cemiplimab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_pl.pdf (22.7.2019).
35. ChPL Cisplatin-Ebewe (cisplatyna). Dostęp: <pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=19540-c> (5.11.2019).
36. ChPL Cisplatinum Accord (cisplatyna). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=23986-c> (5.11.2019).
37. ChPL Fluorouracil Accord. Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2014-04-23_fluorouracil_accord_var_024_spc.pdf (6.10.2017).
38. ChPL 5-Fluorouracil-Ebewe (fluorouracyl). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=9034-c> (26.5.2017).
39. Karta Ostrzegawcza Pacjenta [dane dostarczone przez Zamawiającego].
40. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, Tabernero J, Zielinski C, Piccart MJ, de Vries EGE. (2017) ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann. Oncol.* 28(10):2340–2366.
41. Kim JYS, Kozlow JH, Mittal B, Moyer J, Olenecki T, Rodgers P, Alam M, Armstrong A, Baum C, Bordeaux JS, Brown M, Busam KJ, Eisen DB, Iyengar V, Lober C, i in. (2018) Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 78(3):560–578.
42. EMA. Libtayo (cemiplimab). Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/libtayo#authorisation-details-section> (22.7.2019).
43. EMA. (2019) Opinia CHMP (Libtayo). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-libtayo_en.pdf (6.6.2019).
44. FDA. ADMINISTRATIVE and CORRESPONDENCE DOCUMENTS - Libtayo. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/761097Orig1s000AdminCorres.pdf (7.6.2019).
45. (2019) Rekomendacja NICE w sprawie finansowania cemiplimabu (Libtayo). NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta592/resources/cemiplimab-for-treating-metastatic-or-locally-advanced-cutaneous-squamous-cell-carcinoma-pdf-82607260378309>.
46. (2020) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania cemiplimabu (Libtayo). Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10187CemiplimabCSCC_fnRec_REDACT_EarlyConv_22Jan2020_final.pdf.
47. Ogata D, Namikawa K, Otsuka M, Asai J, Kato H, Yasuda M, Maekawa T, Fujimura T, Kato J, Takenouchi T, Nagase K, Kawaguchi M, Kaji T, Kuwatsuka Y, Shibayama Y, i in. (2020) Systemic treatment of patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma: response rates and outcomes of the regimes used. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 127:108–117.

15. Spis tabel, wykresów i rysunków

Spis tabel

Tabela 1.	Schemat przeprowadzania analizy klinicznej	11
Tabela 2.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej	21
Tabela 3.	Metodyka badań EMPOWER-CSCC-1 oraz R2810-ONC-1423	26
Tabela 4.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach EMPOWER-CSCC-1 oraz R2810-ONC-1423	26
Tabela 5.	Metodyka badań dla BAT	28
Tabela 6.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach dla BAT	28
Tabela 7.	Ocena homogeniczności metodyki badań dla cemiplimabu oraz BAT	30
Tabela 8.	Ocena homogeniczności analizowanych populacji w badaniach dla cemiplimabu oraz BAT	30
Tabela 9.	Odpowiedź na leczenie w badaniach dla cemiplimabu	31
Tabela 10.	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz czas trwania odpowiedzi w badaniach dla cemiplimabu	32
Tabela 11.	Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR) oraz czas trwania odpowiedzi (DOR) na leczenie w badaniach dla cemiplimabu	33
Tabela 12.	Przeżycie wolne od progresji w badaniach dla cemiplimabu	37
Tabela 13.	Przeżycie całkowite w badaniach dla cemiplimabu	39
Tabela 14.	Ryzyko wystąpienia TEAE ogółem w badaniach dla cemiplimabu	42
Tabela 15.	Ryzyko wystąpienia szczegółowych TEAE w badaniach dla cemiplimabu	43
Tabela 16.	Ryzyko wystąpienia szczegółowych ciężkich TEAE w badaniach dla cemiplimabu	43
Tabela 17.	Szczegółowe AE związane z układem immunologicznym (irAE wymagające leczenia układowymi kortykosterydami oraz irAE związane z układem endokrynnym zidentyfikowane przez sponsora) w badaniach dla cemiplimabu, występujące u $\geq 1\%$ pacjentów	44
Tabela 18.	Odpowiedź na leczenie w badaniach dla komparatorów	45
Tabela 19.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie w badaniach dla komparatorów	45
Tabela 20.	Przeżycie wolne od progresji w badaniach dla komparatorów	46
Tabela 21.	Przeżycie całkowite w badaniach dla komparatorów	47
Tabela 22.	Bezpieczeństwo ogólne w badaniach dla komparatorów	48
Tabela 23.	Zestawienie jakościowe wyników dla cemiplimabu oraz BAT	51
Tabela 24.	Wybrane kategorie działań niepożądanych na podstawie cemiplimabu na podstawie danych zgłoszonych do WHO (stan na dzień 18.12.2019 r.)	52
Tabela 25.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL dla cemiplimabu, cisplatyny i 5-fluorouracylu	54
Tabela 26.	Najważniejsze informacje dotyczące Karty Ostrzegawczej Pacjenta [39]	56
Tabela 27.	Ocena korzyści klinicznej produktu leczniczego Libtayo® wg <i>ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale</i> , v. 1.1	59
	60
Tabela 29.	Zestawienie wyników badań dla schematów opartych na platynach zakwalifikowanych do niniejszej analizy klinicznej	75
	76
	76
	77
	78
	78
	79
Tabela 36.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej [Aktualizacja]	80

Tabela 37. Charakterystyka badania Ogata 2020	83
Tabela 38. Ocena wiarygodności badania Ogata 2020.....	84
Tabela 39. Szczegółowe wyniki badania Ogata 2020 dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa BAT z wykorzystaniem związków platyn.....	84
.....	86
.....	86
.....	87
.....	88
.....	88
.....	88
.....	89
.....	90
Tabela 48. Ocena wiarygodności badań jednoramiennych wg skali NICE.....	98
.....	98
Tabela 50. Definicje punktów końcowych.....	100
Tabela 51. Definicje odpowiedzi na leczenie – kompozytowy punkt końcowy	101
Tabela 52. Kryteria klinicznej odpowiedzi na leczenie.....	102
.....	104
.....	105
.....	106
.....	108
.....	108
.....	109
.....	110
Tabela 60. Badania wykluczone z analizy w ramach przeszukania dla cemiplimabu.....	111
Tabela 61. Badania wykluczone z analizy w ramach przeszukania dla BAT.....	111
Tabela 62. Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych wg skali NICE.....	117
Tabela 63. Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne.....	117
Tabela 64. Formularz do ekstrakcji charakterystyki badań.....	120
Tabela 65. Formularz do ekstrakcji dychotomicznych punktów końcowych	121
Tabela 66. Formularz do ekstrakcji punktów końcowych typu czas do zdarzenia (<i>time-to-event</i>).....	121
Tabela 67. Formularz 3 do oceny korzyści klinicznej wg ESMO-MCBS – tłumaczenie własne.....	122

Spis wykresów

Wykres 1. Krzywa Kaplana-Maiera dla DOR w ocenie ICR – wyniki w poszczególnych grupach.....	34
Wykres 2. Krzywa Kaplana-Maiera dla DOR w ocenie ICR – wyniki łączne dla acSCC	34
Wykres 3. Wykres Kaplana-Maiera dla PFS w ocenie ICR – wyniki w poszczególnych grupach.....	38
Wykres 4. Wykres Kaplana-Maiera dla PFS w ocenie ICR – wyniki łączne dla acSCC	38
.....	39
.....	40
.....	40
.....	41
.....	41

Aneks A. Aktualizacja analizy klinicznej

A.1. Badanie Ogata 2020

W wyniku aktualizacyjnego przeszukania głównych baz informacji medycznej (30 kwietnia 2020 roku) zidentyfikowano jedno dodatkowe badanie dotyczące terapii BAT, tj. Ogata 2020 [47], które spełniało kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej. Wspomniana praca to retrospektywne badanie typu RWD, przeprowadzone w ośrodkach japońskich, mające na celu opis doświadczeń związanych z terapią systemową wśród pacjentów z zaawansowanym cSCC oraz ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych schematów terapeutycznych. W badaniu Ogata 2020 wzięło udział 130 pacjentów, przy czym terapię z wykorzystaniem związków platyny zastosowano u 74 pacjentów. Podobnie jak wcześniej zakwalifikowane do analizy klinicznej prace dla BAT dotyczące związków platyn (Jarkowski 2016, DeCOG) badanie Ogata 2020 charakteryzuje się ograniczoną wiarygodnością, przede wszystkim ze względu na retrospektywny charakter obserwacji oraz brak konsekwentnego doboru próby, co stwarza duże ryzyko wystąpienia błędów selekcyjnych.

Wyniki raportowane w pracy Ogata 2020 są spójne z dotychczas zebranymi danymi odnośnie do skuteczności schematów opartych na platynach (Tabela 29). **Oznacza to, że wyniki badania Ogata 2020 nie zmieniają wyników i wniosków zaprezentowanych w analizie klinicznej zarówno w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa chemioterapii opartej na związkach platyn, jak również głównych wniosków z analizy porównawczej względem cemiplimabu.** Jednocześnie należy nadmienić, że wyniki wspomnianej analizy porównawczej wskazują, że stosowanie cemiplimabu w populacji docelowej związane było z istotnymi korzyściami klinicznymi, które znajdują odzwierciedlenie w numerycznie wyższym odsetku pacjentów uzyskujących całkowitą odpowiedź na leczenie, a to z kolei przekłada się na poprawę rokowania w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji (Rozdz. 7, Tabela 23).

Szczegóły odnośnie do aktualizacyjnego wyszukiwania oraz szczegóły dotyczące badania Ogata 2020 (charakterystyka wyjściowa pacjentów, ocena wiarygodności oraz szczegółowe wyniki) zamieszczono poniżej (Rozdz. A.2, Rozdz. A.3, Rozdz. A.4).

Tabela 29.
Zestawienie wyników badań dla schematów opartych na platynach zakwalifikowanych do niniejszej analizy klinicznej

Punkt końcowy	Jarkowski 2016	DeCOG	Ogata 2020 ^a
	N = 18	N = 13	N = 74
ORR	56%	42%	47%
CR	0%	8%	20%
PR	56%	33%	27%
Mediana DOR [95%CI] w mies.	-	≤5	Średnia: 15
Mediana PFS [95%CI] w mies.	9,8 [bd]	-	4,4 [bd]

Punkt końcowy	Jarkowski 2016	DeCOG	Ogata 2020 ^a
12-mies. PFS	47%	-	24%
24-mies. PFS	20%	-	19%
Mediana OS [95% CI] w mies.	15,1 [bd]	-	15,1 [bd]
12-mies. OS	59%	-	63%
24-mies. OS	35%	-	36%

a) Wyniki uzyskane w badaniu Ogata 2020 wskazują, że pacjenci stosujący chemioterapię opartą na związkach platyny (*platinum based*) nie odnieśli dodatkowych, korzyści klinicznych w zakresie PFS i OS w porównaniu do chorych leczonych innymi opcjami terapeutycznymi (*non-platinum-based*). Mediana PFS i 5-letni PFS wynosiła 4,4 mies. i 14% w grupie stosujących związki platyny oraz 4,3 mies. i 22% w grupie leczonej bez wykorzystania platyn (HR = 1,217 [0,82-1,81]; p = 0,33), z kolei mediana OS i 5-letni OS wynosiła odpowiednio 15,1 mies. i 29% oraz 14,0 mies. i 26% (HR = 0,992 [0,605; 1,406]; p = 0,703).

A.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych [aktualizacja]

A.1.1. Przeszukanie dla cemiplimabu

[Redacted content]

Identyfikator badania	Opis	Wynik
1	[Redacted]	[Redacted]
2	[Redacted]	[Redacted]
3	[Redacted]	[Redacted]
4	[Redacted]	[Redacted]
5	[Redacted]	[Redacted]
6	[Redacted]	[Redacted]
7	[Redacted]	[Redacted]
8	[Redacted]	[Redacted]
9	[Redacted]	[Redacted]
10	[Redacted]	[Redacted]
11	[Redacted]	[Redacted]
12	[Redacted]	[Redacted]
13	[Redacted]	[Redacted]
14	[Redacted]	[Redacted]
15	[Redacted]	[Redacted]
16	[Redacted]	[Redacted]
17	[Redacted]	[Redacted]
18	[Redacted]	[Redacted]
19	[Redacted]	[Redacted]
20	[Redacted]	[Redacted]
21	[Redacted]	[Redacted]
22	[Redacted]	[Redacted]
23	[Redacted]	[Redacted]
24	[Redacted]	[Redacted]
25	[Redacted]	[Redacted]
26	[Redacted]	[Redacted]
27	[Redacted]	[Redacted]
28	[Redacted]	[Redacted]
29	[Redacted]	[Redacted]
30	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted content]

Identyfikator badania	Opis	Wynik
31	[Redacted]	[Redacted]
32	[Redacted]	[Redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

A.1.2. Przeszukanie dla BAT

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

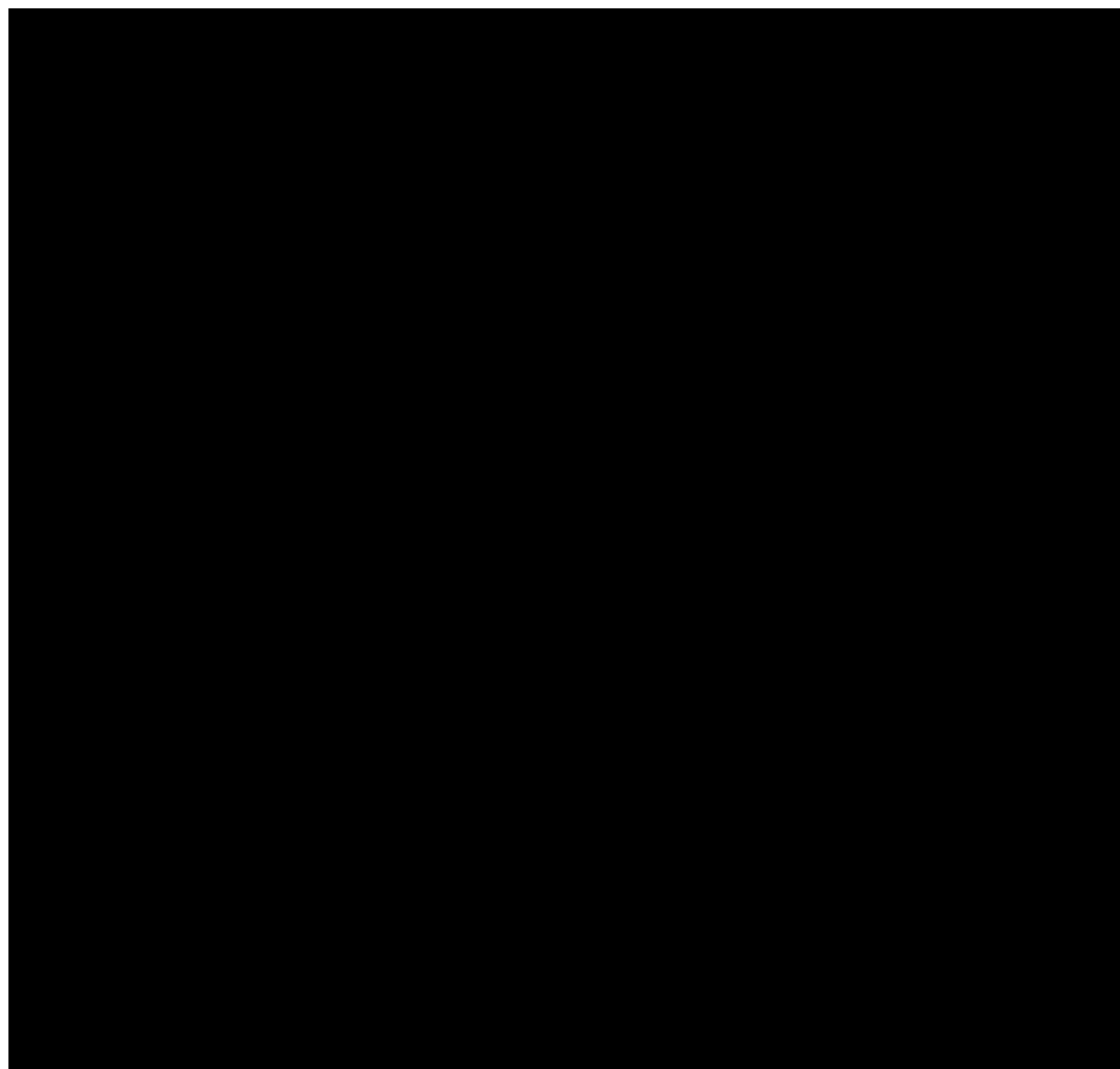
A.3. Wyniki wyszukiwania [aktualizacja]

Tabela 36.
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej [Aktualizacja]

Nazwa badania	Publikacja	Szczegóły	Ref.	
Badania dla cemiplimabu				
R2810-ONC-1423 (badanie fazy I)	EMA 2019	Raport EMA dla Libtayo®	[4]	
	FDA 2016	Raport FDA dla Libtayo®	[8]	
	Migden 2018	Publikacja główna do badań R2810-ONC-1423 i EMPOWER-CSCC-1 (grupa mcSCC/3 mg/kg Q2W)	[9]	
	Migden 2019b	Abstrakt do badań R2810-ONC-1423 i EMPOWER-CSCC-1 (grupa mcSCC/3 mg/kg Q2W)	[10]	
	Owonikoko 2018	Abstrakt do badania R2810-ONC-1423	[11]	
	Owonikoko 2018a	Abstrakt do badania R2810-ONC-1423	[12]	
	Owonikoko 2018b	Abstrakt do badania R2810-ONC-1423	[13]	
	Owonikoko 2018c	Poster do abstraktu Owonikoko 2018b	[14]	
	Papadopoulos 2017	Abstrakt do badania R2810-ONC-1423	[15]	
	Papadopoulos 2018	Abstrakt do badania R2810-ONC-1423	[16]	
	Papadopoulos 2018a	Abstrakt do badania R2810-ONC-1423	[17]	
	EMPOWER-CSCC-1 (badanie fazy II)	EMA 2019	Raport EMA dla Libtayo®	[4]
		FDA 2016	Raport FDA dla Libtayo®	[8]
		Guminski 2019	Abstrakt do badania EMPOWER-CSCC-1	[18]
		Guminski 2019a	Poster do abstraktu Guminski 2019	[19]
Migden 2018		Publikacja główna do badań R2810-ONC-1423 i EMPOWER-CSCC-1 (grupa mcSCC/3 mg/kg Q2W)	[9]	
Migden 2019		Abstrakt do badania EMPOWER-CSCC-1	[20]	
Migden 2019a		Poster do abstraktu Migden 2019	[21]	
Migden 2019b		Abstrakt do badań R2810-ONC-1423 i EMPOWER-CSCC-1 (grupa mcSCC/3 mg/kg Q2W)	[10]	
Migden 2020		Publikacja do badania EMPOWER-CSCC-1 (grupa lacSCC/3 mg/kg Q2W)	[22]	
Rischin 2018		Abstrakt do badania EMPOWER-CSCC-1	[23]	
Rischin 2018a		Poster do abstraktu Rischin 2018	[24]	
Rischin 2019		Abstrakt do badania EMPOWER-CSCC-1	[25]	
Rischin 2019a		Abstrakt do badania EMPOWER-CSCC-1	[26]	
Rischin 2019c		Abstrakt do badania EMPOWER-CSCC-1	[27]	
ST1540 CSR		Dane z badania EMPOWER-CSCC-1	[28]	
Badania dla BAT				
Jarkowski 2016	Jarkowski 2016	Publikacja główna	[29]	
Sun 2019	Sun 2019	Publikacja główna	[30]	
DeCOG	Hillen 2018	Publikacja główna	[31]	

Nazwa badania	Publikacja	Szczegóły	Ref.
Ogata 2020	Ogata 2020	Publikacja główna	[47]
Opracowania wtórne			
	Keeping 2019	Protokół przeglądu systematycznego	[5]
ITC 2019	Keeping 2019a	Przegląd systematyczny	[6]
	Keeping 2019b	Porównanie pośrednie	[7]

Kolorem oznaczono badanie zidentyfikowane w ramach przeszukania aktualizacyjnego



[Redacted text]

[Redacted content]

A.4. Charakterystyka, ocena wiarygodności i wyniki badania Ogata 2020

Tabela 37.
Charakterystyka badania Ogata 2020

Ogata 2020	
Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie, mające na celu opis doświadczeń związanych z terapią systemową pacjentów z zaawansowanym cSCC oraz ocenę skuteczności stosowanych schematów terapeutycznych.	
Kryteria włączenia	
1) postawienie diagnozy cSCC w okresie pomiędzy 1 I 2006 i 31 XII 2015 r.; 2) pacjenci z zaawansowanym cSCC, otrzymujący terapię systemową oraz posiadający odpowiednią dokumentację medyczną uwzględniającą m.in. informacje nt. progresji; 3) Brak innego zdiagnozowanego nowotworu Zaawansowany cSCC definiowano jako cSCC niemożliwe do wyleczenia za pomocą operacji, radioterapii lub obu tych metod. Lokalnie zaawansowany cSCC definiowano jako guz, który rozprzestrzenił się lub nawraca lokalnie, węzłowy cSCC jako guz rozprzestrzeniający do węzłów chłonnych, z kolei przerzutowy cSCC definiowano jako nowotwór, który rozprzestrzenił się na narządy odległe.	
Kryteria wykluczenia	
1) cSCC w obszarze odbytu i narządów płciowych;	
Oceniane punkty końcowe	
ORR, OS, PFS, bezpieczeństwo	
Schemat badania	
Schemat leczenia w grupie badanej	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie systemowe oparte na związkach platyny (57%) (cisplatyna ± 5FU – 28%) • Leczenie systemowe bez związków platyny (43%)
Kointerwencja	Radioterapia (48%)
Okres interwencji w mies. [mediana (zakres)]	bd
Okres obserwacji w mies. [mediana (zakres)]	bd
Data analizy danych	bd
Charakterystyka populacji	
Populacja	BAT
Liczba pacjentów	130
Wiek pacjentów w latach [mediana (zakres)]	67,5 (40–94)
Odsetek mężczyzn [%]	72
Wcześniejsza chemioterapia systemowa [n (%)]	bd
Mediana liczby wcześniejszych chemioterapii systemowych (zakres)	bd
Wcześniejsze leczenie operacyjne [n (%)]	bd
Mediana liczby wcześniejszych operacji (zakres)	bd
Wcześniejsza radioterapia [n (%)]	12
Mediana liczby wcześniejszych radioterapii (zakres)	bd
	Lokoregionalne
Stadium zaawansowania [%]	Przerzuty regionalne (N1-N3)
	Przerzuty odległe (M1)
Rasa [%]	Azjatycka
	Inne
Stan sprawności ogólnej (ECOG) [%]	0
	1
	2
	3

Ogata 2020	
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IVC
Testowana hipoteza	nd
Kierunek badania	retrospektywny
Analiza wyników	nd
Utrata z badania	0/130 (0)
Ocena wiarygodności	6/8 (wg skali NICE)
Sponsor badania	National Cancer Center Research and Development Found (29-A-3)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Japonia)
KOMENTARZ	
W analizie klinicznej uwzględniono wyniki dla pacjentów otrzymujących chemioterapię opartą o związki platyny. Z uwagi na brak charakterystyki wyjściowej dla tej grupy pacjentów w badaniu, informacje dotyczące charakterystyki wyjściowej populacji przedstawiono dla całej populacji badania.	

Tabela 38.
Ocena wiarygodności badania Ogata 2020

Lp.	Pytanie	Ogata 2020
1.	Czy badanie było wieloośrodkowe?	1
2.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
3.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
4.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
5.	Czy badanie miało charakter prospektywny?	0
6.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
7.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
8.	Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1
SUMA		6

Tabela 39.
Szczegółowe wyniki badania Ogata 2020 dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa BAT z wykorzystaniem związków platyn

Punkt końcowy	Ogata 2020	
Interwencja	Chemioterapia oparta na zw. platyny	CIS+5-FU
ORR	35/74 (47%)	16/28 (57%)
CR	15/74 (20%)	3/28 (11%)
PR	20/74 (27%)	13/28 (46%)
Średnia DOR	15 mies.	11 mies.
Mediana PFS	4,4 mies.	
12-mies. PFS	24% ^a	
24-mies. PFS	19% ^a	
60-mies. PFS	14%	
Mediana OS	15,1 mies.	
12-mies. OS	63% ^a	

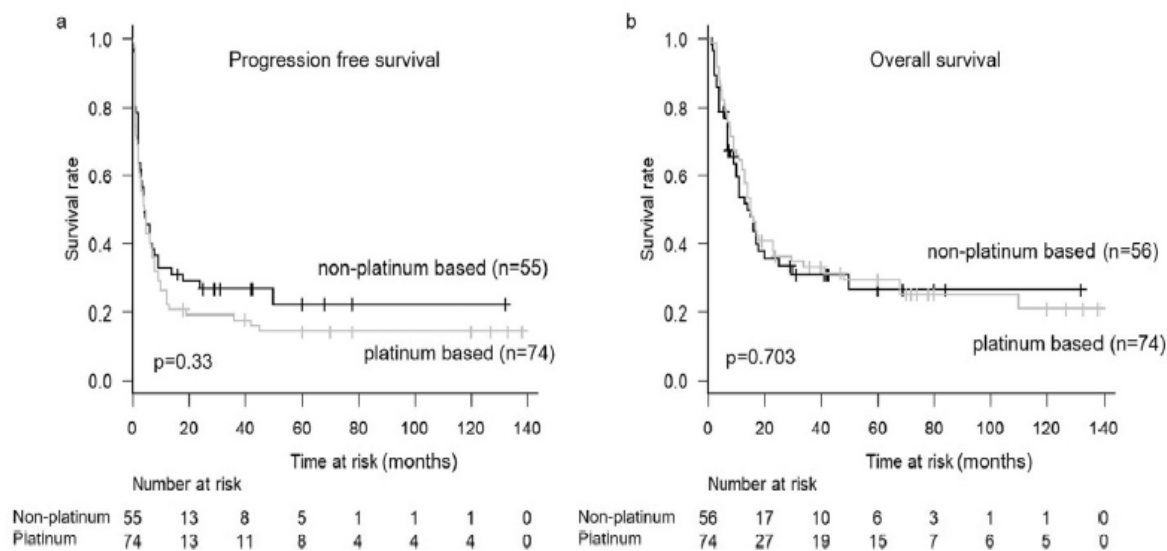
Punkt końcowy	Ogata 2020	
24-mies. OS	36% ^a	
60-mies. OS	29% ^a	
Bezpieczeństwo		
AE ogółem	57/74 (77%)	
AE st. 3-4	21/74 (28%)	
Szczegółowe AE	Stopnia III	Stopnia IV
Zmniejszenie liczby neutrofilii	8/74 (11%)	3/74 (4%)
Zmniejszenie liczby leukocytów	7/74 (9%)	1/74 (1%)
Anoreksja	3/74 (4%)	0/74 (0%)
Owrodzenie skóry	1/74 (1%)	0/74 (0%)
Anemia	2/74 (3%)	0/74 (0%)
Hiponatremia	1/74 (1%)	1/74 (1%)
Erytrodermia	1/74 (1%)	0/74 (0%)
Zapalenie płuc	0/74 (0%)	1/74 (1%)
Gorączka neutropeniczna	1/74 (1%)	0/74 (0%)
Hiperkaliemia	1/74 (1%)	0/74 (0%)
Omdlenie	1/74 (1%)	0/74 (0%)
Wrzód dwunastnicy	1/74 (1%)	0/74 (0%)
Wzrost GGT	1/74 (1%)	0/74 (0%)

GGT – gamma-glutamylotranspeptydaza

a) Wartości odczytane z krzywej Kaplana Maiera (Wykres 14).

Wykres 14.

Wykres Kaplana-Maiera dla PFS i OS dla terapii opartej na związkach platyn w badaniu Ogata 2020



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

B.2. Przeszukanie dla BAT

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Aneks C. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

C.1. Charakterystyka badań dla cemiplimabu

EMPOWER-CSCC-1	
Wieloośrodkowe, otwarte, prospektywne, nierandomizowane badanie II fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo cemiplimabu u dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii.	
Kryteria włączenia	
1) histologicznie potwierdzony zaawansowany rak kolczystokomórkowy skóry; 2) ≥ 1 mierzalna zmiana wg RECIST 1.1; 3) ECOG ≤ 1 ; 4) wiek ≥ 18 r.ż.; 5) adekwatne funkcjonowanie wątroby, nerek i szpiku; 6) obecność przerzutów odległych i/lub regionalnych lub stadium miejscowo-zaawansowane (IaSCC); 7) w przypadku grupy IaSCC obecność przeciwwskazań do operacji w opinii chirurga (specjalizującego się w zabiegach Mohsa lub głowy i szyi) lub chirurga plastycznego; 8) w przypadku grupy IaSCC brak kwalifikacji do radioterapii z powodu: a) przekroczenia akceptowalnej skumulowanej dawki promieniowania, b) małego prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie lub c) przeciwwskazań w opinii badacza na podstawie oceny korzyści do ryzyka w ciągu 60 dni przed włączeniem do badania	
Kryteria wykluczenia	
1) choroba autoimmunologiczna obecnie lub w ciągu ostatnich 5 lat, która wymagała systemowej, immunosupresyjnej terapii; 2) wcześniejsza terapia z wykorzystaniem anti-PD-1/anti-PD-L1; 3) przeszczep narządu; 4) inny (poza SCC) nowotwór w ciągu ostatnich 3 lat z wyjątkiem chorób indolentnych oraz uznawanych za niezagrażające życiu (np. BCC); 5) nowotwór hematologiczny (np. PBL); 6) aktywne infekcje wymagające leczenia, w tym HIV, HCV, HBV; 7) aktywne, nieleczone przerzuty do mózgu; 8) terapia lekami modulującymi odpowiedź immunologiczną w ciągu ostatnich 4 tyg. lub związanych z występowaniem AE pochodzenia immunologicznego w ciągu ostatnich 90 dni lub immunosupresyjnych dawek kortykosteroidów w ciągu ostatnich 4 tyg.; 9) zapalenie płuc w ciągu ostatnich 5 lat; 10) hiperkalcemia stopnia ≥ 3 w momencie kwalifikacji do badania; 11) inne leczenie przeciwnowotworowe otrzymane w ciągu ostatnich 30 dni lub planowane; 12) udokumentowana alergia lub ostre reakcje nadwrażliwości na terapię z wykorzystaniem przeciwciał, cemiplimabu lub substancje pomocnicze;	
Oceniane punkty końcowe	
I rzędowe punkty końcowe: ORR w ocenie niezależnego komitetu II rzędowe punkty końcowe: ORR w ocenie badacza, DOR, PFS, OS, bezpieczeństwo, farmakokinetyka, immunogenność, jakość życia Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: NCI-CTCAE v. 4.03.	
Schemat badania	
Schemat leczenia w grupie badanej	Grupa 1 i 2: 3 mg/kg IV Q2W do 96 tyg. lub do czasu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności; Grupa 3: 350 mg IV Q3W do 54 tyg. lub do czasu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności
Kointerwencja	
Okres interwencji w mies.[mediana (zakres)]	
Okres obserwacji w mies. [mediana (zakres)]	Badanie w toku (dane dla analizy cząstkowej II): Grupa 1: 16,5 mies. (1,1-26,6); Grupa 2: 9,3 mies. (0,8-27,9); Grupa 3: 8,1 mies. [redacted]; łącznie: 9,4 mies. [redacted]
Data analizy danych	analiza I: grupa 1 – 27.X.2017; grupa 2 – 02.X.2017; grupa 3 – bd analiza II: grupa 1 – 20.IX.2018; grupa 2 – 10.X.2018; grupa 3 – 20.IX.2018
Charakterystyka populacji	
Populacja	CEM
Grupa	Grupa 1 (mcSCC) Grupa 2 (IaSCC) [redacted] [redacted]

EMPOWER-CSCC-1				
Liczba pacjentów	59	78	■	■
Wiek pacjentów w latach [mediana (zakres)]	71 (38-93)	■	■	■
Odsetek mężczyzn (%)	54 (92)	59 (76)	■	■
Wcześniejsza chemioterapia systemowa [n (%)]	33 (56)	12 (15)	■	■
Mediana liczby wcześniejszych chemioterapii systemowych (zakres)	1,0 (1,0-4,0)	■	■	■
Wcześniejsze leczenie operacyjne [n (%)]	58 (98)	■	■	■
Mediana liczby wcześniejszych operacji (zakres)	4,0 (1-15)	■	■	■
Wcześniejsza radioterapia [n (%)]	50 (85)	43 (55)	■	■
Mediana liczby wcześniejszych radioterapii (zakres)	■	■	■	■
Obecność przerzutów regionalnych [n (%)]	N0	10 (17)	■	■
	N1	15 (25)	■	■
	N2	17 (29)	■	■
	N3	8 (14)	■	■
Obecność przerzutów odległych [n (%)]	M0	14 (24)	■	■
	M1	45 (76)	■	■
Rasa [n (%)]	kaukaska	58 (98)	■	■
	inne	1 (2)	■	■
Ocena ogólnej sprawności wg ECOG [n (%)]	0	23 (39)	■	■
	1	36 (61)	■	■
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTMiT				IID
Testowana hipoteza				bd
Analiza wyników	Skuteczność: FAS (<i>full analysis set</i>) – uwzględniono wszystkich pacjentów włączonych do badania; Bezpieczeństwo: SAF (<i>safety analysis set</i>) – uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥1 dawkę cemiplimabu			
Utrata z badania n/N (%)	■			
Ocena wiarygodności	7/8 (wg skali NICE)			
Sponsor badania	Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi			
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Australia, Francja, Niemcy, Hiszpania)			
Komentarz				
W badaniu EMPOWER-CSCC-1 do grupy mcSCC przynależeli pacjenci z przerzutami regionalnymi oraz odległymi, natomiast do grupy lacSCC wyłącznie pacjenci w stadium zaawansowania lokalnego.				

R2810-ONC-1423

Wieloośrodkowe, otwarte, prospektywne, nierandomizowane badanie I fazy oceniające bezpieczeństwo cemiplimabu u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami (guzy lite)^a.

Kryteria włączenia

1) histologicznie potwierdzony inwazyjny rak kolczystokomórkowy; 2) ≥ 1 mierzalna zmiana wg RECIST 1.1; 3) ECOG ≤ 1 ; 4) wiek ≥ 18 r.ż.; 5) odpowiednie funkcjonowanie wątroby, nerek i szpiku; 6) kohorta 7 (mcSCC): obecność przerzutów odległych; 7) kohorta 8 (IacSCC): rak kolczystokomórkowy nieresekcyjny lokalnie i/lub zaawansowany regionalnie z powodu nawrotu cSCC po ≥ 2 zabiegach przy małym prawdopodobieństwie wyleczenia w kolejnym zabiegu i/lub operacja spowodowałaaby znaczącą deformację.

Kryteria wykluczenia

1) choroba autoimmunologiczna obecnie lub w ciągu ostatnich 5 lat, która wymagała systemowej, immunosupresyjnej terapii; 2) wcześniejsza terapia z wykorzystaniem anti-PD-1/anty-PD-L1; 3) przeszczep narządu; 4) inny (poza SCC) nowotwór z wyjątkiem chorób indolentnych oraz uznawanych za niezagrażające życiu (np. BCC); 5) aktywne infekcje wymagające leczenia, w tym HIV, HCV, HBV; 6) aktywne przerzuty do mózgu; 8) terapia lekami modulującymi odpowiedź immunologiczną lub immunosupresyjnych dawek kortykosteroidów w ciągu ostatnich 4 tyg.; 7) zapalenie płuc w ciągu ostatnich 5 lat; 8) inne leczenie przeciwnowotworowe otrzymane w ciągu ostatnich 4 tyg.; 8) udokumentowana alergia lub ostre reakcje nadwrażliwości na terapię z wykorzystaniem przeciwciał, cemiplimab, doksycyklinę lub tetracyklinę;

Oceniane punkty końcowe

I rzędowe punkty końcowe: bezpieczeństwo

II rzędowe punkty końcowe: ORR, DOR, PFS, OS

Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: NCI-CTCAE v. 4.03.

Schemat badania

Schemat leczenia w grupie badanej	3 mg/kg IV Q2W do 48 tyg. lub do czasu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności
Kointerwencja	bd
Okres interwencji w mies. [mediana (zakres)]	Badanie w toku (analiza II): 8,3 mies. (0,9-16,6)
Okres obserwacji w mies. [mediana (zakres)]	Badanie w toku (dane dla analizy cząstkowej III): 11,9 mies. (1,1-18,2)
Data analizy danych	Analiza I: 31.1.2017; Analiza II: 2.X.2017; Analiza III: 20.1.2018 Analiza IV: 30.06.2018

Charakterystyka populacji

Populacja	CEM			
	Grupa 1 (mcSCC)	Grupa 2 (IacSCC)	Łącznie	
Grupa				
Liczba pacjentów	10	16	26	
Wiek pacjentów w latach [mediana (zakres)]	71 (55-85)	73 (56-88)	73 (55-88)	
Odsetek mężczyzn (%)	80	81	81	
Wcześniejsza chemioterapia systemowa [n (%)]	9 (90)	6 (38)	15 (58)	
Mediana liczby wcześniejszych chemioterapii systemowych (zakres)	bd	bd	bd	
Wcześniejsze leczenie operacyjne [n (%)]	bd	bd	bd	
Mediana liczby wcześniejszych operacji (zakres)	bd	bd	bd	
Wcześniejsza radioterapia [n (%)]	6 (60)	14 (88)	20 (77)	
Mediana liczby wcześniejszych radioterapii (zakres)	bd	bd	bd	
Obecność przerzutów [n (%)]	M0	0 (0)	16 (100)	16 (62)
	M1	10 (100)	0 (0)	10 (38)
Rasa [n (%)]	kaukaska	bd	bd	bd
	inne	bd	bd	bd
Ocena ogólnej sprawności wg ECOG [n (%)]	0	4 (40)	6 (38)	10 (38)
	1	6 (60)	10 (62)	16 (62)

R2810-ONC-1423	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IID
Testowana hipoteza	bd
Analiza wyników	Skuteczność: FAS (<i>full analysis set</i>) – uwzględniono wszystkich pacjentów włączonych do badania; Bezpieczeństwo: SAF (<i>safety analysis set</i>) – uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥1 dawkę cemiplimabu
Utrata z badania n/N (%)	Zaprzestanie terapii 14/26 (54), w tym: <ul style="list-style-type: none"> • z powodu AE 2/26 (8) • zgon 2/26 (8) • utrata z badania 0/26 (0) • progresja choroby 7/26 (27) • inne 3/26 (12)
Ocena wiarygodności	7/8 (wg skali NICE)
Sponsor badania	Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Australia, Francja, Niemcy, Hiszpania)
Komentarz	
W badaniu R2810-ONC-1423 do grupy mcSCC przynależeli wyłącznie pacjenci z przerzutami odległymi, natomiast do grupy lacSCC pacjenci w stadium zaawansowania lokalnego oraz z przerzutami regionalnymi.	
a) W charakterystyce badania uwzględniono wyłącznie pacjentów z cSCC – kohorta 7 i kohorta 8 (zgodnie z zakresem niniejszej analizy klinicznej)	

C.2. Charakterystyka badań dla BAT

Jarkowski 2016	
Jednoośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne mające na celu ocenę doświadczeń związanych z leczeniem miejscowo zaawansowanego i nieresekcyjnego lub przerzutowego cSCC.	
Kryteria włączenia	
1) diagnoza cSCC w okresie 01.2001-01.2011; 2) stadium zaawansowania miejscowo zaawansowane nieresekcyjne lub przerzutowe; 3) otrzymanie terapii systemowej (dopuszczano terapię skojarzoną z radioterapią); 4) posiadanie odpowiedniej dokumentacji medycznej dotyczącej progresji choroby lub jej braku; 5) brak innych nowotworów wymagających leczenia	
Kryteria wykluczenia	
1) guz pierwotny zlokalizowany w obszarze innym niż skóra, klasyfikowany jako nowotwór głowy i szyi	
Oceniane punkty końcowe	
Oceniane punkty końcowe: OS, PFS, ORR	
Schemat badania	
Leczenie stosowane w grupie badanej	<ul style="list-style-type: none"> • Polichemioterapia: 68% • Monochemioterapia: 32% • <u>Związki platyny: 72%</u> • Taksany: 76% • Cetuksymab: 48%
Kointerwencja	Radioterapia (8%)
Okres interwencji w mies. [mediana (zakres)]	bd
Okres obserwacji [mediana (zakres)]	42,8 mies. (11,5–62,0)
Data analizy danych	I 2001 – I 2011
Charakterystyka populacji	
Populacja	CT oparta o platynę
Liczba pacjentów	25
Wiek pacjentów w latach [mediana (zakres)]	66,4 (39–85)
Odsetek mężczyzn [%]	72

Jarkowski 2016		
Wcześniejsza chemioterapia systemowa [n (%)]	0 (0)	
Mediana liczby wcześniejszych chemioterapii systemowych (zakres)	nd	
Wcześniejsze leczenie operacyjne [n (%)]	0 (0)	
Mediana liczby wcześniejszych operacji (zakres)	nd	
Wcześniejsza radioterapia [n (%)]	0 (0)	
Mediana liczby wcześniejszych radioterapii (zakres)	nd	
Stadium zaawansowania [%]	Lokoregionalne	76
	Przerzuty regionalne (N1-N3)	24
	Przerzuty odległe (M1)	
Rasa	Kaukaska	bd
	Inne	bd
Stan sprawności ogólnej (ECOG) [%]	0	bd
	1	bd
Metodyka		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVB	
Testowana hipoteza	nd	
Kierunek badania	retrospektywny	
Analiza wyników	nd	
Utrata z badania	0/25 (0%)	
Ocena wiarygodności	6/8 (wg skali NICE)	
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (USA)	
Sponsor badania	bd	
Komentarz		
W analizie klinicznej uwzględniono wyniki wyłącznie dla 18 pacjentów otrzymujących CT opartą o związki platyny. Z uwagi na brak charakterystyki wyjściowej dla tej grupy pacjentów w badaniu, informacje dotyczące charakterystyki wyjściowej populacji przedstawiono dla całej populacji badania, mając na uwadze fakt, że populacja będąca przedmiotem analizy stanowi 72% populacji ogólnej.		

Sun 2019	
Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne, mające na celu ocenę przeżycia pacjentów z cSCC zlokalizowanym w obrębie głowy i szyi po nawrocie nowotworu, następującym po radykalnym leczeniu chirurgicznym i radioterapii.	
Kryteria włączenia	
1) potwierdzona histologiczna diagnoza cSCC zlokalizowanego w obrębie głowy i szyi; 2) wiek ≥ 18 lat; 3) nawrót nowotworu (lokoregionalny lub przerzuty odległe) po radykalnym leczeniu chirurgicznym i radioterapii	
Kryteria wykluczenia	
1) pierwotna diagnoza cSCC w stadium uogólnionym; 2) cSCC in situ; 3) lokalizacja guza na kończynach lub tułowi; 4) SCC o nieznanym ognisku pierwotnym; 5) radioterapia o charakterze paliatywnym, a nie radykalnym; 6) brak wymaganej dokumentacji medycznej w systemie	
Oceniane punkty końcowe	
Oceniane punkty końcowe: OS	
Schemat badania	
Schemat leczenia w grupie badanej ^a	<ul style="list-style-type: none"> • paliatywna radioterapia (58%) • paliatywna chemioterapia (11%) • cetuksymab (6%) • opieka hospicyjna (25%)
Kointerwencja ^b	Leczenie immunosupresyjne (56%): prednizon, cyklosporyna, azatopryna, syrolimus, takrolimus,

Sun 2019		
	mykofenolan mofetylu	
Okres interwencji w mies. [mediana (zakres)]	bd	
Okres obserwacji w mies. [mediana (zakres)]	bd	
Data analizy danych	I 1995 – XI 2015	
Charakterystyka populacji		
Populacja	BAT	
Liczba pacjentów	72	
Wiek pacjentów w latach [mediana (zakres)]	71 (43–91)	
Odsetek mężczyzn (%)	88	
Wcześniejsza chemioterapia systemowa [n (%)]	0 (0)	
Mediana liczby wcześniejszych chemioterapii systemowych (zakres)	nd	
Wcześniejsze leczenie operacyjne [n (%)]	72 (100)	
Mediana liczby wcześniejszych operacji (zakres)	bd	
Wcześniejsza radioterapia [n (%)]	72 (100)	
Mediana liczby wcześniejszych radioterapii (zakres)	bd	
Stadium zaawansowania [%]	Lokoregionalne	72
	Przerzuty regionalne (N1-N3)	
	Przerzuty odległe (M1)	28
Rasa	Kaukaska	bd
	Inne	bd
Stan sprawności ogólnej (ECOG) [%]	0	bd ^c
	1	
Metodyka		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVB	
Testowana hipoteza	nd	
Kierunek badania	retrospektywny	
Analiza wyników	nd	
Utrata z badania	0/72 (0)	
Ocena wiarygodności	6/8 (wg skali NICE)	
Sponsor badania	bd	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)	

KOMENTARZ

W analizie klinicznej uwzględniono wyłącznie wyniki dla 36 pacjentów nie kwalifikujących się do operacji ratunkowej (*salvage surgery*). Z uwagi na brak charakterystyki wyjściowej dla tej grupy pacjentów w badaniu, informacje dotyczące charakterystyki wyjściowej populacji przedstawiono dla całej populacji badania.

a) Dane dla 36 pacjentów nie kwalifikujących się do operacji ratunkowej.

b) Dane dla populacji ogólnej badania. Dotyczy pacjentów, którzy otrzymywali leczenie supresyjne z powodu złośliwego nowotworu krwi, zakażenia HIV, AIDS albo byli biorcami przeszczepu nerek, serca, płuc, wątroby, trzustki lub szpiku kostnego.

c) Zakres sprawności ogólnej wg Karnofsky'ego wynosił 50–90 punktów.

DeCOG		
Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie mające na celu opis przebiegu klinicznego, rodzaju stosowanej terapii oraz rokowania pacjentów z zaawansowanym cSCC.		
Kryteria włączenia		
1) postawienie diagnozy miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego cSCC w okresie pomiędzy 1 I 2010 i 31 XII 2011 r. (stadium miejscowo-zaawansowane zdefiniowano jako nowotwór, który nie może być wyleczony lub jest to mało prawdopodobne z wykorzystaniem takich metod jak operacja, radioterapia lub obie te metody w oparciu o stanowisko multidyscyplinarnego zespołu lekarskiego)		
Kryteria wykluczenia		
bd		
Oceniane punkty końcowe		
Oceniane punkty końcowe: ORR, OS, bezpieczeństwo		
Schemat badania		
Schemat leczenia w grupie badanej	<ul style="list-style-type: none"> • Brak terapii systemowej – leczenie chirurgiczne i/lub radioterapia (50%) • Leczenie systemowe, w tym związki platyny ± leczenie chirurgiczne ± radioterapia (22%) • Opieka hospicyjna (28%) 	
Kointerwencja	Leczenie immunosupresyjne (bd)	
Okres interwencji w mies. [mediana (zakres)]	bd	
Okres obserwacji w mies. [mediana (zakres)]	bd	
Data analizy danych	I 2010 – XII 2011 / V 2014	
Charakterystyka populacji		
Populacja	BAT	
Liczba pacjentów	190	
Wiek pacjentów w latach [mediana (zakres)]	78 (32–98)	
Odsetek mężczyzn [%]	67	
Wcześniejsza chemioterapia systemowa [n (%)]	4 (2)	
Mediana liczby wcześniejszych chemioterapii systemowych (zakres)	bd	
Wcześniejsze leczenie operacyjne [n (%)]	175 (92)	
Mediana liczby wcześniejszych operacji (zakres)	bd	
Wcześniejsza radioterapia [n (%)]	22 (12)	
Mediana liczby wcześniejszych radioterapii (zakres)	bd	
Stadium zaawansowania [%]	Lokoregionalne	40
	Przerzuty regionalne (N1-N3)	24
	Przerzuty odległe (M1)	36
Rasa [%]	Kaukaska	bd
	Inne	bd
Stan sprawności ogólnej (ECOG) [%]	0	83 ^a
	1	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IVC	
Testowana hipoteza	nd	
Kierunek badania	retrospektywny	
Analiza wyników	nd	
Utrata z badania	0/190 (0)	
Ocena wiarygodności	6/8 (wg skali NICE)	

DeCOG	
Sponsor badania	Szpital uniwersytecki w Essen
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Niemcy, Austria)
KOMENTARZ	
<p>W analizie klinicznej uwzględniono wyniki dla pacjentów otrzymujących chemioterapię opartą o związki platyny. Z uwagi na brak charakterystyki wyjściowej dla tej grupy pacjentów w badaniu, informacje dotyczące charakterystyki wyjściowej populacji przedstawiono dla całej populacji badania. W badaniu przedstawiono odpowiedzi na leczenie dla schematów chemioterapii w przeliczeniu na liczbę terapii, nie na pacjentów. Przyjęto jednak iż, w przypadku terapii opartej o związki platyny liczba pacjentów będzie równa liczbie terapii, z uwagi na niskie prawdopodobieństwo, że w przypadku niepowodzenia leczenia opartego o związki platyny, u pacjentów zostanie powtórzona taka terapia.</p>	

a) W momencie diagnozy nowotworu; dane na 120 pacjentów.

C.3. Ocena wiarygodności badań wg skali NICE

Tabela 48.
Ocena wiarygodności badań jednoramiennych wg skali NICE

Lp.	Pytanie	EMCOWER- CSCC-1	R2810- ONC-1423	Jarkowski 2016	Sun 2019	DeCOG
1.	Czy badanie było wieloośrodkowe?	1	1	0	1	1
2.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1	1	1
3.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1	1	1	1
4.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1	1	1
5.	Czy badanie miało charakter prospektywny?	1	1	0	0	0
6.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0	0	0	0
7.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1	0
8.	Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1	1	1	1	1
SUMA		7	7	5	6	5

C.4. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Aneks D. Definicje punktów końcowych

Tabela 50.
Definicje punktów końcowych

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Przeżycie całkowite (OS, overall survival)	EMPOWER-CSCC-1	Czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
	R2810-ONC-1423	
	Jarkowski 2016	Czas od rozpoczęcia chemioterapii do zgonu lub zakończenia badania, wyrażony w mies.
	Sun 2019	Czas od nawrotu cSCC (lokalnego, regionalnego lub odległego – w zależności od tego, który wystąpił najwcześniej) do zgonu.
Przeżycie wolne od progresji (PFS, progression-free survival)	EMPOWER-CSCC-1	Czas od rozpoczęcia terapii do nawrotu lub progresji choroby, lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
	R2810-ONC-1423	
	Jarkowski 2016	Czas od rozpoczęcia chemioterapii do progresji lub zgonu, wyrażony w mies.
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, objective response rate)	EMPOWER-CSCC-1	Suma odpowiedzi całkowitej i częściowej.
	R2810-ONC-1423	
	Jarkowski 2016	
	DeCOG	
Odpowiedź całkowita (CR, complete response)	EMPOWER-CSCC-1	lacSCC: Kryteria dla kompozytowego punktu końcowego (Tabela 51) mcSCC: Zgodne z kryteriami RECIST 1.1: zanik wszystkich zmian nowotworowych, potwierdzony po 4 tyg. Zmienione chorobowo węzły chłonne muszą ulec zmniejszeniu do <10 mm w osi krótkiej.
	R2810-ONC-1423	Zgodna z kryteriami RECIST 1.1: zanik wszystkich zmian nowotworowych, potwierdzony po 4 tyg. Zmienione chorobowo węzły chłonne muszą ulec zmniejszeniu do <10 mm w osi krótkiej.
	Jarkowski 2016	Zgodna z kryteriami WHO: zanik wszystkich znanych zmian nowotworowych, potwierdzony po 4 tyg.
	DeCOG	Nie zdefiniowano.
Odpowiedź częściowa (PR, partial response)	EMPOWER-CSCC-1	lacSCC: Kryteria dla kompozytowego punktu końcowego (Tabela 51) mcSCC: Zgodna z kryteriami RECIST 1.1: zmniejszenie sumy średnic zmian nowotworowych o ≥30% w odniesieniu do wyjściowej sumy średnic zmian nowotworowych.
	R2810-ONC-1423	Zgodna z kryteriami RECIST 1.1: zmniejszenie sumy średnic zmian nowotworowych o ≥30% w odniesieniu do wyjściowej sumy średnic zmian nowotworowych.
	Jarkowski 2016	Zgodna z kryteriami WHO: zmniejszenie zmian nowotworowych o ≥50%, potwierdzone po 4 tyg.
	DeCOG	Nie zdefiniowano.
Stabilizacja choroby (SD, stable disease)	EMPOWER-CSCC-1	lacSCC: Kryteria dla kompozytowego punktu końcowego (Tabela 51) mcSCC: Zgodna z kryteriami RECIST 1.1: brak znaczącego zmniejszenia lub zwiększenia guza, umożliwiającego spełnienia kryterium odpowiedzi częściowej lub progresji choroby, w odniesieniu do najmniejszej sumy średnic zmian nowotworowych w trakcie trwania badania.
	R2810-ONC-1423	Zgodna z kryteriami RECIST 1.1: brak znaczącego zmniejszenia lub zwiększenia guza, umożliwiającego spełnienia kryterium odpowiedzi częściowej lub progresji choroby, w odniesieniu do najmniejszej sumy średnic zmian nowotworowych w trakcie trwania badania.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
	Jarkowski 2016	Zgodna z kryteriami WHO: brak spełnienia kryteriów dla odpowiedzi częściowej i progresji choroby.
	DeCOG	Nie zdefiniowano.
Kontrola choroby (DCR, disease control rate)	EMPOWER-CSCC-1 ^a R2810-ONC-1423 ^a	Odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą, częściową lub stabilizacją choroby jako najlepszą odpowiedzią na leczenie.
Trwała kontrola choroby (dDCR, durable disease control rate)	EMPOWER-CSCC-1 ^a R2810-ONC-1423 ^a	Odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą, częściową lub stabilizacją choroby jako najlepszą odpowiedzią na leczenie, utrzymującą się co najmniej 105 dni. Odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą, częściową lub stabilizacją choroby jako najlepszą odpowiedzią na leczenie, bez progresji przez co najmniej 16 tyg.
Progresja choroby (PD, progressive disease)	EMPOWER-CSCC-1 R2810-ONC-1423 Jarkowski 2016 DeCOG	lacSCC: Kryteria dla kompozytowego punktu końcowego (Tabela 51) mCSCC: Zgodna z kryteriami RECIST 1.1: zwiększenie sumy średnic zmian nowotworowych o $\geq 20\%$ w odniesieniu do najmniejszej sumy średnic zmian nowotworowych w trakcie trwania badania (bezwzględny przyrost o ≥ 5 mm) lub pojawienie się jednej lub więcej nowych zmian nowotworowych. Zgodna z kryteriami RECIST 1.1: zwiększenie sumy średnic zmian nowotworowych o $\geq 20\%$ w odniesieniu do najmniejszej sumy średnic zmian nowotworowych w trakcie trwania badania (bezwzględny przyrost o ≥ 5 mm) lub pojawienie się jednej lub więcej nowych zmian nowotworowych. Zgodna z kryteriami WHO: zwiększenie zmian nowotworowych o $\geq 25\%$; brak wcześniejszej dokumentacji odpowiedzi całkowitej, częściowej lub stabilizacji choroby lub obecność nowych zmian nowotworowych. Nie zdefiniowano.
Czas trwania odpowiedzi (DOR, duration of response)	EMPOWER-CSCC-1 R2810-ONC-1423	Czas od uzyskania odpowiedzi całkowitej lub częściowej do momentu nawrotu lub progresji choroby, lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Czas od uzyskania odpowiedzi całkowitej lub częściowej do momentu progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR, time to response)	EMPOWER-CSCC-1 R2810-ONC-1423	Czas od rozpoczęcia leczenia do spełnienia kryteriów odpowiedzi częściowej lub całkowitej.

a) Obejmuje również pacjentów z odpowiedzią typu nCR/nPD – brakiem odpowiedzi całkowitej i jednoczesnym brakiem progresji choroby.

Tabela 51.
Definicje odpowiedzi na leczenie – kompozytowy punkt końcowy

Odpowiedź na leczenie (kompozytowy punkt końcowy)	Kliniczna odpowiedź na leczenie (cyfrowe fotografie)	Radiologiczna odpowiedź na leczenie (RECIST 1.1)
Odpowiedź całkowita (CR, complete response)	CR	CR lub nie dotyczy
	nie dotyczy	CR
Odpowiedź częściowa (PR, partial response)	CR	PR lub SD
	PR	CR lub PR lub SD lub nie dotyczy
	nie dotyczy	PR
Stabilizacja choroby (SD, stable disease)	SD	SD lub nie dotyczy
	nie dotyczy	SD
Progresja choroby (PD, progressive disease)	PD	jakakolwiek
	jakakolwiek	PD

Tabela 52.
Kryteria klinicznej odpowiedzi na leczenie

Kliniczna odpowiedź na leczenie	Definicja
Odpowiedź całkowita (CR, <i>complete response</i>)	Zgodna z kryteriami WHO: zanik wszystkich zmian nowotworowych, utrzymujący się przez co najmniej 4 tyg.
Odpowiedź częściowa (PR, <i>partial response</i>)	Zgodna z kryteriami WHO: zmniejszenie o $\geq 50\%$ dla sumy najdłuższych prostopadłych wymiarów zmian nowotworowych, utrzymujące się przez co najmniej 4 tyg.
Stabilizacja choroby (SD, <i>stable disease</i>)	Zgodna z WHO: brak spełnienia kryteriów odpowiedzi częściowej lub całkowitej lub progresji choroby
Progresja choroby (PD, <i>progressive disease</i>)	Zgodna z kryteriami WHO: zwiększenie o $\geq 25\%$ dla sumy najdłuższych prostopadłych wymiarów zmian nowotworowych.

Aneks E. Dodatkowe dane

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Large redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

The page contains a large table that has been almost entirely redacted with black boxes. Only a few structural elements are visible, including a header row with a grey background and several rows of data below it. The redaction covers all text and data within these rows, leaving only the layout structure discernible.

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Pogrubieniem oznaczono wartości istotne statystycznie na korzyść cemiplimabu.
MAIC – porównanie pośrednie z dostosowaniem (*matching-adjusted indirect comparison*); STC – porównanie metodą symulacji (*simulated treatment comparison*)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

The table is almost entirely obscured by large black redaction boxes. A single row is highlighted in grey, containing several small black rectangular redactions. Below this row, there are four distinct black rectangular redactions, one centered under each of the four columns of the grey row. The rest of the table's content is completely hidden.

Aneks F. Badania wykluczone z analizy klinicznej

Tabela 60.
Badania wykluczone z analizy w ramach przeszukania dla cemiplimabu

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
1.	Sidaway 2018	Typ publ kacji	Praca poglądowa	Cemiplimab effective in cutaneous SCC.	Nat Rev Clin Oncol. 2018;15(8):472
2.	Patel 2019	Typ publ kacji	Praca poglądowa	Immune checkpoint inh bitors for treating advanced cutaneous squamous cell carcinoma.	Am J Clin Dermatol. 2019; 20(4):477-482
3.	Fitzgerald 2019	Inne	Publikacja niedostępna	Systemic therapy for advanced cutaneous squamous cell carcinoma	Semin Cutan Med Surg. 2019; 38(1):E67-E74
4.	NCT04050436	Punkty końcowe	Brak wyników	Study evaluating cemiplimab alone and combined with RP1 in treating advanced squamous skin cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04050436
5.	Kitano 2019	Populacja	Pacjenci z różnymi typami nowotworów - brak wyników dla cSCC	Phase I study of cemiplimab, a human monoclonal ant body to programmed death (pd)1, in Japanese patients (pts) with advanced malignancies: Results from the dose exploration	Journal of Clinical Oncology. 2019;37(8_suppl):33
6.	Sadowsky 2009	Typ publ kacji	Przegląd systematyczny opublikowany w postaci abstraktu	Treatment of cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) with anti-PD-1 agents: A systematic review and pooled analysis	J Am Acad Dermatol. 2019; 81: AB288

Tabela 61.
Badania wykluczone z analizy w ramach przeszukania dla BAT

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
1.	Ajani 1982	Populacja	Opis przypadku (n=1)	Multiple squamous cell carcinoma treated with intra-arterial cisplatin in a patient with rheumatoid arthritis	Cancer Treat Rep. 1982; 66:1987-1989
2.	Bahl 2020	Populacja	Brak pacjentów z SCC zlokalizowanym w obrębie skóry	Palliative chemotherapy with or without cetuximab in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: Indian tertiary care retrospective analysis.	Head Neck. 2020 doi: 10.1002/hed.26070. [Epub ahead of print]
3.	Bernier J. 2011	Populacja	Brak pacjentów z SCC zlokalizowanym	Optimizing treatments of locally advanced squamous cell carcinoma: Where	Oral Oncology.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
			w obrębie skóry	to go from here?	2011;47:931-933
4.	Castelo 2019	Populacja	Opis serii przypadków (n=5)	Epidemiology and natural history of cutaneous squamous cell carcinoma in recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients: 20 years' experience of a reference centre in Spain	Clinical and Translational Oncology. 2019; 21(11):1573-1577
5.	Chapalain 2019	Populacja	Populacja mieszana - wyniki łączne dla pacjentów otrzymujących chemioterapię neoadjuwantową i paliatywną	Stage IV cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC): treatment outcomes in a series of 42 patients.	J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 doi: 10.1111/jdv.16007. [Epub ahead of print]
6.	Ciocca 2010	Populacja	Opis przypadku (n=1)	Sporotrichoid metastases to the skin from cutaneous squamous cell carcinoma in an immunocompetent patient	Am J Dermatopathol. 2010; 32:395-397
7.	Denic 1999	Populacja	Zbyt mała liczebność pacjentów z cSCC (n=3)	Preoperative treatment of advanced skin carcinoma with cisplatin or bleomycin	Am J Clin Oncol. 1999; 22(1):32-34
8.	Dutta 2013	Populacja	Brak pacjentów z SCC zlokalizowanym w obrębie skóry	Radical treatment of locally advanced head and neck cancer with concurrent chemo radiation-cisplatin versus carboplatin: a randomized comparative phase III trial	Clinical cancer investigation journal. 2013;2:122-127
9.	EUCTR2014-003691-23-NL 2014	Populacja	cSCC in situ	Comparative study for the treatment of actinic keratosis: 5% fluorouracil versus Imiquimod versus photodynamic therapy versus ingenol mebutate	http://www.who.int/trialssearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003691-23-NL-2014;
10.	Fujisawa 2006	Populacja	Opis przypadków (n=2)	Chemoradiation using low-dose cisplatin and 5-fluorouracil in locally advanced squamous cell carcinoma of the skin: a report of two cases	J Am Acad Dermatol. 2006; 55(5Suppl):S81-S85
11.	Guthrie 1982	Populacja	Zbyt mała liczebność pacjentów z cSCC (n=3)	Successful systemic chemotherapy of advanced squamous and basal cell carcinoma of the skin with cis-diamminedichloroplatinum III and doxorubicin	Laryngoscope. 1982; 92: 1298-1299
12.	Guthrie 1985	Populacja	Zbyt mała liczebność pacjentów z cSCC (n=3)	Cisplatin and doxorubicin. An effective chemotherapy combination in the treatment of advanced basal cell and squamous cell carcinoma	Cancer. 1985; 55(8):1629-1632
13.	Guthrie 1990	Populacja	Zbyt mała liczebność pacjentów z cSCC, u których nie stosowano radioterapii lub operacji o charakterze leczniczym (n=7)	Cisplatin-based chemotherapy in advanced basal and squamous cell carcinomas of the skin: results in 28 patients including 13 patients receiving multimodal therapy	J Clin Oncol. 1990; 8(2):342-346
14.	Haruyama 2010	Populacja	Opis przypadku (n=1)	Spinal cord compression presumably due to metastized cutaneous squamous cell carcinoma to the thoracic spine	J UOEH 2010; 32:155-159
15.	Hemanth 2019	Populacja	Brak pacjentów z SCC zlokalizowanym w obrębie skóry	A prospective randomised study of comparison between conventional and accelerated fractionation radiotherapy in treatment of head and neck	Journal of Clinical and Diagnostic Research.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
				cancers	2019;13:XC05-XC09
16.	Ikegawa 1989	Populacja	Zbyt mała liczebność pacjentów z cSCC (n=6)	Cisplatin combination chemotherapy in squamous cell carcinoma and adenoid cystic carcinoma of the skin	J Dermatol. 1989; 16: 227-230
17.	Khanasur 1991	Populacja	Zbyt mała liczebność pacjentów z cSCC (n=7)	Cisplatin and 5-fluorouracil for advanced locoregional and metastatic squamous cell carcinoma of the skin	Cancer. 1991;67(8):2030-2032
18.	Kishi 1999	Populacja	Zbyt mała liczba pacjentów z cSCC (n=6)	T1 and T2 lip cancer: a superselective method of facial infusion therapy - preliminary experience	Radiology. 1999; 213-173-179
19.	Kumar 2019	Populacja	Brak pacjentów z SCC zlokalizowanym w obrębie skóry	Efficacy and safety of concurrent chemoradiotherapy with or without Nimotuzumab in unresectable locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck: Prospective comparative study - ESCORT-N study	South Asian Journal of Cancer. 2019;8:108-111
20.	Lafuma 2019	Populacja	Brak pacjentów z SCC zlokalizowanym w obrębie skóry	Economic burden of chemotherapy-treated recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in France: real-world data from the permanent sample of national health insurance beneficiaries	Journal of Medical Economics. 2019;22:698-705
21.	Loeffler 1985	Populacja	Opis przypadku (n=1)	Treatment of perineural metastasis from squamous carcinoma of the skin with aggressive combination chemotherapy and irritation	J Surg Oncol. 1985; 29: 181-183
22.	Maguire 2017	Populacja	Pacjenci z SCC i BCC leczeni chirurgicznie i powierzchniowo	Three year experience of non-melanoma skin cancer in a general practice	Irish Medical Journal. 2017;110(7):616
23.	Matsushita 2010	Populacja	Opis przypadku (n=1)	Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma treated successfully with surgery, radiotherapy and S-1/cisplatin chemotherapy	J Dermatol. 2010; 37:666-670
24.	Merimsky 1992	Populacja	Zbyt mała liczebność pacjentów z cSCC (n=2)	Salvage cisplatin and adriamycin for advanced basal or squamous cell carcinoma of the face	Anticancer Drugs. 1992; 3: 481-484
25.	Mudgal 2019	Populacja	Brak pacjentów z SCC zlokalizowanym w obrębie skóry	Role of hypofractionated palliative radiotherapy in patients with stage four head-and-neck squamous cell carcinoma	Journal of Cancer Research and Therapeutics. 2019;15:528-532
26.	Nakamura 2013	Populacja	Zbyt mała liczebność pacjentów z cSCC (n=8)	Platinum and anthracycline therapy for advanced cutaneous squamous cell carcinoma	Int J Clin Oncol. 2013; 18:506-509
27.	Pang 2019	Populacja	Zbyt mała liczebność populacji, w której nie stosowano operacji lub radioterapii o charakterze leczniczym (n=6)	Squamous Cell Carcinoma with Regional Metastasis to Axilla or Groin Lymph Nodes: a Multicenter Outcome Analysis.	Ann Surg Oncol. 2019;26(13):4624-4650
28.	Phan 2009	Populacja	Opis przypadku (n=1)	Durable response to chemotherapy for recurrent squamous cell carcinoma of the cheek with perineural spread	Arch Ophtalmol. 2009; 127: 1074-1075

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
29.	Roseman 1985	Populacja	Opis przypadku (n=1)	The safe use of cisplatin in hyperthermic isolated limb perfusion systems	Cancer. 195; 56: 742-744
30.	Salvati 2005	Populacja	Opis przypadku (n=1)	Brain metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma of the dorsum. Case report.	J Neurosurg. 2005; 102:1155-1158
31.	Tantranond 1992	Populacja	Opis przypadku (n=1)	Alternative management of cutaneous squamous cell carcinoma in an elderly man: report of a case and review of literature	J Am Geriatr Soc. 1992; 40: 510-512
32.	Turk 2018	Populacja	Zbyt mała liczebność populacji pacjentów z SCC (n=4)	NCI9782: A phase 1 study of talazoparib in combination with carboplatin and paclitaxel in patients with advanced solid tumors	Journal of Clinical Oncology. 2018;36(15_suppl):2548
33.	Valentina 2019	Populacja	Zbyt mała liczebność pacjentów z cSCC (n=9)	The role of personalized Interventional Radiotherapy (brachytherapy) in the management of older patients with non-melanoma skin cancer	Journal of Geriatric Oncology. 2019;10:514-517
34.	Varra 2018	Populacja	Pacjenci leczeni terapiami o charakterze radykalnym - leczenie chirurgiczne w skojarzeniu z radioterapią	Suboptimal Outcomes in Cutaneous Squamous Cell Cancer of the Head and Neck with Nodal Metastases.	Anticancer Res. 2018;38(10):5825-5830.
35.	Zhang 2019	Populacja	Rak szyjki macicy	High expression of survivin predicts poor prognosis in cervical squamous cell carcinoma treated with paclitaxel and carboplatin.	Medicine (Baltimore). 2019;98(20):e15607.
36.	Amendola 2019	Interwencja	Radioterapia o charakterze leczniczym (brachyterapia)	High Dose Rate Brachytherapy in the Management of Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC): A Retrospective Review	Brachytherapy. 2019;18:S104
37.	Clover 2019	Interwencja	Elektrochemioterapia	Electrochemotherapy in the treatment of cutaneous malignancy; outcomes and subgroup analysis from the cumulative results from the pan-European InspECT Database for 1478 lesions in 691 patients (2008-2018)	European Journal of Surgical Oncology. 2019;45:e19
38.	Elliott 2018	Interwencja	Brak informacji o leczeniu	Incidence, demographics and surgical outcomes of cutaneous squamous cell carcinoma diagnosed in northland, New Zealand	New Zealand Medical Journal. 2018;131:61-68
39.	Fahy 2018	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Squamous cell carcinoma of the scalp: Features of disease at this anatomic location and considerations as to why Irish elderly male farmers are at particular risk	Irish Journal of Medical Science. 2018;187:S157
40.	Hiura 2019	Interwencja	Radiochemioterapia o charakterze leczniczym	Chemoradiotherapy could improve overall survival of patients with stage IV cutaneous squamous cell carcinoma: analysis of 34 cases	British Journal of Dermatology. 2019;180:1557-1558
41.	Hiura 2019	Interwencja	Radiochemioterapia o charakterze leczniczym	Continued Chemotherapy After Concurrent Chemoradiotherapy Improves Treatment Outcomes for Unresectable Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: An Analysis of 13 Cases	Frontiers in Medicine. 2019;6:207

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
42.	Kim 2019	Interwencja	Radioterapia jako pierwsza linia leczenia w populacji pacjentów na wczesnych stadiach choroby	Effectiveness of radiotherapy for head and neck skin cancers: a single-institution study.	Radiat Oncol J. 2019;37(4):293-301
43.	Lu 2015	Interwencja	Chemioterapia w skojarzeniu z radioterapią o charakterze leczniczym	Concurrent radiotherapy with cetuximab or platinum-based chemotherapy for locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck	Am J Clin Oncol. 2015; 41(1):95-99
44.	Mohd 2018	Interwencja	Brak informacji o leczeniu	Skin cancer: 13-year experience at the department of dermatology, hospital Kuala Lumpur, Malaysia	Journal of Global Oncology. 2018;4:79s
45.	Nottage 2016	Interwencja	Radiochemioterapia o charakterze leczniczym	Prospective study of definitive chemoradiation in locally or regionally advanced squamous cell carcinoma of the skin	Head and Neck. 2017; 39(4): 679-683
46.	Sadek 1990	Interwencja	Radiochemioterapia (badanie nie odpowiada aktualnym standardom leczenia paliatywnego z uwagi na okres zbierania danych – 1986-1988)	Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with cisplatin, 5-fluorouracil and bleomycin	Cancer. 1990; 66(8):1692-1696
47.	Shin 2002	Interwencja	Schemat terapeutyczny niestosowany w polskiej praktyce klinicznej (cisplatyna w skojarzeniu z interferonem i kwasem cis-retinowym)	Phase II and biologic study of interferon alfa, retinoic acid, and cisplatin in advanced squamous skin cancer	J Clin Oncol. 2002; 20(2):364-370
48.	Sullivan 2019	Interwencja	Radykalna operacja ± radioterapia lub chemioterapia adjuwantowa	Survival Outcomes for Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck.	Ann Otol Rhinol Laryngol. 2019;128(10):949-955
49.	Amaral 2019	Punkty końcowe	Brak wyników w podgrupie pacjentów leczonych związkami platyny oraz brak możliwości odczytania wyników OS dla BSC	Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: real world data of patient profiles and treatment patterns	Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2019;33:44-51
50.	Cowey 2019	Punkty końcowe	Badanie opublikowane w formie abstraktu	Treatment patterns and outcomes among patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC) in a US community oncology setting	Journal of Clinical Oncology. 2019;37(15_suppl):e21033
51.	Deilhes 2019	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Is Associated with Suboptimal Initial Management in a Cohort of 109 Patients	Dermatology. 2019;235(6):516-521
52.	Ruiz 2018	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Treatment patterns and costs in cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC) patients with nodal dissection, chemotherapy, and/or radiation therapy	Journal of Clinical Oncology. 2018;36(15_suppl):e18703
53.	Bander 2019	Typ publikacji	Praca poglądowa	Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Updates in Staging and Management	Dermatologic Clinics. 2019;37:241-251

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
54.	NA 2019	Typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany w postaci abstraktu	Treatment of cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) with anti-PD-1 agents: A systematic review and pooled analysis	Journal of the American Academy of Dermatology. 2019;81:AB288
55.	Tanese 2019	Typ publikacji	Praca poglądowa	Updates on the systemic treatment of advanced non-melanoma skin cancer	Frontiers in Medicine. 2019;6:160
56.	Goldberg 1994	Język	Język hebrajski	Cisplatin-based chemotherapy for advanced basal and squamous carcinoma of the skin	Harefuah. 1994; 127: 217-221

Aneks G. Formularze wykorzystane w analizie klinicznej

G.1. Formularz do oceny wiarygodności badań wg NICE

Tabela 62.

Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych wg skali NICE

Lp.	Pytanie (TAK = 1, NIE = 0)	Nazwa badania
1.	Czy badanie było wielośrodkowe?	
2.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
3.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
4.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
5.	Czy badanie miało charakter prospektywny?	
6.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
7.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
8.	Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
SUMA		

G.2. Formularz do oceny wiarygodności opracowań wtórnych

Tabela 63.

Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <p><input type="checkbox"/> Populacja</p> <p><input type="checkbox"/> Interwencja</p> <p><input type="checkbox"/> Komparator</p> <p><input type="checkbox"/> Punkty końcowe</p> <p>Opcjonalnie (rekomendowane)</p> <p><input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)</p>	<p><input type="checkbox"/> Tak</p> <p><input type="checkbox"/> Nie</p>

Pytanie	Odpowiedź
<p>2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli: W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisany protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia <input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego <p>„Tak” jeśli: Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz <input type="checkbox"/> plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności <input type="checkbox"/> uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Uzasadnienie włączenia jedynie badań RCT <input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia jedynie badań NRSI <input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) <input type="checkbox"/> Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publ kacji (np. język publikacji) <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań <input type="checkbox"/> Przeszukano rejestry badań klinicznych <input type="checkbox"/> W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny <input type="checkbox"/> Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne) <input type="checkbox"/> Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalif kowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalif kował jeden z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalif kujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu <p>„Tak” jeśli dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak

Pytanie	Odpowiedź
<p>badan?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> opisano populację <input type="checkbox"/> opisano interwencję <input type="checkbox"/> opisano komparatory <input type="checkbox"/> opisano punkty końcowe <input type="checkbox"/> opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano populację <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> opisano warunki/lokalizację danego badania <input type="checkbox"/> określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<hr/>	
<p>9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p>	
<p>RCT</p>	
<p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> braku ukrycia kodu alokacji, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie NRSI
<hr/>	
<p>NRSI</p>	
<p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> czynników zakłócających, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego doboru badań <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> metod użytych do ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie RCT
<hr/>	
<p>10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</p>	
<p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zraportowane, można zaznaczyć „tak”.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<hr/>	
<p>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy w celu uzyskania łącznych wyników?</p>	
<p>RCT</p>	
<p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje <input type="checkbox"/> ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<hr/>	
<p>NRSI</p>	
<p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) <input type="checkbox"/> ORAZ wyn ki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku skorygowanych pod względem czynn ków zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnianie kumulacji wyników na podstawie danych surowych <input type="checkbox"/> ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy

Pytanie	Odpowiedź
<p>12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników <input type="checkbox"/> LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wiekość na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie oświadczono brak konfliktu interesów autorów <input type="checkbox"/> LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

NRSI – badania nierandomizowane (*Non Randomized Studies of Intervention*), RCT – badania randomizowane (*Randomized Controlled Trials*)

G.3. Formularze do ekstrakcji danych z badania

Tabela 64.
Formularz do ekstrakcji charakterystyki badań

Nazwa badania (autor rok)	
Opis badania	
Kryteria włączenia	
Kryteria wykluczenia	
Oceniane punkty końcowe	
Schemat badania	
Schemat leczenia w grupie badanej	•
Kointerwencja	
Okres interwencji w mies. [mediana (zakres)]	
Okres obserwacji w mies. [mediana (zakres)]	

Nazwa badania (autor rok)	
Data analizy danych	
Charakterystyka populacji	
Populacja	
Liczba pacjentów	
Wiek pacjentów w latach [mediana (zakres)]	
Odsetek mężczyzn [%]	
Wcześniejsza chemioterapia systemowa [n (%)]	
Mediana liczby wcześniejszych chemioterapii systemowych (zakres)	
Wcześniejsze leczenie operacyjne [n (%)]	
Mediana liczby wcześniejszych operacji (zakres)	
Wcześniejsza radioterapia [n (%)]	
Mediana liczby wcześniejszych radioterapii (zakres)	
Lokoregionalne	
Stadium zaawansowania [%]	Przerzuty regionalne (N1-N3)
	Przerzuty odległe (M1)
Rasa [%]	Kaukaska
	Inne
Stan sprawności ogólnej (ECOG) [%]	0
	1
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	
Testowana hipoteza	
Kierunek badania	
Analiza wyników	
Utrata z badania	
Ocena wiarygodności	
Sponsor badania	
Lokalizacja badania	
KOMENTARZ	

Tabela 65.
Formularz do ekstrakcji dychotomicznych punktów końcowych

Badanie	Terapia	Mediana FU [mies.]	Punkt końcowy n/N (%)				
			PK1	PK2	PK3	PK4	PK5

Tabela 66.
Formularz do ekstrakcji punktów końcowych typu czas do zdarzenia (*time-to-event*)

Badanie	Terapia	Mediana FU [mies.]	Punkt końcowy [mies.] [CI 95%]		Punkt końcowy (%) [CI 95%]	
			N	Mediana	12-mies.	24-mies.

G.4. Formularz do oceny korzyści klinicznej ESMO-MCBS

Tabela 67.
Formularz 3 do oceny korzyści klinicznej wg ESMO-MCBS – tłumaczenie własne

<i>ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1</i>			
Formularz 3: dla badań jednoramiennych dla terapii dedykowanych chorobom sierocym (<i>orphan disease</i>) oraz o wysokiej niezaspokojonej potrzebie terapeutycznej (<i>high unmet need</i>), gdy pierwszorzędownym punktem końcowym jest PFS lub ORR			
Nazwa badania:			
Lek badany:		Wskazanie:	
Pierwszy autor:		Rok:	Czasopismo:
Imię oceniającego:			Zaznacz X, jeśli dotyczy
GRADE 3			
PFS ≥6 mies.			
ORR (PR+CR) ≥60%			
ORR (PR+CR) ≥20% i <60% i czas trwania odpowiedzi ≥9 mies.			
GRADE 2			
PFS ≥3 i <6 mies.			
ORR (PR+CR) ≥40% i <60%			
ORR (PR+CR) ≥20% i <40% i czas trwania odpowiedzi ≥6 mies. i <9 mies.			
GRADE 1			
PFS 2 – <3 mies.			
ORR (PR+CR) ≥20% i <40% % i czas trwania odpowiedzi <6 mies.			
ORR (PR+CR) >10% i <20% % i czas trwania odpowiedzi ≥6 mies.			
Wstępna ocena korzyści klinicznej (najwyższy uzyskany GRADE)			
3	2	1	
Ocena jakości życia / ocena toksyczności stopnia 3-4			
Czy jakość życia była oceniana w ramach drugorzędowych punktów końcowych?			
Czy doszło do poprawy jakości życia ocenianej w ramach drugorzędowych punktów końcowych?			
Czy występowało ≥30% toksyczności stopnia 3–4 wpływających na codzienne samopoczucie*?			
Dodatkowe punkty:			
17. Należy odjąć jeden punkt jeżeli występowało ≥30% toksyczności stopnia 3–4 wpływających na codzienne samopoczucie*			
18. Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli doszło do poprawy jakości życia			
19. Należy przyznać dodatkowy punkt za potwierdzające, badanie fazy IV o odpowiedniej liczbie			
Finalna ocena korzyści klinicznej			
4	3	2	1

* Nie dotyczy łysienia i mielosupresji. Dotyczy toksyczności takiej jak: przewlekłe mdłości, biegunka, zmęczenie itp.