

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 1.0



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]

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| 1. WSTĘP..... | 8 |
| 1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego | 8 |
| 1.2. Uzasadnienie celu analizy | 8 |
| 2. PROBLEM ZDROWOTNY | 12 |
| 2.1. Definicja | 12 |
| 2.2. Epidemiologia..... | 13 |
| 2.2.1. Dane światowe..... | 13 |
| 2.2.2. Dane polskie | 15 |
| 2.2.3. Epidemiologia z perspektywy zdrowia publicznego | 17 |
| [REDAKTOWANE] | 19 |
| 2.3. Etiopatogeneza | 19 |
| 2.4. Rozpoznanie | 21 |
| 2.4.1. Diagnostyka | 21 |
| 2.4.2. Ocena stopnia zaawansowania | 21 |
| 2.4.3. Ocena ryzyka nawrotu | 23 |
| 2.5. Przebieg choroby | 23 |
| 2.6. Rokowanie | 24 |
| 2.7. Leczenie | 26 |
| 2.8. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii | 29 |
| 2.8.1. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe | 29 |
| 2.8.2. Ocena wpływu surogatów na istotne klinicznie punkty końcowe..... | 30 |
| 3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ | 33 |
| 4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH W LECZENIU CSCC..... | 38 |
| 4.1. Aktualny status rejestracyjny i refundacyjny | 38 |
| 4.2. Rekomendacje finansowe | 40 |
| [REDAKTOWANE] | 42 |
| 5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA..... | 45 |
| 5.1. Dane światowe..... | 45 |
| [REDAKTOWANE] | 46 |
| 6. UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW..... | 48 |

| | |
|--|-----------|
| 7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPARATORÓW | 50 |
| 7.1. Cemiplimab (Libtayo®) | 50 |
| 7.2. Najlepsza dostępna terapia (BAT, <i>best available therapy</i>)..... | 51 |
| 7.2.1. Cisplatyna (Cisplatin-Ebewe, Cisplatinum Accord) | 52 |
| 7.2.2. 5-fluorouracyl (5-Fluorouracil-Ebewe, Fluorouracil Accord) | 53 |
| 8. DEFINICJA PICO | 56 |
| 8.1. Populacja | 56 |
| 8.2. Interwencja..... | 56 |
| 8.3. Komparator | 56 |
| 8.4. Punkty końcowe | 56 |
| 8.5. Metodyka..... | 56 |
| 9. ZAKRES OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH | 58 |
| 9.1. Analiza kliniczna..... | 58 |
| 9.2. Analiza ekonomiczna | 58 |
| 9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia..... | 59 |
| 9.4. Podsumowanie..... | 60 |
| 10. BIBLIOGRAFIA | 62 |
| 11. SPIS ELEMENTÓW | 66 |
| 11.1. Spis tabel | 66 |
| 11.2. Spis rysunków | 66 |
| 11.3. Spis wykresów | 67 |
| ANEKS A. DODATKOWE MATERIAŁY | 68 |
| A.1. Szczegółowy opis statusu rejestracyjnego i refundacyjnego poszczególnych opcji terapeutycznych..... | 68 |

Indeks skrótów

| | |
|---------------|---|
| AAD | Amerykańska Akademia Dermatologii (<i>American Academy of Dermatology</i>) |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| BAT | Najlepsza dostępna terapia (<i>Best available therapy</i>) |
| BCC | Rak podstawnokomórkowy skóry (<i>Basal cell carcinoma</i>) |
| CHMP | Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi, działający w ramach EMA (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</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>) |
| ECOG | Amerykańska organizacja ds. badań nad nowotworami (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) |
| EDF | Europejskie Forum Dermatologiczne (<i>European Dermatology Forum</i>) |
| EADO | Europejskie Stowarzyszenie Dermatooonkologii (<i>European Association of Dermato-Oncology</i>) |
| EGFR | Receptor czynnika wzrostu naskórka (<i>Epidermal growth factor receptor</i>) |
| EMA | Europejska Agencja Leków (<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>) |
| EORTC | Europejska Organizacja na rzecz Badań i Leczenia Raka (<i>European Organization of Research and Treatment of Cancer</i>) |
| FDA | Amerykańska agencja ds. leków (<i>Food and Drug Administration</i>) |

| | |
|-----------------|---|
| GLOBOCAN | <i>Inicjatywa Międzynarodowej Agencji badań nad Rakiem (IARC, International Agency for Research on Cancer), mająca na celu oszacowanie i prezentowanie globalnych danych epidemiologicznych w nowotworach</i> |
| HTA | Ocena technologii medycznych <i>(Health Technology Assessment)</i> |
| ICD-10 | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych <i>(International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)</i> |
| IFN | Interferon |
| KRN | Krajowy Rejestr Nowotworów |
| NCCN | Amerykańska organizacja ds. nowotworów <i>(National Comprehensive Cancer Network)</i> |
| NMSC | Niebarwnikowy nowotwór skóry / inne nowotwory złośliwe skóry (ICD-10: C.44) <i>(Nonmelanoma skin cancer)</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 | Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe <i>(Population, Intervention, Comparator, Outcome)</i> |
| PR | Odpowiedź częściowa <i>(Partial response)</i> |
| PTD | Polskie Towarzystwo Dermatologiczne |
| PTOK | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej |
| QoL | Jakość życia <i>(Quality Of Life)</i> |

- RCT** Randomizowane badanie kliniczne
(*Randomized controlled trial*)
- RWD** Dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej
(*Real World Data*)
- SCC** Rak płaskonabłonkowy
(*Squamous Cell Carcinoma*)
- SIGN** Szkocka grupa opracowująca wytyczne praktyki klinicznej
(*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*)
- TNF** Czynn timer martwicy nowotworu
(*Tumor necrosis factor*)
- WLR** Wykaz leków refundowanych

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie produktu leczniczego Libtayo® (cemiplimab) 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.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
4. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego cemiplimabu oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
5. analizę rekomendacji dotyczących zasadności finansowania cemiplimabu,
6. aktualną praktykę kliniczną w populacji docelowej,
7. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać cemiplimab w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
8. proponowany zakres oraz metodykę analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie cemiplimabu ze środków publicznych.

1.2. Uzasadnienie celu analizy

Rak kolczystokomórkowy skóry (cSCC, *cutaneous squamous-cell carcinoma*) jest drugą najczęstszą postacią innych (nie-czerniakowych) nowotworów złośliwych skóry (NMSC, *non-melanoma skin cancer*), a dostępne dane wskazują na wzrost zapadalności na ten nowotwór w ciągu ostatnich lat na całym świecie. Rak kolczystokomórkowy najczęściej występuje u pacjentów powyżej 65 roku życia. W Europie odsetek pacjentów z chorobą przerzutową waha się od 1,6% do 7,4%. Choć ogólne rokowanie cSCC jest dobre, przy 5-letnim wskaźniku wyleczenia >90% i 3-letnim przeżyciu specyficznym dla choroby wynoszącym 85%, wskaźniki przeżycia ulegają znacznemu pogorszeniu, gdy pacjenci przechodzą do stadium zaawansowanego. Przykładowo, 10-letnie przeżycie całkowite u pacjentów z regionalnym zajęciem węzłów chłonnych wynosi <20%, a u pacjentów z przerzutami odległymi <10%. U niewielkiego odsetka pacjentów zmiany mogą być dość duże, rozprzestrzeniać się na różne części ciała, powodując zniekształcenie i uciążliwe objawy, takie jak ból, świąd, a nawet

utrata funkcji poszczególnych części ciała, np. wtedy gdy nowotwór obejmuje powieki, nos czy ucho. Poza dolegliwościami klinicznymi istotnym aspektem są także dolegliwości psychiczne w związku z oszpecceniem oraz wynikające z tego faktu istotne obniżenie jakości życia [1].

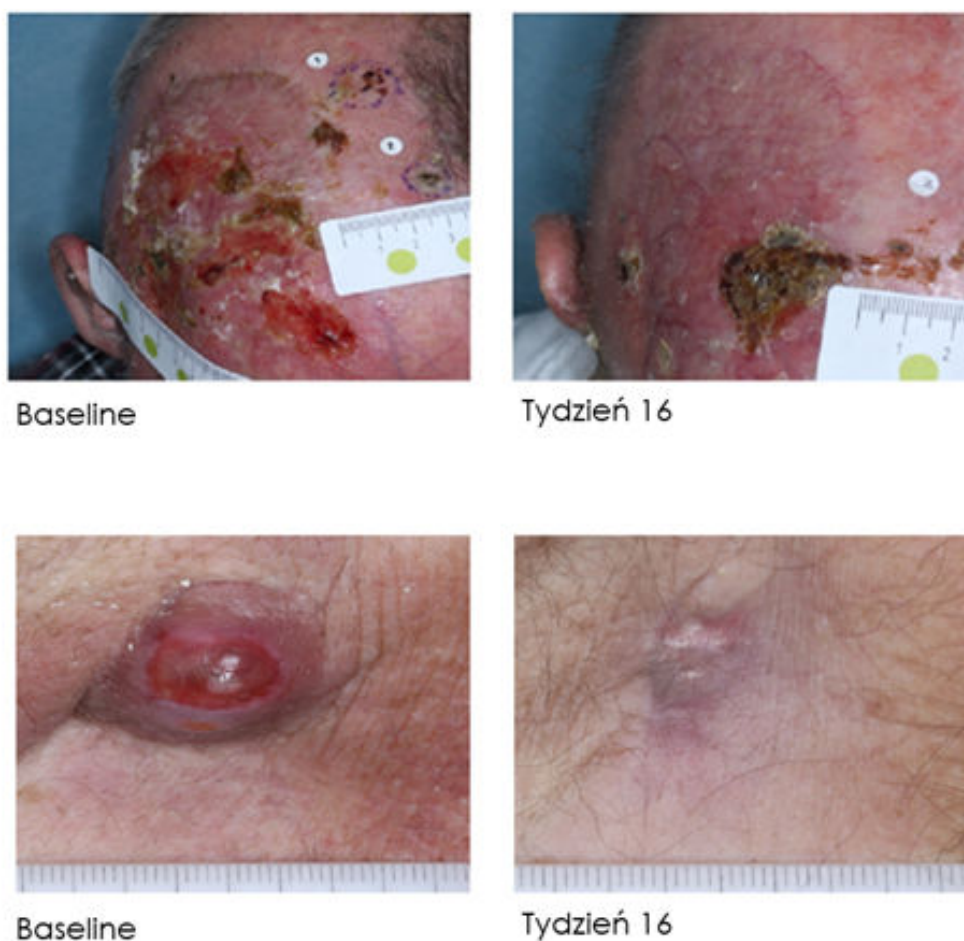
Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej podstawową formą leczenia pacjentów z cSCC jest leczenie operacyjne, które w razie potrzeby może być uzupełniane przez chemioterapię oraz radioterapię. U wybranych pacjentów wykorzystywane są także metody leczenia powierzchniowego. W przypadku zaawansowanego cSCC, gdy niemożliwe jest zastosowanie operacji lub radioterapii o charakterze terapeutycznym jedyną formą leczenia, poza udziałem w badaniach klinicznych, jest chemioterapia. Większość wytycznych praktyki klinicznej wymienia opcje terapeutyczne możliwe do zastosowania w cSCC, przy czym nie wskazuje opcji preferowanej w związku z faktem, że do tej pory nie potwierdzono skuteczności i bezpieczeństwa żadnej z nich w badaniach o wysokiej wiarygodności. W warunkach polskiej praktyki klinicznej najczęściej wybierana jest chemioterapia oparta o związki platyny, niezarejestrowana do stosowania w cSCC, a ponadto cechująca się niekorzystnym wpływem na jakość życia z uwagi na wysoką toksyczność oraz brak potwierzonego wpływu na poprawę przeżycia [2]. Dodatkowo, u znaczącego odsetka pacjentów z zaawansowanym cSCC konieczne jest odstępnie od jakiegokolwiek formy leczenia systemowego, ze względu na podeszły wiek oraz obecność chorób współtowarzyszących, które uniemożliwiają podawanie agresywnej chemioterapii, a jedynym możliwym postępowaniem jest leczenie paliatywne. W związku z powyższym, mając na uwadze niekorzystne rokowanie docelowej grupy pacjentów można jednoznacznie stwierdzić, że znajduje się ona w stanie niezaspokojonych potrzeb terapeutycznych (*therapeutic unmet need*).

Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej szansę na skuteczne leczenie pacjentów z zaawansowanym cSCC, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii, upatrują w immunoterapii z wykorzystaniem przeciwciał z grupy anty-PD-1/PD-L1, takich jak cemiplimab, pembrolizumab oraz niwolumab. Spośród wymienionych opcji terapeutycznych jedynie cemiplimab został dopuszczony do obrotu we wnioskowanym wskazaniu - najpierw w USA (wrzesień 2018 r.), następnie w Europie (czerwiec 2019 r.), pod nazwą handlową Libtayo®. Zgodnie z najnowszymi, amerykańskimi wytycznymi NCCN 2019 cemiplimab jest jedyną zalecaną i preferowaną opcją terapeutyczną w leczeniu zaawansowanego cSCC [3–5]. Podkreślenia wymaga fakt, że we wrześniu 2017 roku FDA 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 [6]. W Europie, cemiplimab został dopuszczony do obrotu 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 [7]. Wyniki

najnowszych analiz cząstkowych głównego badania klinicznego (EMPOWER-CSCC-1) wskazują, że terapia cemiplimabem pozwala na uzyskanie ogólnej odpowiedzi na leczenie u ok. 44% pacjentów, w tym u 11% odpowiedzi całkowitej (wynik najnowszej analizy cząstkowej dla acSCC w ocenie niezależnej komisji). Ważnym aspektem skuteczności cemiplimabu jest także czas do uzyskania odpowiedzi, którego mediana wynosi ok. 2 mies. oraz fakt, że uzyskana odpowiedź na leczenie ma charakter długoterminowy, gdyż w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 9,4 mies., mediana czasu trwania odpowiedzi nadal nie została osiągnięta (przykłady wizualnej odpowiedzi na leczenie zamieszczono poniżej (Rysunek 1, Rysunek 2, Rysunek 3). Korzyści z zastosowania cemiplimabu znajdują również odzwierciedlenie w zakresie wydłużenia mediany przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, typowym dla immunoterapii.

Podsumowując, finansowanie preparatu Libtayo® zapewni nowe możliwości terapeutyczne dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym cSCC, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii, a tym samym umożliwi skuteczne leczenie i w konsekwencji przedłużenie życia oraz poprawę jego jakości u pacjentów z populacji docelowej.

Rysunek 1.
Przykłady wizualnej odpowiedzi na leczenie cemiplimabem – cz. 1



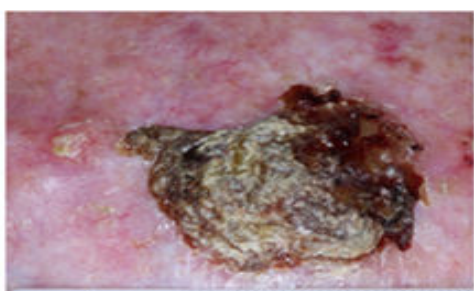
Rysunek 2.
Przykłady wizualnej odpowiedzi na leczenie cemiplimabem – cz. 2



Baseline



Tydzień 32



Baseline



Tydzień 24

Rysunek 3.
Przykłady wizualnej odpowiedzi na leczenie cemiplimabem – cz. 3



Baseline



Tydzień 31



Baseline



Tydzień 8

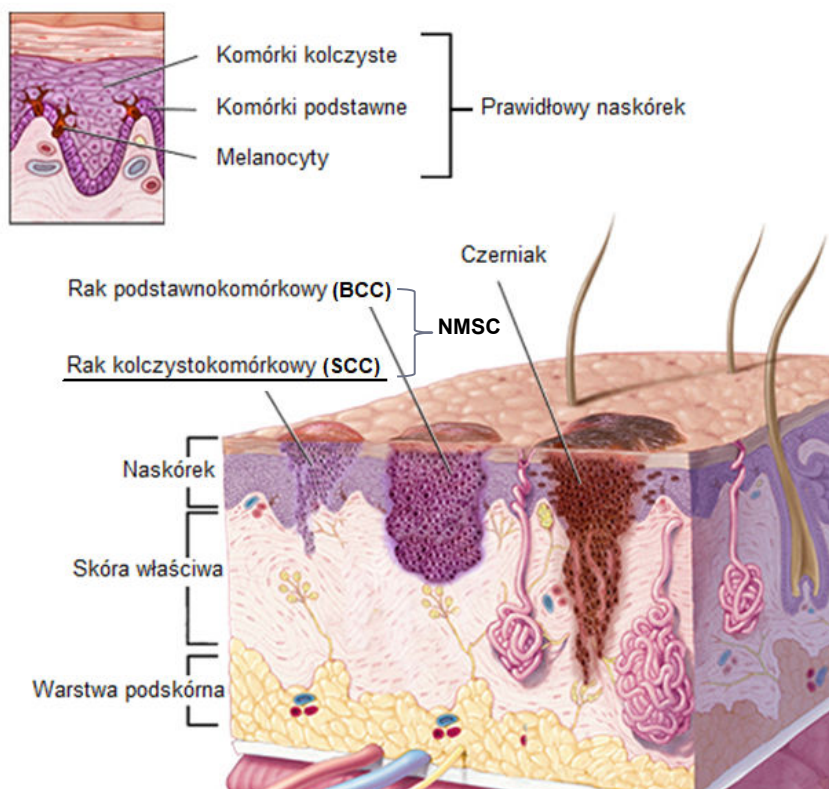
2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja

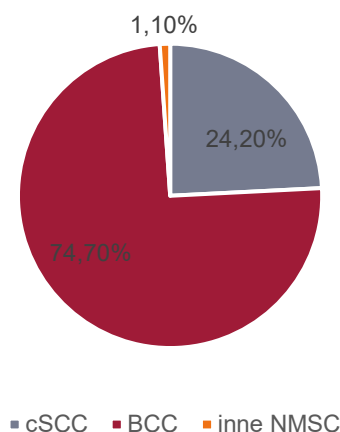
Rak kolczystokomórkowy skóry (ICD-10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92) to nowotwór złośliwy wywodzący się z komórek nabłonka płaskiego skóry (*squamous cells*) (Rysunek 4). Przyczyną jego rozwoju jest anormalna proliferacja keratynocytów skóry i jej przydatków [8, 9]. Uznawany jest za drugi pod względem częstości występowania inny niż czerniak nowotwór złośliwy skóry (NMSC, *nonmelanoma skin cancer*; ICD-10: C44), zaraz po raku podstawnokomórkowym skóry (BCC; *basal cell carcinoma*) (Wykres 1).

W przebiegu klinicznym cSCC charakteryzuje się naciekającym wzrostem i przerzutuje najczęściej do węzłów chłonnych [9]. Pomimo stosunkowo dobrego rokowania u większości pacjentów, jednym z najistotniejszych aspektów choroby jest defekt kosmetyczny, z uwagi na fakt, iż nowotwór najczęściej obejmuje okolice głowy i szyi, co przekłada się na pogorszenie jakości życia oraz skazuje pacjenta na stygmatyzację i w konsekwencji na cierpienie psychiczne.

Rysunek 4.
Najczęstsze typy raków skóry (źródło: Mayo Foundation for Medical Education and Research 2015 [10])



Wykres 1.
Częstość występowania cSCC wśród nowotworów z grupy NMSC [11]



2.2. Epidemiologia

Dane na temat współczynników epidemiologicznych odnośnie do cSCC na świecie i w Polsce są istotnie ograniczone. Brak jest danych literaturowych odnośnie współczynników epidemiologicznych dla populacji docelowej. Poniżej zaprezentowano dostępne w literaturze dane.

2.2.1. Dane światowe

Chorobowość

Dane zebrane w ramach inicjatywy GLOBOCAN¹ wskazują, że na świecie w latach 2013–2018 żyło ponad 5 mln chorych na inne niż czerniak nowotwory złośliwe skóry (NMSC, *non-melanoma skin cancer*), a standaryzowany wiekiem współczynnik chorobowości dla obu płci był najwyższy w Australii (841,7 na 100 tys.) oraz Nowej Zelandii (772,5 na 100 tys.) [12]. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych nt. chorobowości cSCC.

Zapadalność

Najnowsze dane pochodzące z 2018 roku, zebrane w ramach inicjatywy GLOBOCAN wskazują, że standaryzowany wiekiem współczynnik zapadalności dla NMSC dla obu płci wynosi 10,1 na 100 tys., w tym 7,0 na 100 tys. u kobiet oraz 13,9 na 100 tys. u mężczyzn [12]. W starszych danych literaturowych szacowano, iż cSCC stanowi ok. 20% NMSC, podczas gdy w nowszych pracach donoszono, że odsetek ten może sięgać nawet 50% [13]. Zapadalność na cSCC podwaja się przy każdym zmniejszeniu szerokości geograficznej o 8–10°, co wskazuje na zależność pomiędzy narażeniem na promieniowanie UV a częstością występowania cSCC [14, 15]. Dane nt. zapadalności

¹ Inicjatywa Międzynarodowej Agencji badań nad Rakiem (IARC, International Agency for Research on Cancer), mająca na celu oszacowanie i prezentowanie globalnych danych epidemiologicznych w nowotworach

na cSCC pochodzą z pojedynczych prac, a najwyższe wartości standaryzowanego wiekiem współczynnika zapadalności odnotowywane są w Australii oraz USA (Rochester) i wynoszą one odpowiednio 499 na 100 tys. oraz 155,5 na 100 tys. (Tabela 2). Odsetek pacjentów, u których pojawiają się przerzuty odległe (postać cSCC) mieści się w przedziale od 1,6% do 7,4% (Tabela 3).

Umieralność

Najnowsze dane pochodzące z 2018 roku, zebrane w ramach inicjatywy GLOBOCAN, wskazują, że standaryzowany wiekiem współczynnik umieralności dla NMSC wynosi 0,64 na 100 tys., w tym 0,47 na 100 tys. u kobiet oraz 0,64 na 100 tys. u mężczyzn [12]. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych nt. umieralności związanej z cSCC, natomiast dostępne dane naukowe wskazują, że odsetek 5-letnich przeżyć w zaawansowanym stadium cSCC (stadium III/IV) wynosi 46% u kobiet i 62% u mężczyzn (Tabela 4). Z kolei 10-letnie przeżycie całkowite u pacjentów z regionalnym zajęciem węzłów chłonnych wynosi <20%, a u pacjentów z przerzutami odległymi <10% [16].

Tabela 1.
Częstość występowania cSCC i BCC wśród pacjentów z NMSC

| Badanie | Kraj | Okres badania | NMSC | n (%) BCC | n (%) cSCC |
|----------------------------|-----------------------|---------------|-------------------|--------------|--------------|
| Juzsko-Piekut 2014 [17] | Polska (woj. śląskie) | 1999-2005 | 6127 | 4135 (67%) | 825 (13%) |
| Radespiel-Tröger 2009 [18] | Niemcy (Bawaria) | 2001-2005 | 2140 ^a | 1641 (77%) | 499 (23%) |
| Rubió-Casadevall 2016 [11] | Hiszpania (Girona) | 1994-2012 | 14368 | 10729 (75%) | 3474 (24%) |
| Rogers 2015 [13] | USA | 2012 | bd ^b | 726840 (51%) | 708540 (49%) |
| Muzic 2017 [19] | USA (Minesota) | 2000-2010 | 4978 ^a | 3325 (67%) | 1653 (33%) |

a) W ramach NMSC uwzględniano tylko BCC i cSCC.

b) W badaniu podano, że liczba pacjentów z NMSC wyniosła 1 336 800, zaś stosunek BCC/cSCC wynosił 1:0;

Tabela 2.
Standaryzowany wiekiem współczynnik zapadalności na cSCC z podziałem na kraje

| Źródło | Kraj | Rok | Standaryzowany wiekiem współczynnik zapadalności na 100 tys. | | |
|--------------------------|-----------------------------|-----------|--|---------|-----------|
| | | | Ogółem | Kobiety | Mężczyźni |
| Stratigos 2015 [20] | Chorwacja | – | 8,9 | – | – |
| Steding-Jessen 2010 [21] | Dania | 1994-2006 | – | 12,0 | 18,0 |
| Schmults 2016 [15] | Finlandia | 1991-1995 | – | 4,2 | 7,2 |
| Katalinic 2003 [22] | Niemcy (Schleswig-Holstein) | 1998-2001 | – | 8,5 | 18,2 |
| Stratigos 2015 [20] | Holandia | 2008 | – | 20,5 | 35,4 |
| Schmults 2016 [15] | Norwegia | 1991-1995 | – | 5,5 | 9,4 |
| Hussain 2010 [23] | Szwecja | 1990-2005 | – | 15,4 | 34,4 |
| Brewster 2007 [24] | UK (Szkocja) | 2001-2003 | – | 9,4 | 24,0 |
| Schmults 2016 [15] | UK (Pd Walia) | 1998 | 15,8 | 8,6 | 25,2 |
| Schmults 2016 [15] | USA (Rochester) | 1985-1992 | 105,6 | 71,2 | 155,6 |
| Schmults 2016 [15] | Kanada (Region Alberta) | 2006 | 43,4 | 30,5 | 60,2 |
| Schmults 2016 [15] | Australia | 2002 | 387,0 | 291,0 | 499,0 |

**Tabela 3 .
Odsetek pacjentów z zaawansowanym cSCC wśród chorych z cSCC**

| Badanie | Kraj | Liczba pacjentów | Okres obserwacji | Przerzuty cSCC [n/N (%)] |
|---------------------|---------------|------------------|------------------|-----------------------------|
| Brantsch 2008 [25] | Niemcy | 615 | Mediana: 3,6 lat | 26/615 (4%) |
| Brougham 2012 [26] | Nowa Zelandia | 6164 | Średnia: 5,9 lat | 232/6164 (3,8%) |
| Schmults 2013 [27] | USA | 985 | Mediana: 4,2 lat | 40/985 (4,1%) |
| Dinehart 1989 [28] | USA | 365 | Średnia: 1,7 lat | 27/365 (7,4%) |
| Mourouzis 2009 [29] | UK | 194 | 3 lata | 10/194 (5,15%) ^a |
| Nelson 2017 [30] | UK | 1122 | Mediana: 6,6 lat | 18/1122 (1,6%) |

a) Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych.

**Tabela 4.
Odsetek 5-letnich przeżyć w zależności od stadium zaawansowania cSCC [31]**

| Stan zaawansowania cSCC TNM | Wielkość zmian nowotworowych | 5-letnie przeżycie (% [95% CI]) | |
|--------------------------------|--|---------------------------------|-------------|
| | | Kobiety | Mężczyźni |
| I | <2 cm | 98 [97; 99] | 95 [94; 95] |
| II | >2 cm | 76 [72; 80] | 76 [73; 79] |
| III/IV | Nowotwór obejmuje głębokie struktury pozadermalne lub występują przerzuty regionalne do węzłów chłonnych lub przerzuty odległe | 46 [38; 53] | 62 [56; 68] |

2.2.2. Dane polskie

Chorobowość

Dane zebrane w ramach inicjatywy GLOBOCAN wskazują, że w Polsce w latach 2013–2018 żyło 17 877 chorych na NMSC, a standaryzowany wiekiem współczynnik chorobowości dla obu płci wynosił 18,8 na 100 tys., w tym 15,9 na 100 tys. u kobiet oraz 23,4 na 100 tys. u mężczyzn [12]. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych nt. chorobowości cSCC.

Zapadalność

Zgodnie z najnowszymi danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) prowadzonego przez Centrum Onkologii w Warszawie liczba zachorowań na NMSC w 2016 roku wynosiła 12 145. Standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił: 13,2 na 100 tys. wśród kobiet i 16,7 na 100 tys. wśród mężczyzn. Według danych KRN, NMSC najczęściej diagnozowany jest u pacjentów powyżej 65 roku życia [32]. Nowsze dane pochodzące z 2018 roku i zebrane w ramach inicjatywy GLOBOCAN wskazują, że standaryzowany wiekiem współczynnik zapadalności dla NMSC wynosi 4,3 na 100 tys., w tym 3,5 na 100 tys. u kobiet oraz 5,6 na 100 tys. u mężczyzn [12]. Różnica ta może wynikać z faktu, że dane w ramach GLOBOCAN zbierano jedynie z 6 regionów Polski – region małopolski (Kraków), wielkopolski (Poznań), świętokrzyski (Kielce), dolnośląski (Wrocław), lubelski (Lublin) i podkarpacki (Rzeszów).

Polskie dane nt. zapadalności na cSCC pochodzą z obszaru centralnej Polski oraz województwa śląskiego i zostały zebrane retrospektywnie na podstawie dokumentacji medycznej pacjentów leczonych w Klinice Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (Ciążyńska 2016) oraz w ramach Śląskiego Rejestru Nowotworów (Juszko-Piekut 2014). Na podstawie danych z województwa śląskiego z lat 1999–2005, standaryzowany współczynnik zapadalności na cSCC wynosił 2,2 na 100 tys. u mężczyzn oraz 1,0 na 100 tys. u kobiet. Łącznie w analizowanym okresie odnotowano 477 przypadków zachorowań na cSCC u mężczyzn i 348 u kobiet [17]. Z kolei w latach 1999-2015 w Łodzi leczono 178 pacjentów ze 181 przypadkami cSCC (u 2 pacjentów cSCC występował kilkakrotnie – u 1 kobiety stwierdzono występowanie 3 przypadków cSCC i u 1 mężczyzny – 2 przypadków cSCC) (Tabela 5). Średni wiek w momencie diagnozy wynosił 74 lata u kobiet i 70 lat u mężczyzn, około 79% przypadków stwierdzono u pacjentów po 65. roku życia. U pacjentów starszych (>75 r.ż.) nowotwór najczęściej był zlokalizowany w obrębie twarzy (69% przypadków), z kolei u młodszych (<45 r.ż.) w obrębie tułowia (63% przypadków) [33].

Umieralność

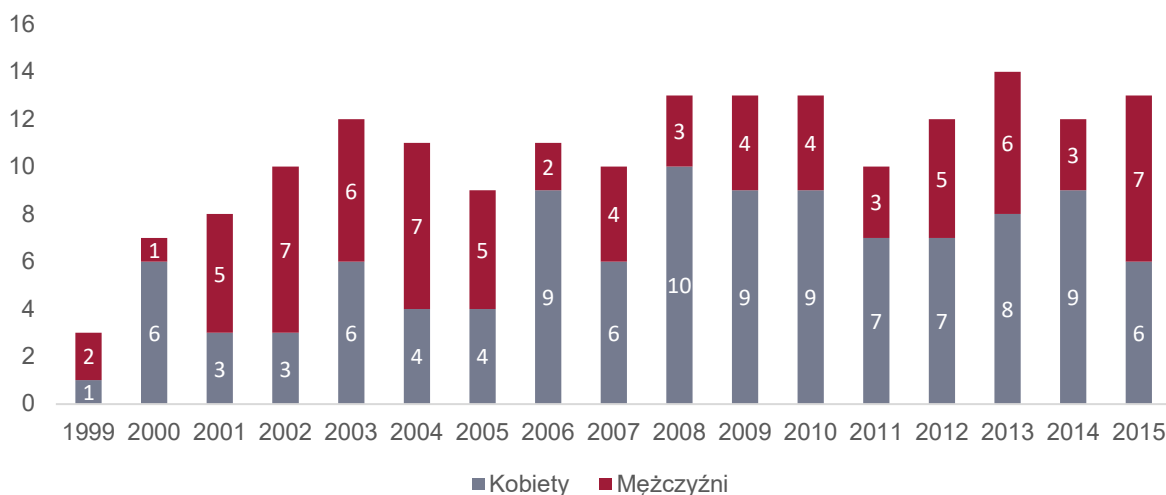
Według danych KRN w 2016 roku odnotowano 907 zgonów z powodu NMSC, z czego 472 zgony wystąpiły u kobiet, a 435 u mężczyzn. Oszacowane na tej podstawie standaryzowane współczynniki umieralności wyniosły: 0,5 na 100 tys. u kobiet i 1,1 na 100 tys. u mężczyzn [32]. Nowsze dane pochodzące z 2018 roku i zebrane w ramach inicjatywy GLOBOCAN wskazują, że standaryzowany wiekiem współczynnik umieralności dla NMSC wynosi 2,8 na 100 tys., w tym 1,8 na 100 tys. u kobiet oraz 4,4 na 100 tys. u mężczyzn [12]. Brak jest szczegółowych danych odnośnie do umieralności na cSCC w Polsce.

Tabela 5.
Współczynniki zapadalności i umieralności na NMSC (ICD-10: C44) w Polsce w 2016 roku odnotowane przez KRN [32]

| Płeć | Liczba przypadków | Standaryzowany współczynnik na 100 tys. |
|---------------------------------|-------------------|---|
| Zachorowania w 2016 roku | | |
| Kobiety | 6398 | 13,2 |
| Mężczyźni | 5747 | 16,7 |
| Ogółem | 12145 | – |
| Zgony w 2016 roku | | |
| Kobiety | 472 | 0,5 |
| Mężczyźni | 435 | 1,1 |
| Ogółem | 907 | – |

Wykres 2.

Liczba zdiagnozowanych przypadków cSCC w Klinice Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w latach 1999-2015 z podziałem na płeć [33]



2.2.3. Epidemiologia z perspektywy zdrowia publicznego

Rak kolczystokomórkowy jest jednym z najczęściej występujących nowotworów skóry oraz nowotworów ogółem, stąd stanowi istotny problem z perspektywy zdrowia publicznego. Dane dotyczące obciążenia ekonomicznego budżetu państw na skutek chorobowości cSCC są jednak dosyć ograniczone, w tym nie odnaleziono żadnych danych polskich dedykowanych temu zagadnieniu. Większość dostępnych analiz ekonomicznych rozpatruje łączny koszt cSCC i BCC, i wskazuje że ogólny koszt NMSC, uwzględniający zarówno koszty bezpośrednie, jak i pośrednie wynosił w poszczególnych krajach w przeliczeniu na PLN od 95 mln PLN (Kanada) do 1,035 mld PLN (Australia). W przeliczeniu na 1 pacjenta, koszty z tytułu NMSC wynosiły odpowiednio od 1 472 PLN (Nowa Zelandia) do 21 633 PLN (Kanada) (Tabela 6) [34].

Najnowsza kanadyjska analiza ekonomiczna (Mofidi 2018), zbierająca dane wyłącznie dla pacjentów, u których zachorowanie na nowotwór skóry było związane z ekspozycją na światło słoneczne i dla której dostępne były wyniki w podgrupach w zależności od typu histologicznego NMSC (cSCC i BCC) wskazuje, iż ogólny koszt NMSC wynosił 34,2 mln CAD (95 mln PLN), z czego koszty cSCC stanowiły 53% (18,1 mln CAD). Największy udział w generowanych kosztach cSCC miały koszty pośrednie (39%), związane z utratą produktywności oraz utratą produktywności gospodarstwa domowego, w mniejszym stopniu koszty bezpośrednie (31%), na które składały się koszty opieki zdrowotnej, wydatki własne pacjenta i opieki nieformalnej, a także koszty niewymierne (28%) (Wykres 3). Koszty pośrednie generowane przez cSCC stanowiły również większość kosztów pośrednich związanych z NMSC (87%) [35].

Powyższe dane dotyczyły kosztów leczenia NMSC, niezależnie od stadium zaawansowania choroby. Jedyne odnalezione dane, zgromadzone przez Truven MarketScan®, dotyczące kosztów

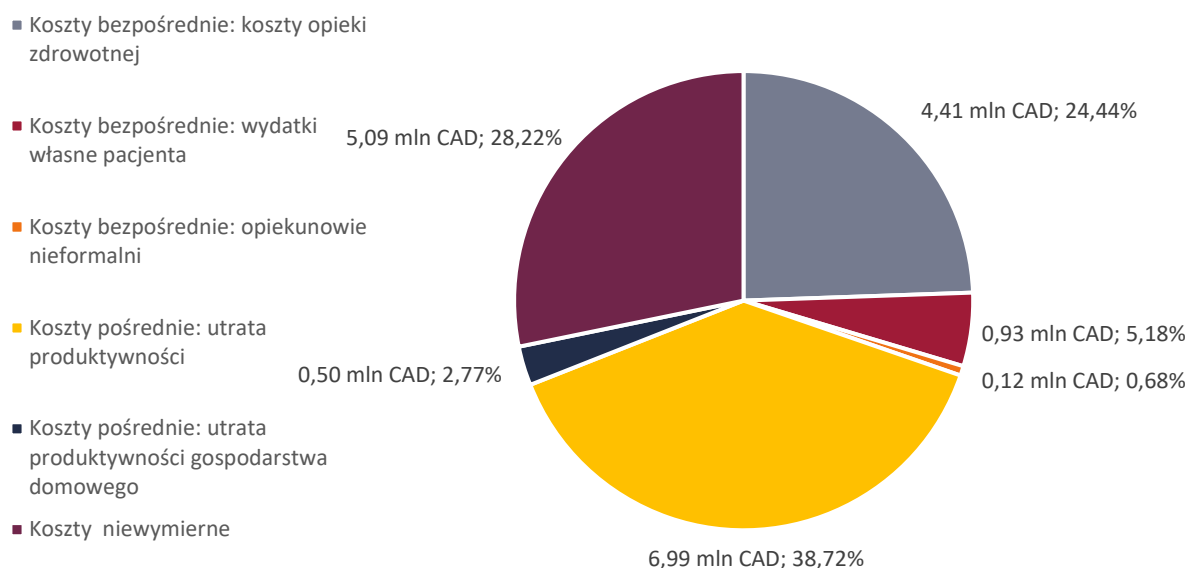
zaawansowanego cSCC wskazują, iż średni ogólny koszt leczenia pacjentów z cSCC oraz koszt leczenia specyficznego dla cSCC wynoszą odpowiednio 18,4 tys. USD i 7,4 tys. USD na pacjenta na miesiąc [36].

Tabela 6.
Koszty NMSC i cSCC na podstawie danych światowych [34, 35]

| Badanie | Kraj | Waluta | Liczba pacjentów | Koszty | | | | |
|---------------------|---------------|--------|------------------|--------------|-----------|-------------|-----------------|---------------|
| | | | | bezpośrednie | pośrednie | niewymierne | ogółem | na pacjenta |
| NMSC | | | | | | | | |
| Morris 2002 | Anglia | GBP | 50 394 | 97 mln | 5 mln | - | 101 mln | 2 014 |
| | | PLN | | 594 mln | 31 mln | - | 619 mln | 12 342 |
| Tinghog 2005 | Szwecja | EUR | 36 262 | 31 mln | 5 mln | - | 36 mln | 998 |
| | | PLN | | 125 mln | 20 mln | - | 145 mln | 4 015 |
| O'Dea 2008 | Nowa Zelandia | NZD | 67 000 | 51 mln | 7 mln | - | 58 mln | 867 |
| | | PLN | | 87 mln | 12 mln | - | 99 mln | 1 472 |
| Doran 2015 | Australia | AUD | 148 610 | 347 mln | 18 mln | - | 365 mln | 2 459 |
| | | PLN | | 984 mln | 51 mln | - | 1035 mln | 6 971 |
| Mofidi 2018 | Kanada | CAD | 4 456 | 19,9 mln | 8,6 mln | 5,7 mln | 34,2 mln | 7 762 |
| | | PLN | | 55 mln | 24 mln | 16 mln | 95 mln | 21 633 |
| cSCC | | | | | | | | |
| Mofidi 2018 | Kanada | CAD | 1 710 | 5,5 mln | 7,5 mln | 5,1 mln | 18,1 mln | 10 555 |
| | | PLN | | 15 mln | 21 mln | 14 mln | 50 mln | 29 417 |

Koszty w PLN obliczono w oparciu o średnie roczne kursy z lat, w których opublikowano powyższe badania: GBP (2002): 6,128 PLN, EUR (2005): 4,023, NZD (2008): 1,698, AUD (2015): 2,835, CAD (2018): 2,787 [37]

Wykres 3.
Rozkład kosztów cSCC niezależnie od stadium zaawansowania na podstawie danych kanadyjskich (Mofidi 2018)



2.3. Etiopatogeneza

Bezpośrednią przyczyną wywołującą cSCC jest nadmierna proliferacja keratynocytów w obrębie skóry [39]. Punkt wyjścia dla rozwoju cSCC stanowią stany przedrakowe, w szczególności rogowacenie słoneczne (AK, *actinic keratosis*), inaczej zwane rogowaceniem starczym oraz w mniejszym stopniu róg skóry lub inne zmiany prekursorowe. Za główny czynnik rogowacenia słonecznego uznaje się skumulowaną ekspozycję na promieniowanie ultrafioletowe (UV) pochodzenia słonecznego lub z lamp opalających. W wyniku rogowacenia słonecznego dochodzi do dysplazji atypowych, powiększonych i nieregularnych keratynocytów, a także dezorganizacji ich wzrostu oraz zaburzenia procesu różnicowania, co w efekcie prowadzi do pogrubienia warstwy rogowej naskórka [40]. Objawy cSCC stanowią kontinuum zmian skórnych o nasilającym się zaawansowaniu, począwszy od rogowacenia słonecznego, poprzez cSCC *in situ* (inaczej choroba Bowena) – ograniczonego wyłącznie do warstwy naskórka – do inwazyjnego cSCC, naciekającego na skórę właściwą i głębiej położone tkanki, a w niektórych przypadkach także do uogólnionego cSCC (Rysunek 5) [40–42]. Ryzyko progresji do inwazyjnego cSCC rośnie wraz z liczbą zmian spowodowanych rogowaceniem słonecznym. Szacuje się, iż prawdopodobieństwo progresji u osób z ≤ 5 zmianami wynosi 1%, natomiast u osób z ≥ 20 zmianami wzrasta do 20% [41].

Na poziomie molekularnym, progresja cSCC jest zgodna z klasycznym, wielostopniowym modelem kancerogenezy, zgodnie z którym mutacja w jednym genie, zwykle genie supresorowym guza, prowadzi do rozwoju zmiany prekursorowej, cechującej się zwiększoną niestabilnością genetyczną, która sprzyja powstawaniu dalszych mutacji i uzyskiwaniu przez komórki cech neoplastycznych, prowadzących do rozwoju raka inwazyjnego [41]. Przyjmuje się, iż głównym czynnikiem prowadzącym do niestabilności genomu w cSCC jest indukowana promieniowaniem UVB mutacja w genie *TP53*, kodującym białko p53, które reguluje proces programowanej śmierci komórki (apoptozy). Szacuje się, iż 45–65% pacjentów z cSCC jest nosicielami mutacji *TP53*, a najczęściej obserwowany rodzaj mutacji polega na pojedynczej tranzycji cytozyny na tyminę w fragmentach DNA kodujących gen *TP53* [39, 42]. Utrata funkcjonalności genu *TP53* prowadzi do niekontrolowanego namnażania się keratynocytów i sprzyja gromadzeniu dalszych mutacji, m.in. w genach zaangażowanych w kontrolę cyklu komórkowego i transdukcję sygnałów komórkowych (*CDKN2A*, *Ras*, *NOTCH1*), a także

odpowiadających za interakcje komórek guza z macierzą pozakomórkową i błoną podstawną (geny dla E-kadheryny, β 4-integryny, 332-lamininy) [41, 43].

Z uwagi na fakt, iż głównym czynnikiem odpowiadającym za rozwój cSCC jest promieniowanie UV, największe ryzyko zachorowania na nowotwór występuje u osób o jasnej karnacji (I fenotyp skóry), mieszkających w regionach o wysokim nasłonecznieniu, u osób pracujących na zewnątrz wiele godzin dziennie oraz u osób w podeszłym wieku, dla których skumulowana dawka promieniowania wzrasta wraz z wiekiem [43]. Poza ekspozycją na promieniowanie UV, powstawaniu cSCC sprzyjają również inne czynniki ryzyka, w tym środowiskowe (np. promieniowanie jonizujące, substancje chemiczne, zakażenie HPV, nikotynizm) i genetyczne, obejmujące choroby skóry uwarunkowane genetycznie. Dodatkowo, wysokie ryzyko rozwoju cSCC raportowane jest u osób z przewlekłymi chorobami zapalnymi skóry oraz u osób poddanych leczeniu immunosupresyjnemu (Tabela 7) [39, 40]. Przykładowo, u osób po przeszczepie narządów, ryzyko zachorowania na cSCC jest 65–250 razy wyższe niż u osób z populacji ogólnej, a choroba ma znacznie bardziej agresywny przebieg [43].

Rysunek 5.
Patogeneza raka kolczystokomórkowego [41]

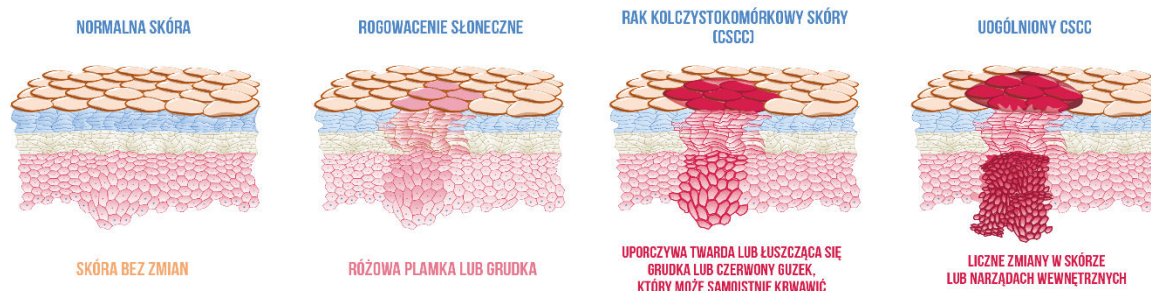


Tabela 7.
Czynniki ryzyka rozwoju cSCC [39, 40]

| Grupa | Czynnik ryzyka |
|---------------------------------|---|
| Czynniki środowiskowe | <ul style="list-style-type: none"> • Kumulacyjna dawka UV • Intensywne przerywane kąpiele słoneczne • Promieniowanie jonizujące • Ekspozycja na niektóre substancje chemiczne^a • Infekcje HPV • Nikotynizm |
| Czynniki genetyczne | <ul style="list-style-type: none"> • I fenotyp skóry^b • Skóra pergaminowa i barwnikowa • Albinizm „oczno-skórny” • Nabłonkowa dysplazja brodawkowata • Pęcherzowe oddzielenie się naskórka • Zespół Fergusona-Smitha • Zespół Muira-Torre'a |
| Przewlekłe choroby skóry | <ul style="list-style-type: none"> • Przewlekłe niegojące się owrzodzenia • Długo utrzymujący się toczeń rumieniowaty skóry, liszaj płaski (nadżerkowy), liszaj twardzinowy • Porokeratoza |
| Immunosupresja | <ul style="list-style-type: none"> • Stan po przeszczepieniu narządu • Innego rodzaju immunosupresja, np. zespół AIDS, zakażenie HPV |

HPV – wirus brodawczaka ludzkiego (*human papilloma virus*)

a) W tym: arsen, olej mineralny, smoła węglowa, sadza, iperyt azotowy, aromatyczne związki policykliczne – pochodne bifenylu, 4,4'bipyrydyli, psoralen (z UVA).

b) Cechuje osoby o rudych włosach i bladej karnacji, które nigdy się nie opalają i zawsze ulegają oparzeniom.

2.4. Rozpoznanie

2.4.1. Diagnostyka

Wstępne rozpoznanie cSCC ustala się w oparciu o obraz kliniczny zmiany skórnej na podstawie badań przedmiotowych i podmiotowych. W ramach badań przedmiotowych, zalecane jest badanie skóry z wykorzystaniem dermatoskopu, które ułatwia postawienie prawidłowej diagnozy, zwłaszcza w przypadkach spornych i nietypowych oraz pozwala na ocenę rozległości nowotworu przed rozpoczęciem leczenia [40, 42]. Potwierdzeniem rozpoznania cSCC jest dodatni wynik badania histopatologicznego materiału pobranego w trakcie biopsji lub po usunięciu chirurgicznym guza. W przypadku uzasadnionych wątpliwości co do typu histologicznego nowotworu, badanie histopatologiczne należy uzupełnić badaniem immunohistochemicznym z wykorzystaniem panelu przeciwciał CK5/6 i BerEP4, który pozwala na odróżnienie cSCC od BCC [20, 40].

U pacjentów z podejrzeniem zaawansowanego nowotworu, tj. z zajęciem sąsiednich lub głębiej położonych struktur i tkanek (np. mięśni, kości, nerwów, węzłów chłonnych lub gałki ocznej), lub z obecnością przerzutów odległych, konieczne jest rozszerzenie diagnostyki o badania obrazowe z wykorzystaniem ultrasonografii, tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego. Ponadto, u pacjentów ze stwierdzonym powiększeniem regionalnych węzłów chłonnych należy wykonać biopsję cienkoigłową lub pobrać cały węzeł chłonny celem przeprowadzenia badania histopatologicznego [40].

2.4.2. Ocena stopnia zaawansowania

W celu doboru odpowiedniej metody leczenia cSCC, konieczna jest wcześniejsza ocena stopnia zaawansowania nowotworu, uwzględniająca jego wielkość oraz inwazyjność. Do oceny stopnia zaawansowania cSCC najpowszechniej używana jest klasyfikacja TNM (*Tumour-Nodes-Metastases*), opracowana przez AJCC (*American Joint Committee on Cancer*), dzieląca stadium zaawansowania nowotworu na pięć stopni (0–IV) i uwzględniająca trzy cechy rozpoznania:

- cecha T – wielkość guza; odzwierciedla stopień rozrostu guza pierwotnego oraz ewentualnego naciekania sąsiadujących tkanek i narządów,
- cecha N – zajęcie regionalnych węzłów chłonnych, odzwierciedla obecność komórek nowotworowych w regionalnych węzłach chłonnych,
- cecha M – przerzuty; odzwierciedla stopień rozprzestrzenia się komórek nowotworowych po organizmie poprzez stwierdzenie obecności przerzutów raka w innych narządach lub też nieregionalnych węzłach chłonnych [20].

Aktualnie ocenę stopnia zaawansowania cSCC można przeprowadzić przy wykorzystaniu dwóch wersji klasyfikacji opracowanych przez AJCC:

- wersji 7. dla cSCC oraz innych raków skóry z 2010 r.,
- wersji 8. dla cSCC zlokalizowanego w obrębie głowy i szyi z 2018 r. [20].

Z uwagi na fakt, iż wersja 8 skali nie uwzględnia wszystkich możliwych lokalizacji cSCC oraz w głównych badaniach klinicznych dla wnioskowanej interwencji pacjenci byli oceniani wcześniejszą wersją skali, jako obowiązującą skalę na potrzeby niniejszych analiz HTA uznano wersję 7 z 2010 r. (Tabela 8).

Tabela 8.
Klasyfikacja TNM – stopień zaawansowania cSCC zgodnie z kryteriami AJCC 2010 (wersja 7) [44]

| Klasyfikacja TNM | | | | |
|---|--|--|--|--|
| Cecha T (zmiana pierwotna)^a | | | | |
| T_x | Brak możliwości oceny | | | |
| T₀ | Bez cech zmiany pierwotnej | | | |
| T_{is} | Rak <i>in situ</i> | | | |
| T₁ | Nowotwór o największym wymiarze ≤2 cm z <2 czynnikami wysokiego ryzyka ^b | | | |
| T₂ | Nowotwór o największym wymiarze >2 cm lub nowotwór o każdym wymiarze z ≥2 czynnikami wysokiego ryzyka ^b | | | |
| T₃ | Nowotwór z naciekaniem szczęki, żuchwy, oczodołu lub kości skroniowej | | | |
| T₄ | Nowotwór z naciekaniem szkieletu (osiowego lub kończyn) lub okołonerwowe nacieki na podstawie czaszki | | | |
| Cecha N (regionalne węzły chłonne) | | | | |
| N_x | Brak możliwości oceny | | | |
| N₀ | Bez przerzutów do węzłów chłonnych | | | |
| N₁ | Przerzut do pojedynczego węzła po stronie pierwotnej zmiany; wielkość węzła ≤3 cm w największym wymiarze | | | |
| N_{2a} | Przerzut do pojedynczego węzła chłonnego położonego po stronie pierwotnej zmiany; wielkość węzła >3 cm ale <6 cm w największym wymiarze | | | |
| N₂ | N_{2b} Przerzut do licznych węzłów po stronie zmiany pierwotnej; jednak żaden węzeł chłonny nie jest >6 cm w największym wymiarze | | | |
| N_{2c} | Przerzuty obustronne lub przerzuty na stronę przeciwną niż zmiana pierwotna, jednak żaden węzeł nie jest >6 cm w największym wymiarze | | | |
| N₃ | Przerzut do węzła chłonnego o wielkości >6 cm w największym wymiarze | | | |
| Cecha M (przerzuty odległe) | | | | |
| M₀ | Bez przerzutów odległych | | | |
| M₁ | Obecne przerzuty odległe | | | |
| Stopień zaawansowania choroby nowotworowej | | | | |
| 0 | I | II | III | IV |
| T _{is} N ₀ M ₀ | T ₁ N ₀ M ₀ | T ₂ N ₀ M ₀ | T ₃ N ₀ M ₀ T ₁ N ₁ M ₀ T ₂ N ₁ M ₀ T ₃ N ₁ M ₀ | T ₁ N ₂ M ₀ T ₂ N ₂ M ₀ T ₃ N ₂ M ₀ T każdy N ₃ M ₀ T ₄ N każdy M ₀ T każdy N każdy M ₁ |

a) Nie dotyczy cSCC powieki.

b) **Czynniki wysokiego ryzyka:** głębokość nacieku >2 cm, poziom nacieku wg Clarka ≥4, nacieki przestrzeni okołonerwowych; lokalizacja zmiany w małżowinie usznej, na czerwieni wargowej, wardze niepokrytej włosami; zmiana pierwotna źle zróżnicowana lub niezróżnicowana.

2.4.3. Ocena ryzyka nawrotu

Poza klasyczną oceną stopnia zaawansowania nowotworu, wybór odpowiedniego postępowania terapeutycznego powinien zostać poprzedzony wnikliwą oceną cech guza, mającą na celu określenie ryzyka nawrotu miejscowego lub odległego nowotworu. Zmiana wysokiego ryzyka najczęściej definiowana jest jako zmiana z obecnością co najmniej jednej cechy wysokiego ryzyka, która determinuje gorszą prognozę pacjentów oraz konieczność zastosowania bardziej inwazyjnego sposobu postępowania [45].

Cechami najczęściej wymienianymi jako wymagane do oceny ryzyka nawrotu są lokalizacja i rozmiar guza, stopień jego zróżnicowania histologicznego, grubość guza wg skali Clarka, a także stopień naciekania nowotworu na okoliczne nerwy i naczynia. Za guzy o wysokim ryzyku uznaje się w szczególności zmiany o rozmiarze ≥ 2 cm, zlokalizowane na małżowinie usznej, wargach, nosie, okolicach oczu i genitaliach, słabo zróżnicowane histologicznie, o dużej grubości i naciekające na sąsiednie naczynia i nerwy. Poniżej zaprezentowano kryteria oceny ryzyka zgodne ze stanowiskiem Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) (Tabela 9) [40, 42, 45].

Tabela 9.
Czynniki ryzyka nawrotu miejscowego i odległego dla cSCC wg PTOK [40]

| Czynniki ryzyka | Zmiana niskiego ryzyka | Zmiana wysokiego ryzyka |
|---|--|---|
| Lokalizacja i rozmiar | obszar L < 20 mm, obszar M < 10 mm | obszar L ≥ 20 mm, obszar M ≥ 10 mm, obszar H |
| Brzegi zmiany | dobrze, ostro odgraniczone | granice nieostre |
| Guz pierwotny/nawrotowy | pierwotny | nawrotowy |
| Immunosupresja | nie | tak |
| Wcześniejsza RT lub przewlekły proces zapalny w obrębie guza | nie | tak |
| Szybki wzrost guza | nie | tak |
| Objawy neurologiczne | nie | tak |
| Stopień histologicznego zróżnicowania | Dobrze/średnio zróżnicowany (G1, G2) | Nisko zróżnicowany (G3) |
| Grubość guza | < 2 mm, I–III poziom wg Clarka | ≥ 2 mm, IV–V poziom wg Clarka |
| Naciekanie nerwów i naczyń | nie | tak |
| Typ histopatologiczny | <i>metatypicus, verrucosus, fusiformis, mixtus</i> | <i>acantholiticus, desmoplasticus, adenoidalis, adenoidosquamousus, mucosoadenoidalis, fusiformis</i> (po operacji) |

RT – radioterapia; Obszar L – tułów i kończyny, z wyłączeniem przedniej powierzchni podudzia, rąk, stóp, kostek i paznokci; Obszar M – policzki, czoło, skóra owłosiona głowy, szyja, przednia powierzchnia podudzia; Obszar H – głowa i szyja, z wyłączeniem obszaru M, genitalia, ręce, dłonie i stopy.

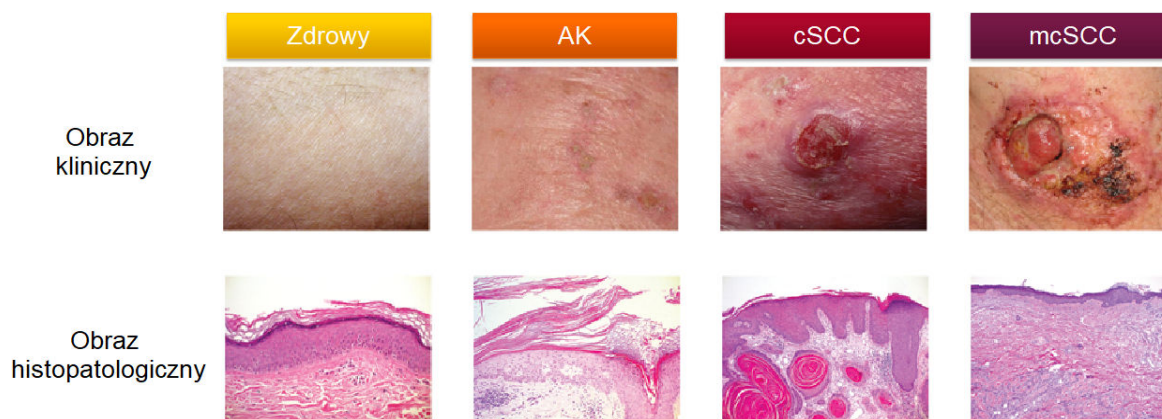
2.5. Przebieg choroby

Do rozwoju cSCC może dochodzić w dowolnej lokalizacji, przy czym najczęściej zmiana pojawia się w miejscach wyeksponowanych na działanie promieni słonecznych, tj. w obrębie skóry głowy i szyi (55%), grzbietach dłoni i przedramionach (18%) oraz nogach (13%), znacznie rzadziej na tułowiu. W rzadkich przypadkach guz powstaje w okolicach anogenitalnych, błonie śluzowej jamy ustnej oraz łożyskach paznokci i zwykle jest to związane z zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV)

[46]. W stadium przedinwazyjnym cSCC (rogowacenie słoneczne, AK) zmiana skórna ma charakter dobrze odgraniczonej rumieniowej plamki lub grudki ulegającej złuszczeniu się, natomiast w obrazie histologicznym uwidocznione są powiększone, atypowe keratocyty z łuską parakeratoczną. W wyniku progresji AK do cSCC dochodzi do wnikania atypowych keratocytów do skóry właściwej, co w obrazie klinicznym widoczne jest jako przetrwała twarda łuszcząca się grudka lub czerwony guzek, który może samoistnie krwawić. U pacjentów z przerzutami obserwowane są liczne i rozległe zmiany guzkowe na powierzchni skóry lub narządach wewnętrznych (Rysunek 6) [41].

Obecność zaawansowanych zmian nowotworowych na powierzchni skóry związana jest z silnym bólem okolicy, świądem, krwawieniem, ryzykiem wtórnych zakażeń, jak również zniekształceniem i niepełnosprawnością funkcjonalną obszarów objętych nowotworem. Ze względu na fakt, iż najczęściej zmiany nowotworowe zlokalizowane są w obrębie głowy i szyi, progresja cSCC może doprowadzić do utraty funkcjonalności narządów twarzy, co wynika z naciekania komórek nowotworowych na sąsiednie struktury, takie jak oko, nos, usta czy ucho. Oprócz ww. dolegliwości fizycznych, progresja cSCC ma również istotny wpływ na zdrowie psychiczne pacjentów oraz ich funkcjonowanie w społeczeństwie. Obecność rozległych zmian nowotworowych na powierzchni skóry, prowadzi do znaczącego obniżenia estetyki wyglądu pacjentów, co stanowi dla nich znaczące obciążenie psychiczne, czego efektem jest lęk, spadek poczucia własnej wartości, zaburzenia depresyjne i izolacja społeczna.

Rysunek 6.
Obraz kliniczny i histopatologiczny cSCC w czasie (źródło: Ratushny 2012 [41])



mcSCC – przerzutowy rak kolczystokomórkowy skóry (*metastatic cutaneous squamous cell carcinoma*)

2.6. Rokowanie

Rak kolczystokomórkowy jest nowotworem o stosunkowo niskiej złośliwości, ogólne rokowanie pacjentów jest bardzo dobre, a wyjątek stanowi wąska grupa pacjentów o agresywnym przebiegu nowotworu [43].

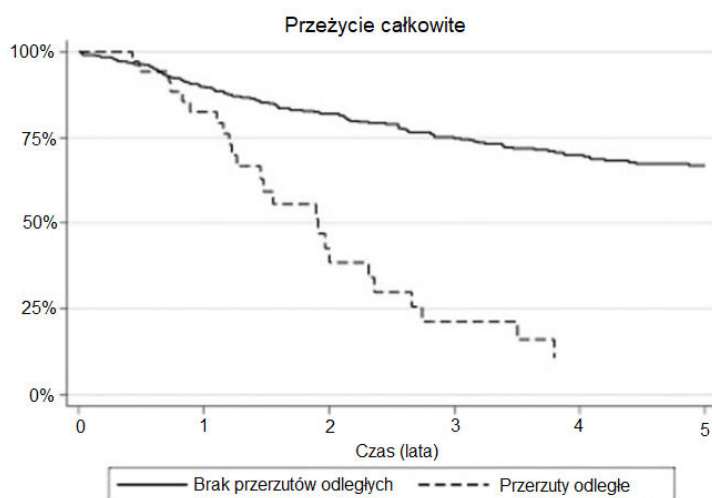
Przeżycie pacjentów z cSCC uzależnione jest od stopnia zaawansowania oraz ryzyka nawrotu nowotworu. O ile prognoza pacjentów z pojedynczym guzem pierwotnym jest dobra, z odsetkiem

5-letnich przeżyć wynoszącym >90%, o tyle w przypadku nawrotów oraz choroby zaawansowanej, rokowanie pacjentów jest niekorzystne [43, 47].

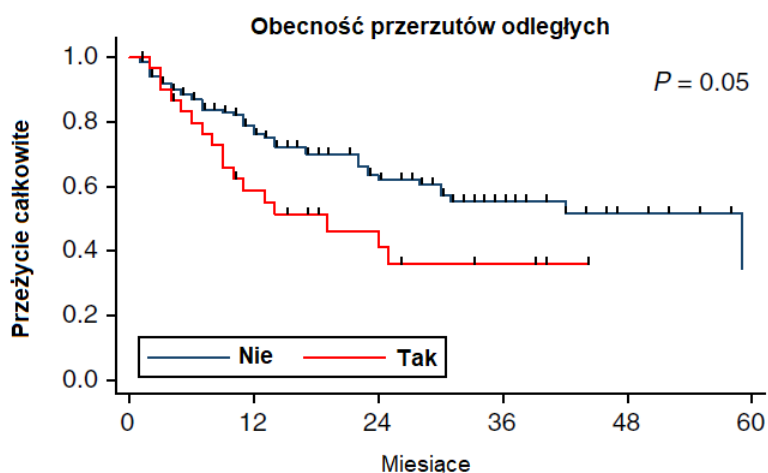
Z kolei u pacjentów po niepowodzeniu leczenia, do nawrotu choroby w regionalnych węzłach chłonnych zwykle dochodzi u 75% pacjentów w ciągu dwóch lat oraz u 95% pacjentów w ciągu 5 lat [20, 47]. Obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych zwiększa ryzyko rozwoju przerzutów odległych. Szacuje się, że 85% wszystkich przerzutów stanowią przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych, podczas gdy pozostałe 15% przerzuty do płuc, wątroby, mózgu, skóry i kości [20, 47]. Przerzuty odległe zwykle dotyczą pacjentów, u których doszło do miejscowego nawrotu cSCC lub w regionalnych węzłach chłonnych, lub też u których guz pierwotny nie został poddany leczeniu przez dłuższy okres czasu w wyniku zaniedbania albo nieprawidłowo postawionej diagnozy. Zarówno obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, jak i przerzutów odległych jest związana ze znaczącym zwiększeniem ryzyka zgonu w wyniku choroby. Wskaźniki 5-letniego przeżycia u pacjentów z regionalnymi przerzutami do węzłów chłonnych wynoszą zwykle ok. 25–35%, natomiast z przerzutami odległymi wskaźniki 2-letniego przeżycia nie przekraczają zwykle 50%, a 5-letniego 10% (Wykres 4, Wykres 5) [47, 49, 50]. Znacznie gorsze rokowanie obserwuje się również u pacjentów, u których niemożliwe jest zastosowanie leczenia chirurgicznego - u pacjentów nieoperacyjnych wskaźniki 3-letniego przeżycia wynoszą około 30% (Wykres 6) [50].

Zachorowanie na cSCC związane jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia innych, bardziej agresywnych nowotworów skóry. Szacowane ryzyko rozwoju innego NMSC w ciągu 5 lat wynosi 50%, w szczególności dotyczy to pacjentów o jasnej karnacji, poddanych immunosupresji, oraz u których wielokrotnie dochodziło do rozwoju cSCC. Co więcej, cSCC sprzyja rozwojowi także innych nowotworów, w tym płuc, piersi i okrężnicy [47].

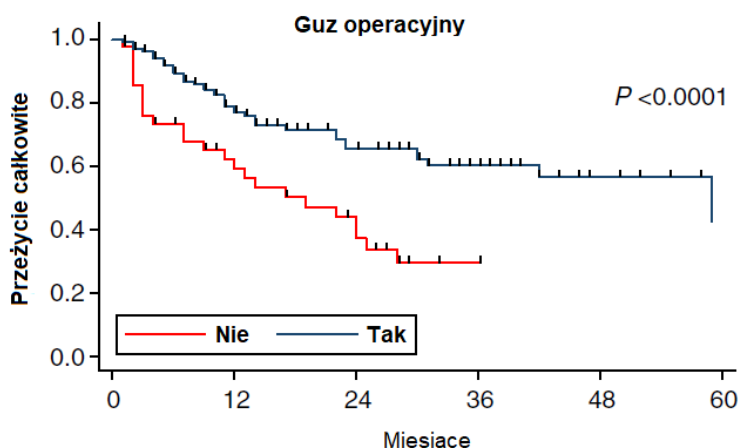
Wykres 4.
Przeżycie całkowite pacjentów z cSCC z/bez przerzutów odległych (źródło: Brunner 2013 [49])



Wykres 5.
Przeżycie pacjentów z zaawansowanym cSCC w zależności od obecności przerzutów odległych (źródło: Amaral 2019) [50]



Wykres 6.
Przeżycie pacjentów z zaawansowanym cSCC w zależności od możliwości operacji guza (źródło: Amaral 2019) [50]



2.7. Leczenie

W terapii cSCC można wyróżnić leczenie **chirurgiczne**, **powierzchniowe/miejscowe** oraz **systemowe** (Tabela 10). Rodzaj leczenia uzależniony jest przede wszystkim od stadium zaawansowania oraz ryzyka nawrotu cSCC. Złotym standardem pozostaje leczenie chirurgiczne, mające na celu całkowitą resekcję guza, przy czym nie zawsze może być ono zastosowane z uwagi na podeszły wiek pacjenta, obciążenia internistyczne lub aspekty estetyczne. W przypadku pacjentów o niskim ryzyku nawrotu można wyróżnić szereg innych, możliwych do zastosowania metod leczenia (metody z zakresu leczenia powierzchniowego i miejscowego), przy czym cechują się one znacznie niższą skutecznością niż leczenie operacyjne, stąd też nie powinno się ich stosować u pacjentów

wysokiego ryzyka. Alternatywą u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu, niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego, jest radioterapia w ramach leczenia miejscowego lub terapia systemowa [40, 45, 47].

Dane literaturowe wskazują, iż brak jest preferowanej terapii systemowej dedykowanej leczeniu cSCC. W ujęciu historycznym w ramach terapii systemowej wykorzystano pochodne platyny, pomimo że nie posiadają one wskazania rejestracyjnego do stosowania w cSCC. Podstawą do ich zastosowania u niektórych pacjentów jest przekonanie o wrażliwości nowotworów skórnych na te związki. Nigdy jednak nie przeprowadzono wiarygodnych badań klinicznych, potwierdzających skuteczność chemioterapii z wykorzystaniem pochodnych platyny w zaawansowanych stadiach choroby. Opublikowane do tej pory doniesienia naukowe oceniające skuteczność związków platyny w leczeniu cSCC mają charakter retrospektywnych serii przypadków, które zostały przeprowadzone na małych liczebnie próbach, bez grupy kontrolnej i w większości w stadium lokalnego nawrotu guza, podczas gdy dane naukowe dotyczące bardziej zaawansowanych stadiów są ograniczone [51–53]. Stąd też, użyteczność i zasadność stosowania chemioterapii opartej na związkach platyny w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego cSCC jest dyskusyjna [40, 45, 54]. Ponadto, terapia ta obarczona jest wysoką toksycznością, przez co negatywnie wpływa na jakość życia oraz samopoczucie pacjentów, toteż możliwość jej zastosowania u pacjentów w podeszłym wieku, obciążonych innymi schorzeniami jest stosunkowo niewielka. Pojedyncze próby kliniczne przeprowadzone na przestrzeni ostatnich dekad badały również użyteczność schematów terapeutycznych z wykorzystaniem innych chemioterapeutyków (np. cyklofosamid, kapecytabina, 5-fluorouracyl, bleomycyna, melfalan), a także cząsteczek modyfikujących odpowiedź biologiczną (np. interferony, kwas cis-retinowy), stosowanych w monoterapii lub skojarzeniu, bądź też z radioterapią lub elektroterapią. Żadna jednak z powyższych opcji nie została uznana za standard postępowania [40, 45, 54].

W ciągu ostatnich 10 lat, nastąpił znaczny postęp w dziedzinie biologii molekularnej, który pozwolił na opracowanie leków oddziałujących na receptor czynnika wzrostu naskórka (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), którego nadekspresję i zwiększoną aktywność obserwuje się w nowotworach płaskonabłonkowych, co sprzyja procesom wzrostu, naciekania oraz przerzutowania guza [55]. Ze względu na swój mechanizm działania, inhibitory EGFR, takie jak cetuksymab, gefitynib czy erlotynib, wydawały się być odpowiednimi kandydatami do leczenia miejscowo zaawansowanego i przerzutowego cSCC, niestety jak dotąd żaden z nich nie został zarejestrowany w powyższym wskazaniu, pomimo przeprowadzonych prób klinicznych [40, 45, 54]. Jak dotąd, nie wykazano bowiem, aby inhibitory EGFR cechowały się wyższą skutecznością niż inne terapie, np. chemioterapia oparta o związki platyny [50].

Za przełom w terapii systemowej cSCC należy uznać opracowanie cemiplimabu (produkt leczniczy Libtayo®), ludzkiego przeciwciała monoklonalnego ukierunkowanego na szlak PD-1/PD-L1, który w czerwcu 2019 r. został zarejestrowany przez EMA w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym cSCC, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia

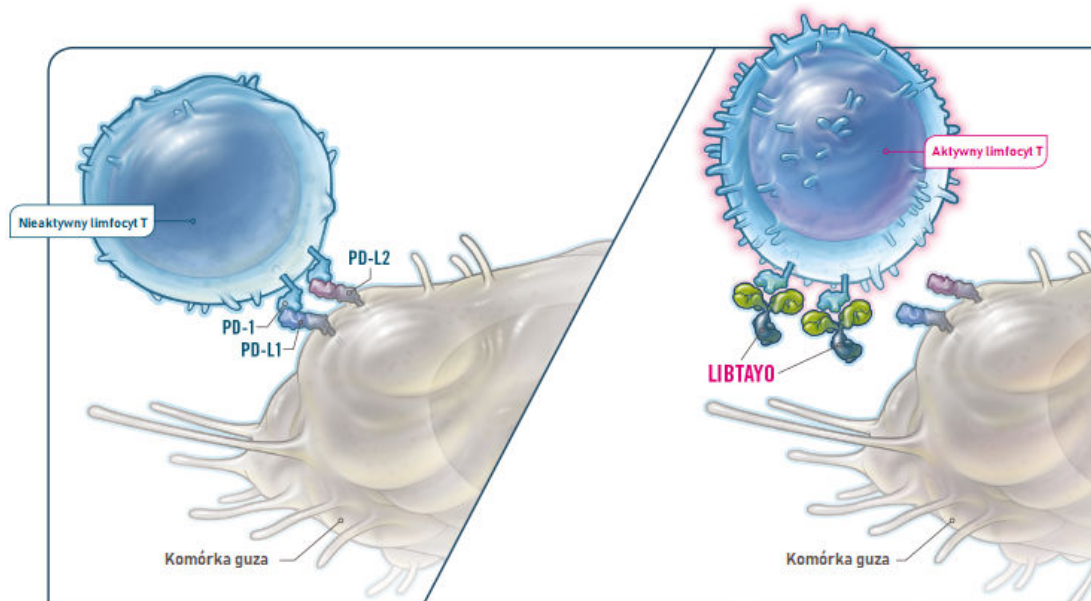
chirurgicznego lub radykalnej chemioterapii. Mechanizm działania cemiplimabu polega na wiązaniu się cząsteczek leku z receptorem PD-1 na limfocytach T, co uniemożliwia interakcję receptora z jego ligandami (PD-L1 i PD-L2) znajdującymi się na powierzchni komórek guza (Rysunek 7), czego efektem jest aktywacja limfocytów T i uruchomienie odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko nowotworowi [56]. Obecnie trwają badania kliniczne nad skutecznością innych przeciwciał anti-PD-1/PD-L1, takich jak niwolumab czy pembrolizumab [57], przy czym do tej pory żadna z tych cząsteczek nie uzyskała rejestracji w przedmiotowym wskazaniu.

Tabela 10.
Opcje terapeutyczne wykorzystywane w leczeniu cSCC

| Rodzaj leczenia | Szczegóły |
|---|---|
| Chirurgiczne^a | <ul style="list-style-type: none"> • chirurgiczne wycięcie zmiany • chirurgia mikrograficzna metodą Mohsa |
| Powierzchniowe / miejscowe^a | <ul style="list-style-type: none"> • 5-fluorouracyl (maść 5%) • imikwimod • diklofenak • peelingi chemiczne • łyżeczkowanie i elektrodesykacja • krioterapia • terapia fotodynamiczna • radioterapia, w tym również brachyterapia |
| Systemowe | <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia (m.in. oparta o związki platyny) • elektrochemioterapia (m.in. oparta o bleomycynę) • modyfikatory odpowiedzi biologicznej (m.in. interferony, kwas cis-retinowy) • inhibitory EGFR (m.in. cetuksymab, panitumumab, erlotynib, gefityn b, dasatynib) • przeciwciała anti-PD-1/PD-L1 (jedynym zarejestrowanym lekiem do stosowania w zaawansowanym cSCC jest cemiplimab) |

a) Terapia stosowana we wczesnych stadiach zaawansowania cSCC.

Rysunek 7.
Mechanizm działania cemiplimabu w terapii raka kolczystokomórkowego skóry [58]



PD-1 – receptor programowanej śmierci 1; PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci 1; PD-L2 – ligand receptora programowanej śmierci 2

2.8. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

2.8.1. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe

Celem leczenia pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym cSCC jest wydłużenie przeżycia pacjentów i opóźnienie progresji choroby, a także uzyskanie odpowiedzi na leczenie, która oznacza istotne zmniejszenie rozmiaru guza, czego efektem jest poprawa wyglądu, zmniejszenie dolegliwości bólowych i objawów miejscowych, co przy akceptowalnej toksyczności pozwala uzyskać poprawę jakości życia pacjentów.

Wśród punktów końcowych stosowanych w ocenie skuteczności leczenia nowotworów, w tym cSCC znajdują się:

- OS (*overall survival*) – przeżycie całkowite (czas od randomizacji lub rozpoczęcia leczenia do zgonu pacjenta)
- PFS (*progression-free survival*) – przeżycie wolne od progresji (czas od momentu randomizacji lub rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji lub zgonu)
- TTP (*time to progression*) – czas do progresji (czas od randomizacji lub rozpoczęcia leczenia do progresji)
- TTR (*time to response*) – czas do odpowiedzi na leczenie (czas od randomizacji lub rozpoczęcia leczenia do uzyskania odpowiedzi na leczenie)
- DOR (*duration of response*) – czas trwania odpowiedzi na leczenie (czas mierzony od momentu, gdy spełnione są kryteria pomiaru CR lub PR do czasu, gdy zostaje udokumentowany nawrót lub progresja choroby).

Z kolei wśród punktów końcowych związanych z odpowiedzią na leczenie wyróżnia się:

- CR (*complete response*) – całkowitą odpowiedź na leczenie
- PR (*partial response*) – częściową odpowiedź na leczenie
- ORR (*overall/objective response rate*) – ogólną odpowiedź na leczenie (odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie)
- SD (*stable disease*) – stabilizację choroby
- PD (*progressive disease*) – progresję choroby [59].

Odpowiedź na leczenie oceniana jest zazwyczaj w oparciu o kryteria RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), których stosowanie zapewnia standaryzację uzyskanych wyników oraz łatwą komunikację pomiędzy ośrodkami, w których prowadzone jest badanie kliniczne dla danego rodzaju terapii przeciwnowotworowej. Zastosowanie kryteriów RECIST jest możliwe wyłącznie u pacjentów, u których przeprowadzono badanie obrazowe tj. RTG, TK lub MRI (Tabela 11). W głównym badaniu klinicznym dla cemiplimabu (EMPOWER-CSCC-1) użyto kryteriów odpowiedzi w wersji 1.1, które uzupełniono wizualną oceną wielkości guza na podstawie fotografii cyfrowych, zgodnie ze zdefiniowanymi w protokole kryteriami [59, 60].

Wśród związanych z bezpieczeństwem punktów końcowych wyróżnia się:

- AE (*adverse event*) – zdarzenia niepożądane, czyli jakiegokolwiek niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjenta
- SAE (*serious adverse event*) – ciężkie zdarzenie niepożądane, czyli jakiegokolwiek zdarzenie natury medycznej lub działanie występujące przy jakiegokolwiek dawce leku, które powoduje zgon, zagrożenie życia hospitalizację lub przedłużenie dotychczasowej hospitalizacji, jest przyczyną długotrwałego lub znacznego upośledzenia czynności lub inwalidztwa, lub prowadzi do powstania wady lub choroby wrodzonej [61, 62].

W przypadku raportowania zdarzeń niepożądanych powszechnie stosowane są kryteria dla zdarzeń niepożądanych (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Event*). Kryteria te umożliwiają odpowiednią klasyfikację i stosowanie prawidłowych, ujednoliconych nazw zdarzeń niepożądanych. W głównym badaniu klinicznym dla cemiplimabu (EMPOWER-CSCC-1) użyto najnowszej wersji kryteriów CTCAE 4.03 [60].

Tabela 11.
Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1 [59]

| Punkt końcowy | RECIST 1.1 |
|----------------------------------|--|
| Odpowiedź całkowita (CR) | <ul style="list-style-type: none"> • zanik wszystkich zmian nowotworowych będących przedmiotem oceny, • redukcja do <10 mm w przekroju osiowym wszystkich zmienionych patologicznie węzłów chłonnych (podlegających i niepodlegających ocenie), • wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od zaobserwowania wystąpienia CR |
| Odpowiedź częściowa (PR) | <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej 30% redukcja sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w odniesieniu do wartości określonych w punkcie początkowym (<i>baseline</i>), • wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od zaobserwowania wystąpienia PR |
| Stabilizacja choroby (SD) | <ul style="list-style-type: none"> • brak redukcji lub wzrostu wymiarów zmian nowotworowych, kwalifikujących się do odpowiednio CR, PR lub PD, w odniesieniu do najmniejszej zaobserwowanej podczas badania sumy wymiarów |
| Progresja choroby (PD) | <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej 20% wzrost sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w porównaniu z najniższą zaobserwowaną sumą wymiarów, uwzględniając wartości z punktu początkowego, • oprócz 20% względnego wzrostu, suma wymiarów musi wykazywać absolutny wzrost o 5 mm, • jednoznaczna progresja zmian nowotworowych innych niż docelowe, • pojawienie się jednej (lub więcej), nowej zmiany nowotworowej uznawane jest za wystąpienie PD |

2.8.2. Ocena wpływu surogatów na istotne klinicznie punkty końcowe

Zgodnie z zasadami EBM, I-rzędowy punkt końcowy powinien spełniać 3 kryteria, mianowicie powinien być: 1) istotny klinicznie, 2) wrażliwy na efekt terapii oraz 3) łatwy do zmierzenia i interpretacji [63]. Przeżycie całkowite (OS), definiowane jako czas od randomizacji pacjenta lub rozpoczęcia leczenia do zgonu, jest zwykle podstawowym (I-rzędowym) punktem końcowym w badaniach klinicznych dedykowanych ocenie terapii przeciwnowotworowych. Do jego zalet należą: łatwość pomiaru i interpretacji wyniku oraz istotność kliniczna. Nie jest on jednak pozbawiany wad, bowiem w niektórych sytuacjach klinicznych punkt ten jest wrażliwy na kolejne linie leczenia bądź inne czynniki związane z jednostką chorobową. Taka sytuacja ma miejsce w przypadku cSCC, choroby charakterystycznej dla wieku podeszłego. Zgodnie z danymi epidemiologicznymi, najwięcej

przypadków cSCC diagnozowanych jest po 65 r.ż., a zatem w populacji obciążonej innymi schorzeniami towarzyszącymi, często będącymi bezpośrednią przyczyną zgonu pacjentów. Tym samym, w przypadku badań dedykowanych ocenie cSCC należy poszukiwać zastępczego punktu końcowego (surogatu) dla OS, które będą miały znaczenie uzupełniające w stosunku do OS.

W przypadku nowotworów skóry, w tym cSCC, największe znaczenie w obrazie klinicznym choroby ma rozrost guza na powierzchni skóry, który u pacjentów wywołuje nie tylko dolegliwości bólowe i fizyczne, oraz niepełnosprawność funkcjonalną, ale przede wszystkim prowadzi do deformacji twarzy i/lub ciała, co związane jest ze znacznym defektem kosmetycznym i pogorszeniem jakości życia wskutek obciążenia psychicznego i stygmatyzacji społecznej. Tym samym w ocenie pacjentów obciążonych cSCC, najbardziej pożądanym efektem poprawy stanu zdrowia jest całkowite usunięcie lub istotne zmniejszenie rozmiaru guza, a tym samym poprawa jakości życia [20, 54].

Punktem końcowym najlepiej odzwierciedlającym zmianę rozmiarów guza jest odpowiedź na leczenie, definiowana zgodnie z kryteriami RECIST. Co prawda, w przypadku niektórych nowotworów istnieją wątpliwości co do tego, czy punkt ten dobrze odzwierciedla efekt terapeutyczny (tzn. czy zmniejszenie guza wpływa na poprawę stanu klinicznego pacjentów i realizację celów terapeutycznych), natomiast w populacji cSCC, miary efektów oparte o pomiar guza w badaniach obrazowych, uzupełnione wizualną oceną stanu pacjenta, stanowią wiarygodny wskaźnik poprawy (lub pogorszenia) stanu zdrowia danego pacjenta, z uwagi na fakt, iż zmniejszenie rozmiarów guza jest celem terapii samym w sobie, bezpośrednio wpływającym na jakość życia.

Ponadto, należy również zauważyć, iż ze względu na brak standardu postępowania w populacji docelowej, główne badanie kliniczne dla cemiplimabu (EMPOWER-CSCC-1) zostało zaprojektowane jako badanie jednoramienne. Zgodnie z wytycznymi FDA z 2018 r. w przypadku badań bez randomizacji nie jest możliwa wiarygodna ocena efektu terapii w odniesieniu do punktów końcowych typu czas do zdarzenia (*time-to-event*), czyli OS lub PFS, czego przyczyną jest duża zmienność naturalnego przebiegu różnych rodzajów nowotworów. Stąd też uznaje się, iż w sytuacji klinicznej, w której brak jest standardowego sposobu postępowania, a badanemu lewemu można przypisać znaczące zmniejszenie guza (co ma miejsce w cSCC), zastosowanie ORR jako I-rzędowego punktu końcowego w badaniach rejestracyjnych jest akceptowalne [64]. Wyboru ORR w ocenie niezależnej komisji jako I-rzędowego punktu końcowego w głównym badaniu dla cemiplimabu nie kwestionowała również EMA, która projekt badania EMPOWER-CSCC-1 uznała za akceptowalny, pomimo niepewności czy ORR stanowi odpowiedni surogat dla OS i PFS w przypadku stosowania immunoterapii u pacjentów z cSCC. Agencja uznała, iż wysokie wartości ORR wskazują na istotność kliniczną terapii, a wraz z długim okresem trwania odpowiedzi na leczenie, ocenianym jako kluczowy II-rzędowy punkt końcowy, świadczą o uzyskiwaniu przez pacjentów korzyści klinicznej, która w efekcie może pozytywnie wpływać na OS i PFS [65].

Podsumowując, za podstawowy i najbardziej wiarygodny punkt końcowy w badaniach klinicznych dedykowanych leczeniu cSCC należy uznać ORR, przy uzupełniającej roli innych

punktów końcowych, standardowo wykorzystywanych w ocenie terapii przeciwnowotworowych, takich jak PFS i OS.

3. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad postępowania terapeutycznego w leczeniu cSCC przeszukano najważniejsze bazy informacji medycznej oraz strony towarzystw naukowych i organizacji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. W drodze niesystematycznego przeszukania literatury zidentyfikowano 6 opracowań, w tym 2 polskie, zawierające zalecenia dotyczące leczenia cSCC. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji oraz wskazaniem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 12).

Tabela 12.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej

| Nazwa towarzystwa/organizacji | Analizowany obszar | Rok publikacji | Ref. |
|---|---|----------------|----------|
| PTOK 2018 (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej) | Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w rakach skóry | 2018 | [40] |
| PTD 2019 (Polskie Towarzystwo Dermatologiczne) | Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w cSCC raku z komórek Merkla | 2019 | [66] |
| AAD (<i>American Academy of Dermatology</i>) | Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w cSCC | 2018 | [1] |
| EDF/EADO/EORTC (<i>European Dermatology Forum / European Association of Dermato-Oncology / European Organization of Research and Treatment of Cancer</i>) | Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w cSCC | 2020 | [67, 68] |
| NCCN (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>) | Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w cSCC | 2019 | [5] |
| SIGN (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>) | Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w cSCC | 2014 | [69] |

Ogólne zasady leczenia cSCC

Nadrzędnym celem postępowania terapeutycznego u pacjentów z cSCC jest całkowite usunięcie zmienionej nowotworowo tkanki [40]. Wybór odpowiedniej metody terapeutycznej uzależniony jest od oceny klinicznej nowotworu, stopnia jego inwazyjności oraz ryzyka nawrotu miejscowego i odległego (Rysunek 8) [40]. Ponadto, przy ustalaniu sposobu postępowania należy również wziąć pod uwagę charakter samej terapii, w tym w szczególności jej skuteczność, tolerancję i dostępność, a także jej wpływ na funkcjonalność oraz estetykę części ciała w okolicy poddanej leczeniu [40].

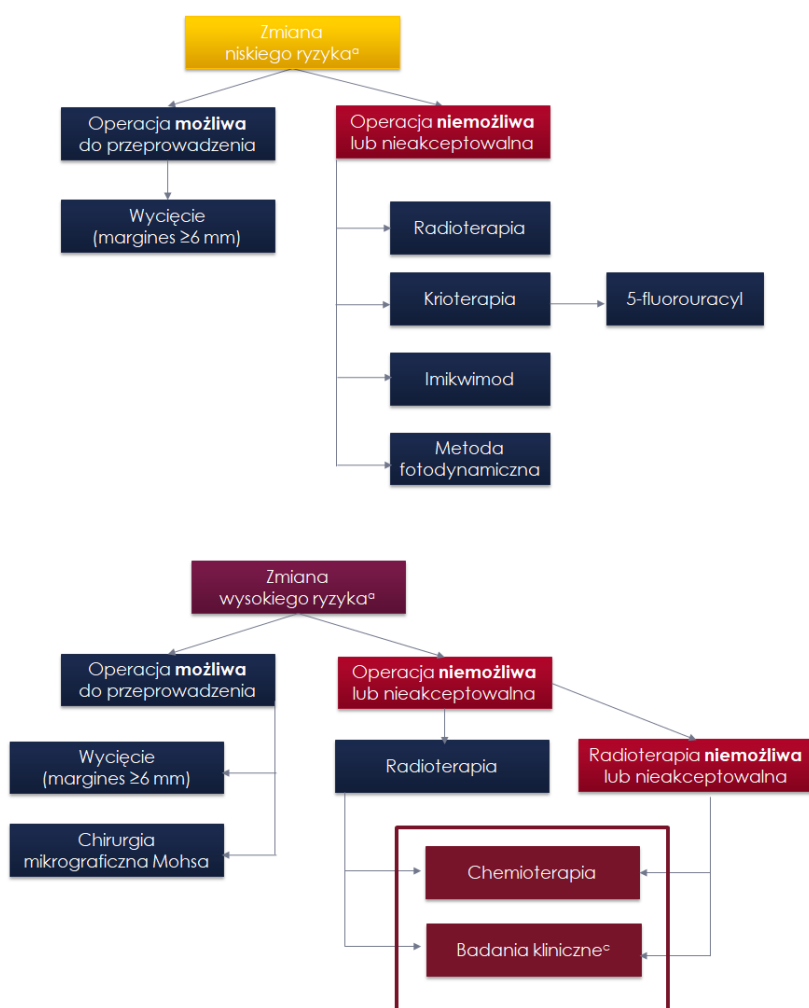
Preferowaną i podstawową metodą postępowania jest leczenie operacyjne niezależnie od stopnia zaawansowania choroby, będące najszybszą i najskuteczniejszą opcją terapeutyczną. W zależności od przypadku, leczenie chirurgiczne może być uzupełniane adjuwantową lub neoadjuwantową terapią systemową i/lub radioterapią [67–69]. Niestety, nie u wszystkich pacjentów przeprowadzenie zabiegu operacyjnego jest możliwe, z uwagi na obecność czynników wykluczających takich jak podeszły wiek,

obciążenia internistyczne, aspekty psychologiczne lub estetyczne wynikające z lokalizacji zmiany i stopnia jej zaawansowania [5, 40, 67–69]. Stąd też, w indywidualnych przypadkach, gdy zastosowanie leczenia operacyjnego jest niewskazane, można rozważyć inne metody terapeutyczne, do których zalicza się:

- metody powierzchniowe (np. 5-fluorouracyl, imikwimod, terapia fotodynamiczna, diklofenak, peelings chemiczne),
- metody miejscowe (np. krioterapia, radioterapia, łyżeczowanie, elektrokoagulacja) u pacjentów z cSCC o niskim ryzyku nawrotu [1, 40, 66–68],
- radioterapię u pacjentów o wysokim ryzyku nawrotu [1, 5, 40, 66].

W sytuacji, w której zarówno leczenie operacyjne, jak i radioterapia są nieodpowiednie, możliwości terapeutyczne pacjentów są ograniczone do zastosowania **terapii systemowej (chemioterapii i terapii celowanej) lub udziału w badaniach klinicznych** (Rysunek 8) [5, 40, 66–68]

Rysunek 8.
Algorytm postępowania u pacjentów z cSCC w zależności od ryzyka nawrotu (zmodyfikowano na podstawie: [40])



Obramowaniem oznaczono potencjalne metody leczenia pacjentów z lokalnie zaawansowanym cSCC, u których operacja oraz radioterapia są niemożliwe do przeprowadzenia, w polskich warunkach.

a) Brak czynników wysokiego ryzyka nawrotu.

b) Co najmniej jeden czynnik wysokiego ryzyka (Tabela 9).

c) Gdy inne metody są nieskuteczne lub nie mogą być zastosowane.

Leczenie cSCC w stadium miejscowo zaawansowanym i uogólnionym

Według wytycznych praktyki klinicznej brak jest ujednoczonego schematu postępowania w zaawansowanych stadiach choroby [1, 5, 40, 66–69]. Niemniej jednak, w pierwszej kolejności, jeżeli jest to tylko możliwe, należy rozważyć paliatywną operację w celu usunięcia zarówno ogniska pierwotnego, jak i przerzutów [1, 5]. W przypadku, gdy powyższe postępowanie jest nieodpowiednie, preferowana jest paliatywna radioterapia ± chemioterapia [1, 5]. U pacjentów w zaawansowanych stadiach, u których obydwie metody leczenia (tj. leczenie operacyjne i radioterapia) są przeciwwskazane, można rozważyć **terapię systemową** [1, 5, 40, 66–69]. Decyzja o rozpoczęciu oraz rodzaju leczenia powinna być podejmowana w multidyscyplinarnym zespole [5, 67, 68]. Dodatkowo, pacjentom w zaawansowanym stadium choroby należy zapewnić odpowiednią opiekę podtrzymującą (*supportive care*), która ma na celu zmniejszenie nasilenia dolegliwości związanych z chorobą, takich jak np. ból, krwawienie i wysięki czy wtórne zakażenia, poprawa jakości życia, pomoc psychologiczna [1].

Najnowsze amerykańskie i europejskie wytyczne (NCCN 2019, EDF/EADO/EORTC 2020) wskazują, iż u pacjentów z zaawansowanymi postaciami cSCC, którzy nie kwalifikują się do radykalnej operacji i radioterapii, **preferowane jest leczenie z wykorzystaniem przeciwciał anty-PD-1/PD-L1**. Ze względu na fakt, że **cemiplimab jest jedynym zarejestrowanym z tej grupy lekiem uznaje się go za opcję preferowaną**, co uzasadnione jest wysokim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie, które obserwowano w badaniach klinicznych fazy I i II. Wytyczne europejskie (EDF/EADO/EORTC 2020) wskazują, że w drugiej kolejności (w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji immunoterapii) można zastosować cetuksymab w połączeniu z chemioterapią lub radioterapią. Pacjentom zaleca się także udział w badaniach klinicznych. W przypadku, gdy pacjenci nie kwalifikują się do leczenia powyższymi opcjami lub nie mają możliwości udziału w badaniach klinicznych, można u nich rozważyć zastosowanie chemioterapii opartej o związek platyny (cisplatyna ± 5FU, karboplatyna) [5]. Co istotne wytyczne europejskie (EDF/EADO/EORTC 2020) wskazują, że zarówno cetuksymab, jak i inne wymieniane opcje z zakresu chemioterapii systemowych nie zostały zarejestrowane do leczenia zaawansowanego cSCC, a przesłanki o potencjalnych korzyściach z ich zastosowania pochodzą z doniesień naukowych o niskiej wiarygodności. Niska wiarygodność wspomnianych doniesień naukowych wynika m.in. z faktu, że były to niewielkie pod względem liczebności próby o zróżnicowanych i niespójnych wynikach, w których stosowano odmienne schematy dawkowania tych samych opcji terapeutycznych, a także inne kryteria oceny wyników.

Pozostałe (opublikowane przed rejestracją produktu leczniczego Libtayo®) wytyczne praktyki klinicznej **nie wskazują żadnej preferowanej opcji terapeutycznej w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego cSCC**, poza udziałem w badaniach klinicznych, a jako główną przyczynę tego stanu podają brak wysokiej jakości dowodów naukowych, które potwierdzałyby skuteczność którejkolwiek z dostępnych opcji terapeutycznych. Do najczęściej wymienianych przez wytyczne opcji terapeutycznych należą:

- pochodne platyny (np. cisplatyna, karboplatyna), stosowane w monoterapii lub skojarzeniu z innymi substancjami (np. 5-fluorouracylem, interferonem i kwasem cis-retinowym, windezyną lub bleomycyną) [1, 40, 66, 69] oraz
- inhibitory EGFR, np. cetuksymab, gefitynib, panitumumab [1, 40].

Jednocześnie opisane powyżej wytyczne (w wyjątkiem europejskich) nie różnicują zaleceń dotyczących rodzaju terapii systemowej w odniesieniu do linii leczenia [1, 5, 40, 66, 69].

Szczegółowe zestawienie opcji wymienianych przez wytyczne przedstawiono poniżej (Tabela 13).

Tabela 13.

Opcje wymieniane przez wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu przerzutowego miejscowo zaawansowanego cSCC u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii

| Wytyczne | Opcje wymieniane przez wytyczne: | | |
|--|--|--|---|
| | CT ± inne opcje | inhibitory EGFR | anty-PD-1/PD-L1 |
| Wytyczne opublikowane po rejestracji cemiplimabu | | | |
| PTD 2019 | cisplatyna ± 5-FU / windezyzna / IFN | - | <ul style="list-style-type: none"> • cemiplimab • pembrolizumab |
| NCCN 2019 | <ul style="list-style-type: none"> • cisplatyna ± 5FU • karboplatyna | <ul style="list-style-type: none"> • cetuksymab • inne | <ul style="list-style-type: none"> • cemiplimab (preferowany) • inne anty-PD-1 |
| EDF/EADO/EORTC 2020 | <ul style="list-style-type: none"> • pochodne platyny (cisplatyna lub karboplatyna), 5-FU, bleomycyna, metotreksat, adriamycyna, taksany, gemcytabina, ifosfamid, kapecytabina w monoterapii lub skojarzeniu • elektrochemioterapia (bleomycyna, cisplatyna) | <ul style="list-style-type: none"> • cetuksymab (w skojarzeniu z chemioterapią lub radioterapią), • dasatanib • erlotynib • gefitynib • panitumumab | <ul style="list-style-type: none"> • cemiplimab (preferowany) • inne anty-PD-1 |
| Wytyczne opublikowane przed rejestracją cemiplimabu | | | |
| SIGN 2014 | <ul style="list-style-type: none"> • cisplatyna, windezyzna, mitomycyna C, 5-FU, metotreksat, bleomycyna, IFN, dokсорubicyna, kwas cis-retinowy + IFNα | - | - |
| PTOK 2018 | <ul style="list-style-type: none"> • cisplatyna ± 5-FU • cisplatyna + IFNα + kwas cis-retinowy | <ul style="list-style-type: none"> • cetuksymab • gefitynib | - |
| ADA 2018 | <ul style="list-style-type: none"> • cisplatyna ± 5-FU | <ul style="list-style-type: none"> • cetuksymab • panitumumab | - |

Kolorem zielonym zaznaczono terapię zarejestrowaną do leczenia cSCC
5-FU – 5-fluorouracyl; IFN – interferon;

Podsumowanie

Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej jako preferowaną opcję w docelowej grupie pacjentów (tj. dorosłych chorych z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii) wskazują na **cemiplimab**. W przypadku braku jego dostępności lub braku odpowiedzi bądź nietolerancji immunoterapii postępowanie terapeutyczne jest zindywidualizowane i w zależności od stanu pacjenta może obejmować chemioterapię systemową o charakterze paliatywnym lub wyłącznie opiekę paliatywną (bez zastosowania chemioterapii), w ramach której stosowane są paliatywna operacja i/lub paliatywna radioterapia, leczenie przeciwbólowe, zaopatrywanie zmienionej

nowotworowo tkanki, itd. W ramach chemioterapii paliatywnej, wytyczne wymieniają różne opcje terapeutyczne, przy czym najczęściej wskazywane są schematy oparte o **związki platyny (cisplatyna, karboplatyna)**, jednocześnie zwraca się uwagę na ich ograniczoną skuteczność, wysoką toksyczność oraz brak rejestracji do stosowania w cSCC. Ponadto, u pacjentów z populacji docelowej potencjalnie zastosowanie w monoterapii lub skojarzeniu mogą mieć:

- inhibitory EGFR: cetuksymab (w skojarzeniu z chemioterapią lub radioterapią), dasatynib, erlotynib, gefitynib, lapatynib, panitumumab,
- inna chemioterapeutyki: bleomycyna, metotreksat, gemcytabina, ifosfamid, kapecytabina, windezyna, mitomycyna C, 5-fluorouracyl, doksorubicyna (adriamycyna), melfalan,
- taksany: paklitaksel, nab-paklitaksel, docetaksel, kabazytaksel,
- przeciwciała anty-PD-1/PD-L1 (niwolumab, pembrolizumab, ipilimumab),
- cytokiny: interferony (IFN α \pm kwas cis-retinowy),
- elektrochemioterapia.

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych w leczeniu cSCC

4.1. Aktualny status rejestracyjny i refundacyjny

Aktualnie w Polsce poza produktem leczniczym Libtayo® brak jest opcji terapeutycznych zarejestrowanych do stosowania w leczeniu zaawansowanego cSCC u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii. Spośród wymienianych przez wytyczne opcji terapeutycznych, wskazanie rejestracyjne trzech substancji jest na tyle ogólne, że może obejmować populację docelową – są to metotreksat, mitomycyna C oraz 5-fluorouracyl, przy czym finansowaniu ze środków publicznych w ramach WLR podlega wyłącznie metotreksat (Methotrexat-Ebewe): w postaci tabletek w ramach WLR A w nowotworach złośliwych i w postaci koncentratu w ramach WLR C – katalog chemioterapii. Pomimo, iż 5-fluorouracyl nie jest refundowany w ramach obowiązującego WLR, to jednak może on być finansowany w ramach świadczenia JGP: J47 – duże guzy skóry (procedura ICD-9: 99.25; wstrzyknięcie lub wlew chemioterapeutyku przeciwnowotworowego).

Część produktów leczniczych, zawierających substancje czynne wymieniane przez wytyczne praktyki klinicznej, jest zarejestrowana we wskazaniach obejmujących nowotwory głowy i szyi, przy czym chodzi tutaj najpewniej o narządy wewnętrzne zlokalizowane w obrębie głowy i szyi (gardło, krtań, tchawica i inne), a nie o skórę głowy i szyi. Do tej grupy leków należą: **cisplatyna**, bleomycyna, metotreksat, 5-fluorouracyl, doksorubicyna, docetaksel, cetuksymab, niwolumab oraz pembrolizumab. Pomimo braku rejestracji w cSCC, niektóre leki wskazane w leczeniu nowotworów głowy i szyi są stosowane również w raku kolczystokomórkowym skóry. Należą do nich: cisplatyna, bleomycyna i metotreksat w postaci koncentratu (refundacja w ramach WLR C). Dodatkowo, spośród opcji nie posiadających wskazania w leczeniu cSCC w ramach WLR A refundowany jest melfalan (Alkeran), a także niewymienianie przez wytyczne cyklofosamid (Endoxan) oraz dakarbazyna (Detimedac).

Zgodnie z dostępnymi informacjami, elektrochemioterapia również wymieniana przez wytyczne jako opcja terapeutyczna u pacjentów z miejscowo-zaawansowanym lub uogólnionym cSCC, aktualnie nie podlega finansowaniu ze środków publicznych.

Leczenie paliatywne (np. paliatywna operacja, paliatywna radioterapia, leczenie przeciwbólowe i inne) podlega w Polsce finansowaniu ze środków publicznych. Sposób rozliczania świadczenia uzależniony jest od jego rodzaju i uwarunkowań organizacyjnych w miejscu zamieszkania pacjenta.

Szczegółowe informacje nt. statusu rejestracyjnego i refundacyjnego opcji terapeutycznych, mogących mieć zastosowanie w analizowanej populacji przedstawiono poniżej (Tabela 14) oraz w Aneksie (Rozdz. A.1).

Tabela 14.
Podsumowanie statusu rejestracyjnego i refundacyjnego w Polsce [70, 71]

| Rejestracja | Refundacja | Substancja czynna | Produkt leczniczy |
|--------------------------------|---|--|---|
| Czy obejmuje pacjentów z cSCC? | Czy obejmuje pacjentów z cSCC? | | |
| TAK | TAK (WLR A ^a , WLR C.41 ^b) | metotreksat | Methotrexat-Ebewe (tabletki) |
| | TAK (JGP) ^c | 5-fluorouracyl | 5-Flourouracil-Ebewe |
| | NIE | mitomycyna C | Mitomycin C Kyowa |
| NIE | TAK (WLR C.11 ^b) | cisplatyna | Cisplatin-Ebewe, Cisplatin Accord |
| | TAK (WLR C.3 ^b) | bleomycyna | Bleomedac |
| | TAK (WLR C.41 ^b) | metotreksat | Methotrexat-Ebewe (koncentrat), Methotrexat Accord |
| | TAK (JGP) ^c | 5-fluorouracyl | Fluorouracil Accord |
| | TAK (WLR A ^a) | melfalan | Alkeran |
| | TAK (WLR A ^a , WLR C.13 ^b) | cyklofosfamid | Endoxan |
| | TAK (WLR C.16 ^b) | dakarbazyna | Detimedac |
| | NIE | doksorubicyna | Adriablastyna PFS |
| | NIE | docetaksel | Docetaxel-Ebewe, Docetaxel Lek, Docetaxel Zentiva, Docetaxel Accord, Docetaxel Kabi, Docetaxel Teva, Taxotere |
| | NIE | cetuksymab ^d | Erbitux |
| NIE | niwolumab ^e | Opdivo | |
| NIE | pembrolizumab ^e | Keytruda | |
| Nie dotyczy | TAK | Leczenie paliatywne (m.in. paliatywna operacja, paliatywna radioterapia, leczenie przeciwbólowe) | |

a) W nowotworach złośliwych.

b) Refundacja obejmuje wskazania objęte kodem ICD-10: C44 (inne nowotwory złośliwe skóry).

c) Refundacja możliwa w ramach JGP J47 – duże guzy skóry.

d) Cetuksymab jest refundowany w ramach programu lekowego B.52: Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi **w skojarzeniu z radioterapią** w miejscowo zaawansowanej chorobie i obejmuje kody ICD-10 inne niż wnioskowany C44.

e) Niwolumab czy pembrolizumab zostały zarejestrowane w płaskonabłonkowym raku głowy i szyi w oparciu o badania, w których nie uwzględniano pacjentów z cSCC, a badania w populacji docelowej są aktualnie w toku (NCT03834233, NCT03284424, NCT02964559, NCT02883556) [72].

4.2. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA odnośnie do finansowania ze środków publicznych cemiplimabu (Libtayo®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym cSCC, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii. W tym celu przeszukano strony uznanych agencji HTA działających na terenie Polski (AOTMiT), Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Kanady (CADTH) i Francji (HAS) (Tabela 15).

Agencja NICE w sierpniu 2019 r. **wydała pozytywną decyzję w sprawie finansowania cemiplimabu** jako opcji terapeutycznej dla dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym cSCC, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii. Rekomendację tę wydano pod warunkiem spełnienia kryteriów umowy dotyczącej dostępu do leczenia (*Managed Access Agreement*). Decyzja odnośnie do finansowania została uzasadniona istnieniem niezaspokojonej potrzeby terapeutycznej u pacjentów z cSCC oraz obiecującymi wstępnymi wynikami pochodzącymi z badań klinicznych dla cemiplimabu. Za adekwatny komparator dla cemiplimabu w analizach HTA poprzedzających wydanie rekomendacji uznano najlepszą terapię podtrzymującą oraz chemioterapię opartą o związki platyny. Wnioskowanie o skuteczności terapii opartej na związkach platyny oparto na wynikach pracy Jarkowski 2016, przy czym eksperci kliniczni z zakresu onkologii wskazali, że dane tam zaprezentowane mogą być zawyżone w stosunku do rzeczywistych efektów obserwowanych w praktyce klinicznej [2]. Z uwagi na aktualny brak dojrzałych danych dla skuteczności leczenia cemiplimabem oraz niepewność dotyczącą wpływu stosowania cemiplimabu na wydłużanie przeżycia pacjentów z cSCC oraz jego efektywność kosztową, podjęto decyzję o finansowaniu w ramach Funduszu Leków Przeciwnowotworowych (*Cancer Drugs Funds*).

Agencja CADTH w styczniu 2020 r. **wydała pozytywną decyzję w sprawie finansowania cemiplimabu** jako opcji terapeutycznej dla dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym cSCC, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii. Rekomendację tę wydano pod warunkiem zapewnienia efektywności-kosztowej na akceptowalnym poziomie. Powyższe stanowisko zostało uzasadnione korzyściami klinicznymi płynącymi z zastosowania terapii z wykorzystaniem cemiplimabu wśród ww. populacji (wysoki odsetek odpowiedzi na leczenie - ORR oraz wydłużony czas trwania odpowiedzi). Komitet działający przy CADTH podkreślał dodatkowo, że cemiplimab stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby terapeutyczne docelowej grupy chorych, przede wszystkim z uwagi na fakt iż populację tą stanowią osoby w podeszłym wieku, u których toksyczna chemioterapia nie może być zastosowana. Cemiplimab cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, a raportowane zdarzenia niepożądane nie prowadzą do pogorszenia jakości życia. Terapia z wykorzystaniem cemiplimabu powinna trwać do 24 mies. (96 tyg.) lub do czasu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności.

Agencja SMC w lutym 2020 r. również **wydała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania cemiplimabu** u dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym cSCC, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii. Pozytywną rekomendację wydano pomimo niepewności w zakresie efektywności kosztowej – zgodnie ze zdaniem komisji, w przypadku cemiplimabu dopuszczalna jest większa niepewność oszacowań, z uwagi na fakt, iż jest to lek zaliczany do leków typu *orphan equivalent medicine*² oraz leków *end of life medicine*³ a ponadto w praktyce klinicznej brak jest innych metod o udowodnionej skuteczności w tym wskazaniu.

Agencja HAS w marcu 2020, wydała **pozytywną opinię** dotyczącą włączenia cemiplimabu na listę leków zatwierdzonych do stosowania w warunkach szpitalnych we wskazaniu i dawkowaniu zgodnym z ChPL. Rekomendację tę wydano pomimo niskiej oceny cemiplimabu w odniesieniu do poprawy świadczonej dotychczas usługi medycznej (ASMR, *Amélioration du Service Médical Rendu*), której przyczyną był przede wszystkim brak dostępnych badań porównawczych.

Tabela 15.
Rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania cemiplimabu w leczeniu przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry

| Preparat | AOTMiT | NICE | SMC | HAS | CADTH | PBAC |
|-----------------------|--------|---------|---------|---------|---------|------|
| Cemiplimab (Libtayo®) | BR | PR [74] | PR [75] | PR [76] | PR [77] | BR |

² Lek, któremu EMA nadała status leku sierociego (<2,5 tys. osób na 5 mln w populacji) lub lek przeznaczony do stosowania w populacji o porównywalnej liczebności bez względu czy posiada on status leku sierociego [73].

³ Lek stosowany w terapii stanu klinicznego, który prowadzi do zgonu w ciągu 3 lat, przy aktualnie dostępnych metodach leczenia [73].

| <p>[REDACTED]</p> | | <p>[REDACTED]</p> |
|-------------------|--|-------------------|
| <p>[REDACTED]</p> | | <p>[REDACTED]</p> |
| | | <p>[REDACTED]</p> |

5. Aktualna praktyka kliniczna

5.1. Dane światowe

Zgodnie z informacjami zawartymi w wytycznych praktyki klinicznej, aktualnie brak jest wystandaryzowanego sposobu postępowania u pacjentów w zaawansowanych stadiach cSCC. Ograniczone dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej, dotyczące schematów leczenia wykorzystywanych w tej populacji wskazują, iż sposób prowadzenia pacjentów jest silnie zindywidualizowany. U pacjentów z cSCC z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym cSCC, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii, możliwe jest zastosowanie terapii systemowej, stosowanej z lub bez paliatywnego leczenia chirurgicznego lub paliatywnej radioterapii. W części przypadków niemożliwe jest włączenie terapii systemowej z uwagi na zły stan zdrowia, a pacjenci otrzymują wyłącznie opiekę paliatywną.

Dostępne dane wskazują, iż 60–79% pacjentów w zaawansowanych stadiach cSCC otrzymuje leczenie wyłącznie paliatywne bez leczenia systemowego [2, 36, 50, 78, 79]. Największy odsetek pacjentów leczonych wyłącznie paliatywnie (w tym paliatywne zabiegi chirurgiczne oraz paliatywną radioterapię), wynoszący 96%, odnotowano w niemiecko-austriackim badaniu Hillen 2018 w grupie pacjentów z lokalnie zaawansowanym nowotworem, bez przerzutów regionalnych lub odległych [78]. Z kolei zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, zawartymi w raporcie NICE dla oceny zasadności finansowania cemiplimabu, aktualnie w Wielkiej Brytanii leczenie paliatywne jest najczęstszym sposobem postępowania, które dotyczy 75% pacjentów, i obejmuje paliatywną radioterapię, paliatywne leczenie chirurgiczne, leczenie przeciwbólowe i opatrywanie zmian nowotworowych [2].

Dostępne dane dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują, że leczenie systemowe w zaawansowanych stadiach cSCC stosowane jest u ok. 21–40% pacjentów. Najczęściej wykorzystywane są schematy chemioterapii opartej o związki platyny (27–100% terapii systemowych) lub o niefinansowany w Polsce cetuksymab (24–62%). W badaniu Hillen 2018 pochodne platyny zastosowano w przypadku 31% terapii systemowych, natomiast inhibitory EGFR, w tym cetuksymab w 62% terapii systemowych. W pojedynczych przypadkach pacjentom podawano również inne chemioterapeutyki takie jak: kapecytabina, metotreksat, 5-fluorouracyl czy gemcytabina [78]. Z kolei w badaniu Conway 2018, przeprowadzonym na terenie USA odnotowano, iż najczęściej wybieraną terapią systemową w I linii leczenia jest karboplatyna z paklitakselem (27%) oraz monoterapia cetuksymabem (24%) [79]. Terapia oparta o pochodne platyny była najczęściej wybieranym rodzajem leczenia systemowego (58%), zgodnie z amerykańskimi danymi pochodzącymi z bazy danych Truven MarketScan® (badanie Ruiz 2018). Nieco rzadziej pacjentom podawano inhibitory EGFR (34%) oraz inną chemioterapię (22%) [36]. W Wielkiej Brytanii w terapii systemowej cSCC wykorzystywana jest wyłącznie chemioterapia oparta o związki platyny, zazwyczaj w schemacie cisplatyna + 5-fluorouracyl (Tabela 17) [2].

Tabela 17.
Schematy terapeutyczne wykorzystywane w leczeniu zaawansowanego cSCC na podstawie danych z rzeczywistej praktyki klinicznej

| Badanie / źródło danych | Lokalizacja | Okres zbierania danych | Leczenie | | Rodzaj leczenia systemowego | | |
|-------------------------|-----------------|-----------------------------|--|---|-----------------------------|------------------|------------------|
| | | | Paliatywne | Systemowe | Zw. platyny | EGFRi | Inna CT |
| Hillen 2018 [78] | Niemcy, Austria | I 2010 – XII 2011 + V 2014 | lacSCC: 96% mcSCC: 68% ogółem: 79% | lacSCC: 4% mcSCC: 32% ogółem: 21% | 31% ^a | 62% ^a | 28% ^a |
| Amaral 2019 [50] | Niemcy | I 2011 – VI 2018 | 60% ^b | 40% ^b | - | - | - |
| Cowey 2019 [79] | USA | I 2008 – XII 2015 + IX 2017 | - | - | 27% | 24% | - |
| Ruiz 2018 [36] | USA | I 2012 – XII 2016 | - | 27% | 58% | 34% | 22% |
| NICE [2] | Wlk. Brytania | - ^c | 75% | 25% | 100% | - | - |

a) Dane w przeliczeniu na liczbę zastosowanych terapii systemowych ogółem.

b) Dane dla pacjentów nie kwalifikujących się do leczenia operacyjnego, mogą obejmować pacjentów z radykalną radioterapią.

c) Opinia ekspertów klinicznych.

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

6. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji komparatorem dla ocenianej interwencji (cemiplimab) w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [81, 82].

Według najnowszych wytycznych praktyki klinicznej, **wnioskowana interwencja (cemiplimab) jest jedyną opcją terapeutyczną zarejestrowaną w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym cSCC, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii.** Przeprowadzona analiza problemu decyzyjnego wskazała, iż w przypadku braku dostępności cemiplimabu, postępowanie u pacjentów z populacji docelowej jest zindywidualizowane, uzależnione od stanu klinicznego pacjenta, przez co przyjmuje charakter najlepszej możliwej terapii – BAT (*Best available therapy*). W przypadku braku dostępności do cemiplimabu wytyczne praktyki klinicznej zalecają udział pacjenta w badaniu klinicznym lub u wybranych pacjentów stosowanie chemioterapii systemowej, przy czym brak jest spójnych zaleceń w zakresie jej rodzaju. Jako możliwe do zastosowania w docelowej grupie pacjentów wytyczne praktyki klinicznej wymieniają chemioterapię z wykorzystaniem inhibitorów EGFR, związków platyny, IFN α , taksanów oraz retinoidów. W najnowszych wytycznych praktyki klinicznej zwracano jednak uwagę, że wymieniane opcje nie zostały zarejestrowane w leczeniu zaawansowanego cSCC a przesłanki o ich potencjalnej skuteczności pochodzą z doniesień naukowych o niskiej wiarygodności. Z kolei u pacjentów, u których niemożliwe jest zastosowanie chemioterapii systemowej stosowane jest wyłącznie leczenie paliatywne. [REDACTED]

Mając na uwadze powyższe informacje uznano, iż najbardziej adekwatnym **komparatorem dla cemiplimabu w analizach HTA będzie najlepsza dostępna terapia (BAT, *best available therapy*), rozumiana jako:**

- **Leczenie paliatywne (bez stosowania chemioterapii) obejmujące paliatywną operację, paliatywną radioterapię, leczenie przeciwbólowe, opatrywanie ran nowotworowych i inne, z/bez**

- **chemioterapia systemowa o charakterze paliatywnym z wykorzystaniem związków platyny (schemat cisplatyna ± 5-fluorouracyl).**

7. Charakterystyka interwencji i komparatorów

7.1. Cemiplimab (Libtayo®)

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne. Kod ATC: L01XC33 [56].

Mechanizm działania: Cemiplimab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Cemiplimab wspomaga odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które mogą ulegać ekspresji m.in. na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza [56].

Wskazania do stosowania: Cemiplimab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii [56].

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą [56].

Dawkowanie: Zalecana dawka cemiplimabu wynosi 350 mg co 3 tyg., podawane we wlewie dożylnym przez 30 minut za pomocą zestawu do infuzji dożylnych zawierającego jałowy, niepirogenny, znajdujący się w linii dożylnej lub przyłączony filtr o małej zdolności wiązania białka (wielkość porów 0,2–5 mikronów). Terapia cemiplimabem musi być rozpoczynana i nadzorowana przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu nowotworów złośliwych. Lekarze prowadzący mają obowiązek przekazania wszystkim pacjentom rozpoczynającym leczenie cemiplimabem „Karty Ostrzegawczej Pacjenta”, zawierającej informacje co robić w przypadku wystąpienia działania niepożądanego o podłożu immunologicznym i reakcji związanych z wlewem. Leczenie cemiplimabem kontynuuje się do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych może być konieczne odstawienie cemiplimabu, opóźnienie lub redukcja jego dawki, zgodnie ze szczegółowymi zasadami postępowania, zamieszczonymi w ChPL [56].

Działania niepożądane: Bardzo często (>1/10) oraz często ($\geq 1/100$ do <1/10) występujące działania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21) [56].

Tabela 21.
Częstość działań niepożądanych podczas leczenia cemiplimabem (Libtayo®) [56]

| Częstość | Działania niepożądane |
|------------------------------------|---|
| Bardzo często (>1/10) | biegunka ^a , wysypka ^b , świąd ^c , zmęczenie ^d |
| Często (≥1/100 do <1/10) | Reakcja związana z infuzją, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zapalenie płuc, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie wątroby ^e , bóle stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe ^f , zapalenie stawów ^g , zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi |

- a) Biegunka jest złożonym pojęciem obejmującym biegunkę i zapalenie okrężnicy.
 b) Wysypka jest złożonym pojęciem obejmującym wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę, zapalenie skóry, uogólnioną wysypkę, pęcherzowe zapalenie skóry, osu kę polekową, rumień, pemfigoid, łuszczycę, wysypkę rumieniową, wysypkę plamistą, swędzącą wysypkę i reakcję skórą.
 c) Świąd jest złożonym pojęciem obejmującym świąd i świąd alergiczny.
 d) Zmęczenie jest złożonym pojęciem obejmującym zmęczenie i osłabienie.
 e) Zapalenie wątroby jest złożonym pojęciem obejmującym zapalenie wątroby i autoimmunologiczne zapalenie wątroby.
 f) Bóle mięśniowo-szkieletowe są złożonym pojęciem obejmującym bóle pleców, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle mięśni, ból szyi i ból w obrębie kończyny.
 g) Zapalenie stawów jest złożonym pojęciem obejmującym zapalenie stawów i zapalenie wielostawowe.

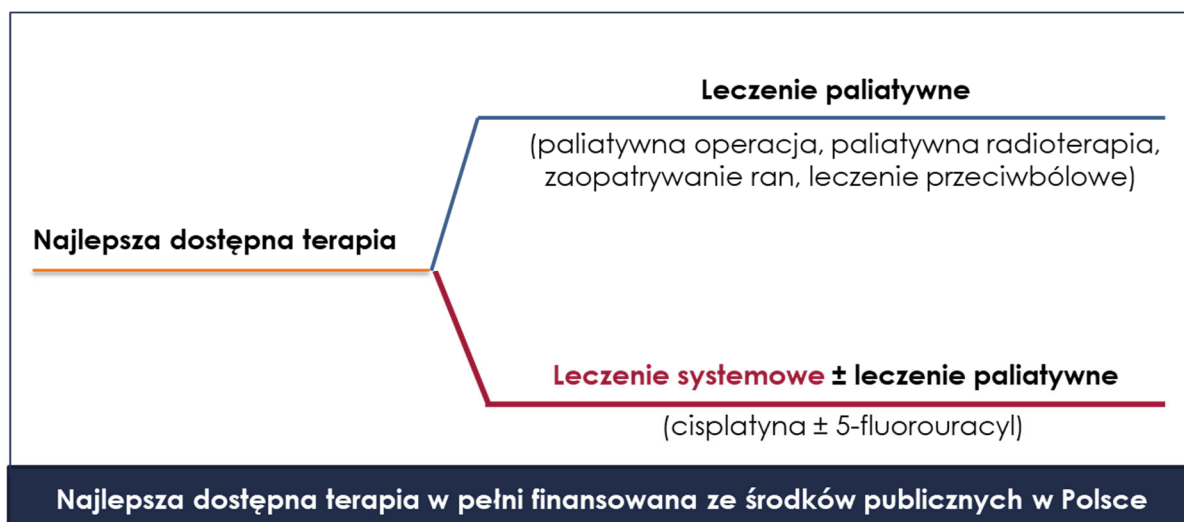
Status rejestracyjny: Produkt leczniczy Libtayo® został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego przez EMA firmie Regeneron Ireland U.C. dnia 28 czerwca 2019 r. [56]. Lek wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [70].

Status refundacyjny: Aktualnie produkt leczniczy Libtayo® nie jest finansowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu [71].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:

- Libtayo® (Regeneron Ireland U.C) [70].

7.2. Najlepsza dostępna terapia (BAT, *best available therapy*)



7.2.1. Cisplatyna (Cisplatin-Ebewe, Cisplatinum Accord)

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, związki platyny. Kod ATC: L01XA01 [83, 84].

Mechanizm działania: Cisplatyna jest nieorganicznym związkiem, zawierającym metal ciężki [cis-diaminodichloroplatynę (II)], hamującym syntezę DNA poprzez tworzenie wiązań krzyżowych oraz w mniejszym stopniu hamującym syntezę białek i RNA. Sugeruje się również, iż cisplatyna może działać przeciwnowotworowo poprzez zwiększenie immunogenności nowotworu. Ponadto, cisplatyna wykazuje także działanie immunosupresyjne, uwrażliwiające na napromienianie i przeciwbakteryjne [83, 84].

Wskazania do stosowania: Produkt leczniczy Cisplatinum Accord jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego: raka jąder, raka jajników, raka pęcherza moczowego, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, niedrobnokomórkowego raka płuca, drobnokomórkowego raka płuca. Cisplatinum Accord wskazany jest w leczeniu raka szyjki macicy w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi lub radioterapią. Cisplatinum Accord może być stosowany w monoterapii lub terapii skojarzonej [84].

Produkt leczniczy Cisplatin-Ebewe jest wskazany w chemioterapii skojarzonej nowotworów złośliwych jajnika i jądra oraz chemioterapii nowotworów złośliwych szyjki macicy, zaawansowanego raka pęcherza moczowego, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, raka płuca [83].

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, ze zdiagnozowaną niewydolnością nerek, stan odwodnienia (konieczne nawodnienie przed i po podaniu leku, aby zapobiec ciężkim zaburzeniom czynności nerek), z zaburzeniami słuchu w przeszłości, z neuropatią spowodowaną cisplatyną, karmienie piersią, zahamowanie czynności szpiku kostnego, jednoczesne szczepienie przeciw żółtej febrze, jednoczesne podawanie z fenytoiną stosowaną profilaktycznie [83, 84].

Dawkowanie: Dawkowanie cisplatyny uzależnione jest od choroby podstawowej, przewidywanej odpowiedzi na leczenie oraz tego, czy cisplatyna stosowana jest w monoterapii czy jako składnik chemioterapii skojarzonej [83, 84].

Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Cisplatinum-Accord:

- w monoterapii:
 - 50–120 mg/m² powierzchni ciała w pojedynczej dawce, podawane co 3–4 tyg.
 - 15–20 mg/m² powierzchni ciała/dobę przez 5 kolejnych dni, co 3–4 tyg.
- w chemioterapii skojarzonej:
 - 20 mg/m² powierzchni ciała lub więcej, co 3–4 tyg. [84].

Przykładowe dawkowanie produktu leczniczego Cisplatin-Ebewe:

- w monoterapii:

- 80–100 mg/m² powierzchni ciała w pojedynczej dawce, podawane co 3–4 tyg.
- 20 mg/m² powierzchni ciała/dobę przez 5 kolejnych dni, co 3–4 tyg.
- w chemioterapii skojarzonej:
 - co najmniej 20 mg/m² powierzchni ciała, co 3–4 tyg. [83].

Działania niepożądane: Bardzo często (>1/10) oraz często (≥1/100 do <1/10) występujące działania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 22) [83, 84].

Tabela 22.
Częstość działań niepożądanych podczas leczenia cisplatyną (Cisplatin-Ebewe, Cisplatinum Accord) [83, 84]

| Częstość | Działania niepożądane |
|------------------------------------|---|
| Bardzo często (>1/10) | niewydolność szpiku kostnego, małopłytkowość, leukopenia, niedokrwistość, hiponatremia, gorączka |
| Często (≥1/100 do <1/10) | posocznica, zaburzenia rytmu serca, bradykardia, tachykardia ^a , inne zmiany w EKG ^a (np. zmiany odcinka ST, objawy niedokrwienia), żylna choroba zakrzepowo-zatorowa |

a) Wyłącznie w ChPL Cisplatin-Ebewe.

Status rejestracyjny: Produkt leczniczy Cisplatinum Accord został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. dnia 20 stycznia 2011 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano dnia 29 kwietnia 2016 r. [84]. Lek wydawany jest z przepisu lekarza (Rp) [70]. Cisplatin-Ebewe w dawce 0,5 mg/ml wprowadzono do obrotu w Polsce 11 sierpnia 1994 r., natomiast w dawce 1 mg/ml – 19 marca 2012 r. Ostatnich przedłużeń pozwoleń dla dawek 0,5 mg/ml i 1 mg/ml dokonano odpowiednio w dniach 23 stycznia 2013 r. oraz 23 maja 2017 r. [83]. Lek wydawany jest z przepisu lekarza (Rp) – dawka 0,5 mg/ml oraz z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) – dawka 1 mg/ml [70].

Status refundacyjny: Aktualnie produkty lecznicze Cisplatinum Accord oraz Cisplatin-Ebewe są finansowane ze środków publicznych w innych nowotworach złośliwych skóry (ICD-10: C44) w ramach katalogu chemioterapii (WLR C.11) [71].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce⁴:

- Cisplatin-Ebewe (EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG)
- Cisplatinum Accord (Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.) [70].

7.2.2. 5-fluorouracyl (5-Fluorouracil-Ebewe, Fluorouracil Accord)

Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyki, analogi puryn, kod ATC: L01BC02 [85, 86].

Mechanizm działania: 5-fluorouracyl jest antymetabolitem, antagonistą zasad pirymidynowych, który swoją aktywność przeciwnowotworową uzyskuje dopiero po enzymatycznym przekształceniu w aktywne formy ufosforylowane [85, 86].

⁴ W zestawieniu nie ujęto preparatów nierefundowanych zawierających cisplatynę.

Wskazania do stosowania: Produkt leczniczy 5-Fluorouracil-Ebewe stosowany jest w monoterapii lub terapii skojarzonej w leczeniu nowotworów złośliwych, szczególnie raka piersi, okrężnicy i odbytnicy, żołądka i trzustki. Produkt leczniczy Fluorouracil Accord jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi u pacjentów wcześniej nieleczonych, w leczeniu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub miejscowo nawracającego, a także w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami, jako leczenie uzupełniające raka okrężnicy i odbytnicy, w leczeniu zaawansowanego raka żołądka, w leczeniu zaawansowanego raka dwunastnicy, w leczeniu zaawansowanego raka przełyku, w leczeniu raka piersi zaawansowanego lub z przerzutami, jako leczenie uzupełniające pierwotnego, operacyjnego, inwazyjnego raka piersi [85, 86].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych preparatu, zahamowanie czynności szpiku kostnego, zwłaszcza po radioterapii lub leczeniu innymi lekami przeciwnowotworowymi, znaczące zmiany w składzie krwi, krwotoki, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i przewodu pokarmowego, ciężka biegunka, ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub nerek, choroby zakaźne o ciężkim przebiegu (np. półpasiec, ospa wietrzna), ciężkie wyniszczenie, stężenie bilirubiny w osoczu powyżej 85 $\mu\text{mol/l}$, ciąża i karmienie piersią, ciężkie osłabienie, niezłośliwe zmiany nowotworowe, leczenie chorób niezłośliwych [85, 86].

W trakcie leczenia 5FU należy unikać stosowania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje, jak również nie jest wskazana równoczesna terapia z brywudyną, sorywudyną i jej analogami. Ponadto u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy dihydropyrimidyny nie jest zalecane stosowanie 5-fluorouracylu [85, 86].

Dawkowanie i sposób podawania: dawkowanie dobiera się indywidualnie w zależności od stanu pacjenta, rodzaju leczonego nowotworu, a także od schematu podawania, zwykle w oparciu o masę ciała chorego. W przypadku pacjentów z otyłością, posiadających obrzęki lub inną postacią zatrzymania płynów do obliczeń stosuje się należną masę ciała. Zaleca się, aby terapię 5-fluorouracylem rozpocząć w szpitalu. Całkowita dawka dobową preparatu nie powinna przekraczać 1 g. Produkt leczniczy 5-Fluorouracil-Ebewe podaje się w infuzji dożylniej, dotętnicznej lub wstrzyknięcia dożylnego, natomiast preparat Fluorouracil Accord we wstrzyknięciu dożylnym, infuzji lub ciągłym wlewie dożylnym [85, 86].

Działania niepożądane: szczegółowe działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 23) [85, 86].

Tabela 23.
Częstość działań niepożądanych obserwowanych podczas terapii 5-fluorouracylem [85, 86]

| Preparat | 5-Fluorouracil-Ebewe | Fluorouracil Accord |
|------------------------------------|--|---|
| Bardzo często (≥1/10) | zapalenie błon śluzowych przewodu pokarmowego (zapalenie jamy ustnej, gardła, przełyku, odbytnicy), jadłowstręt, ciężka biegunka, nudności, wymioty, hiperurykemia, zmiany w zapisie EKG typowe dla niedokrwienia, skurcz oskrzeli, zahamowanie czynności szp ku kostnego, neutropenia, małopłytkowość, leukopenia, agranulocytoza, niedokrwistość, krwawienie z nosa, pancytopenia, zahamowanie czynności układu odpornościowego ze zwiększoną częstością zakażeń, łysienie, opóźnione gojenie się ran, zespół dłoniowo-podeszwowy z zaczerwienieniem, obrzękiem, bólem i złuszczeniem się skóry na dłoniach i podeszwach stóp, wyczerpanie, uogólnione osłabienie, zmęczenie, brak energii, gorączka | zahamowanie czynności szp ku kostnego, neutropenia, małopłytkowość, leukopenia, agranulocytoza, niedokrwistość, pancytopenia, skurcz oskrzeli, immunosupresja z nasilonym ryzykiem zakażeń, hiperurykemia, nieprawidłowe EKG z objawami niedokrwienia, zapalenie błony śluzowej, jadłowstręt, wodnista biegunka, nudności wymioty, łysienie, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, opóźnione gojenie się ran, krwawienie z nosa, zmęczenie, ogólne osłabienie, brak energii |
| Często (≥1/100 do <1/10) | dławicowy ból w klatce piersiowej, przemijający odwracalny zespół mózdkowy obejmujący bezład, przemijający stan splątania oraz zaburzenia ruchowe pochodzenia pozapiramidowego i zaburzenia pochodzenia korowego, które ustępują zwykle po odstawieniu 5-fluorouracylu | ból w klatce piersiowej podobny do dławicy piersiowej |

Status rejestracyjny: Produkt leczniczy Fluorouracil Accord został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. dnia 24 marca 2010 r. [85] Lek wydawany jest z przepisu lekarza (Rp) [70]. Produkt leczniczy 5-Fluorouracil-Ebewe został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG dnia 28 października 1999 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano dnia 9 stycznia 2013r. [86]. Lek wydawany jest z przepisu lekarza (Rp) [70].

Status refundacyjny: Aktualnie produkty lecznicze Fluorouracil Accord oraz 5-Fluorouracil-Ebewe nie są finansowane ze środków publicznych w ramach Wykazu Leków Refundowanych w przedmiotowym wskazaniu [71]. Mogą jednak one podlegać refundacji w ramach procedury ICD-9: 99.25; wstrzyknięcie lub wlew chemioterapeutyku przeciwnowotworowego realizowanej jako świadczenie JGP: J47 – duże guzy skóry.

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce⁵:

- 5-Fluorouracil-Ebewe (EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG)
- Fluorouracil Accord (Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.) [70].

⁵ W zestawieniu nie ujęto preparatu Fluorouracil medac nie posiadającego wskazania rejestracyjnego zbliżonego do wnioskowanego.

8. Definicja PICO

8.1. 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.

8.2. Interwencja

Cemiplimab (Libtayo®) stosowany zgodnie z ChPL.

8.3. Komparator

Najlepsza dostępna terapia (BAT, *best available therapy*), dostosowywana indywidualnie do potrzeb pacjenta, rozumiana jako:

- 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).

Dawkowanie zgodne z ChPL i/lub dostępnymi dowodami naukowymi.

8.4. Punkty końcowe

W ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzona ocena:

- punktów końcowych dotyczących przeżycia pacjenta (OS),
- punktów końcowych dotyczących progresji (PFS),
- punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie (ORR),
- jakości życia,
- bezpieczeństwa terapii (w tym zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, szczegółowe zdarzenia niepożądane istotne z punktu widzenia oceny profilu bezpieczeństwa).

8.5. Metodyka

- Randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne,

- Badania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (*real-world data*).
- Przeglądy systematyczne.

9. Zakres oceny technologii medycznych

9.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukaniem źródeł informacji medycznej (przeгляд systematyczny), do których należą internetowe bazy abstraktów medycznych (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), abstrakty z konferencji naukowych oraz inne źródła wymienione w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [81].

Celem analizy klinicznej będzie porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w populacji 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.

W ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzone porównanie cemiplimabu z najlepszą dostępną terapią (BAT), obejmującą różne sposoby postępowania, w tym możliwość odstąpienia od terapii cytostatykami lub chemioterapię systemową z wykorzystaniem związków platyny. Z uwagi na brak badań porównawczych dla cemiplimabu, konieczne będzie przeprowadzenie porównania pośredniego bez dostosowania (zestawienie jakościowe) w oparciu o dostępne dowody naukowe.

Ponadto, w analizie klinicznej zostanie przeprowadzona poszerzona analiza bezpieczeństwa, z uwzględnieniem danych opublikowanych na stronach EMA, FDA, URPL i WHO.

9.2. Analiza ekonomiczna

W ramach oceny opłacalności cemiplimabu w populacji docelowej wykonana zostanie analiza kosztów-użyteczności (*cost-utility analysis*, CUA).

W celu przeprowadzenia analizy wykorzystany zostanie model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego, który zostanie dostosowany do warunków polskich. W ramach dostosowania uwzględnione zostaną w szczególności polskie dane kosztowe oraz uwzględniona zostanie polska praktyka kliniczna w zakresie stosowanych interwencji.

Zastosowany zostanie *partitioned survival model*, modelujący przebieg choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym, o długości cyklu wynoszącej 1 miesiąc. Modelowanie zostanie przeprowadzone z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia), a także z perspektywy płatnika publicznego

i świadczeniobiorcy, przy czym ze względu na proponowany sposób finansowania cemiplimabu (w programie lekowym) oraz komparatorów koszty z obu perspektyw będą jednakowe.

W modelu uwzględnione zostaną dane dotyczące efektywności cemiplimabu oraz jego komparatora, rozumiane jako przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji, zaczerpnięte z analizy klinicznej. Koszty leczenia oszacowane zostaną na podstawie danych Ministerstwa Zdrowia i NFZ oraz ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych. Uwzględnione kategorie kosztowe obejmą koszty leków, koszty podania leków, koszty monitorowania terapii oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Dane dotyczące jakości życia zostaną odnalezione poprzez systematyczny przegląd literatury.

W ramach analizy wrażliwości wykonane zostaną analizy deterministyczna i probabilistyczna, mające na celu oszacowanie niepewności związanej z przyjętymi założeniami. Założenia cechujące się najwyższą niepewnością zostaną wykorzystane do zbudowania scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości, w której przetestowany zostanie ich wpływ na wyniki analizy deterministycznej.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analiz oceny technologii medycznych i rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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.

9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii cemiplimabu (Libtayo®) w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry.

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów (o ile będzie występować współpłacenia pacjenta) w 2-letnim horyzoncie czasowym. Wybrany horyzont czasowy powinien pozwolić na ujęcie w analizie czasu do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmować co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych, zgodnie z wytycznymi dla analiz HTA w Polsce.

W ramach analizy zostanie określona liczebność populacji docelowej oraz rozpowszechnienie preparatu Libtayo® w populacji docelowej w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o jego refundacji. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana przy wykorzystaniu opublikowanych danych epidemiologicznych (polskich i/lub zagranicznych) oraz ewentualnie opinii ekspertów klinicznych, jeżeli takie uda się uzyskać np. w ramach badania ankietowego. Możliwe jest też wykorzystanie innych

źródeł danych jakie okażą się niezbędne w trakcie prac nad analizą, a które trudno na obecnym etapie wskazać.

W ramach analizy wyznaczone będą wydatki płatnika publicznego (i pacjentów), jakie będą ponoszone w przypadku utrzymania aktualnego stanu finansowania terapii leczenia chorych z zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry (scenariusz istniejący) oraz wydatki, które płatnik publiczny (i pacjenci) będzie musiał ponieść w przypadku rozpoczęcia finansowania terapii z zastosowaniem preparatu Libtayo® (scenariusz nowy).

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia będą przedstawione w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe (o ile takie zostaną uwzględnione). Dodatkowo zostaną przedstawione wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.

9.4. Podsumowanie

Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 24).

Tabela 24.
Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznej

| 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>), obejmująca: <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 chemioterapię systemową o charakterze paliatywnym z wykorzystaniem związków platyny (schemat cisplatyna ± 5-fluorouracyl). Dawkowanie zgodne z ChPL i/lub dostępnymi dowodami naukowymi. |
| Analiza skuteczności | <ul style="list-style-type: none"> punkty końcowe dotyczące przeżycia pacjenta (OS), punkty końcowe dotyczące progresji (PFS) i przeżycia pacjenta (OS), punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie (ORR), jakość życia |
| Analiza bezpieczeństwa | <ul style="list-style-type: none"> bezpieczeństwo ogólne, w tym zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenie niepożądane ogółem bezpieczeństwo szczegółowe, w tym szczegółowe zdarzenia niepożądane istotne z punktu widzenia oceny profilu bezpieczeństwa |
| Punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> lata życia (LY), lata życia skorygowane jakością (QALY), koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR), inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER), współczynniki kosztów-użyteczności (CUR), ceny progowe wyrażone jako ceny zbytu netto |

| | Obszar analizy | Szczegóły |
|-------------------------|---------------------------------|---|
| Horyzont czasowy | Analiza kliniczna | • zgodny ze zidentyfikowanymi badaniami klinicznymi |
| | Analiza ekonomiczna | • dożywotni |
| | Analiza wpływu na budżet | • 2 lata |

10. Bibliografia

1. 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.
2. (2019) Single Technology Appraisal. Cemiplimab for treating metastatic or locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma [ID 1367]. Committee papers. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta592/documents/committee-papers> (5.11.2019).
3. FDA. (2019) BLA Approval - Libtayo. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2018/761097Orig1s000ltr.pdf.
4. EMA. Libtayo (cemiplimab). Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/libtayo#authorisation-details-section> (22.7.2019).
5. (2019) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Squamous cell skin cancer. Version 1.2020 - October 2, 2019.
6. FDA. ADMINISTRATIVE and CORRESPONDENCE DOCUMENTS - Libtayo. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/761097Orig1s000AdminCorres.pdf (7.6.2019).
7. 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).
8. Klasyfikacja ICD-10. Dostęp: <https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/C00-D49/C43-C44/C44-> (18.5.2019).
9. Peris K, Alaibac M. (2018) Cutaneous Squamous Cell Carcinoma – Italian Guidelines by SiDeMaST adapted to and updating EADO/EDF/EORTC guidelines. *G Ital Dermatol Venereol* 156(6):747–762.
10. Mayo Foundation for Medical Education and Research. Squamous cell carcinoma of the skin. Dostęp: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/squamous-cell-carcinoma/symptoms-causes/syc-20352480> (30.7.2019).
11. Rubió-Casadevall J, Hernandez-Pujol AM, Ferreira-Santos MC, Morey-Esteve G, Vilardell L, Osca-Gelis G, Vilar-Coromina N, Marcos-Gragera R. (2016) Trends in incidence and survival analysis in non-melanoma skin cancer from 1994 to 2012 in Girona, Spain: A population-based study. *Cancer Epidemiol.* 45:6–10.
12. GLOBOCAN 2018. Dostęp: <http://gco.iarc.fr/today/home>.
13. Rogers H, Weinstock M. (2015) Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer (keratinocyte carcinomas) in the U.S. population, 2012. *JAMA Dermatol.* 151(10):1081–1086.
14. Xiang F, Lucas R. (2014) Incidence of nonmelanoma skin cancer in relation to ambient UV radiation in white populations, 1978-2012: empirical relationships. *JAMA Dermatol.* 150(10):1063–1071.
15. Schmults C. *High-Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Practical Guide for Patient Management.* 2016.
16. Alam M, Ratner D. (2001) Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 344(13):975–83.
17. Juszko-Piekut M, Możdziej A, Kołosza Z, Olczyk D, Stojko J. (2014) Zachorowalność na nieczernikowe nowotwory złośliwe skóry wśród mieszkańców bielsko-bialskiego rejonu województwa śląskiego w latach 1999-2005. *Med. Śr.* 17(4):54–62.
18. Radespiel-Tröger M, Meyer M, Pfahlberg A, Lausen B, Uter W, Gefeller O. (2009) Outdoor work and skin cancer incidence: a registry-based study in Bavaria. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 82(3):357–363.
19. Muzic JG, Schmitt AR, Wright AC, Alniemi DT, Zubair AS, Olazagasti Lourido JM, Sosa Seda IM, Weaver AL, Baum CL. (2017) Incidence and Trends of Basal Cell Carcinoma and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Mayo Clin. Proc.* 92(6):890–898.
20. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, Malvehy J, del Marmol V, Pehamberger H, Peris K, Becker JC, Zalaudek I, Saiag P, Middleton MR, Bastholt L, Testori A, Grob J-J. (2015) Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur. J. Cancer* 51(14):1989–2007.
21. Steding-Jessen M, Birch-Johansen F. (2010) Socioeconomic status and non-melanoma skin cancer: a nationwide cohort study of incidence and survival in Denmark. *Cancer Epidemiol* 34(6):689–95.
22. Katalinic A, Kunze U. (2003) Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer). *Br. J. Dermatol.* 149(6):1200–1206.
23. Hussain S, Sundquist J. (2010) Incidence trends of squamous cell and rare skin cancers in the Swedish national cancer registry point to calendar year and age-dependent increases. *J. Invest. Dermatol.* 130(5):1323–1328.

24. Brewster D, Bhatti L. (2007) Recent trends in incidence of nonmelanoma skin cancers in the East of Scotland, 1992-2003. *Br. J. Dermatol.* 156(6):1295–1300.
25. Brantsch K, Meisner C. (2008) Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol.* 9(8):713–720.
26. Brougham N, Dennett E. (2012) The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. *J. Surg. Oncol.* 106(7):811–815.
27. Schmults C, Karia P. (2013) Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol.* 149(5):541–547.
28. Dinehart S, Pollack S. (1989) Metastases from squamous cell carcinoma of the skin and lip. An analysis of twenty-seven cases. *Journal Am. Acad. Dermatol.* 21(2Pt1):241–248.
29. Mourouzis C, Boynton A. (2009) Cutaneous head and neck SCCs and risk of nodal metastasis - UK experience. *J. Cranio-Maxillo-fac. Surg. Off. Publ. Eur. Assoc. Cranio-Maxillo-fac. Surg.* 37(8):443–7.
30. Nelson T, Ashton R. (2017) Low incidence of metastasis and recurrence from cutaneous squamous cell carcinoma found in a UK population: Do we need to adjust our thinking on this rare but potentially fatal event? *J. Surg. Oncol.* 116(6):783–788.
31. Hollestein L, de Vries E. (2012) Trends of cutaneous squamous cell carcinoma in the Netherlands: increased incidence rates, but stable relative survival and mortality 1989-2008. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990* 48(13):2046–2053.
32. Wojciechowska U, Czaderny K. (2018) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2016 roku. Dostęp: http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2016.pdf.
33. Ciążyńska M, Narbutt J. (2016) Incidence rates of squamous cell carcinoma in Central Poland — a descriptive analysis of available data. *Forum Dermatol.* 2(4):150–154.
34. Doran CM, Ling R, Byrnes J, Crane M, Searles A, Perez D, Shakeshaft A. (2015) Estimating the economic costs of skin cancer in New South Wales, Australia. *BMC Public Health* 15(1):952.
35. Mofidi A, Tompa E, Spencer J, Kalcevich C, Peters CE, Kim J, Song C, Mortazavi SB, Demers PA. (2018) The economic burden of occupational non-melanoma skin cancer due to solar radiation. *J. Occup. Environ. Hyg.* 15(6):481–491.
36. Ruiz ES, Chen C-I, Deering K, Xu Y, Kuznik A, Sasane M, Ye F, Harshaw Q, Andria ML, Fury MG, Singh K, Schmults C. (2018) Treatment patterns and costs in cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC) patients with nodal dissection, chemotherapy, and/or radiation therapy. *J. Clin. Oncol.* 36(15_suppl):e18703–e18703.
37. Narodowy Bank Polski. Kursy średnie walut obcych w złotych. Dostęp: https://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/arch_a.html (29.11.2019).
38. [REDACTED]
39. Lim J, Asgari M. (2019) Epidemiology and risk factors for cutaneous squamous cell carcinoma. UpToDate Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-risk-factors-for-cutaneous-squamous-cell-carcinoma> (30.7.2019).
40. Rutkowski P, Owczarek W, Nejc D, Jeziorski A, Wysocki W, Słowińska M, Dudzisz-Śledź M, Wiśniewski P, Kosela-Paterczyk H, Kiprian D, Świtaj T, Zdzienicki M, Maciejczyk A, Rudnicka L. (2018) Skin carcinomas. *Oncol. Clin. Pract.* 14:129–147.
41. Ratushny V, Gober M. (2012) From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Invest* 122(2):464–472.
42. Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. (2018) Cutaneous squamous cell carcinoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 78(2):237–247.
43. Farshchian M. (2015) Roles of novel biomarkers in progression of cutaneous squamous cell carcinoma. Dostęp: <https://www.utupub.fi/bitstream/handle/10024/111863/AnnalesD1179Farshchian.pdf?sequence=2&isAllowed=y> (30.7.2019).
44. (2010) AJCC Cancer Staging Manual Seventh Edition. Springer Dostęp: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC%207th%20Ed%20Cancer%20Staging%20Manual.pdf> (30.7.2019).
45. DeSimone J, Karia P. (2019) Recognition and management of high-risk (aggressive) cutaneous squamous cell carcinoma. Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/recognition-and-management-of-high-risk-aggressive-cutaneous-squamous-cell-carcinoma> (30.7.2019).
46. Lim J, Asgari M. (2019) Clinical feature and diagnosis of cutaneous squamous cell carcinoma (SCC). Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-cutaneous-squamous-cell-carcinoma-scc> (30.7.2019).
47. Aasi S, Hong A. (2018) Treatment and prognosis of low-risk cutaneous squamous cell carcinoma. Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-low-risk-cutaneous-squamous-cell-carcinoma> (30.7.2019).

- sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r (20.2.2020).
72. Clinicaltrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/> (5.6.2019).
 73. SMC. How we make our decisions. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/how-we-decide/>.
 74. (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>.
 75. (2020) Rekomendacja SMC w sprawie finansowania cemiplimabu (Libtayo). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5069/cemiplimab-libtayo-final-jan-2020-for-website.pdf> (6.4.2020).
 76. (2020) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania cemiplimabu (Libtayo). Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-03/libtayo_pic_ins_avisdef_ct18038.pdf (6.4.2020).
 77. (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.
 78. 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.
 79. Cowey CL, Robert NJ, Davies K, Espirito JL, Frytak JR, Lowy I, Fury MG. (2019) Treatment patterns and outcomes among patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC) in a US community oncology setting. *J. Clin. Oncol.* 37(15_suppl):e21033–e21033.
 80. 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.
 81. Wytyczne AOTM 2016. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
 82. 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/wytyczne_hta/2012/Rozporzadzenie_MZ_minimalne_wymagania_03042_012_pol.pdf.
 83. ChPL Cisplatin-Ebewe (cisplatyna). Dostęp: pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=19540-c (5.11.2019).
 84. ChPL Cisplatinum Accord (cisplatyna). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=23986-c> (5.11.2019).
 85. ChPL Fluorouracil Accord. Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2014-04-23_fluorouracil_accord_var_024_spc.pdf (6.10.2017).
 86. ChPL 5-Fluorouracil-Ebewe (fluorouracyl). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=9034-c> (26.5.2017).

11. Spis elementów

11.1. Spis tabel

| | | |
|------------|--|----|
| Tabela 1. | Częstość występowania cSCC i BCC wśród pacjentów z NMSC..... | 14 |
| Tabela 2. | Standaryzowany wiekiem współczynnik zapadalności na cSCC z podziałem na kraje | 14 |
| Tabela 3. | Odsetek pacjentów z zaawansowanym cSCC wśród chorych z cSCC | 15 |
| Tabela 4. | Odsetek 5-letnich przeżyć w zależności od stadium zaawansowania cSCC [31]..... | 15 |
| Tabela 5. | Współczynniki zapadalności i umieralności na NMSC (ICD-10: C44) w Polsce w 2016 roku odnotowane przez KRN [32] | 16 |
| Tabela 6. | Koszty NMSC i cSCC na podstawie danych światowych [34, 35] | 18 |
| Tabela 7. | Czynniki ryzyka rozwoju cSCC [39, 40]..... | 20 |
| Tabela 8. | Klasyfikacja TNM – stopień zaawansowania cSCC zgodnie z kryteriami AJCC 2010 (wersja 7) [44] | 22 |
| Tabela 9. | Czynniki ryzyka nawrotu miejscowego i odległego dla cSCC wg PTOK [40]..... | 23 |
| Tabela 10. | Opcje terapeutyczne wykorzystywane w leczeniu cSCC..... | 28 |
| Tabela 11. | Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1 [59] | 30 |
| Tabela 12. | Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej | 33 |
| Tabela 13. | Opcje wymieniane przez wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu przerzutowego miejscowo zaawansowanego cSCC u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii..... | 36 |
| Tabela 14. | Podsumowanie statusu rejestracyjnego i refundacyjnego w Polsce [70, 71]..... | 39 |
| Tabela 15. | Rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania cemiplimabu w leczeniu przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry | 41 |
| | | 42 |
| Tabela 17. | Schematy terapeutyczne wykorzystywane w leczeniu zaawansowanego cSCC na podstawie danych z rzeczywistej praktyki klinicznej..... | 46 |
| | | 47 |
| | | 47 |
| | | 47 |
| Tabela 21. | Częstość działań niepożądanych podczas leczenia cemiplimabem (Libtayo®) [56] | 51 |
| Tabela 22. | Częstość działań niepożądanych podczas leczenia cisplatyną (Cisplatin-Ebewe, Cisplatinum Accord) [83, 84] | 53 |
| Tabela 23. | Częstość działań niepożądanych obserwowanych podczas terapii 5-fluorouracylem [85, 86] | 55 |
| Tabela 24. | Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznej | 60 |
| Tabela 25. | Aktualny status rejestracyjny i refundacyjny potencjalnych opcji terapeutycznych mogących mieć zastosowanie w leczeniu cSCC [70, 71]..... | 68 |

11.2. Spis rysunków

| | | |
|------------|--|----|
| Rysunek 1. | Przykłady wizualnej odpowiedzi na leczenie cemiplimabem – cz. 1..... | 10 |
| Rysunek 2. | Przykłady wizualnej odpowiedzi na leczenie cemiplimabem – cz. 2..... | 11 |
| Rysunek 3. | Przykłady wizualnej odpowiedzi na leczenie cemiplimabem – cz. 3..... | 11 |
| Rysunek 4. | Najczęstsze typy raków skóry (źródło: Mayo Foundation for Medical Education and Research 2015 [10])..... | 12 |
| Rysunek 5. | Patogeneza raka kolczystokomórkowego [41] | 20 |

| | |
|---|----|
| Rysunek 6. Obraz kliniczny i histopatologiczny cSCC w czasie (źródło: Ratushny 2012 [41])..... | 24 |
| Rysunek 7. Mechanizm działania cemiplimabu w terapii raka kolczystokomórkowego skóry [58] | 28 |
| Rysunek 8. Algorytm postępowania u pacjentów z cSCC w zależności od ryzyka nawrotu (zmodyfikowano na podstawie: [40]) | 34 |

11.3. Spis wykresów

| | |
|---|----|
| Wykres 1. Częstość występowania cSCC wśród nowotworów z grupy NMSC [11] | 13 |
| Wykres 2. Liczba zdiagnozowanych przypadków cSCC w Klinice Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w latach 1999-2015 z podziałem na płeć [33] | 17 |
| Wykres 3. Rozkład kosztów cSCC niezależnie od stadium zaawansowania na podstawie danych kanadyjskich (Mofidi 2018)..... | 18 |
| Wykres 4. Przeżycie całkowite pacjentów z cSCC z/bez przerzutów odległych (źródło: Brunner 2013 [49])..... | 25 |
| Wykres 5. Przeżycie pacjentów z zaawansowanym cSCC w zależności od obecności przerzutów odległych (źródło: Amaral 2019) [50]..... | 26 |
| Wykres 6. Przeżycie pacjentów z zaawansowanym cSCC w zależności od możliwości operacji guza (źródło: Amaral 2019) [50]..... | 26 |

Aneks A. Dodatkowe materiały

A.1. Szczegółowy opis statusu rejestracyjnego i refundacyjnego poszczególnych opcji terapeutycznych

Tabela 25.
Aktualny status rejestracyjny i refundacyjny potencjalnych opcji terapeutycznych mogących mieć zastosowanie w leczeniu cSCC [70, 71]

| Lek | Produkt leczniczy | Wskazanie w cSCC | Postać | Dawka preparatu | KD | Refundacja w cSCC | Poziom odpłatności | |
|--|--|---|---|---------------------------------|----------|----------------------|---|-----|
| Opcje terapeutyczne wymieniane przez wytyczne praktyki klinicznej | | | | | | | | |
| Cisplatyna | Cisplatin-Ebewe | NIE (W chemioterapii płaskonabłonkowego raka głowy i szyi) | Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji | 1 mg/ml | Rpz | TAK | Bezpłatnie w ramach WLR C.11 ^a | |
| | Cisplatin Accord | | | 0,5 mg/ml | Rp | NIE | | |
| | Cisplatin-Ebewe | | | | | | | |
| Karboplatyna | Carbomedac, Carboplatin Accord, Carboplatin Kabi, Carboplatin Pfizer | NIE | Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji | 10 mg/ml | Lz | NIE | 100% | |
| | Carboplatin-Ebewe | | | | Rp | | | |
| Bleomycyna | Bleomedac | NIE (W chemioterapii płaskonabłonkowego raka głowy i szyi) | Proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań | 15 000 IU/fio kę | Lz | TAK | Bezpłatnie w ramach WLR C.3 ^a | |
| Metotreksat | Ebetrexat | NIE | Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce | 20 mg/ml | Rp | NIE | 100% | |
| | Methofill | | | 50 mg/ml | | | | |
| | Namaxir | | | 7,5 / 10 / 15 / 20 / 25 / 30 mg | | | | |
| | Methofill SD | NIE | Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu | 50 mg/ml | Rp | NIE | 100% | |
| | Methotrexat-Ebewe | NIE (W nowotworach głowy i szyi) | Roztwór do wstrzykiwań | 10 mg/ml; | Rp | NIE | 100% | |
| | Metotreksat Accord | NIE (W raku głowy i szyi z przerzutami lub wznową) | | | 25 mg/ml | | | Rpz |
| | Nordimet | NIE | | | 50 mg/ml | | | Rp |
| Metex | | | | | | | | |
| Methotrexat-Ebewe | W skojarzonym leczeniu | Tabletki | 5 / 10 mg | Rp | TAK | Bezpłatnie do limitu | | |

| Lek | Produkt leczniczy | Wskazanie w cSCC | Postać | Dawka preparatu | KD | Refundacja w cSCC | Poziom odpłatności | |
|---------------------|--|--|--|----------------------|-----|-------------------|---|----|
| | | wielolekowym nowotworów złośliwych i ostrych białaczek, kiedy występują wskazania do leczenia doustnego | | 10 mg | | | w ramach WLR A w nowotworach złośliwych | |
| | | | | 2,5 mg | | NIE | Bezpłatnie w ramach WLR C.41 ^a | |
| | Methofill | | | 2,5 / 10 mg | | NIE | 100% | |
| | Trexan, Trexan Neo, Metotab | | | 7,5 mg | | NIE | 100% | |
| | Metotab | | | | | | | |
| | Methotrexat-Ebewe | NIE (W nowotworach głowy i szyi) | Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji | 100 mg/ml | Lz | TAK | Bezpłatnie w ramach WLR C.41 ^a | |
| | Metotrexat Accord | NIE (W raku głowy i szyi z przerzutami lub wznową) | | | Rpz | | | |
| | Jylamvo | NIE | Roztwór doustny | 2 mg/ml | Rpz | NIE | 100% | |
| | Gemcitabine SUN | NIE | Roztwór do infuzji | 10 mg/ml | Lz | NIE | 100% | |
| | Gemcitabinum Accord | | | 100 mg/ml | | | | |
| Gemcytabina | Gemliquid | NIE | Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji | 10 mg/ml | Lz | NIE | 100% | |
| | Gemsol | | | 40 mg/ml | | | | |
| | Gemcitabine Kabi | | | 38 mg/ml | | | | |
| | Gemcit | | | 38 mg/ml | | | | Rp |
| | Gemcitabine Accord | | | 200 / 1000 / 2000 mg | | | | Lz |
| Ifosfamid | Holoxan | NIE | Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań | 1 / 2 g | Lz | NIE | 100% | |
| Kapecytabina | Capecitabine Accord, Cabecitabine medac, Ecansya | NIE | Tabletki powlekane | 150 / 300 / 500 mg | Rpz | NIE | 100% | |
| | Capecitabine Fair-Med, Capecitabine Glenmark, Capecitalox, Cabecitabine Teva, Xeloda | | | 150 / 500 mg | Rpz | | | |
| | Cabecitabine Zentiva | | | | Rp | | | |
| | Capecitabine LEK-AM | | | 500 mg | Rpz | | | |
| Windezyna | Brak zarejestrowanych produktów leczniczych | | | | | | | |
| Mitomycyna C | Mitomycin Accord | NIE | Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji | 40 mg | Rp | NIE | 100% | |
| | Mitomycin Accord | NIE | Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do | 10, 20 mg | Rp | NIE | 100% | |

| Lek | Produkt leczniczy | Wskazanie w cSCC | Postać | Dawka preparatu | KD | Refundacja w cSCC | Poziom odpłatności |
|--------------------------------------|---|--|---|-----------------|-----|-------------------|---|
| | | | infuzji lub do pęcherza moczowego | | | | |
| | Mitomycin C Kyowa | Rak okolic głowy i szyi, inne lokalizacje | Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań | 10, 20 mg | Rp | NIE | 100% |
| | 5-Fluorouracil-Ebewe | W monoterapii lub terapii skojarzonej nowotworów złośliwych , szczególnie raka piersi, okrężnicy i odbytnicy, żołądka i trzustki | Roztwór do wstrzykiwań i infuzji | 500 mg | Rp | NIE | 100% |
| 5-fluorouracyl | Fluorouracil Accord | NIE (W leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi u pacjentów wcześniej nieleczonych; w leczeniu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub miejscowo nawracającego) | Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji | 50 mg/ml | Rp | NIE | 100% |
| | Fluorouracil medac | NIE | Roztwór do wstrzykiwań | 50 mg/ml | Rp | NIE | 100% |
| | Efudix | NIE | Krem | 50 mg/g | Rp | NIE | 100% |
| | Caelyx | | | | Rpz | | |
| | Doxorubicinum Accord | NIE | Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji | 2 mg/ml | Lz | NIE | 100% |
| | Doxorubicin-Ebewe | | | | Rp | | |
| Doksorubicyna (adriablastyna) | Myocet | NIE | Proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji | 50 mg | Rpz | NIE | 100% |
| | Adriablastina PFS | NIE (W nowotworach głowy i szyi) | Roztwór do wstrzykiwań | 2 mg/ml | Lz | NIE | 100% |
| | Doxorubin medac | NIE | Roztwór do infuzji | 2 mg/ml | Rp | NIE | 100% |
| Melfalan | Alkeran | NIE | Tabletki powlekane | 2 mg | Rp | TAK | Bezpłatny do limitu w ramach WLR A w nowotworach złośliwych |
| | Melphalan Pharmexon | NIE | Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji | 50 mg | Rp | NIE | 100% |
| Paklitaksel | Paclitaxel-Ebewe, Paclitaxel Kabi, Paclimedac | NIE | Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji | 6 mg/ml | Rp | NIE | 100% |
| | Paclitaxelum Accord | | | | Lz | | |

| Lek | Produkt leczniczy | Wskazanie w cSCC | Postać | Dawka preparatu | KD | Refundacja w cSCC | Poziom odpłatności |
|------------------------|--|---|---|-----------------------------|-----|-------------------|--------------------|
| | Apealea | NIE | Proszek do sporządzania roztworu do infuzji | 60 mg | Rpz | NIE | 100% |
| Nab-paklitaksel | Abraxane, Pazenir | NIE | Proszek do sporządzania zawiesiny do infuzji | 5 mg/ml | Rpz | NIE | 100% |
| Docetaksel | Docetaxel-Ebewe | NIE (W połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracyłem w leczeniu indukcyjnym pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi) | Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji | 10 mg/ml | Rp | NIE | 100% |
| | Docetaxel Lek | | | | Rpz | | |
| | Docetaxel Zentiva, Docetaxel Kabi, Docetaxel Accord | | | 20 mg/ml | Rp | | |
| | Tolinexa | | | | Rpz | | |
| | Taxotere | | | 20 / 40 mg/ml | Rpz | | |
| | Docetaxel Teva | | Koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji | 20mg/0,72 ml | Rpz | | |
| Kabazytaksel | Jevtana | NIE | Koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji | 60 mg/1,5 ml | Rp | NIE | 100% |
| Cetuksymab | Erbitux | NIE (W leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie; w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i/lub z przerzutami) | Roztwór do infuzji | 5 mg/ml | Rp | NIE ^b | 100% |
| Dasatynib | Sprycel, Dasatinib Stada, Dasatynib Mylan | NIE | Tabletki powlekane | 20, 50, 70, 80, 100, 140 mg | Rpz | NIE | 100% |
| | Dasatinib Sandoz, Dasatynib Zentiva | | | 20, 50, 80, 100, 140 mg | | | |
| | Sprycel | NIE | Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej | 10 mg/ml | Rpz | NIE | 100% |
| Erlotynib | Erlotin b Sandoz, Erlotinib Teva, Erlotinib Teva B.V., Erlotynib Glenmark, Erlotin b SUN, Erlotynib Vipham, Erlotynib Zentiva | NIE | Tabletki powlekane | 25, 100, 150 mg | Rpz | NIE | 100% |
| | Tarceva | | | | Rp | | |
| | Erlotynib Mylan | | | 100, 150 mg | Rpz | | |
| | Varlota | | | 25, 50, 100, 150 mg | Rpz | | |
| Gefitynib | Gefitinib Krka, Gefitinib Mylan, Gefitinib Glenmark, Gefitinib Stada, Gefitinib Sandoz, Gefitinib Accord, Iressa, Gefitinib Synthron, Gefitinib Alvogen, | NIE | Tabletki powlekane | 250 mg | Rpz | NIE | 100% |

| Lek | Produkt leczniczy | Wskazanie w cSCC | Postać | Dawka preparatu | KD | Refundacja w cSCC | Poziom odpłatności |
|--|--|---|---|---------------------------------------|-----|-------------------|--------------------|
| | Gefitinib Genoptim | | | | | | |
| Lapatynib | Tyverb | NIE | Tabletki powlekane | 250 mg | Rpz | NIE | 100% |
| Panitumumab | Vectibix | NIE | Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji | 20 mg/ml | Rpz | NIE | 100% |
| Niwolumab^d | Opdivo | NIE (W leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych) | Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji | 10 mg/ml | Rpz | NIE | 100% |
| Ipilimumab | Yervoy | NIE | Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji | 5 mg/ml | Rpz | NIE | 100% |
| | | NIE (W leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS \geq 50% w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu oraz w monoterapii lub leczeniu skojarzonym z chemioterapią opartą o pochodne platyny i 5-fluorouracylu w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi \geq 1) | Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji | 50 mg | | | |
| Pembrolizumab^d | Keytruda | | Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji | 25 mg/ml | Rpz | NIE | 100% |
| IFNα | IntronA | NIE | Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji | 6 / 10 / 15 / 25 / 50 mln j.m./ml | Rpz | NIE | 100% |
| | Roferon A | NIE | Roztwór do wstrzykiwań | 3 / 6 / 9 mln j.m./0,5 ml | Rp | NIE | 100% |
| IFNγ | Brak zarejestrowanych produktów leczniczych | | | | | | |
| TNFα | Brak zarejestrowanych produktów leczniczych | | | | | | |
| Kwas cis-retinowy (izotretynoina)^c | Aknenormin, Axotret, Izotek, Sotret, Isoderm Curacne Tretoskin | NIE | Kapsułki miękkie | 10 / 20 mg 5 / 10 / 20 mg 20 mg | Rp | NIE | 100% |

| Lek | Produkt leczniczy | Wskazanie w cSCC | Postać | Dawka preparatu | KD | Refundacja w cSCC | Poziom odpłatności |
|---|-------------------|------------------|---|---------------------------------------|----|-------------------|---|
| Leczenie paliatywne | | | Nie dotyczy | | | TAK | Zgodnie z rodzajem świadczenia |
| Pozostałe substancje, niewymieniane przez wytyczne | | | | | | | |
| Cyklofosfamid | Endoxan | NIE | Tabletki drażowane | 50 mg | Rp | TAK | Bezpłatnie do limitu w ramach WLR A w nowotworach złośliwych i w ramach WLR C.13 ^a |
| | Demacylan | | Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań | 200 / 1000 mg 500 / 1000 / 2000 mg | Lz | TAK NIE | Bezpłatnie w ramach WLR C.13 ^a 100% |
| Dakarbazyne | Detimedac | NIE | Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji | 100 / 200 / 500 / 1000 mg | Rp | TAK | Bezpłatnie w ramach WLR C.16 ^b |

Rejestracja lub refundacja w cSCC; Brak rejestracji lub refundacji w cSCC

a) Refundacja obejmuje wskazania objęte kodem ICD-10: C44 (inne nowotwory złośliwe skóry).

b) Cetuksymab jest refundowany w ramach programu lekowego B.52: Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi **w skojarzeniu z radioterapią** w miejscowo zaawansowanej chorobie.

c) Na podstawie dostępnych dowodów naukowych, w ramach których badano populację pacjentów cSCC, uwzględniono wyłącznie opcje stosowane doustnie. Nie uwzględniano innych re inoidów, poza wymienianymi przez wytyczne kwasem cis-13-retinowym, tj. izotretynoim.

d) Niwolumab czy pembrolizumab zostały zarejestrowane w płaskonabłonkowym raku głowy i szyi w oparciu o badania, w których nie uwzględniano pacjentów z cSCC, a badania w populacji docelowej są aktualnie w toku (NCT03834233, NCT03284424, NCT02964559, NCT02883556) [72].