



IGNORANTIA NOCET

LIBTAYO[®] (cemiplimab) w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnokomórkowym skóry

Analiza kliniczna
Wersja 1.0

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Sanofi Aventis Sp. z o. o

Warszawa, 29.07.2022 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

zarejestrowana w Sądzie Rejonowym dla m.st. Warszawy, XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Sanofi Aventis Sp. z o. o., która finansowała pracę.



Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie.....	11
1. Cel analizy.....	17
2. Metodyka.....	18
3. Przegląd systematyczny	20
3.1. Źródła danych.....	20
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	20
3.3. Ocena jakości badań	21
3.4. Metodyka oraz etapy przeglądu systematycznego.....	21
3.5. Strategia wyszukiwania	22
3.5.1. Strategia wyszukiwania dla cemiplimabu	22
3.5.2. Strategia wyszukiwania dla BAT.....	23
.....	
3.6. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	26
3.6.1. Cemiplimab.....	27
3.6.2. BAT.....	29
.....	
3.7. Badania włączone	32
3.7.1. Cemiplimab.....	32
3.7.2. BAT.....	34

[REDACTED]	
3.7.4. Opracowania wtórne dla cemiplimabu	38
3.7.5. Badania pierwotne.....	38
3.8. Ocena homogeniczności	52
[REDACTED]	
[REDACTED]	
3.9. Dodatkowe publikacje.....	60
3.10. Ekstrakcja danych	61
[REDACTED]	
4.1. [REDACTED]	63
4.2. [REDACTED]	65
5. [REDACTED]	66
5.1. [REDACTED]	66
5.2. [REDACTED]	69
6. Ocena skuteczności cemiplimabu na podstawie badania <i>EMPOWER BCC-1</i>	70
6.1. [REDACTED]	73
6.2. Jakość życia	74
7. Ocena bezpieczeństwa CEM na podstawie badania <i>EMPOWER BCC-1</i>.....	85
7.1. Zgon.....	86
7.2. Działania niepożądane	86
7.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane	89

7.4. Zdarzenia niepożądane	94
7.5. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.....	97
7.6. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym.....	100
8. Ocena stosunku korzyści do ryzyka na podstawie dokumentu <i>EMA 2021</i>	102
9. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	104
9.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL.....	104
9.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności.....	104
9.1.2. Opis wybranych działań niepożądanych.....	113
9.1.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie <i>FDA 2021</i>	117
9.1.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	125
9.1.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC	126
10. Ograniczenia.....	128
11. Podsumowanie i wnioski końcowe.....	131
12. Dyskusja.....	137
13. Załączniki	142
13.1. Dane na podstawie publikacji <i>Stratigos 2021</i> i dokumentu <i>EMA 2021</i>	142
13.1.1. Przeżycie całkowite	142
13.1.2. Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu	148
13.1.3. Odpowiedź na leczenie	154
13.1. Ocena skuteczności cemiplimabu na podstawie badania <i>EMPOWER BCC-1</i> – wyniki w podgrupach	167
13.1.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie – wyniki w podgrupach.	167

13.1.2. Wskaźnik kontroli choroby	170
13.1.3. Częstość występowania progresji choroby lub zgonu – chorzy, którzy uzyskali ORR	171
13.2. Ocena bezpieczeństwa z badania EMPOWER-BCC1 dla daty odcięcia 17.02.2020 r.	172
13.2.1. Zgon.....	172
13.2.2. Ciężkie działania niepożądane	172
13.2.3. Działania niepożądane.....	172
13.2.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	175
13.2.5. Zdarzenia niepożądane.....	176
13.2.6. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym	184
13.3. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	186
13.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	187
13.4.1. Cemiplimab.....	187
13.4.2. BAT.....	188
13.4.3. 	189
13.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych	191
13.6. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	192
13.7. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	193
13.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	195
13.8.1. EMPOWER BCC-1.....	195
13.8.2. 	200

13.8.3. ██████████	204
13.8.4. Cowey 2022.....	206
13.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	209
13.9.1. Cemiplimab.....	209
13.9.2. BAT.....	211
13.9.3. ██████████	212
13.10. Skale oceny jakości badań	220
13.11. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych	226
13.12. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	227
14. Spis tabel	229
15. Spis rysunków.....	236
16. Bibliografia.....	238

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
aBCC	ang. <i>advanced basal cell carcinoma</i> – zaawansowany rak podstawnocomórkowy skóry
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza problemu decyzyjnego
b/d	brak danych
BAT	brak aktywnego leczenia (najlepsze leczenie wspomagające/terapia paliatywna)
BCC	ang. <i>basal cell carcinoma</i> – rak podstawnocomórkowy skóry
BCCNS	zespół Gorlina
BOR	ang. <i>best overall response</i> – najlepsza ogólna odpowiedź
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
CEM	cemiplimab
CHMP	ang. <i>The Committee for Medicinal Products for Human Use</i> – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CMV	ang. <i>cytomegalovirus</i> – wirus cytomegalii
CPR	Komisja centralna
CR	ang. <i>complete response</i> – całkowita odpowiedź
CSCC	ang. <i>cutaneous squamous cell carcinoma</i> – rak kolczystocomórkowy skóry
CT	Tomografia komputerowa
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
DCR	ang. <i>disease control rate</i> – wskaźnik kontroli odpowiedzi
dDCR	ang. <i>durable control rate</i> – wskaźnik długotrwałej kontroli odpowiedzi
DFS	ang. <i>disease-free survival</i> – przeżycie wolne od nawrotu choroby
DOR	ang. <i>duration of response</i> – czas trwania odpowiedzi na leczenie
DRESS	ang. <i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> – wysypka polekowa, z towarzyszącą eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group performance status</i> – skala sprawności według Wschodniej Kooperatywnej Grupy Onkologicznej pozwalająca określić stan ogólny oraz jakość życia chorego na chorobę nowotworową
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EORTC QLQ-C30	ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Module (QLQ-C30) questionnaire</i> – kwestionariusz jakości życia – moduł dla chorób nowotworowych Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów

Skrót	Rozwinięcie
FAS	ang. <i>full analysis set</i> – populacja objęta analizą statystyczną
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GVHD	ang. <i>graft-versus-host-disease</i> – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B
HCV	ang. <i>hepatitis C virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu C
HHI	ang. <i>Hedgehog pathway inhibitors</i> – inhibitory szlaku Hedgehog
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik hazardu
HSCT	ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i> – przeszczepienie komórek krwiotwórczych
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IA	ang. <i>investigator asses</i> – ocena wg badacza
ICR	ang. <i>Independent Review Committee</i> – niezależna komisja oceniająca
IgG	immunoglobulina G
IPD	ang. <i>independant patient data</i> – dane jednostkowe chorych
IQR	ang. interquartile range rozstęp międzykwartyłowy
irAEs	ang. <i>immune-related adverse events</i> – zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym
IS	istotność statystyczna
it	ang. <i>publication type</i> – rodzaj publikacji
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
KM	krzywa Kaplana-Meiera
kw	ang. <i>keyword</i> – słowo kluczowe
laBCC	ang. <i>locally advanced basal cell carcinoma</i> – miejscowo zaawansowany rak podstawnokomórkowy
LDAMF	ang. <i>Limited Death Access Master File</i> – baza danych rekordów zgonów zgłoszonych
LSM	średnia zmiana względem wartości początkowych
mBCC	ang. <i>metastatic basal cel carcinoma</i> – rak podstawnokomórkowy skóry z przerzutami odległymi
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MID	ang. <i>minimal important difference</i> – minimalna istotna różnica
MMRM	ang. <i>mixed-model repeated measures</i> – model mieszany dla powtarzalnych pomiarów
mOS	ang. <i>modified overall survival</i> – wskaźnik zmodyfikowanego całkowitego czasu przeżycia
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
n/o	niemożliwe do oszacowania/ nie osiągnięto

Skrót	Rozwinięcie
NHL	ang. <i>Non-Hodgkin Lymphoma</i> – chłoniak nieziarniczny
NMSC	ang. <i>non-melanoma skin cancers</i> – nieczerniakowe nowotwory skóry
OBS	okres obserwacji
ORR	ang. <i>objective response rate</i> – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
PD	ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby
PD-L1	ang. <i>programmed death-ligand 1</i> – ligand receptora programowanej śmierci 1
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PL	program lekowy
PPS	ang. <i>post progression survival</i> – czas przeżycia po progresji
PR	ang. <i>partial response</i> – odpowiedź częściowa
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PS	ang. <i>performance status</i> – stan sprawności
Q3W	podanie co 3 tygodnie
SCAR	ang. <i>severe cutaneous adverse reactions</i> – ciężkie skórne działania niepożądane
SD	ang. <i>stable disease</i> – stabilizacja choroby
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SJS	ang. <i>Stevens-Johnson syndrome</i> – zespół Stevensa-Johnsona
TEAE	ang. <i>treatment-emergent adverse event</i> – zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia
TEN	ang. <i>toxic epidermal necrolysis</i> – martwica toksyczno-rozplywna naskórka
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TTR	ang. <i>time to response</i> – czas do wystąpienia odpowiedzi
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VOD	ang. <i>hepatic veno-occlusive disease</i> – choroba wenookluzyjna wątroby
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
WIS	wismodegib

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku LIBTAYO® (cemiplimab) stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnocomórkowym skóry wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnym. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu decyzyjnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.2

<p>POPULACJA</p>	<p>Dorośli chorzy z rakiem podstawnocomórkowym skóry z przerzutami odległymi (mBCC) lub miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnocomórkowym (laBCC), u których:</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>Rozpatrywana populacja docelowa jest szczegółowo określona zapisami wnioskowanego Programu lekowego <i>Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnocomórkowego skóry</i>.</p>
<p>INTERWENCJA</p>	<p>Cemiplimab w dawce 350 mg co 3 tygodnie (Q3W), podawany we wlewie dożylnym przez 30 minut. Szczegółowe zasady dawkowania zgodne z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego LIBTAYO®</i>.</p>
<p>KOMPARATOR</p>	<p>Brak aktywnego leczenia (BAT)</p> <p>Ze względu na brak standardu terapeutycznego w populacji chorych, u których nastąpiła progresja lub nietolerancja HHI, komparatorem dla CEM jest BAT. Skład BAT jest uzależniony od cech klinicznych i demograficznych chorego, miejsca zamieszkania, wyznaczonego celu terapeutycznego i może obejmować np. leczenie ran, uśmierzanie bólu, opiekę psychologiczną chorego i leczenie paliatywne (w tym radioterapię paliatywną).</p>
<p>PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie; • przeżycie całkowite; • przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa.

<p style="text-align: center;">ETAPY PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO</p>	<p>Przeгляд systematyczny przeprowadzono 3 etapowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • etap I: poszukiwano danych dotyczących badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla cemiplimabu. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z komparatorem. Zidentyfikowano 1 badanie dla cemiplimabu <i>EMPOWER BCC-1</i>; • etap II: poszukiwano badań umożliwiających wykonanie zestawienia wyników dla interwencji badanej i kontrolnej pochodzących z różnych badań. Zidentyfikowano 1 badanie <i>Cowey 2022</i> dla BAT we wnioskowanej populacji chorych. [REDACTED] • etap III: [REDACTED]. <p>Ze względu na ograniczone dane dotyczące przeżycia chorych [REDACTED]</p>
<p style="text-align: center;">METODYKA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy)¹. • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). • Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji). • Publikacje pełnotekstowe². • Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. • Publikacje w językach: polskim i angielskim.
<p style="text-align: center;">BADANIA</p>	<p>W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 przegląd systematyczny <i>Villani 2022</i> spełniający kryterium populacji i interwencji. W opracowaniu wtórnym <i>Villani 2022</i> przedstawiono wyniki badania <i>EMPOWER BCC-1</i> na podstawie publikacji <i>Stratigos 2021</i>, której wyniki również zaprezentowano w ramach niniejszego raportu. W związku</p>

¹ kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych.

² abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.

z powyższym wnioski autorów są zbieżne z wnioskami przedstawionymi w raporcie.

Etap I

Dla cemiplimabu zidentyfikowano 1 badanie:

- **EMPOWER BCC-1**: jednoramienne, eksperymentalne, wielośrodkowe, fazy II z udziałem dorosłych chorych z histologicznie potwierdzonym laBCC lub mBCC, którzy nie byli kandydatami do dalszej terapii HHI z powodu: progresji choroby lub nietolerancji HHI lub braku odpowiedzi lepszej niż stabilizacja choroby po 9. miesiącach leczenia HHI.

Etap II

Dla braku aktywnej terapii (BAT) zidentyfikowano 1 badanie:

- **Cowey 2022**: jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne. W badaniu uczestniczyły 2 kohorty chorych tj. kohorta *2L non-initiator* (chorzy po przerwaniu terapii HHI, którzy nie rozpoczęli żadnego leczenia) oraz kohorta *2L initiator* (chorzy po przerwaniu terapii HHI, którzy rozpoczęli leczenie systemowe). Kohorta *2L non-initiator* (N=15) odpowiada komparatorowi przyjętemu w ramach niniejszej analizy.

Etap III

[Redacted text]

Mediana OS w badaniu *EMPOWER BCC-1* dla cemiplimabu nie została osiągnięta. [Redacted text]

[Redacted text]

SKUTECZNOŚĆ

WYNIKI DLA KOMPARATORA Z BADANIA COWEY 2022

Mediana OS w badaniu Cowey 2022 w kohorcie 2L non-initiator (co odpowiada BAT) wyniosła 34,3 miesiąca.

WYNIKI Z BADANIA EMPOWER BCC-1

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED] Należy podkreślić, że w dokumencie *EMA 2021* stosunek korzyści do ryzyka oceniono jako pozytywny, pod warunkiem dostarczenia wyników dla populacji mBCC. Wyniki przedłożone w ramach procesu rejestracji leku, które dotyczyły daty odcięcia 17.02.2020r. oraz 30.06.2020 r., obejmowały niepełną kohortę mBCC – ze względu na niewystarczający okres obserwacji część chorych mBCC włączonych do badania nie mogła zostać włączona do analizy skuteczności.

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

Wyniki jakości życia były dostępne dla populacji laBCC dla daty odcięcia 17.02.2021. Ocenę jakości życia w badaniu przeprowadzono w oparciu o następujące skale, na podstawie których stwierdzono, że:

- **globalna skala oceny stanu zdrowia (QLQ-C30):**
 - skala funkcjonowania fizycznego, funkcjonowania w rolach i funkcji poznawczych: większość chorych zgłaszała klinicznie istotną poprawę lub utrzymanie się wyniku w 2. i 9. cyklu leczenia;
 - skale objawów: większość chorych zgłaszała klinicznie istotną poprawę lub utrzymanie się wyniku w 2. i 9. cyklu, za wyjątkiem zmęczenia, dla którego obserwowano istotne klinicznie pogorszenie w 9. cyklu u 56% chorych (dla całego okresu obserwacji pogorszenie wyniku o 12,5 pkt. (SE: 3,9), $p < 0,05$);
 - chorzy, którzy zaprzestali stosowania HHI z powodu progresji choroby ogółem utrzymali jakość życia w porównaniu z chorymi, którzy zaprzestali tej terapii z powodu nietolerancji;
- **skala SKINDEX-16:**
 - podskala oceniająca emocje, objawy i funkcjonowanie: większość chorych z laBCC zgłaszała klinicznie istotną poprawę lub utrzymanie się wyniku;

	<ul style="list-style-type: none"> • średnia zmiana (poprawa) względem wartości początkowych w podskali oceniającej emocje wyniosła -13,2 (95%CI: -20,9; -5,4); $p < 0,05$.
<p>BEZPIECZEŃSTWO</p>	<p>OCENA BEZPIECZEŃSTWA NA PODSTAWIE BADANIA <i>EMPOWER BCC-1</i></p> <p>W populacji całkowitej odnotowano 6 (4,3%) przypadków zgonu z powodu TEAE. Zdarzenia te określono jako niezwiązane z leczeniem (data odcięcia: 30.06.2020 r.)</p> <p>Dla daty odcięcia 30.06.2020 r. częstość zdarzeń niepożądanych w populacji całkowitej wyniosła dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> • działań niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia: 76,1%; • ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia: 32,6%; • zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia: 97,1%; • zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia prowadzących do przerwania leczenia: 13,8%; • zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia o podłożu immunologicznym: 58,0%. <p>Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego LIBTAYO® określono jako zgodny z oczekiwanym dla terapii należących do klasy leków anty-PD-1, przy czym najczęściej zgłaszanymi TEAE (częstość występowania $\geq 20\%$) były zmęczenie, biegunka i wysypka (dla daty odcięcia 17.02.2020 r.).</p>
<p>DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA</p>	<p>W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również informacje pochodzące z dokumentów odnalezionych na stronie EMA i FDA oraz danych z bazy ADRReports, czy WHO UMC.</p> <p>Na podstawie danych z <i>ChPL LIBTAYO®</i> i dokumentu <i>FDA LIBTAYO® label</i> stwierdzono, że podczas stosowania cemiplimabu należy zachować szczególne środki ostrożności głównie ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, które obejmują np. zapalenie płuc, zapalenie okrężnicy, zapalenie wątroby, endokrynopatie czy zdarzenia skórne. W powyższych dokumentach wskazano na konieczność monitorowania chorych pod kątem wystąpienia powyższych zdarzeń i w razie potrzeby podjęcia odpowiednich działań.</p> <p>Zgodnie z profilem bezpieczeństwa opublikowanym na stronie WHO UMC i ADRReports najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych oraz zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>W omawianym obszarze terapeutycznym istnieje znacznie niezaspokojona potrzeba lecznicza. Pomimo niewielkiej częstości występowania, zaawansowane BCC stanowią bardzo istotny problem kliniczny, ponieważ cechują się naciekaniem okolicznych tkanek i niszczeniem sąsiadujących struktur, takich jak kości i chrząstki, skutkując m.in. defektami estetycznymi i pogorszeniem jakości życia, jak również odpowiadając za znaczną chorobowość w społeczeństwie [PTOK 2020].</p> <p>Obciążenie objawami związanymi z BCC wzrasta wraz z postępem choroby do zaawansowanych stadiów. Chorzy z aBCC doświadczają znacznego fizycznego i psychicznego wpływu choroby. Obciążenia fizyczne obejmują ból, utratę krwi, anemię i zmęczenie, ryzyko infekcji (otwarte rany), ograniczenia w poruszaniu się lub funkcjonowaniu z powodu lokalizacji zaawansowanego BCC oraz skutki leczenia chirurgicznego, radioterapii lub chemioterapii. Widoczne zniekształcenia struktur anatomicznych: oczu,</p>

nosa, ust i uszu oraz zniekształcenie dużych obszarów w wyniku rozprzestrzeniania się zmian wpływa na postrzegany przez chorych wygląd i samoocenę oraz może prowadzić do obniżenia jakości życia.

Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale opisującym polskie i zagraniczne wytyczne stwierdzono, że poza cemiplimabem brak jest alternatywnych opcji leczenia po niepowodzeniu leczenia inhibitorami HHL.

W związku z powyższym obecnie w Polsce chorzy po niepowodzeniu terapii wismodegibem nie mają dostępu do żadnego leczenia, a rokowanie w tej populacji chorych jest niekorzystne.

Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego, przedstawione wyniki dotyczące skuteczność terapii oraz brak alternatywnego leczenia, objęcie refundacją produktu leczniczego LIBTAYO® (cemiplimab) należy uznać za zasadne.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku LIBTAYO® (cemiplimab) stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnocomórkowym skóry jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6.2.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
-

-
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
 - opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
 - opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
 - charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
 - zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLWMIpB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Ovid);
- Embase (przez Ovid);
- The Cochrane Library.

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa cemiplimabu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków³ (ADRReports), FDA, URPLWMiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń,

³ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.6.

3.3. Ocena jakości badań

Do analizy włączono badania jednoramienne, które oceniono w skali NICE [Formularz NICE]. W załączniku 13.10 przedstawiono wzory skal.

3.4. Metodyka oraz etapy przeglądu systematycznego

W I etapie przeglądu systematycznego poszukiwano danych dotyczących badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla cemiplimabu.

Z uwagi na brak dostępności jakichkolwiek badań, w których CEM zostałby porównany z komparatorem tj. BAT w II. etapie przeglądu poszukiwano badań umożliwiających wykonanie zestawienia wyników dla interwencji badanej i kontrolnej pochodzących z różnych badań.

W II etapie przeglądu zidentyfikowano 1 badanie retrospektywne dla BAT we wnioskowanej populacji chorych (badanie Cowey 2022). W badaniu uczestniczyła kohorta 15 chorych (mBCC lub laBCC), którzy przerwali terapię HHI ze względu na progresję choroby lub toksyczność leczenia, a po progresji nie rozpoczęli nowego leczenia.

[REDACTED]

[REDACTED]

Opis strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia, a także badań włączonych na każdym z wymienionych etapów przeglądu systematycznego przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.5. Strategia wyszukiwania

3.5.1. Strategia wyszukiwania dla cemiplimabu

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (BCC oraz NMSC, do którego należy BCC) oraz interwencji badanej (cemiplimab). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiałoby wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor it – typ publikacji. Ze względu na fakt, iż zarówno baza PubMed i Embase przeszukają zasoby bazy Medline w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza abstrakty z bazy Medline.

W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskrytory to All fields i All text).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla cemiplimabu, czyli zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność eksperymentalna, praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 13.4. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 13.5.

3.5.2. Strategia wyszukiwania dla BAT

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (BCC oraz NMSC, do którego należy BCC) oraz interwencji badanej określanej jako: najlepsza dostępna terapia (BAT)/najlepsze leczenie wspomagające (BSC)/terapia paliatywna. W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań pierwotnych. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego

ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Nie zastosowano słów kluczowych odnoszących się do ramienia komparatora, ponieważ poszukiwano jakichkolwiek badań, w którym w jednym z ramion zastosowano BAT . Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiałoby wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor it – typ publikacji. Ze względu na fakt, iż zarówno baza PubMed i Embase przeszukają zasoby bazy Medline w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza abstrakty z bazy Medline. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to All fields i All text).


W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych umożliwiających wykonanie porównania z wnioskowaną technologią.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność eksperymentalna, praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 13.4.



Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (BCC oraz NMSC, do którego należy BCC) oraz interwencji badanej  . W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki

badan pierwotnych. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Nie zastosowano słów kluczowych odnoszących się do ramienia komparatora, ponieważ poszukiwano jakichkolwiek badań, w którym w jednym z ramion zastosowano [REDACTED]. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiało wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor it – typ publikacji. Ze względu na fakt, iż zarówno baza PubMed i Embase przeszukają zasoby bazy Medline w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza abstrakty z bazy Medline. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to All fields i All text).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych umożliwiających wykonanie porównania z wnioskowaną technologią.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność eksperymentalna, praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 13.4.

3.6. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych (w przypadku cemiplimabu).

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Poszukiwano badań dla populacji z zaawansowanym BCC, u których stwierdzono progresję choroby w trakcie terapii HHI lub którzy wykazują nietolerancję na terapię HHI oraz nie są kandydatami do leczenia chirurgicznego. Biorąc pod uwagę wstępne przeszukiwanie baz medycznych zakładano, że niektóre z badań mogą nie opisywać szczegółowo kryteriów nieoperacyjności. W związku z tym uwzględniano badania, w których wskazano na zastosowanie wismodegibu (przegląd dla wismodegibu) lub wspomniano o wcześniejszym leczeniu HHI (przegląd dla CEM, BAT), nawet jeśli kryterium nieresekcyjności nie zostało wyraźnie określone. Biorąc pod uwagę, że wskazanie rejestracyjne HHI umożliwia jego zastosowanie zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym wyłącznie u chorych nie kwalifikujących się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii, przyjęte podejście jest zasadne. Ponadto populacja nie była ograniczona do określonej histologii BCC (np. guzkowatej, powierzchownej, podstawno-płaskonabłonkowej).

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższych rozdziałach.

3.6.1. Cemiplimab

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych dla cemiplimabu – etap I.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli chorzy z rakiem podstawnocomórkowym skóry z przerzutami odległymi (mBCC) lub miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnocomórkowym (laBCC), u których:</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>Rozpatrywana populacja docelowa jest szczegółowo określona zapisami wnioskowanego Programu lekowego <i>Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnocomórkowego skóry</i>.</p> <p>Komentarz: W ramach przeglądu zakładano, że niektóre z badań mogą nie opisywać szczegółowo kryteriów nieoperacyjności. W związku z tym uwzględniano badania, w których wspomniano o zastosowaniu wcześniejszego leczenia HHI, nawet jeśli kryterium nieresekcyjności nie zostało wyraźnie określone. Biorąc pod uwagę, że wskazanie rejestracyjne HHI umożliwia jego zastosowanie zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym wyłącznie u chorych nie kwalifikujących się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii, przyjęte podejście jest zasadne.</p> <p>Ponadto populacja nie była ograniczona do określonej histologii BCC (np. guzkowatej, powierzchniowej, podstawno-płaskonabłonkowej).</p>	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia np.:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy z innymi nowotworami skóry np. rakiem kolczystokomórkowym skóry; chorzy, którzy są kandydatami do leczenia chirurgicznego lub radioterapii.
Interwencja	<p>Cemiplimab</p> <p>Zalecane dawkowanie cemiplimabu to 350 mg co 3 tygodnie (Q3W), podawane we wlewie dożylnym przez 30 minut.</p> <p>Szczegółowe zasady dawkowania zgodne z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego LIBTAYO®</i>.</p>	Inne niż wymienione
Komparatory	<p>Brak aktywnego leczenia (BAT)</p> <p>Komentarz: Ze względu na brak standardu terapeutycznego w populacji chorych, u których nastąpiła progresja lub nietolerancja HHI, komparatorem dla CEM jest BAT. Skład BAT jest uzależniony od cech klinicznych i demograficznych chorego, miejsca zamieszkania, wyznaczonego celu terapeutycznego i może obejmować np. leczenie ran, uśmierzanie bólu, opiekę psychologiczną chorego i leczenie paliatywne (w tym radioterapię paliatywną).</p>	Inne niż wymienione
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie; • OS; • PFS; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa. 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). ⁴	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie	
	Publikacje pełnotekstowe Komentarz: Abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały <u>dotatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.</u>	Abstrakty konferencyjne nie zawierające dodatkowych informacji względem pełnego tekstu.
Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.

⁴ kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.6.2. BAT

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych dla BAT – etap II.

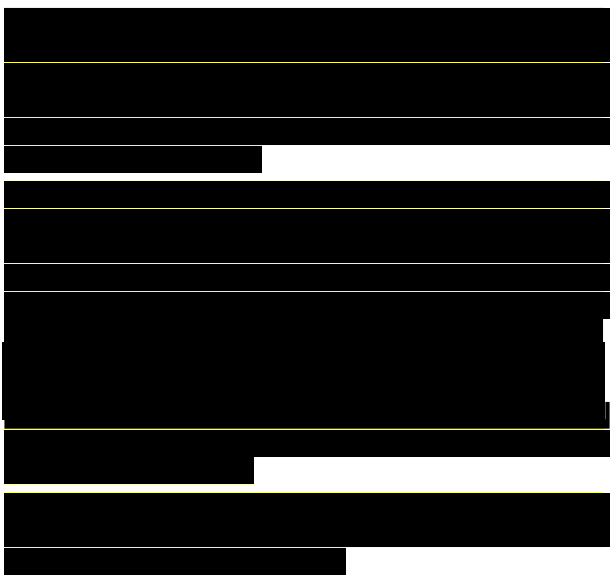

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli chorzy z rakiem podstawnocomórkowym skóry z przerzutami odległymi (mBCC) lub miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnocomórkowym (laBCC), u których:</p> <p>[REDACTED]</p> <p>Rozpatrywana populacja docelowa jest szczegółowo określona zapisami wnioskowanego Programu lekowego <i>Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnocomórkowego skóry</i>.</p> <p>Komentarz: W ramach przeglądu zakładano, że niektóre z badań mogą nie opisywać szczegółowo kryteriów nieoperacyjności. W związku z tym uwzględniano badania, w których wspomniano o zastosowaniu wcześniejszego leczenia HHI, nawet jeśli kryterium nieresekcyjności nie zostało wyraźnie określone. Biorąc pod uwagę, że wskazanie rejestracyjne HHI umożliwia jego zastosowanie zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym wyłącznie u chorych nie kwalifikujących się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii, przyjęte podejście jest zasadne.</p> <p>Ponadto populacja nie była ograniczona do określonej histologii BCC (np. guzkowatej, powierzchownej, podstawno-płaskonabłonkowej).</p>	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia np.:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy z innymi nowotworami skóry np. rakiem kolczystokomórkowym skóry; chorzy, którzy są kandydatami do leczenia chirurgicznego lub radioterapii.
Interwencja	<p>Brak aktywnego leczenia (BAT)</p> <p>Komentarz: Ze względu na brak standardu terapeutycznego w populacji chorych, u których nastąpiła progresja lub nietolerancja HHI, komparatorem dla CEM jest BAT. Skład BAT jest uzależniony od cech klinicznych i demograficznych chorego, miejsca zamieszkania, wyznaczonego celu terapeutycznego i może obejmować np. leczenie ran, uśmierzanie bólu, opiekę psychologiczną chorego i leczenie paliatywne (w tym radioterapię paliatywną).</p>	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia.</p>

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory	n/d	n/d
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź na leczenie; PFS; OS; Jakość życia; Profil bezpieczeństwa. <p>Komentarz: poszukiwano badań, dla których punkty końcowe były zbieżne z punktami końcowymi dla cemiplimabu, co pozwala na zestawienie wyników z badań.</p>	Nie zgodne z założeniami.
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną.	Przeglądy systematyczne i niesystematyczne, opracowania poglądowe, badania, w których udział brało mniej niż 10 chorych w grupie.
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną.	
	Badania jednoramienne.	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	Badania nieopublikowane w pełnym tekście. Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
	Publikacje <u>pełnotekstowe</u> .	
Publikacje w językach: polskim lub angielskim.		



Tabela 3.



Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Pod etap I – bazy główne		
Populacja		<p>Nie zgodna z kryteriami włączenia np.:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy z innymi nowotworami skóry np. rakiem kolczystokomórkowym skóry; chorzy, którzy są kandydatami do leczenia chirurgicznego lub radioterapii.
Interwencja		Nie zgodna z kryteriami włączenia np. radioterapia, chirurgia.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	[Redacted]	
Komparatory	n/d	n/d
Punkty końcowe	[Redacted]	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną.	Przeglądy systematyczne i niesystematyczne, opracowania pogładowe, badania, w których udział brało mniej niż 10 chorych w grupie.
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną.	
	Badania jednoramienne.	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. Komentarz: Stwierdzono, że dowody dla mniejszej liczby chorych niż 10 dla krzywych Kaplana-Meiera mogą być niewiarygodne.	
	Publikacje <u>pełnotekstowe</u> .	Badania nieopublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

3.7. Badania włączone

3.7.1. Cemiplimab

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 80 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

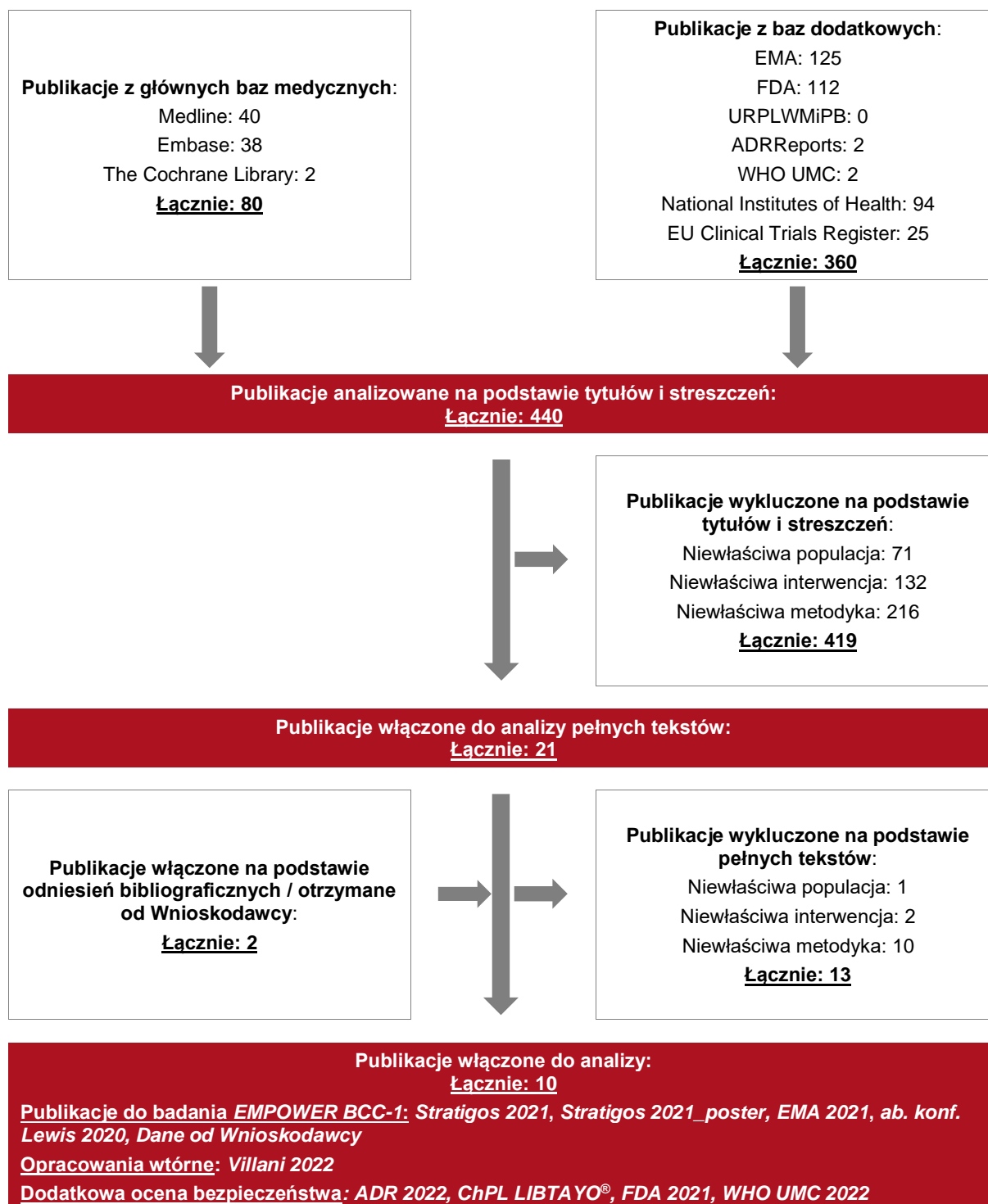
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 125 publikacji;
- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 112 publikacji;
- stronę internetową URPLWMIpB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 2 rekordy.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 10 publikacji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁵ (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 13.9.

⁵ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I



3.7.2. BAT

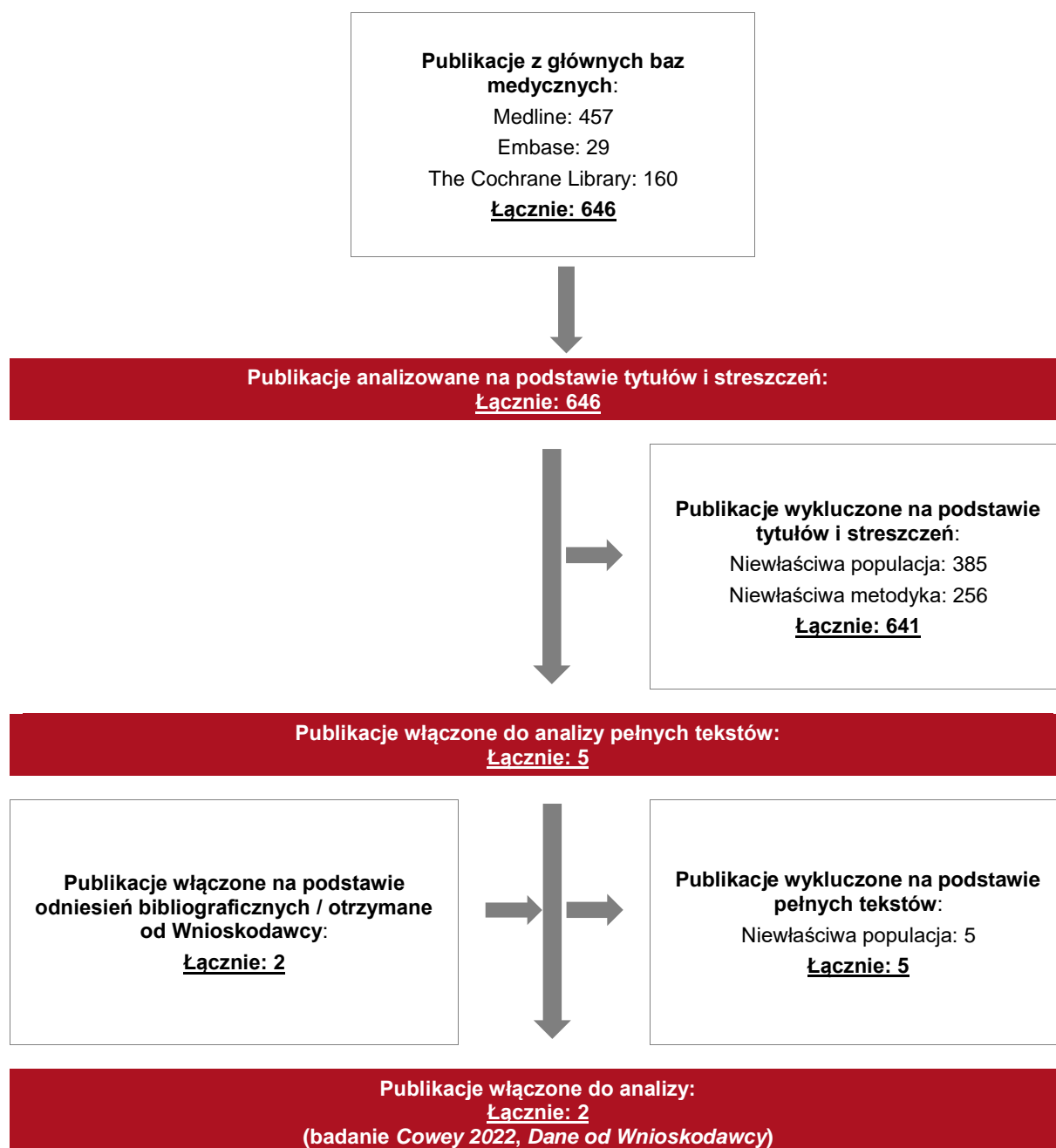
W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 646 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 2 publikacje.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁶ (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 13.9.

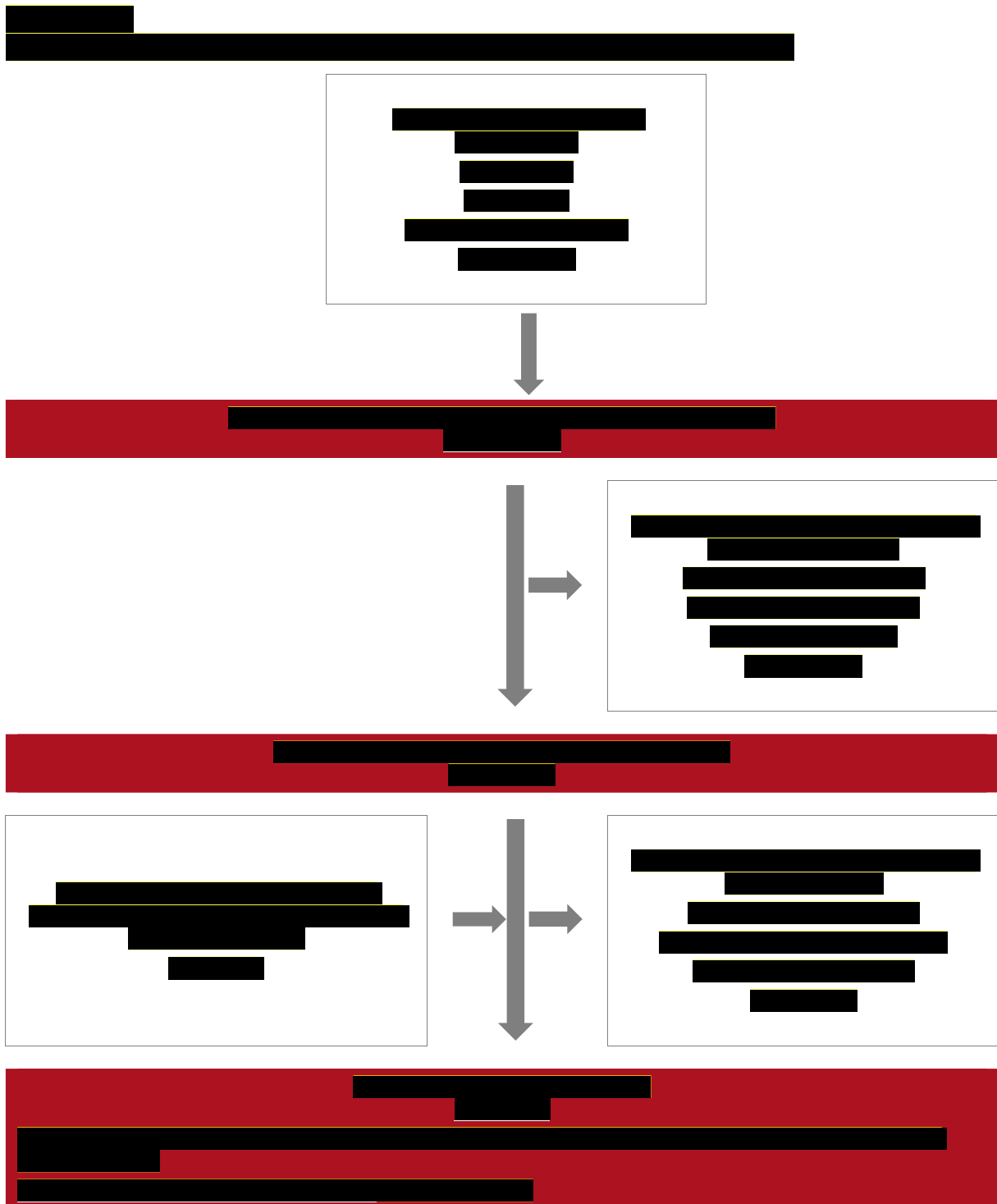
⁶ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II



[Redacted text block]

⁷ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz



3.7.4. Opracowania wtórne dla cemiplimabu

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 przegląd systematyczny *Villani 2022* spełniający kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.6 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*) tj.

W opracowaniu wtórnym *Villani 2022* przedstawiono wyniki badania *EMPOWER BCC-1* na podstawie publikacji *Stratigos 2021*, której wyniki również zaprezentowano w ramach niniejszego raportu. W związku z powyższym wnioski autorów są zbieżne z wnioskami przedstawionymi w raporcie.

3.7.5. Badania pierwotne

Zgodnie z opisaną wcześniej metodyką przeglądu systematycznego cały proces analityczny wymagał przeprowadzenia 3 niezależnych przeglądów, w tym dla cemiplimabu, BAT oraz wismodegibu.

Dla cemiplimabu zidentyfikowano 1 badanie:

- **EMPOWER BCC-1⁸** (*Stratigos 2021, Stratigos 2021_poster, EMA 2021, ab. konf. Lewis 2020, Dane od Wnioskodawcy*): badanie jednoramienne, eksperymentalne, wieloośrodkowe, fazy II. Do badania włączono dorosłych chorych z histologicznie potwierdzonym laBCC lub mBCC, którzy nie byli kandydatami do dalszej terapii HHI z powodu: progresji choroby lub nietolerancji HHI lub braku odpowiedzi lepszej niż stabilizacja choroby po 9. miesiącach leczenia HHI.

Dla komparatora (BAT) zidentyfikowano 1 badanie:

- **Cowey 2022** (*Cowey 2022, Dane od Wnioskodawcy*): badanie jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne.

W badaniu *Cowey 2022* opisano wyniki dla 2 kohort:

- kohorta *2L non-initiator* – chorzy mBCC oraz laBCC, którzy przegrali terapię HHI stosowaną w I linii leczenia systemowego z powodu udokumentowanej toksyczności

⁸ NCT03132636; inne nazwy badania to *R2810-ONC-1620* lub *1620* [EMA 2021].

lub progresji choroby, bez oznak całkowitej odpowiedzi potwierdzonej przez patologa. Chorzy po przerwaniu leczenia HHI nie rozpoczęli żadnego leczenia;

- kohorta *2L initiator* – chorzy mBCC oraz laBCC, którzy przegrali terapię HHI stosowaną w I linii leczenia systemowego, po której rozpoczęli leczenie systemowe II linii (karboplatyna + paklitaksel, cemiplimab, niwolumab, pembrolizumab).

W ramach analizy zestawiono wyniki z badania *Cowey 2022* dla kohorty *2L non-initiator* z wynikami z badania *EMPOWER BCC-1*. Uznano, że kohorta *2L non-initiator* (N=15) jest najbardziej zgodna z komparatorem. Chorzy nie otrzymywali leczenia systemowego po przerwaniu I linii leczenia HHI, co jest zbieżne z informacjami dotyczącymi BAT (eksperci kliniczni wskazali na brak aktywnej terapii po HHI). Z kolei kohorta *2L initiator* obejmowała jedynie 4 chorych, którzy stosowali kolejno: terapię skojarzoną karboplatyna + paklitaksel, cemiplimab, niwolumab, pembrolizumab.

[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]

Tabela 4.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji, mediana (zakres) [mies.]	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja
EMPOWER BCC-1⁹	Badanie jednoramienne, eksperymentalne, wielośrodkowe, międzynarodowe, fazy II	Skala NICE: 7/8 Klasyfikacja AOTMIT: IID	<p><u>Dla daty odcięcia 05.2021 r.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> populacja całkowita: 30,3 mies. <p><u>Dla daty odcięcia 30.06.2020 r.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> laBCC: 15,9 mBCC: 8,54 <p><u>Dla daty odcięcia 17.02.2020 r.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> laBCC: 15,06 (0,5; 25,1) mBCC: 9,46 (1,5; 27,2) populacja całkowita: 13,26 (0,5; 27,2) 	<ul style="list-style-type: none"> ≥18 r.ż. histologicznie potwierdzony laBCC lub mBCC progresja choroby lub nietolerancja HHI lub brak odpowiedzi lepszej niż stabilizacja choroby po 9. miesiącach leczenia HHI 	<p><i>Analiza skuteczności</i></p> <p><u>Dla daty odcięcia 05.2021r.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> laBCC: N=84 mBCC: N=54 <p>populacja całkowita: N=138</p> <p><u>Dla daty odcięcia 30.06.2020 r.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> laBCC: N=84 mBCC: N=35 <p>populacja całkowita: N=119</p> <p><u>Dla daty odcięcia 17.02.2020 r.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> laBCC: N=84 mBCC: N=28¹⁰ <p>populacja całkowita: N=112</p> <p><i>Analiza bezpieczeństwa</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ogółem: N=138 	CEM w dawce 350 mg dożylnie co 3 tygodnie (3QW)
Cowey 2022	Badanie jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne	Skala NICE: 6/8 Klasyfikacja AOTMIT: n/o ¹²	<p><i>kohorta 2L non-initiators:</i> 9,7 (3,2; 42,2)</p> <p><i>kohorta 2L initiators:</i> 6,3 (0,7; 61,1)</p>	Chorzy, którzy przerwali leczenie HHI. Chorych podzielono na 2 grupy:	<p>kohorta 2L initiators: N=4</p> <p>kohorta 2L non-initiators: N=15</p>	kohorta 2L non-initiators: brak leczenia

⁹ NCT03132636; inne nazwy badania to R2810-ONC-1620 lub 1620 [EMA 2021].

¹⁰ Zgodnie z protokołem badania dane do analizy skuteczności uznawano za dojrzałe jeśli obejmowały chorych z odpowiedzią, u których okres obserwacji wyniósł ≥6 miesięcy od momentu uzyskania odpowiedzi na leczenie. W momencie odcięcia 17.02.2020 r. do badania włączono 138 chorych (84 chorych z laBCC i 54 chorych z mBCC). Ze względu na niewystarczający okres obserwacji część chorych mBCC nie mogła zostać włączona do analizy skuteczności.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji, mediana (zakres) [mies.]	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja
				<ul style="list-style-type: none"> kohorta 2L <i>initiators</i>: chorzy którzy rozpoczęli leczenie w II linii po HHI; kohorta 2L <i>non-initiators</i>: brak rozpoczęcia leczenia II linii po przerwaniu HHI. 		kohorta 2L <i>initiators</i> : karboplatyna + paklitaksel, cemiplimab, niwolumab, pembrolizumab
ERIVANCE	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.7.5.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.10.

W poniżej tabeli przedstawiono zestawienie definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach.

Tabela 5.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR)	EMPOWER BCC-1	<p>Wskaźnik ORR w ocenie niezależnego komitetu centralnego (ICR, ang. <i>Independent Central Review</i>) stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy, a w ocenie badacza (IA, ang. <i>Investigator Assessed</i>) drugorzędowy.</p> <p>Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR) definiowano jako odsetek chorych z CR lub PR.</p> <p>Ocenę ORR przeprowadzono oddzielnie dla chorych mBCC oraz chorych laBCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> u chorych z mBCC ocenę ORR wykonano za pomocą kryteriów RECIST 1.1. Kliniczne kryteria odpowiedzi wg WHO zastosowano jedynie u chorych z widocznymi na zewnątrz zmianami docelowymi, jeśli nie było możliwe przeprowadzenie ocen zmian przerzutowych wg RECIST (sytuacja możliwa u chorych wyłącznie z przerzutami do kości); u chorych z laBCC ocenę ORR wykonano za pomocą klinicznych kryteriów odpowiedzi wg WHO. Złożone kryteria odpowiedzi zastosowano u chorych ze zmianami docelowymi mierzalnymi za pomocą klinicznych kryteriów odpowiedzi i kryteriów RECIST. <p><u>Radiologiczne kryteria odpowiedzi zmian docelowych wg RECIST 1.1. obejmują:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> CR – ustąpienie wszystkich zmian docelowych oraz redukcja zajętych węzłów chłonnych w osi krótkiej (docelowych lub niedocelowych) do wymiaru <10 mm; PR – zmniejszenie sumy średnic zmian docelowych o co najmniej 30% w porównaniu z początkową sumą średnic zmian docelowych; 	Im większa częstość wystąpienia ORR, tym skuteczniejsze leczenie.	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy (ORR w ocenie ICR) jest w pełni akceptowalny w ocenie terapii stosowanych w II. linii leczenia i jest klinicznie istotnym punktem końcowym w BCC.</p> <p>Można argumentować, że samo wykazanie bezpośredniego działania przeciwnowotworowego nie jest uważane za przynoszące korzyść <i>per se</i>, jeśli nie towarzyszą mu inne klinicznie istotne efekty. Jednak punkt końcowy ORR jest nadal akceptowalny w zaawansowanym BCC, ponieważ zakłada się, że obrazuje działanie leku. Co więcej, można uznać że ORR wiąże się z korzyściami klinicznymi (nawet przy braku przyrostu czasu PFS/OS) u chorych z zaawansowanym BCC, z wysoce inwazyjnymi guzami [EMA 2021].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> • PD – wzrost sumy średnic zmian docelowych o $\geq 20\%$ i o co najmniej 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia (uwzględnia się także wartość w momencie rozpoczęcia badania, jeśli jest to najmniejsza wartość). Pojawienie się ≥ 1 nowych zmian jest również uważane za progresję choroby; • SD - nie spełniono kryteriów PR lub PD, w odniesieniu do najmniejszej sumy średnic odnotowanej w czasie badania. <p><u>Radiologiczne kryteria odpowiedzi zmian niedocelowych wg RECIST 1.1. obejmują:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CR – ustąpienie wszystkich zmian niedocelowych oraz normalizacja poziomu markerów nowotworowych. Wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm; • nie PR/nie-PD – utrzymywanie się ≥ 1 zmian nie docelowych i/lub utrzymywanie podwyższonych stężeń markerów nowotworowych; • PD – pojawienie się ≥ 1 nowych zmian i/lub jednoznaczna progresja istniejących zmian niedocelowych. <p><u>Kliniczne kryteria odpowiedzi obejmują:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • vCR – wszystkie zmiany docelowe i niedocelowe niewidoczne, ustąpienie zmian na ≥ 4 tyg. Udokumentowanie vCR wymaga potwierdzenia za pomocą biopsji zewnętrznych zmian docelowych oraz histologiczne wykluczenie choroby resztkowej wg centralnej oceny patologa. W przypadku braku potwierdzenia histologicznego, u chorego nie można raportować vCR, a jedynie PR; • vPR – redukcja o $\geq 50\%$ (kryteria WHO) sumy najdłuższych średnic zmian docelowych, która utrzymuje się ≥ 4 tyg.; • vSD – nie spełniono kryteriów vCR, vPR lub progresji choroby; • vPD – wzrost o $\geq 25\%$ (kryteria WHO) sumy najdłuższych średnic zmian docelowych. W rzadkich przypadkach, 		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>jednoznaczna progresja zmiany innej niż docelowe może być uznana jako VPD.</p> <p>Oceny nowotworu wykonywano co 9 tygodni w trakcie cykli od 1. do 5. oraz co 12 tygodni w trakcie cykli od 6. do 9.</p> <p>W przypadku CR/PR dokonywano powtórnej oceny nie wcześniej niż w 4.-tygodniowym odstępie. Kryteria SD musiały być spełnione co najmniej raz po minimum 39 dniach po podaniu pierwszej dawki.</p>		
Najlepsza ogólna odpowiedź (BOR)	EMPOWER BCC-1	<p>Najlepsza ogólna odpowiedź (BOR) wg ICR stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Najlepszą ogólną odpowiedź definiowano jako najlepszą odpowiedź odnotowaną od początku badania do progresji choroby/nawrotu (przyjmując jako odniesienie dla progresji choroby najmniejsze wymiary zarejestrowane od momentu rozpoczęcia leczenia). W ramach BOR definiowano CR, PR, SD, PD, nie-CR/nie-PD lub ocenę niemożliwą.</p> <p>Ocena niemożliwa obejmowała dane brakujące lub nieznyany status odpowiedzi na leczenie.</p>	<p>Im większa częstość występowania PR i CR tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Interpretacja SD jest zależna od pozostałych składowych odsetka odpowiedzi (CR, PR i PD).</p> <p>Im większa częstość występowania PD tym niższa skuteczność leczenia.</p>	
Czas trwania odpowiedzi (DOR)	EMPOWER BCC-1	<p>Czas trwania odpowiedzi (w ocenie ICR oraz IA) stanowił drugorzędowy punkt końcowy. DOR definiowano jako czas od momentu pierwszego pomiaru CR lub PR do pierwszej daty nawrotu lub progresji choroby lub zgonu.</p> <p>W ramach DOR przedstawiono również obserwowaną częstość występowania DOR np. ≥ 6. mies. oraz estymowane prawdopodobieństwo DOR.</p>	<p>Im dłuższy DOR tym wyższa skuteczność leczenia.</p>	<p>Wskaźnik czasu trwania odpowiedzi może być oceniany w badaniach jednoramiennych, ponadto wymaga mniejszej populacji i krótszego czasu oceny niż w przypadku OS. Czas trwania odpowiedzi na leczenie zależy od działania leku, a nie naturalnej historii choroby [Roever 2016].</p>
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR)	EMPOWER BCC-1	<p>Czas do wystąpienia odpowiedzi stanowił drugorzędowy punkt końcowy. TTR definiowano jako czas od momentu rozpoczęcia leczenia do pierwszego wystąpienia CR lub PR (w zależności od tego, co wystąpiło pierwsze).</p> <p>W ramach TTR przedstawiono również obserwowaną częstość występowania TTR np. ≥ 6. mies.</p>	<p>Im krótszy TTR tym wyższa skuteczność leczenia.</p>	<p>TTR jest ściśle związany ze wskaźnikiem przeżycia bez nawrotu choroby (DFS) i mierzy, jak długo chory będzie odpowiadał na leczenie bez wzrostu guza lub przerzutów. DOR jest przydatny w ocenie terapii, które mogą zapewnić trwałą odpowiedź i</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				opóźniają postęp choroby, w przeciwieństwie do terapii, które zapewniają tymczasową remisję bez trwałych korzyści [Delgado 2021].
Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS)	EMPOWER BCC-1	<p>Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (w ocenie ICR oraz IA) stanowił drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Punkt ten definiowano jak czas od momentu rozpoczęcia leczenia do pierwszej daty wystąpienia nawrotu lub progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.</p> <p>Progresję choroby definiowano wzrost sumy średnic zmian docelowych o $\geq 20\%$ i o co najmniej 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia (uwzględnia się także wartość w momencie rozpoczęcia badania, jeśli jest to najmniejsza wartość). Pojawienie się ≥ 1 nowych zmian jest również uważane za progresję choroby.</p>	<p>Im dłuższy czas PFS tym wyższa skuteczność leczenia.</p> <p>Im wyższa częstość występowania zdarzeń PFS tym mniejsza skuteczność leczenia.</p>	<p>PFS stanowi surogatowy punkt końcowy dla oceny korzyści klinicznych i jest jednym z najczęściej ocenianych w analizie efektów zdrowotnych terapii onkologicznych.</p> <p>PFS jako pierwszorzędowy punkt końcowy, umożliwiła wcześniejszą weryfikację skuteczności terapii niż OS, co związane jest z krótszym czasem trwania badania oraz możliwością kwalifikowania mniejszych populacji chorych [Władysiuk 2014].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Przeżycie całkowite (OS)	EMPOWER BCC-1	Czas przeżycia całkowitego stanowił drugorzędowy punkt końcowy. Punkt ten definiowano jako czas od momentu rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. W przypadku danych brakujących, chorych oceniano w ostatnim dniu, w którym udokumentowano, że chory żyje. W ramach OS przedstawiono również częstość występowania zgonów oraz estymowane prawdopodobieństwo OS.	Im dłuższy czas OS tym wyższa skuteczność leczenia. Im wyższa częstość występowania zgonów tym mniejsza skuteczność leczenia.	W badaniach klinicznych w onkologii OS jest nazywany złotym standardem, ponieważ nie podlega stronniczości w ocenie – zgon jest jednoznacznym punktem końcowym, a jego interpretacja nie jest obciążona błędem [Aggarwal 2017]. Długotrwały okres obserwacji niezbędny do zgromadzenia wystarczającej liczby zdarzeń w celu sformułowania wniosków dotyczących istotności statystycznej stanowi jeden z głównych ograniczeń tego punktu końcowego. Ponadto dłuższy okres obserwacji na większych próbach chorych może wiązać się ze stosowaniem kolejnych terapii nowotworowych, które mogą mieć potencjalny wpływ na ocenę OS. W związku z tym wynik OS może nie być bezpośrednio związany z badaną interwencją, gdyż chorzy po wystąpieniu progresji choroby mogą otrzymywać różne schematy terapeutyczne, inne niż badana terapia. Analiza OS wymaga prowadzenia dłuższej obserwacji niż inne punkty końcowe [Anagnostou 2017].
	[REDACTED]	[REDACTED]		
	Cowey 2022	Czas od daty zaindeksowania chorego w bazie do momentu wystąpienia udokumentowanego zgonu (z jakiegokolwiek przyczyny) w bazie LADMF lub elektronicznej karcie zdrowia.		
	[REDACTED]	[REDACTED]		
Wskaźnik kontroli choroby	EMPOWER BCC-1	Wskaźnik kontroli choroby stanowił dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy.	Im wyższa częstość występowania DCR i	Wskaźnik kontroli choroby opiera się na ocenie częstości odpowiedzi na leczenie, która stanowi

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			Wskaźnik kontroli choroby (DCR) zdefiniowano jako odsetek chorych z CR, PR, SD lub nie PR/nie-PD określonej podczas pierwszej oceny guza, przewidzianej w 9. tygodniu (56 dzień). Wskaźnik długotrwałej kontroli choroby (dDCR) określono jako odsetek chorych, u których nie wystąpiła progresja choroby przez co najmniej 182 dni.	dDCR tym wyższa skuteczność leczenia.	surogatowy punkt końcowy dla oceny korzyści klinicznych. W związku z powyższym punkt ten należy uznać za istotny klinicznie.
Jakość życia	EORTC QLQ-C30	EMPOWER BCC-1	<p>Skala EORTC QLQ-C30 jest standaryzowanym instrumentem do oceny nowych terapii przeciwnowotworowych i rozpatruje jakość życia w następujących aspektach:</p> <ul style="list-style-type: none"> GHS/QoL – globalny stan jakości życia; funkcjonowanie: fizyczne, w rolach, emocjonalne, poznawcze i społeczne; objawy: zmęczenie, nudności/wymioty, ból, duszność, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia, biegunki. <p>Całkowity wynik zawiera się w zakresie od 0 do 100.</p> <p>W badaniu mierzono częstość występowania istotnej klinicznie poprawy, istotnego klinicznie pogorszenia oraz utrzymywania się wyniku wg skali QLQ-C30.</p> <p>Dodatkowo zaprezentowano średnią zmianę wyniku względem wartości początkowych.</p>	<p><u>Interpretacja wyniku:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wyższy wynik w skali oceniającej funkcjonowanie reprezentuje wyższy/zdrowszy poziom funkcjonowania; wyższy wynik wg GHS/QoL reprezentuje wyższą jakość życia; wyższy wynik w skali oceniającej objawy reprezentuje wyższy poziom obciążenia objawami [EORTC QLQ-C30]. <p><u>Interpretacja średniej zmiany:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> skala funkcjonowania – średnia zmiana ujemna reprezentuje pogorszenie jakości życia, a dodatnia poprawę; skala GHS/QoL – średnia zmiana ujemna reprezentuje pogorszenie jakości życia, a dodatnia poprawę; 	<p>W badaniu przyjęto zmianę ≥ 10 pkt. jako istotną klinicznie.</p> <p>Utrzymanie wyniku definiowano jako zmianę < 10 pkt.</p> <p>W badaniu mierzono częstość występowania istotnej klinicznie poprawy, istotnego klinicznie pogorszenia lub utrzymania się wyniku.</p>

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
SKINDEX-16.				<ul style="list-style-type: none"> skala objawów – średnia zmiana ujemna reprezentuje poprawę jakości życia, a dodatnia pogorszenie. <p><u>Interpretacja częstości występowania klinicznie istotnej zmiany:</u></p> <p>Im wyższa częstość występowania istotnej klinicznie poprawy tym wyższa skuteczność leczenia.</p>	
	EMPOWER BCC-1	<p>Skala SKINDEX-16 ocenia wpływ choroby skóry na jakość życia chorego w czasie ostatniego tygodnia. Ocena obejmuje 3 podskale oceniające: objawy, emocje i funkcjonalnie.</p> <p>Całkowity wynik zawiera się w zakresie od 0 do 100.</p> <p>W badaniu mierzono częstość występowania istotnej klinicznie poprawy, istotnego klinicznie pogorszenia oraz utrzymywania się wyniku w podskali oceniającej objawy, emocje i funkcjonowanie.</p> <p>Dodatkowo zaprezentowano średnią zmianę wyniku względem wartości początkowych.</p>	<p><u>Interpretacja wyniku:</u></p> <p>Im niższy wynik w skali SKINDEX-16 tym niższy wpływ choroby na jakość życia, a tym samym wyższa skuteczność leczenia.</p> <p><u>Interpretacja średniej zmiany:</u></p> <p>Średnia zmiana ujemna we wszystkich 3 podskalach (objawy, emocje, funkcjonowanie) reprezentuje poprawę jakości życia, a dodatnia pogorszenie.</p> <p><u>Interpretacja częstości występowania klinicznie istotnej zmiany:</u></p> <p>Im wyższa częstość występowania istotnej klinicznie poprawy tym</p>	<p>W badaniu przyjęto zmianę ≥ 10 pkt. jako istotną klinicznie.</p> <p>Utrzymanie wyniku definiowano jako zmianę < 10 pkt.</p> <p>W badaniu mierzono częstość występowania istotnej klinicznie poprawy, istotnego klinicznie pogorszenia lub utrzymania się wyniku.</p>	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			wyższa skuteczność leczenia.	
Profil bezpieczeństwa				
Bezpieczeństwo	EMPOWER BCC-1	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2021] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); 	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> • 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); <ul style="list-style-type: none"> • 5. – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowane; • łagodne. <p>W badaniu <i>EMPOWER BCC-1</i> wszystkie zdarzenia niepożądane obejmowały zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>), które zgodnie z protokołem badania definiowano jako AE, które nie było obecne na początku badania lub były obecne wcześniej, ale uległy pogorszeniu po rozpoczęciu leczenia.</p>		

3.8. Ocena homogeniczności

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Ponadto zestawiono wyniki z badania *EMPOWER BCC-1* z wynikami z badania *Cowey 2022*. W związku z powyższym przeprowadzono ocenę homogeniczności ww. badań.

3.8.1. Ocena homogeniczności badań *EMPOWER BCC-1*, [REDACTED] oraz *Cowey 2022*

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie *Cowey 2022* stanowi z kolei jedyne źródło wyników dotyczących przeżycia chorych, u chorych nieotrzymujących leczenia (tj. BAT) w populacji docelowej. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe porównanie badań przedstawiono poniżej.

[REDACTED]

Badania *EMPOWER BCC-1* [REDACTED]

W badaniach *EMPOWER BCC-1*, [REDACTED]

W badaniu *EMPOWER BCC-1* czas od leczenia HHI nie był znany, jednakże wymagano aby chorzy nie stosowali leczenia 30 dni przed rozpoczęciem leczenia cemiplimabem, a mediana czasu od ostatniego nawrotu choroby wyniosła 3,6 miesiąca (dane dla 97 chorych, 22 chorych nie uwzględniono). [REDACTED]

Reasumując, metodyka badań *EMPOWER BCC* [REDACTED]

EMPOWER BCC-1 vs Cowey 2022

Ze względu na zastosowaną metodykę, obserwacyjne badanie *Cowey 2022* różni się od badania *EMPOWER BCC-1*, jednak kryteria włączenia i wyłączenia były zasadniczo podobne w obu badaniach (chorzy z zaawansowanym BCC po niepowodzeniu leczenia HHI). U chorych włączonych do badania *EMPOWER BCC-1* wymagane było potwierdzone rozpoznanie

mBCC, zarówno w obrębie węzłów chłonnych i/lub przerzutów odległych lub potwierdzenie IaBCC wraz z określeniem braku kwalifikacji do operacji lub radioterapii. Podobnie u chorych z badania *Cowey 2022* wymagano rozpoznania przerzutów lub IaBCC oraz potwierdzenia braku kwalifikacji do zabiegu chirurgicznego lub radioterapii po przerwaniu HHI. Do badania *EMPOWER BCC-1* włączono chorych po niepowodzeniu terapii HHI definiowanym jako progresja choroby, nietolerancja leczenia lub brak poprawy innej niż stabilizacja choroby po 9. miesiącach terapii HHI. W badaniu *Cowey 2022* niepowodzenie leczenia HHI definiowano jako przerwanie leczenia z powodu progresji choroby, toksyczności lub braku potwierdzonej całkowitej odpowiedzi u chorych, którzy nie otrzymali kolejnego leczenia w II linii (kohorta 2L *non-initiators*).

Wszyscy chorzy z badania *Cowey 2022* otrzymywali wcześniej terapię WIS, podczas gdy w badaniu *EMPOWER BCC-1* chorzy otrzymywali wcześniej WIS w zdecydowanej większości (94,9% chorych), a pozostali chorzy sonidegib lub obie terapie.

Badania obserwacyjne, takie jak *Cowey 2022*, są często podatne na błąd selekcji, ponieważ badana populacja nie jest losowo wybierana z populacji docelowej, a chorzy rekrutowani w ten sposób mogą nie być reprezentatywni dla populacji docelowej. Ponadto, różnice w charakterystyce chorych lub współistniejące choroby mogą wpływać na wybór leczenia, a tym samym na otrzymane wyniki kliniczne.

W kohorcie 2L *non-initiators* większość chorych przerwała leczenie HHI z powodu nietolerancji leczenia (N=14, 93,3%), co stanowi znacznie wyższy odsetek chorych niż w badaniu *EMPOWER BCC-1* (N=50, 36,2%). Odnotowano również wyższy odsetek chorych, którzy otrzymali wcześniej radioterapię w badaniu *EMPOWER BCC-1* (N=74, 53,6%) w porównaniu z badaniem *Cowey 2022* (N=4, 26,7% kohorta 2L *non-initiators*). Podobnie więcej chorych otrzymało wcześniej leczenie chirurgiczne w badaniu *EMPOWER BCC-1* (N=116, 84,1%) w porównaniu z badaniem *Cowey 2022* (N=9, 60,0%). Dodatkowo, w badaniu *Cowey 2022* nie podano odsetka chorych z zespołem Gorlina, co uniemożliwiało dokonanie porównania między badaniami. Podsumowując, istnieją istotne różnice między populacjami ww. badaniach, przy czym różnice w czynnikach prognostycznych sugerują, że badanie *EMPOWER BCC-1* obejmowało populację z cięższą postacią choroby w porównaniu z badaniem *Cowey 2022*.

Stwierdzono również, że wszelkie potencjalne różnice w cechach demograficznych niezgłoszonych (brakujące dane lub brakujące cechy) lub niemierzonych w badaniach mogą również wpływać na porównanie badań.

Zestawienia danych, na podstawie których dokonano oceny homogeniczności badań włączonych do analizy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 6.
Metodyka badań – część I

Parametr	Badanie			
	EMPOWER BCC-1	[REDACTED]	[REDACTED]	Cowey 2022
Metodyka	jednoramienne, eksperymentalne, wieloośrodkowe, fazy II	[REDACTED]	[REDACTED]	jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne
Okres obserwacji, mediana	30,3 mies. ¹³	[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> kohorta 2L non-initiator: 9,7 mies.
Ośrodki badawcze	38 ośrodków; Kanada, Europa, USA	[REDACTED]	[REDACTED]	rejstry chorych w systemie EHR The US Oncology Network (w ramach rejestru zbierano dane z >450 klinik onkologicznych w USA)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 18 r.ż.; mBCC i laBCC; ECOG ≤1; brak kwalifikacji do leczenia chirurgicznego lub radioterapii; brak kwalifikacji do dalszego leczenia HHI ze względu na progresję choroby lub nietolerancję terapii HHI lub brak lepszej odpowiedzi na leczenie HHI niż stabilizacja choroby po 9 miesiącach leczenia. 	[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 18 r.ż.; mBCC i laBCC; leczenie HHI w monoterapii w I linii leczenia; rozpoczęcie leczenia BCC w II linii – kohorta 2L initiators; przerwanie monoterapii HHI w I linii leczenia z powodu udokumentowanej toksyczności lub progresji choroby, bez oznak całkowitej odpowiedzi potwierdzonej przez patologa (2L non-initiators).
Rekrutacja chorych z	Tak	[REDACTED]	[REDACTED]	b/d

¹³ Okres obserwacji dla najdłuższej dostępnej daty odcięcia, dla której wykonano porównanie z komparatorem.

Parametr	Badanie			
	EMPOWER BCC-1	[REDACTED]	[REDACTED]	Cowey 2022
zespołem Gorlina				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> trwające lub niedawne (w czasie 5 lat) dowody istotnej choroby autoimmunologicznej wymagającej ogólnoustrojowej immunosupresji; nieleczone przerzuty do mózgu; wcześniejsze leczenie lekiem anty-PD-1 lub anty-PD-L1; wcześniejsze leczenie immunomodulujące lub immunosupresyjnymi dawkami GKS w czasie 28 dni przed przyjęciem CEM lub leczenie przeciwnowotworowe inne niż radioterapia w czasie 30 dni przed przyjęciem CEM; współistniejący nowotwór złośliwy inny niż BCC lub nowotwór złośliwy inny niż BCC w wywiadzie w czasie 3 lat od daty pierwszej planowanej dawki CEM, z wyjątkiem guzów o znikomym ryzyku przerzutów lub zgonu. 	[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie HHI jako terapii neoadjuwantowej¹⁴; leczenie z powodu innego pierwotnego nowotworu złośliwego w czasie ostatnich 3 lat przed i w dniu zaindeksowania chorego (za wyjątkiem chorych z całkowicie usuniętym nowotworem skóry).

¹⁴ Chorych obserwowano przez ≥90 dni po odstawieniu HHI i wykluczono tych, którzy przeszli operację lub radioterapię w tym okresie

Tabela 7.
Charakterystyka chorych

Parametr	Porównywane badania						
	EMPOWER BCC-1			[REDACTED]		[REDACTED]	Cowey 2022
	Populacja całkowita	laBCC	mBCC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Kohorta 2L non-initiator
Liczba chorych, n	138	84 (60,9)	54 (39,1)	[REDACTED]			15
Wiek, średnia (SD)	67,0 (12,42)	69,1 (12,84)	63,8 (11,09)	[REDACTED]			80 (50; 90+) ¹⁶
Mężczyźni, n (%)	94 (68,1)	56 (66,7)	38 (70,4)	[REDACTED]			12 (80,0)
Rasa, n (%)	Biała	104 (75,4)	57 (67,9)	[REDACTED]			11 (100,0)/N=11
	Nie zgłoszono/dane brakujące	34 (24,6)	27 (32,1)	[REDACTED]			4 (26,7)
ECOG, n (%)	0	87 (63,0)	51 (60,7)	[REDACTED]			ECOG=0/1 10 (83,3)/N=12
	1	51 (37,0)	33 (39,3)	[REDACTED]			
	2	0 (0,0)	0 (0,0)	[REDACTED]			ECOG ≥2 2 (16,7) /N=12
	3	0 (0,0)	0 (0,0)	[REDACTED]			
	Dane brakujące	0 (0,0)	0 (0,0)	[REDACTED]			3 (20,0)
Zespół Gorlina, n (%)	9 (6,5)	b/d	b/d	[REDACTED]			b/d
Wcześniejsza terapia systemowa, n (%)	138 (100,0)	84 (100,0)	54 (100,0)	[REDACTED]			15 (100,0)

¹⁵ W tym 95 (88,0%) chorych z laBCC oraz 13 (12%) chorych z mBCC.

¹⁶ mediana (zakres)

¹⁷ [REDACTED]

¹⁸ [REDACTED]

Parametr	Porównywane badania						
	EMPOWER BCC-1			[REDACTED]		[REDACTED]	Cowey 2022
	Populacja całkowita	laBCC	mBCC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Kohorta 2L non-initiator
Wcześniejsza radioterapia, n (%)	74 (53,6)	42 (50,0)	b/d	[REDACTED]			3 (100,0)/N=3
Wcześniejsze leczenie operacyjne, n (%)	116 (84,1)	b/d	b/d	[REDACTED]			9 (60,0)

3.9. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- 2 publikacje EMA [EMA 2021, ChPL LIBTAYO®];
- 1 wpis w bazie ADRReports [ADR 2022];
- 1 publikację FDA [FDA 2021];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [WHO UMC 2022].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 1 publikację opisującą badania obserwacyjne, prospektywne, kohortowe w fazie rekrutacji chorych. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 13.3.

3.10. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków [REDACTED] według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD LIBTAYO®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.6;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 13.11);
- jako nadrzędne źródło danych dla badania *EMPOWER BCC-1* traktowano publikacje pełnotekstowe, a następnie dokument *EMA 2021 (Assessment Report)* i *Dane od Wnioskodawcy*. Ekstrahowano wyniki z dokumentu EMA jeśli zawierały dodatkowe dane dla punktów końcowych, których nie opublikowano wyników w publikacji pełnotekstowej;
- w części głównej dokumentu zaprezentowane wyniki skuteczności dla daty odcięcia [REDACTED], a także wyniki jakości życia dla daty odcięcia 17.02.2020 r., które nie były dostępne dla daty odcięcia [REDACTED]. W załączniku przedstawiono wyniki dla daty odcięcia 17.02.2020 r. (publikacja *Stratigos 2021*) oraz wyniki z aktualizacją danych na dzień 30.06.2020 r. (dokument *EMA 2021*), które stanowiły podstawę rejestracji leku przez EMA.
- w publikacji głównej *Stratigos 2021* do badania *EMPOWER BCC-1* dla daty odcięcia 17.02.2020 r. w ocenie odpowiedzi na leczenie uwzględniono również 2 chorych, u których PR została potwierdzona po odcięciu danych, przy czym odpowiedź ta wystąpiła przed odcięciem danych. Zgodnie z tym źródłem danych ORR wystąpiła u 26 chorych. Z kolei w dokumencie *EMA 2021* dla daty odcięcia 17.02.2020 r. przedstawiono ocenę odpowiedzi zarówno z uwzględnieniem jak i bez uwzględniania 2 chorych z częściową odpowiedzią na leczenie potwierdzoną po dacie odcięcia. We wskazanych wariantach ORR wystąpiła odpowiednio u 26 i 24 chorych. W pierwszej kolejności ekstrahowano dane zaktualizowane tj. dla 26 chorych z ORR. Dane dla 24 chorych z ORR związane ze wskaźnikami TTR czy DOR prezentowano jeśli nie było dostępnych danych dla 26 chorych z ORR, co opatrzone odpowiednim komentarzem. Dane te pochodziły z dokumentu *EMA 2021*. Ponadto w dokumencie *EMA 2021* dostępne były wyniki dla daty odcięcia: 30.06.2021 r., które również przedstawiono w ramach niniejszego raportu;
- dla wskaźników odpowiedzi DOR/TTR ekstrahowano medianę wraz z IQR i odstąpiono tym samym od ekstrakcji DOR/TTR wyrażonej jako średnia;

-
- ze względu na ryzyko błędnego odczytu danych z wykresu (*Stratigos 2021_poster*) dot. średniej zmiany wyniku wg skali jakości życia, zdecydowano o przedstawieniu jedynie wykresów wraz z wnioskami autorów, odstąpiono tym samym od ekstrakcji danych do standardowych tabel wynikowych;
 - w ramach oceny bezpieczeństwa cemiplimabu przedstawiono wyniki dla populacji całkowitej (mBCC+laBCC), dla najdłuższej daty odcięcia tj. 30.06.2020 r., które opublikowano w dokumencie *EMA 2021*. Dodatkowo przedstawiono wyniki dla daty odcięcia 17.02.2020 r. dotyczące ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, które nie były dostępne dla daty odcięcia 30.06.2020 r. Wyniki dla populacji laBCC z publikacji *Stratigos 2021* (data odcięcia 17.02.2021 r.) przedstawiono jako dane uzupełniające w Załączniku 13.2;
 - w przypadku danych dychotomicznych dla części punktów końcowych, dla których w badaniu wskazano jedynie odsetek chorych, u których odnotowano dany punkt końcowy, na podstawie danych przedstawionych w publikacji dokładne dopasowanie wartości n (liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie) do odsetka wskazanego w publikacji nie było możliwe. Wartość n zaokrąglano tak, aby obliczony % był jak najbardziej zbliżony do % wskazanego przez autorów badania, a następnie obliczano dokładny odsetek chorych dla zaokrąglonej częstości zdarzeń.
-

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]

4.2. Zestawienie wyników

W celu wykonania porównania skuteczności cemiplimabu vs BAT wykonano zestawienie wyników z badania jednoramiennego *EMPOWER BCC-1* z wynikami dla BAT z badania retrospektywnego *Cowey 2022*. Badanie *Cowey 2022* stanowi jedyne źródło danych dla chorych nieotrzymujących leczenia w populacji docelowej.

[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]

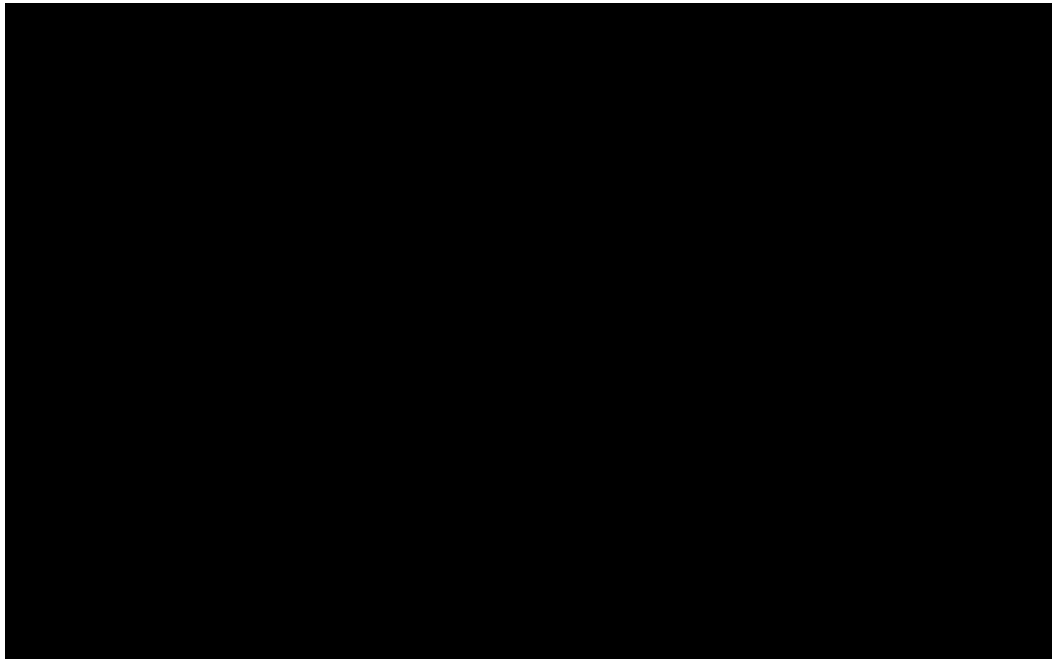
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Large redacted text block]

5.2. Zestawienie wyników z badania Cowey 2022 vs EMPOWER BCC-1

Analizę uzupełniono o zestawienie wyników z badania jednoramiennego *EMPOWER BCC-1* z wynikami dla BAT z badania retrospektywnego *Cowey 2022*. Badanie *Cowey 2022* stanowi jedyne źródło danych dla chorych nieotrzymujących leczenia w populacji docelowej.

Mediana OS w badaniu *EMPOWER BCC-1* nie została osiągnięta. Nie osiągnięcie mediany OS może świadczyć o skuteczności leczenia, ponieważ w okresie obserwacji nie odnotowano wystarczającej liczby zgonów, aby oszacować medianę OS. Z kolei w kohorcie *2L non-initiator* z badania *Cowey 2022* mediana ta wyniosła 34,3 miesiąca

Ze względu na ograniczoną liczbę chorych w badaniu *Cowey 2022* oraz rozbieżności związane z metodologią badań oraz charakterystyką początkową chorych interpretacja powyższych wyników jest ograniczona.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9.
Zestawienie wyników z badania *EMPOWER BCC-1* (data odcięcia [redacted]) i *Cowey 2022*

Punkt końcowy	Badanie <i>EMPOWER BCC-1</i>	Badania <i>Cowey 2022</i>
OS (95% CI) [mies.]	[redacted]	kohorta <i>2L non initiator</i> *: 34,3 (4,7; n/o)

*Dane o postaci BCC były dostępne u 11 chorych, w tym u 10 (90,9%) chorych stwierdzono laBCC, a u 1 (9,1%) chorego mBCC.

6. Ocena skuteczności cemiplimabu na podstawie badania *EMPOWER BCC-1*

Analizę skuteczności cemiplimabu przeprowadzono na podstawie badania otwartego, wielośrodkowego, jednoramiennego, fazy II – *EMPOWER BCC-1* (NCT03132636)²⁰. Do badania kwalifikowano chorych ≥ 18 r.ż. z wynikiem w skali ECOG=0/1 oraz histologicznie potwierdzonym laBCC lub mBCC, którzy nie byli kandydatami do dalszej terapii HHI z powodu: progresji choroby lub nietolerancji HHI lub braku odpowiedzi lepszej niż stabilizacja choroby po 9 miesiącach leczenia HHI.

Chorzy otrzymywali cemiplimab dożylnie w dawce 350 mg co 3 tygodnie. Maksymalny czas leczenia w badaniu wynosił 93 tygodnie.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W załączniku przedstawiono wyniki dla daty odcięcia 17.02.2020 r. (publikacja *Stratigos 2021*) oraz wyniki z aktualizacją danych na dzień 30.06.2020 r. (dokument *EMA 2021²¹*). Dla wskazanych dat odcięcia ocenę przeprowadzono dla następujących punktów końcowych:

²⁰ Inna nazwa badania to badanie *R2810-ONC-1620* lub *1620* [EMA 2021].

²¹ Kohorta mBCC osiągnęła planowaną, całkowitą liczbę chorych włączonych (N=54) na dzień 9.04.2020 r., po którym rejestracja chorych do badania została zamknięta. Podmiot odpowiedzialny na wniosek CHMP zaktualizował dane dotyczące skuteczności u chorych z mBCC o nową datę graniczną, która przypadła na 30.06.2020 r.

- parametrów odpowiedzi na leczenie:
 - częstości występowania odpowiedzi na leczenie;
 - wskaźników kontroli choroby (DCR/dDCR);
 - czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR);
 - częstości występowania TTR;
 - czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR);
 - częstości występowania DOR;
 - estymowanego prawdopodobieństwa DOR;
- przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS):
 - czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu;
 - częstości występowania progresji choroby lub zgonu;
 - estymowanego prawdopodobieństwa PFS;
- przeżycia całkowitego (OS):
 - czasu przeżycia całkowitego;
 - częstości występowania zgonów;
 - estymowanego prawdopodobieństwa OS.

Należy zauważyć, że dla daty odcięcia 17.02.2020 r. w dokumencie *EMA 2021* opublikowano 2 warianty oceny odpowiedzi na leczenie tj. z uwzględnieniem oraz bez uwzględniania 2 chorych, u których odpowiedź na leczenie wystąpiła przed odcięciem danych, ale została potwierdzona po odcięciu danych. We wskazanych wariantach ORR wystąpiła odpowiednio u 26 i 24 chorych. W pierwszej kolejności ekstrahowano dane zaktualizowane tj. dla 26 chorych z ORR. Punkty końcowe takie jak TTR czy DOR obejmujące 24 chorych prezentowano jeśli nie było dostępnych danych dla 26 chorych z ORR, co opatrzone odpowiednim komentarzem.

Analiza skuteczności w populacji FAS objęła łącznie:

- dla daty odcięcia 30.06.2020 r.: 84 chorych z laBCC oraz 35 chorych z mBCC;
- dla daty odcięcia 17.02.2020 r.: 84 chorych z laBCC oraz 28 chorych z mBCC.

W momencie odcięcia wyników mediana okresu obserwacji wyniosła:




-
- dla daty odcięcia 30.06.2020 r.:
 - laBCC: 15,9 mies.;
 - mBCC: 8,54 mies.
 - dla daty odcięcia 17.02.2020 r.:
 - laBCC: 15,06 mies. (zakres: 0,5; 25,1 mies., IQR: 8; 18);
 - mBCC: 9,46 mies. (zakres: 1,5; 27,2 mies.);
 - populacja całkowita: 13,26 mies. (zakres: 0,5; 27,2 mies.);

Dla daty odcięcia 30.06.2020 r. ocena odpowiedzi w populacji mBCC była dostępna jedynie wg badacza (IA), a w populacji laBCC jedynie w ocenie niezależnego komitetu (ICR). Z kolei dla daty [REDACTED]

W części głównej dokumentu przedstawiono wyniki dla populacji całkowitej oraz wyodrębniono wyniki dla chorych z laBCC oraz mBCC. Wyniki dla pozostałych podgrup wyszczególnionych np. ze względu na poziom ekspresji PD-L1, wiek czy płeć przedstawiono w Załączniku 13.1.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

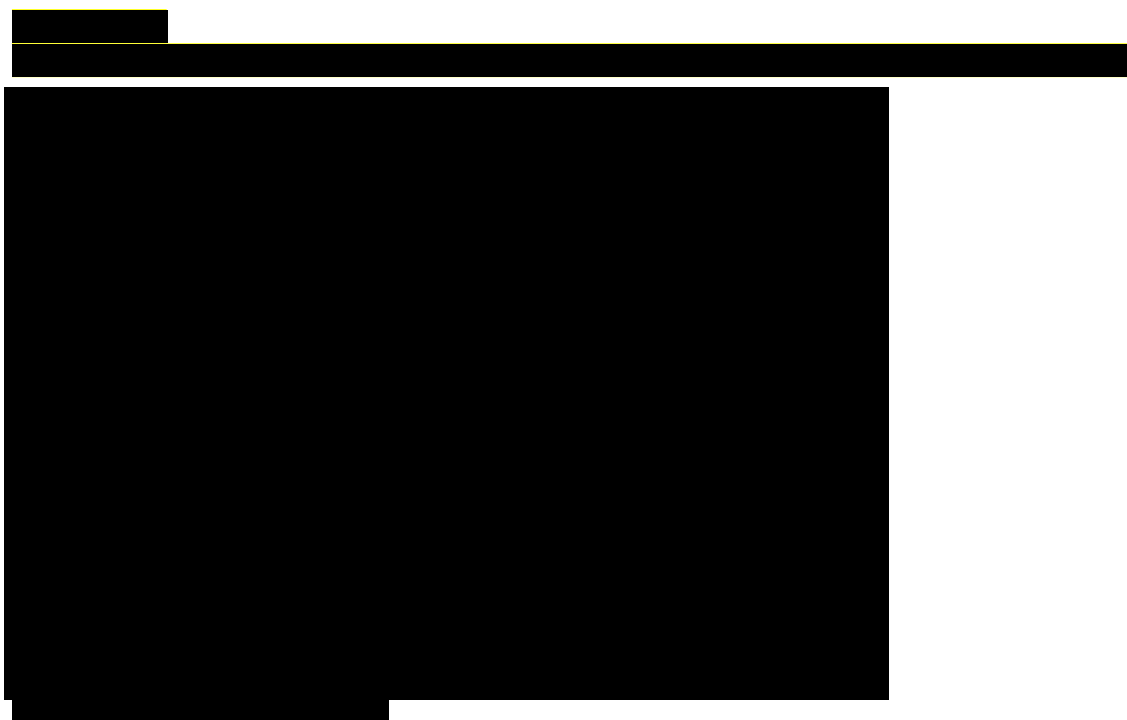
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]



6.2. Jakość życia

Ocenę jakości życia przeprowadzono na podstawie wyników z datą odcięcia 17.02.2020 r.

Ocena jakości życia była dostępna dla chorych z laBCC. Ocenę jakości życia przeprowadzono w oparciu o dane dostarczone od Wnioskodawcy (*Stratigos 2021_poster*). Zmianę istotną klinicznie definiowano jako zmianę o ≥ 10 pkt zarówno w skali QLQ-C30 jak i SKINDEX-16.

Wyniki dotyczące jakości życia przedstawiono w poniższych rozdziałach.

6.2.1.1. Częstość występowania klinicznie istotnej poprawy, klinicznie istotnego pogorszenia lub utrzymanie wyniku wg QLQ-C30

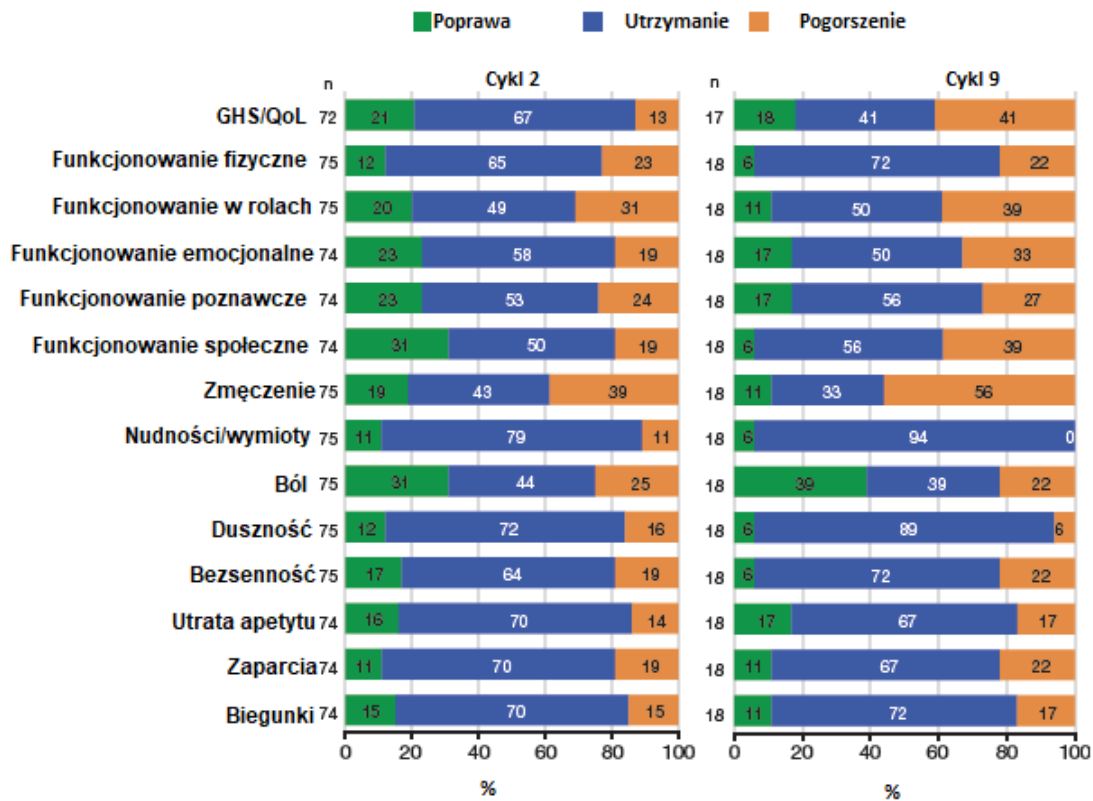
W 2. cyklu leczenia większość chorych z laBCC zgłaszała klinicznie istotną poprawę lub utrzymanie się wyniku w skalach oceniających funkcjonowanie oraz skalach oceniających objawy. W przypadku kluczowego objawu u chorych z laBCC tj. bólu, u 31% chorych raportowano klinicznie istotną poprawę wyniku, a 44% chorych utrzymanie wyniku.

Wyniki dla 9. cyklu były ogólnie zgodne z wynikami zaobserwowanymi w 2. cyklu. Większość chorych zgłaszała klinicznie istotną poprawę lub utrzymanie się wyniku według skali GHS/QoL, skali oceniających funkcjonowanie oraz skali oceniających objawy. Wyjątek stanowiła skala oceniająca zmęczenie, ponieważ u 56% chorych odnotowano klinicznie istotne pogorszenie

wyniku. W przypadku oceny bólu, u 39% chorych raportowano klinicznie istotną poprawę oraz utrzymywanie się wyniku.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym rysunku oraz w tabelach.

Rysunek 7.
Częstość występowania klinicznie istotnej poprawy, klinicznie istotnego pogorszenia lub utrzymania wyniku wg QLQ-C30; cykl 2 i cykl 9



Źródło: *Stratigos 2021_poster*; suma odsetków może przekraczać 100% ze względu na zaokrąglenia

Tabela 11.
Częstość występowania klinicznie istotnej poprawy, klinicznie istotnego pogorszenia lub utrzymania wyniku wg QLQ-C30; cykl 2

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	CEM		
				n ²² (%)	N	
Częstość występowania klinicznie istotnej poprawy, klinicznie istotnego pogorszenia lub utrzymania wyniku wg QLQ-C30						
<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021_poster)</i>	Cykl 2	laBCC	GHS/QoL	Poprawa	15 (20,8)	72
				Utrzymanie	48 (66,7)	72
				Pogorszenie	9 (12,5)	72
			Funkcjonowanie fizyczne	Poprawa	9 (12,0)	75
				Utrzymanie	49 (65,3)	75
				Pogorszenie	17 (22,7)	75
			Funkcjonowanie w rolach	Poprawa	15 (20,0)	75
				Utrzymanie	37 (49,3)	75
				Pogorszenie	23 (30,7)	75
			Funkcjonowanie emocjonalne	Poprawa	17 (23,0)	74
				Utrzymanie	43 (58,1)	74
				Pogorszenie	14 (18,9)	74
			Funkcjonowanie poznawcze	Poprawa	17 (23,0)	74
				Utrzymanie	39 (52,7)	74
				Pogorszenie	18 (24,3)	74
			Funkcjonowanie społeczne	Poprawa	23 (31,1)	74
				Utrzymanie	37 (50,0)	74
				Pogorszenie	14 (18,9)	74
			Zmęczenie	Poprawa	14 (18,7)	75
				Utrzymanie	32 (42,7)	75
				Pogorszenie	29 (38,7)	75
			Nudności/wymioty	Poprawa	8 (10,7)	75
				Utrzymanie	59 (78,7)	75
				Pogorszenie	8 (10,7)	75
			Ból	Poprawa	23 (30,7)	75
				Utrzymanie	33 (44,0)	75
				Pogorszenie	19 (25,3)	75
			Duszność	Poprawa	9 (12,0)	75
				Utrzymanie	54 (72,0)	75

²² n obliczone na podstawie odsetka; odsetki mogą się nieznacznie różnić od % przedstawionych na Rysunek 7 ze względu na zaokrąglenie

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy		CEM			
					n ²² (%)	N		
			Bezsennaść	Pogorszenie	12 (16,0)	75		
				Poprawa	13 (17,3)	75		
				Utrzymanie	48 (64,0)	75		
			Utrata apetytu	Pogorszenie	14 (18,7)	75		
				Poprawa	12 (16,2)	74		
				Utrzymanie	52 (70,3)	74		
			Zaparcia	Pogorszenie	10 (13,5)	74		
				Poprawa	8 (10,8)	74		
				Utrzymanie	52 (70,3)	74		
			Biegunki	Pogorszenie	14 (18,9)	74		
				Poprawa	11 (14,9)	74		
				Utrzymanie	52 (70,3)	74		
						Pogorszenie	11 (14,9)	74

Tabela 12.
Częstość występowania klinicznie istotnej poprawy, klinicznie istotnego pogorszenia lub utrzymania wyniku wg QLQ-C30; cykl 9

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy		CEM	
					n ²³ (%)	N
Częstość występowania klinicznie istotnej poprawy, klinicznie istotnego pogorszenia lub utrzymania wyniku wg QLQ-C30						
<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021_poster)</i>	Cykl 9	laBCC	GHS/QoL	Poprawa	3 (17,6)	17
				Utrzymanie	7 (41,2)	17
				Pogorszenie	7 (41,2)	17
			Funkcjonowanie fizyczne	Poprawa	1 (5,6)	18
				Utrzymanie	13 (72,2)	18
				Pogorszenie	4 (22,2)	18
			Funkcjonowanie w rolach	Poprawa	2 (11,1)	18
				Utrzymanie	9 (50,0)	18
				Pogorszenie	7 (38,9)	18
			Funkcjonowanie emocjonalne	Poprawa	3 (16,7)	18
				Utrzymanie	9 (50,0)	18
				Pogorszenie	6 (33,3)	18

²³ n obliczone na podstawie odsetka; odsetki mogą się nieznacznie różnić od % przedstawionych na Rysunek 7 ze względu na zaokrąglenie

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy		CEM	
					n ²³ (%)	N
			Funkcjonowanie poznawcze	Poprawa	3 (16,7)	18
				Utrzymanie	10 (55,6)	18
				Pogorszenie	5 (27,8)	18
			Funkcjonowanie społeczne	Poprawa	1 (5,6)	18
				Utrzymanie	10 (55,6)	18
				Pogorszenie	7 (38,9)	18
			Zmęczenie	Poprawa	2 (11,1)	18
				Utrzymanie	6 (33,3)	18
				Pogorszenie	10 (55,6)	18
			Nudności/wymioty	Poprawa	1 (5,6)	18
				Utrzymanie	17 (94,4)	18
				Pogorszenie	0 (0,0)	18
			Ból	Poprawa	7 (38,9)	18
				Utrzymanie	7 (38,9)	18
				Pogorszenie	4 (22,2)	18
			Duszność	Poprawa	1 (5,6)	18
				Utrzymanie	16 (88,9)	18
				Pogorszenie	1 (5,6)	18
			Bezsenna	Poprawa	1 (5,6)	18
				Utrzymanie	13 (72,2)	18
				Pogorszenie	4 (22,2)	18
			Utrata apetytu	Poprawa	3 (16,7)	18
				Utrzymanie	12 (66,7)	18
				Pogorszenie	3 (16,7)	18
			Zaparcia	Poprawa	2 (11,1)	18
				Utrzymanie	12 (66,7)	18
				Pogorszenie	4 (22,2)	18
			Biegunki	Poprawa	2 (11,1)	18
				Utrzymanie	13 (72,2)	18
				Pogorszenie	3 (16,7)	18

6.2.1.2. Częstość występowania klinicznie istotnej poprawy, klinicznie istotnego pogorszenia lub utrzymania wyniku wg SKINDEX-16

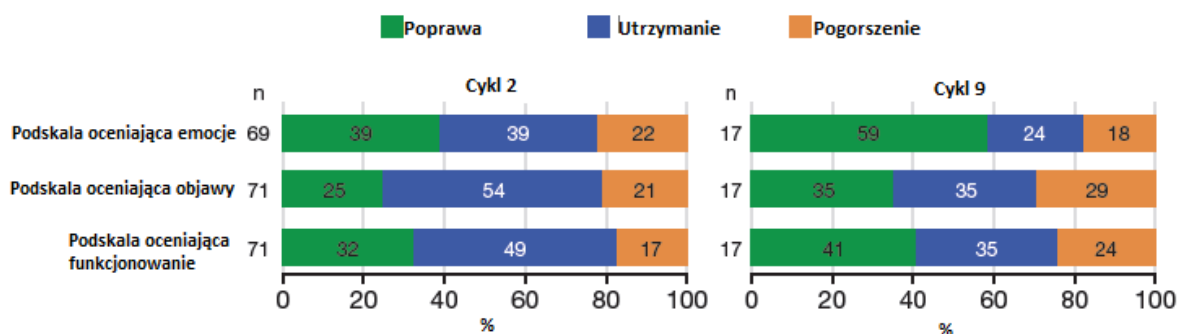
Zarówno w 2. jak i 9. cyklu leczenia większość chorych z laBCC zgłaszała klinicznie istotną poprawę lub utrzymanie się wyniku w podskalach oceniających emocje, objawy i funkcjonowanie wg SKINDEX-16.

W 2. cyklu leczenia częstość występowania klinicznie istotnej poprawy oraz utrzymywania się wyniku wynosiła ok. 80%, a w 9. cyklu zawierała się w zakresie 70-83% (w zależności od podskali).

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym rysunku oraz w tabelach.

Rysunek 8.

Częstość występowania klinicznie istotnej poprawy, klinicznie istotnego pogorszenia lub utrzymania wyniku wg SKINDEX-16; cykl 2 i cykl 9



Źródło: *Stratigos 2021_poster*; suma odsetków może przekraczać 100% ze względu na zaokrąglenia

Tabela 13.
Częstość występowania klinicznie istotnej poprawy, klinicznie istotnego pogorszenia lub utrzymania wyniku wg SKINDEX-16; cykl 2

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	CEM		
				n ²⁴ (%)	N	
Częstość występowania klinicznie istotnej poprawy, klinicznie istotnego pogorszenia lub utrzymania wyniku wg SKINDEX-16						
<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021_poster)</i>	Cykl 2	IaBCC	Podskala oceniająca emocje	Poprawa	27 (39,1)	69
				Utrzymanie	27 (39,1)	69
				Pogorszenie	15 (21,7)	69
			Podskala oceniająca objawy	Poprawa	18 (25,4)	71
				Utrzymanie	38 (53,5)	71
				Pogorszenie	15 (21,1)	71
			Podskala oceniająca funkcjonowanie	Poprawa	23 (32,4)	71
				Utrzymanie	35 (49,3)	71
				Pogorszenie	12 (16,9)	71

Tabela 14.
Częstość występowania klinicznie istotnej poprawy, klinicznie istotnego pogorszenia lub utrzymania wyniku wg SKINDEX-16; cykl 9

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	CEM		
				n ²⁵ (%)	N	
Częstość występowania klinicznie istotnej poprawy, klinicznie istotnego pogorszenia lub utrzymania wyniku wg SKINDEX-16						
<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021_poster)</i>	Cykl 9	IaBCC	Podskala oceniająca emocje	Poprawa	10 (58,8)	17
				Utrzymanie	4 (23,5)	17
				Pogorszenie	3 (17,6)	17
			Podskala oceniająca objawy	Poprawa	6 (35,3)	17
				Utrzymanie	6 (35,3)	17
				Pogorszenie	5 (29,4)	17
			Podskala oceniająca funkcjonowanie	Poprawa	7 (41,2)	17
				Utrzymanie	6 (35,3)	17
				Pogorszenie	4 (23,5)	17

²⁴ n obliczone na podstawie odsetka; odsetki mogą się nieznacznie różnić od % przedstawionych na Rysunek 8 ze względu na zaokrąglenie

²⁵ n obliczone na podstawie odsetka; odsetki mogą się nieznacznie różnić od % przedstawionych na Rysunek 8 ze względu na zaokrąglenie

6.2.1.3. Średnia zmiana wyniku wg QLQ-C30

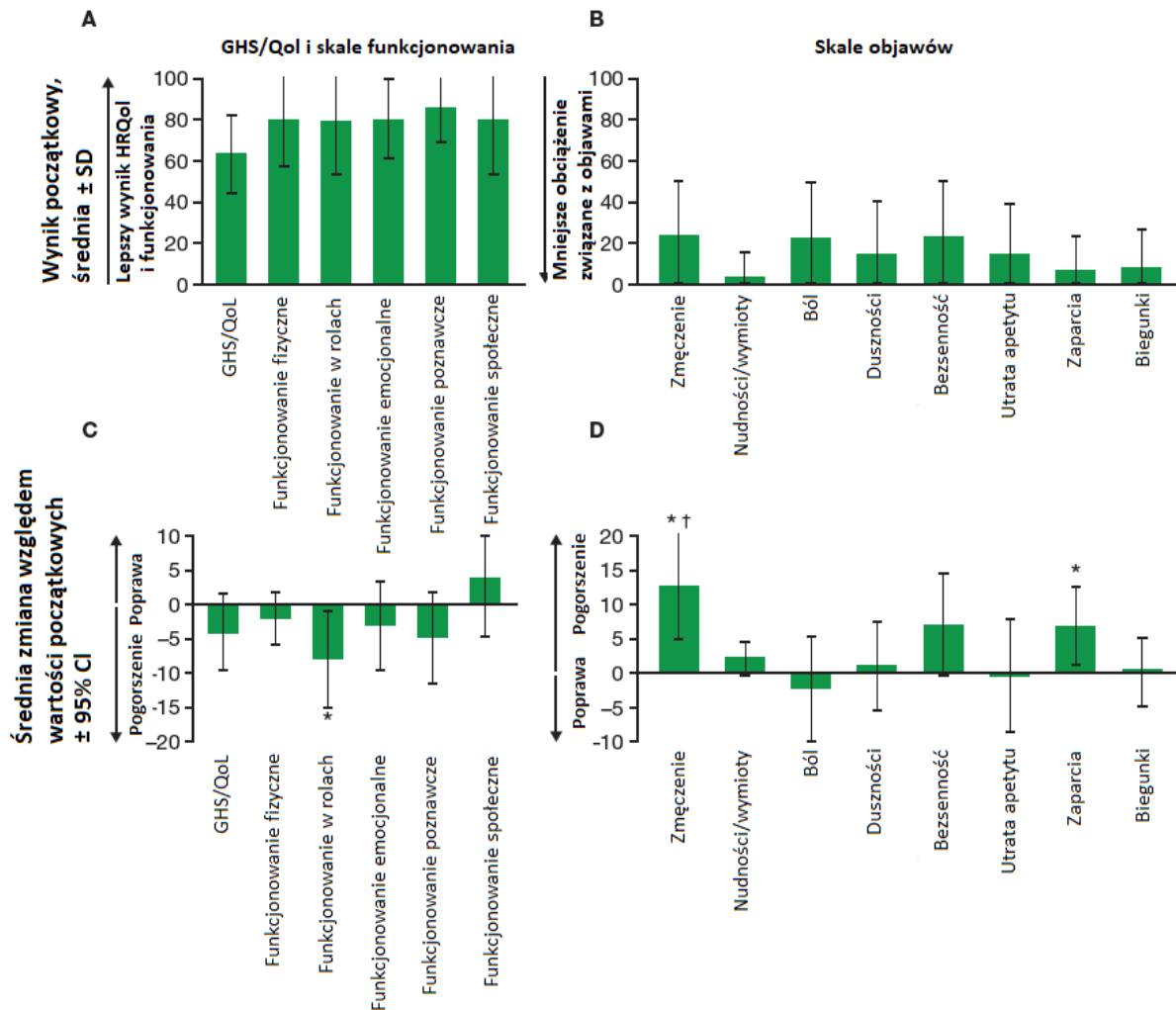
Wyjściowe wyniki QLQ-C30 wykazały umiarkowany do wysokiego poziom funkcjonowania i małe obciążenie objawami.

Średnia zmiana względem wartości początkowych wskazywała na stabilność (utrzymywanie się wyniku definiowanego jako zmiana <10 pkt.) w skali GHS/QoL oraz wg wszystkich skali z wyjątkiem skali oceniającej zmęczenie, dla której obserwowano klinicznie i statystycznie istotne pogorszenie wyniku (średnia LS [SE] zmiana wyniosła 12,5 [3,9]; $p < 0,05$). W przypadku skali oceniającej zaparcia odnotowano zmianę istotną statystycznie (pogorszenie), przy czym zmiana ta nie była istotna klinicznie.

Średnie (LSM) zmiany względem wartości początkowych wg GHS/QoL w czasie kolejnych cykli leczenia również sugerują, że ogólna jakość życia utrzymywała się podczas leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 9.
Wynik początkowy i średnia zmiana (LSM) do 9. tygodnia względem wartości początkowych wg skali QLQ-C30; model MMRM



Źródło: *Stratigos 2021_poster*, analizę przeprowadzono u chorych z dostępnym wynikiem na początku badania i co najmniej jednym wynikiem po rozpoczęciu badania;

A – wynik początkowy wg GHS/QoL i skali funkcjonowania

B – wynik początkowy wg skali objawów

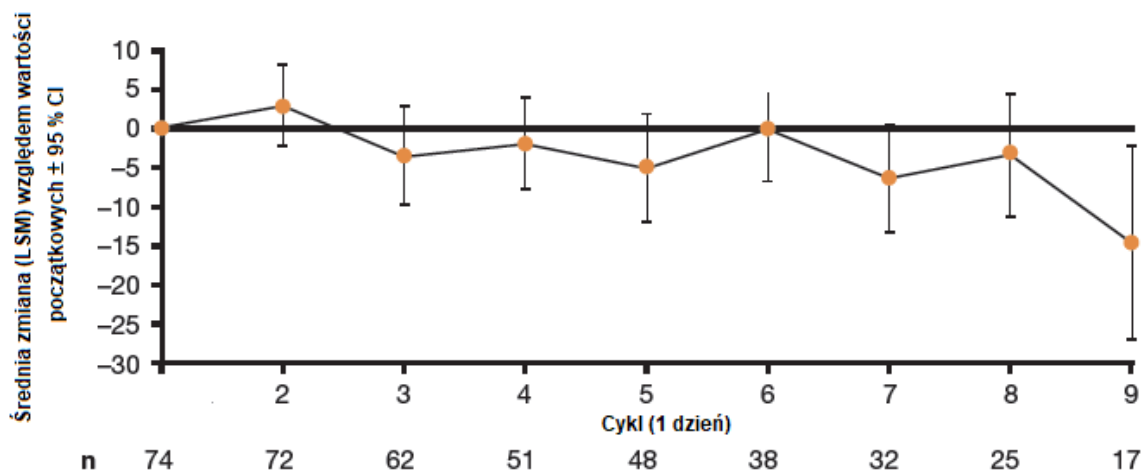
C – średnia zmiana (LSM) względem wartości początkowych ± 95% CI wg GHS/QoL i skali funkcjonowania

C – średnia zmiana (LSM) względem wartości początkowych ± 95% CI wg skali objawów

*p<0,05 vs wartość początkowa; †zmiana istotna klinicznie.

Rysunek 10.

Średnia (LSM) zmiana względem wartości początkowych wg GHS/QoL w czasie kolejnych cykli leczenia



Źródło: *Stratigos 2021_poster*, analizę przeprowadzono u chorych z dostępnym wynikiem na początku badania i co najmniej jednym wynikiem po rozpoczęciu badania

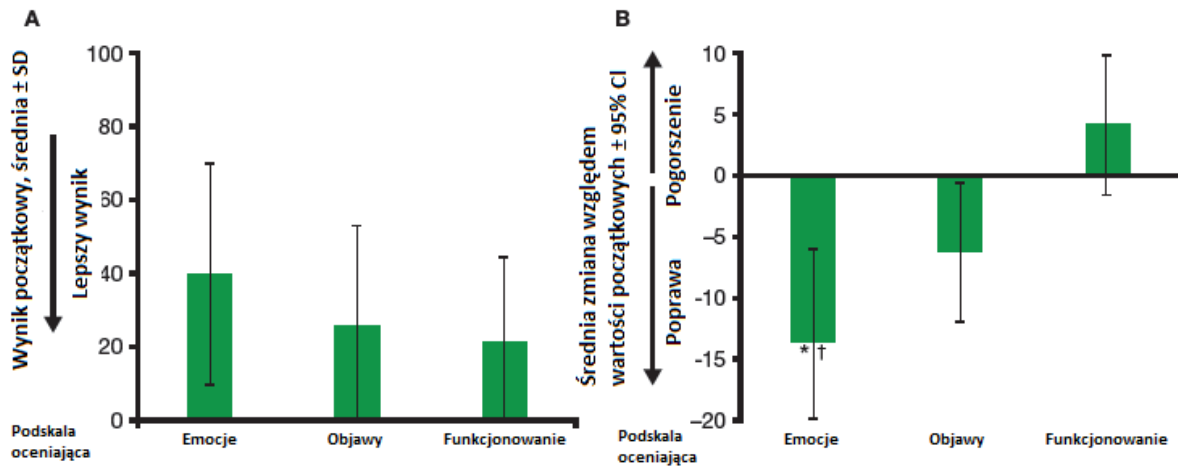
6.2.1.4. Średnia zmiana wyniku wg SKINDEX-16

Według skali SKINDEX-16 średnia zmiana względem wartości początkowych świadczy o klinicznie istotnej poprawie wyniku w podskali oceniającej emocje (średnia LS [95% CI] zmiana -13,2 [-20,9; -5,4]; $p < 0,05$) oraz utrzymywaniu się wyniku w podskali oceniającej objawy oraz funkcjonowanie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 11.

Wynik początkowy i średnia zmiana (LSM) względem wartości początkowych wg skali SKINDEX-16; cykl 9; model MMRM



Źródło: *Stratigos 2021_poster*, analizę przeprowadzono u chorych z dostępnym wynikiem na początku badania i co najmniej jednym wynikiem po rozpoczęciu badania;

A – wynik początkowy wg SKINDEX-16

B – średnia zmiana (LSM) względem wartości początkowych ± 95% CI wg SKINDEX-16

* $p < 0,05$ vs wartość początkowa; †zmiana istotna klinicznie.

7. Ocena bezpieczeństwa CEM na podstawie badania *EMPOWER BCC-1*

Analizę bezpieczeństwa cemiplimabu przeprowadzono na podstawie badania otwartego, wielośrodkowego, jednoramiennego, fazy II – *EMPOWER BCC-1* (NCT03132636)²⁶.

W ramach oceny bezpieczeństwa przedstawiono wyniki dla populacji całkowitej (mBCC+laBCC), dla najdłuższej daty odcięcia tj. 30.06.2020 r., które opublikowano w dokumencie *EMA 2021*. Dodatkowo przedstawiono wyniki dla daty odcięcia 17.02.2020 r. dotyczące ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, które nie były dostępne dla daty odcięcia 30.06.2020 r.

W Załączniku 13.2 zaprezentowano wyniki dla populacji chorych z laBCC dla daty odcięcia 17.02.2020 r., które opublikowano w publikacji *Stratigos 2021*.

Mediana czasu ekspozycji na lek wyniosła:

- dla daty odcięcia 17.02.2020 r.:
 - chorzy z laBCC: 47 (IQR: 27; 80) tyg.;
 - dla populacji całkowitej (mBCC+laBCC) dane te nie były dostępne;
- dla daty odcięcia 30.06.2020 r.:
 - dla populacji całkowitej (mBCC+laBCC): 39,10 (IQR: 18,40; 84,00) tyg.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgon;
- ciężkie działania niepożądane;
- działania niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym.

W badaniu *EMPOWER BCC-1* wszystkie zdarzenia niepożądane obejmowały zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. *treatment-emergent adverse events*),

²⁶ Inna nazwa badania to badanie *R2810-ONC-1620* lub *1620* [EMA 2021].

które zgodnie z protokołem badania definiowano jako AE, które nie było obecne na początku badania lub były obecne wcześniej, ale uległy pogorszeniu po rozpoczęciu leczenia.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

7.1. Zgon

W populacji całkowitej odnotowano 6 (4,3%) przypadków zgonu z powodu TEAE. Zdarzenia te określono jako niezwiązane z leczeniem.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 15.

Częstość występowania zgonu, populacja mBCC+laBCC, data odcięcia: 30.06.2020 r.

Badanie (publikacja)	Mediana czasu ekspozycji na lek (IQR) [tyg.]	Populacja	Punkt końcowy	CEM	
				n (%)	N
Zgon					
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Zgon z powodu TEAE (niezwiązane z leczeniem)	6 (4,3)*	138
			Zgon z powodu ciężkich TEAE (niezwiązane z leczeniem)	6 (4,3)	138

*w tym krwioplucie, obrzęk płucny, gronkowcowe zapalenie płuc, wyniszczenie, nowotwór złośliwy mózgu, ostre uszkodzenie nerek [każde ze zdarzeń wystąpiło u 1 chorego]

7.2. Działania niepożądane

W badaniu *EMPOWER BCC-1* raportowano ang. *treatment-related treatment-emergent adverse events*. Ze względu na fakt, iż wskazano że zdarzenia te są związane ze stosowaną interwencją przyjęto nazwę działania niepożądane²⁷ zaistniałe w trakcie leczenia.

Działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia odnotowano u 76,1% chorych, w tym u 18,1% chorych działanie to miało stopień nasilenia 3.-5. Najczęściej występujące działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia o dowolnym stopniu nasilenia należały do kategorii

²⁷ Według Cochrane Handbook [Higgins 2021] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (42,8% chorych), zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (30,4%) oraz zaburzeń żołądka i jelit (29,0%).

Wśród zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania raportowano zmęczenie (28,3% chorych) oraz astenię (10,9% chorych), a zaburzenia skóry i tkanki podskórnej obejmowały świąd (13,8% chorych) oraz wysypkę grudkowo-plamkową (6,5% chorych). Z kolei zaburzenia żołądka i jelit obejmowały biegunkę (12,3% chorych), nudności (7,2% chorych), zapalenie okrężnicy (3,6% chorych) oraz zaparcia (2,2% chorych).

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 16.
Częstość występowania działań niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. *treatment-related treatment-emergent adverse events*), data odcięcia: 30.06.2020 r.

Badanie (publikacja)	Mediana czasu ekspozycji na lek (IQR) [tyg.]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CEM	
					n (%)	N
Działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia						
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	Ogółem	105 (76,1)	138
				3.-5.	25 (18,1)	138
Zaburzenia endokrynologiczne						
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia endokrynologiczne	Ogółem	19 (13,8)	138
				3.-5.	3 (2,2)	138
			Niedoczynność tarczycy	Ogółem	12 (8,7)	138
				3.-5.	0 (0,0)	138
			Nadczynność tarczycy	Ogółem	6 (4,3)	138
				3.-5.	0 (0,0)	138
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r..	mBCC+laBCC	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Ogółem	18 (13,0)	138
				3.-5.	1 (0,7)	138
			Obniżony apetyt	Ogółem	9 (6,5)	138
				3.-5.	0 (0,0)	138
			Hiperglikemia	Ogółem	3 (2,2)	138
				3.-5.	0 (0,0)	138
Zaburzenia układu nerwowego						
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia układu nerwowego	Ogółem	23 (16,7)	138
				3.-5.	1 (0,7)	138
			Ból głowy	Ogółem	6 (4,3)	138
				3.-5.	1 (0,7)	138
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						

Badanie (publikacja)	Mediana czasu ekspozycji na lek (IQR) [tyg.]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CEM	
					n (%)	N
EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ogółem	11 (8,0)	138
				3.-5.	2 (1,4)	138
			Zapalenie płuc	Ogółem	3 (2,2)	138
				3.-5.	1 (0,7)	138
Zaburzenia żołądka i jelit						
EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia żołądka i jelit	Ogółem	40 (29,0)	138
				3.-5.	6 (4,3)	138
			Biegunka	Ogółem	17 (12,3)	138
				3.-5.	0 (0,0)	138
			Nudności	Ogółem	10 (7,2)	138
				3.-5.	0 (0,0)	138
			Zapalenie okrężnicy	Ogółem	5 (3,6)	138
				3.-5.	4 (2,9)	138
			Zaparcia	Ogółem	3 (2,2)	138
				3.-5.	0 (0,0)	138
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Ogółem	42 (30,4)	138
				3.-5.	1 (0,7)	138
			Świąd	Ogółem	19 (13,8)	138
				3.-5.	0 (0,0)	138
			Wysypka grudkowo-plamkowa	Ogółem	9 (6,5)	138
				3.-5.	1 (0,7)	138
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ogółem	21 (15,2)	138
				3.-5.	0 (0,0)	138
			Ból stawów	Ogółem	11 (8,0)	138
				3.-5.	0 (0,0)	138
			Ból mięśni	Ogółem	5 (3,6)	138
				3.-5.	0 (0,0)	138
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ogółem	59 (42,8)	138
				3.-5.	6 (4,3)	138
			Zmęczenie	Ogółem	39 (28,3)	138
				3.-5.	2 (1,4)	138
			Astenia	Ogółem	15 (10,9)	138
				3.-5.	2 (1,4)	138

Badanie (publikacja)	Mediana czasu ekspozycji na lek (IQR) [tyg.]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CEM	
					n (%)	N
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach						
EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Ogółem	5 (3,6)	138
				3.-5.	0 (0,0)	138
			Reakcje związane z wlewem	Ogółem	4 (2,9)	138
				3.-5.	0 (0,0)	138

7.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Dla daty odcięcia 30.06.2020 r. ciężkie TEAE wystąpiły u 32,6% chorych, w tym u 26,8% chorych zdarzenie to miało 3.-5. stopnia nasilenia. U 8% chorych ciężkie TEAE prowadziło do przerwania leczenia, a u 0,7% chorych do czasowego przerwania leczenia oraz redukcji dawki.

Częstość występowania poszczególnych ciężkich TEAE została przedstawiona dla daty odcięcia 17.02.2020 r. Zgodnie z wynikami najczęściej u chorych występowało zakażenie dróg moczowych (3,8% chorych) oraz zapalenie okrężnicy (3,0% chorych). Pozostałe zdarzenia występowały nie częściej niż u 1,5% chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. *serious treatment-emergent adverse events*), data odcięcia 30.06.2020 r.

Badanie (publikacja)	Mediana czasu ekspozycji na lek (IQR) [tyg.]	Populacja	Punkt końcowy	CEM	
				n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia					
EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	45 (32,6)	138
			Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia o 3.-5. stopniu nasilenia	37 (26,8)	138
			Ciężkie TEAE prowadzące do przerwania leczenia	11 (8,0)	138
			Ciężkie TEAE prowadzące do opóźnienia dawki leku	20 (14,5)	138

Badanie (publikacja)	Mediana czasu ekspozycji na lek (IQR) [tyg.]	Populacja	Punkt końcowy	CEM	
				n (%)	N
			Ciężkie TEAE prowadzące do czasowego przerwania leczenia	1 (0,7)	138
			Ciężkie TEAE prowadzące do redukcji dawki	1 (0,7)	138

Tabela 18.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. *serious treatment-emergent adverse events*), data odcięcia 17.02.2020 r.

Badanie (publikacja)	Mediana czasu ekspozycji na lek (IQR) [tyg.]	Populacja	Punkt końcowy	CEM	
				n (%)	N
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	b/d Data odcięcia danych: 17.02.2020 r.	mBCC+laBCC	Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	42 (31,8)	132
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	b/d Data odcięcia danych: 17.02.2020 r.	mBCC+laBCC	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	18 (13,6)	132
			Zakażenie dróg moczowych	5 (3,8)	132
			Bakteryjne zapalenie stawów	1 (0,8)	132
			Atypowe zapalenie płuc	1 (0,8)	132
			Zapalenie jelit wywołane przez <i>Clostridium difficile</i>	1 (0,8)	132
			Zakażenie wywołane przez <i>Clostridium difficile</i>	1 (0,8)	132
			Wirusowe zapalenie wątroby typu C	1 (0,8)	132
			Zakażenie	1 (0,8)	132
			Grypa	1 (0,8)	132
			Zakażenie dolnych dróg oddechowych	1 (0,8)	132
			Kandydoza jamy ustnej	1 (0,8)	132
			Zapalenie płuc	1 (0,8)	132
			Gronkowcowe zapalenie płuc	1 (0,8)	132
			Zakażenie skóry	1 (0,8)	132
			Zakażenie tkanek miękkich	1 (0,8)	132
Ropień skórny	1 (0,8)	132			
Gronkowcowe zakażenie rany	1 (0,8)	132			

Badanie (publikacja)	Mediana czasu ekspozycji na lek (IQR) [tyg.]	Populacja	Punkt końcowy	CEM	
				n (%)	N
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	b/d Data odcięcia danych: 17.02.2020 r..	mBCC+laBCC	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	5 (3,8)	132
			Zakażony nowotwór	2 (1,5)	132
			Złośliwy nowotwór mózgu	1 (0,8)	132
			Zaburzenia limfoproliferacyjne	1 (0,8)	132
			Oponiak	1 (0,8)	132
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	b/d Data odcięcia danych: 17.02.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia krwi i układu chłonnego	4 (3,0)	132
			Niedokrwistość	2 (1,5)	132
			Powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia	1 (0,8)	132
			Pancytopenia	1 (0,8)	132
Zaburzenia układu immunologicznego					
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	b/d Data odcięcia danych: 17.02.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia układu immunologicznego	1 (0,8)	132
			Sarkoidoza	1 (0,8)	132
Zaburzenia endokrynologiczne					
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	b/d Data odcięcia danych: 17.02.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia endokrynologiczne	3 (2,3)	132
			Niewydolność nadnerczy	2 (1,5)	132
			Zapalenie przysadki	1 (0,8)	132
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	b/d Data odcięcia danych: 17.02.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 (0,8)	132
			Wyniszczenie	1 (0,8)	132
Zaburzenia psychiczne					
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	b/d Data odcięcia danych: 17.02.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia psychiczne	1 (0,8)	132
			Delirium	1 (0,8)	132
Zaburzenia układu nerwowego					
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	b/d Data odcięcia danych: 17.02.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia układu nerwowego	8 (6,1)	132
			Senność	2 (1,5)	132
			Obrzęk mózgu	1 (0,8)	132
			Wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego	1 (0,8)	132
			Incydent mózgowo-naczyniowy	1 (0,8)	132

Badanie (publikacja)	Mediana czasu ekspozycji na lek (IQR) [tyg.]	Populacja	Punkt końcowy	CEM	
				n (%)	N
			Zawroty głowy	1 (0,8)	132
			Paraliż twarzy	1 (0,8)	132
			Krwotok wewnątrzczaszkowy	1 (0,8)	132
			Ból głowy	1 (0,8)	132
Zaburzenia ucha i błędnika					
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	b/d Data odcięcia danych: 17.02.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia ucha i błędnika	1 (0,8)	132
			Uszkodzenie ucha	1 (0,8)	132
Zaburzenia serca					
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	b/d Data odcięcia danych: 17.02.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia serca	5 (3,8)	132
			Migotanie przedsionków	1 (0,8)	132
			Zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia autoimmunologicznego	1 (0,8)	132
			Zapalenie osierdzia pochodzenia autoimmunologicznego	1 (0,8)	132
			Zapalenie mięśnia sercowego wywołane przez układ odpornościowy	1 (0,8)	132
			Zawał mięśnia sercowego	1 (0,8)	132
			Częstoskurcz nadkomorowy	1 (0,8)	132
Zaburzenia naczyniowe					
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	b/d Data odcięcia danych: 17.02.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia naczyniowe	3 (2,3)	132
			Kryzys nadciśnieniowy	1 (0,8)	132
			Niedociśnienie	1 (0,8)	132
			Zapalenie żyły	1 (0,8)	132
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	b/d Data odcięcia danych: 17.02.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2 (1,5)	132
			Wysięk opłucnowy	1 (0,8)	132
			Zapalenie płuc	1 (0,8)	132
Zaburzenia żołądka i jelit					
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	b/d Data odcięcia danych: 17.02.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia żołądka i jelit	7 (5,3)	132
			Zapalenie okrężnicy	4 (3,0)	132
			Zapalenie okrężnicy pochodzenia autoimmunologicznego	1 (0,8)	132
			Zaparcia	1 (0,8)	132

Badanie (publikacja)	Mediana czasu ekspozycji na lek (IQR) [tyg.]	Populacja	Punkt końcowy	CEM	
				n (%)	N
			Erozyjne zapalenie żołądka	1 (0,8)	132
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	b/d Data odcięcia danych: 17.02.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	2 (1,5)	132
			Zapalenie wątroby o pochodzeniu autoimmunologicznym	1 (0,8)	132
			Zapalenie wątroby wywołane przez czynniki immunologiczne	1 (0,8)	132
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	b/d Data odcięcia danych: 17.02.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 (0,8)	132
			Torbiel skórna	1 (0,8)	132
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	b/d Data odcięcia danych: 17.02.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2 (1,5)	132
			Ból pleców	1 (0,8)	132
			Przykurcz Dupuytren'a	1 (0,8)	132
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	b/d Data odcięcia danych: 17.02.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia nerek i dróg moczowych	3 (2,3)	132
			Ostre uszkodzenie nerek	2 (1,5)	132
			Zatrzymanie moczu	1 (0,8)	132
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	b/d Data odcięcia danych: 17.02.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	2 (1,5)	132
			Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia fizycznego	1 (0,8)	132
			Gorączka	1 (0,8)	132
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach					
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	b/d Data odcięcia danych: 17.02.2020 r.	mBCC+laBCC	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	5 (3,8)	132
			Upadek	1 (0,8)	132
			Reakcje związane z wlewem	1 (0,8)	132
			Liczne złamania	1 (0,8)	132
			Ból proceduralny	1 (0,8)	132
			Zwichnięcie głowy kości promieniowej	1 (0,8)	132
			Złamanie kości piszczelowej	1 (0,8)	132

Badanie (publikacja)	Mediana czasu ekspozycji na lek (IQR) [tyg.]	Populacja	Punkt końcowy	CEM	
				n (%)	N
			Złamanie kończyny górnej	1 (0,8)	132
			Krwotok z rany	1 (0,8)	132

7.4. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia wystąpiły u 97,1% chorych, w tym u 45,7% chorych zdarzenie to było stopnia 3.-5. U 13,8% chorych TEAE prowadziło do przerwania leczenia, a u 0,7% chorych do redukcji dawki leku.

Najczęściej raportowane TEAE należały do kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (59,4% chorych), zaburzeń żołądka i jelit (55,8% chorych), zakażeń i zarażeń pasożytniczych (54,3% chorych), zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (49,3%) oraz zaburzeń związanych z badaniami diagnostycznymi (47,8% chorych).

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 19.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*), data odcięcia: 30.06.2020 r.

Badanie (publikacja)	Mediana czasu ekspozycji na lek (IQR) [tyg.]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CEM	
					n (%)	N
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia						
EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	TEAE ogółem	Ogółem	134 (97,1)	138
				3.-5.	63 (45,7)	138
			Ogółem	TEAE prowadzące do przerwania leczenia ²⁸	19 (13,8)	138
				TEAE prowadzące do opóźnienia dawki leku	45 (32,6)	138
				TEAE prowadzące do przerwania leku ²⁹	7 (5,1)	138
			TEAE prowadzące do redukcji dawki	1 (0,7)	138	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						

²⁸ ang. *treatment discontinuation*

²⁹ ang. *drug interruption*; czasowe odstawienie leku bez przerwania leczenia

Badanie (publikacja)	Mediana czasu ekspozycji na lek (IQR) [tyg.]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CEM	
					n (%)	N
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Ogółem	75 (54,3)	138
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)						
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r..	mBCC+laBCC	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Ogółem	41 (29,7)	138
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Ogółem	30 (21,7)	138
Zaburzenia układu immunologicznego						
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia układu immunologicznego	Ogółem	2 (1,4)	138
Zaburzenia endokrynologiczne						
<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021, EMA 2021)</i>	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia endokrynologiczne	Ogółem	19 (13,8)	138
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Ogółem	45 (32,6)	138
Zaburzenia psychiczne						
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia psychiczne	Ogółem	18 (13,0)	138
Zaburzenia układu nerwowego						
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia układu nerwowego	Ogółem	50 (36,2)	138
Zaburzenia oka						
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia oka	Ogółem	27 (19,6)	138
Zaburzenia ucha i błędnika						
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia ucha i błędnika	Ogółem	10 (7,2)	138
Zaburzenia serca						
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia serca	Ogółem	17 (12,3)	138

Badanie (publikacja)	Mediana czasu ekspozycji na lek (IQR) [tyg.]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CEM	
					n (%)	N
Zaburzenia naczyniowe						
EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia naczyniowe	Ogółem	23 (16,7)	138
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ogółem	42 (30,4)	138
Zaburzenia żołądka i jelit						
EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia żołądka i jelit	Ogółem	77 (55,8)	138
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						
EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Ogółem	6 (4,3)	138
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Ogółem	68 (49,3)	138
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ogółem	56 (40,6)	138
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						
EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Ogółem	22 (15,9)	138
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi						
EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ogółem	5 (3,6)	138
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne						
EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	Ogółem	2 (1,4)	138
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ogółem	82 (59,4)	138
Badania diagnostyczne						
EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Badania diagnostyczne	Ogółem	66 (47,8)	138
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach						

Badanie (publikacja)	Mediana czasu ekspozycji na lek (IQR) [tyg.]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CEM	
					n (%)	N
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Ogółem	25 (18,1)	138
Kwestie związane z wadliwością produktu						
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Kwestie związane z wadliwością produktu	Ogółem	1 (0,7)	138

7.5. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia raportowano u 13,8% chorych, w tym u 4 (2,9%) chorych przyczyną przerwania leczenia były zaburzenia z kategorii zaburzeń żołądka i jelit, a u 3 (2,2%) chorych zaburzenia układu endokrynologicznego, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz zaburzenia układu nerwowego. Pozostałe TEAE prowadzące do przerwania leczenia należały do kategorii zaburzeń wątroby i dróg żółciowych, zaburzeń nerek i dróg moczowych i zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (po 2 (1,4%) dla każdej kategorii). Leczenie przerwało również po 1 chorym z powodu TEAE w obrębie zaburzeń serca, zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń związanych z badaniami diagnostycznymi, zaburzeń metabolizmu i odżywiania oraz zaburzeń naczyniowych.

Najczęstszym TEAE prowadzącymi do przerwania leczenia były zapalenie okrężnicy (1,5% chorych) i ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego (1,5% chorych).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia prowadzących do przerwania leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events resulting in treatment discontinuation*), data odcięcia: 30.06.2020 r.

Badanie (publikacja)	Mediana czasu ekspozycji na lek (IQR) [tyg.]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CEM	
					n (%)	N
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia						

Badanie (publikacja)	Mediana czasu ekspozycji na lek (IQR) [tyg.]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CEM	
					n (%)	N
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	TEAE prowadzące do przerwania leczenia	Ogółem	19 (13,8)	138
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze prowadzące do przerwania leczenia						
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Ogółem	1 (0,7)	138
			Zapalenie oskrzeli		1 (0,7)	138
Zaburzenia endokrynologiczne prowadzące do przerwania leczenia						
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia endokrynologiczne	Ogółem	3 (2,2)	138
			Niedoczynność nadnerczy		1 (0,7)	138
			Zapalenie przysadki		1 (0,7)	138
			Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym		1 (0,7)	138
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania prowadzące do przerwania leczenia						
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Ogółem	1 (0,7)	138
			Wyniszczenie		1 (0,7)	138
Zaburzenia układu nerwowego prowadzące do przerwania leczenia						
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia układu nerwowego	Ogółem	3 (2,2)	138
			Incydent mózgowo-naczyniowy		1 (0,7)	138
			Krwotok wewnątrzczaszkowy		1 (0,7)	138
			Senność		1 (0,7)	138
Zaburzenia serca prowadzące do przerwania leczenia						
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia serca	Ogółem	1 (0,7)	138
			Autoimmunologiczne zapalenie osierdzia		1 (0,7)	138
			Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym		1 (0,7)	138
Zaburzenia naczyniowe prowadzące do przerwania leczenia						
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia naczyniowe prowadzące do przerwania leczenia	Ogółem	1 (0,7)	138
			Niedokrwienie obwodowe		1 (0,7)	138
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia prowadzące do przerwania leczenia						
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ogółem	2 (1,4)	138

Badanie (publikacja)	Mediana czasu ekspozycji na lek (IQR) [tyg.]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CEM	
					n (%)	N
			Kaszel		1 (0,7)	138
			Wysięk płucnowy		1 (0,7)	138
Zaburzenia żołądka i jelit prowadzące do przerwania leczenia						
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia żołądka i jelit	Ogółem	4 (2,9)	138
			Zapalenie okrężnicy		2 (1,4)	138
			Zapalenie okrężnicy pochodzenia autoimmunologicznego		1 (0,7)	138
			Zapalenie jelit prowadzące do przerwania leczenia		1 (0,7)	138
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych prowadzące do przerwania leczenia						
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Ogółem	2 (1,4)	138
			Zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym		1 (0,7)	138
			Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym		1 (0,7)	138
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej prowadzące do przerwania leczenia						
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ogółem	1 (0,7)	138
			Ból szyi		1 (0,7)	138
Zaburzenia nerek i dróg moczowych prowadzące do przerwania leczenia						
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Ogółem	2 (1,4)	138
			Ostre uszkodzenie nerek		1 (0,7)	138
			Niewydolność nerek		1 (0,7)	138
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania prowadzące do przerwania leczenia						
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ogółem	3 (2,2)	138
			Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia fizycznego		2 (1,4)	138
			Astenia		1 (0,7)	138
			Ból		1 (0,7)	138
Badania diagnostyczne prowadzące do przerwania leczenia						
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	Badania diagnostyczne prowadzące do przerwania leczenia	Ogółem	1 (0,7)	138
			Obniżenie frakcji wyrzutowej		1 (0,7)	138

7.6. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym

U chorych leczonych cemiplimabem lub innymi inhibitorami PD-1/PD-L1 mogą wystąpić zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym dotyczące jednocześnie więcej niż jednego układu organizmu (np. zapalenie mięśni i zapalenie mięśnia sercowego lub miastenia). W związku z powyższym w badaniu *EMPOWER BCC-1* chorych monitorowano pod kątem występowania zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia o podłożu immunologicznym wystąpiły u 58,0% chorych, w tym u 11,6% chorych stwierdzono zdarzenie o 3.-5. stopniu nasilenia. Najczęściej występującym TEAE o podłożu immunologicznym (dowolny stopień nasilenia) był świąd (13,0% chorych), zmęczenie (8,7% chorych), niedoczynność tarczycy (8,7% chorych), biegunka (8,0% chorych). Z kolei najczęściej występującym TEAE o podłożu immunologicznym o 3.-5. stopniu nasilenia było zapalenie okrężnicy (2,9%).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia o podłożu immunologicznym (ang. *treatment-emergent immune-related adverse events*), data odcięcia: 30.06.2020 r.

Badanie (publikacja)	Mediana czasu ekspozycji na lek (IQR) [tyg.]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CEM	
					n (%)	N
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia o podłożu immunologicznym						
<i>EMPOWER BCC-1</i> (EMA 2021)	39,10 (18,40; 84,00) Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC+laBCC	TEAE o podłożu immunologicznym	Ogółem	80 (58,0)	138
				3.-5.	16 (11,6)	138
			Niedoczynność tarczycy	Ogółem	12 (8,7)	138
				3.-5.	0 (0,0)	138
			Ból stawów	Ogółem	6 (4,3)	138
				3.-5.	0 (0,0)	138
			Nadczynność tarczycy	Ogółem	6 (4,3)	138
				3.-5.	0 (0,0)	138
			Zapalenie okrężnicy pochodzenia immunologicznego*	Ogółem	3 (2,2)	138
				3.-5.	2 (1,4)	138
			Zapalenie okrężnicy	Ogółem	5 (3,6)	138
				3.-5.	4 (2,9)	138

Badanie (publikacja)	Mediana czasu ekspozycji na lek (IQR) [tyg.]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CEM	
					n (%)	N
			Wysypka grudkowo-plamkowa	Ogółem	9 (6,5)	138
				3.-5.	1 (0,7)	138
			Świąd	Ogółem	18 (13,0)	138
				3.-5.	0 (0,0)	138
			Zmęczenie	Ogółem	12 (8,7)	138
				3.-5.	0 (0,0)	138
			Biegunka	Ogółem	11 (8,0)	138
				3.-5.	0 (0,0)	138
			Wysypka	Ogółem	5 (3,6)	138
				3.-5.	0 (0,0)	138
			Podwyższony poziom hormonu tyreotropowego we krwi	Ogółem	3 (2,2)	138
				3.-5.	0 (0,0)	138
			Zapalenie skóry	Ogółem	3 (2,2)	138
				3.-5.	0 (0,0)	138
			Zapalenie płuc	Ogółem	3 (2,2)	138
				3.-5.	1 (0,7)	138
			Rogowacenie słoneczne	Ogółem	2 (1,4)	138
				3.-5.	0 (0,0)	138
			Niewydolność nadnerczy	Ogółem	2 (1,4)	138
				3.-5.	2 (1,4)	138

*Obejmuje preferowane terminy zapalenie okrężnicy i autoimmunologiczne zapalenie okrężnicy

8. Ocena stosunku korzyści do ryzyka na podstawie dokumentu *EMA 2021*

Obecnie nie ma zatwierdzonego leczenia w II linii dla chorych z zaawansowanym BCC. Skuteczność cemiplimabu stosowanego u chorych mBCC jest oparta na danych tymczasowych pochodzących od ograniczonej liczby chorych włączonych do nierandomizowanego, otwartego badania.

Chociaż cemiplimab był oceniany w badaniu bez komparatora, obserwowana obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *objective response rate*), wynosząca 28,6 i 32,1% oraz czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*), wynoszący 6,6 i 19,3 miesiąca odpowiednio w grupie mBCC i laBCC uważa się za istotne klinicznie.

Wskaźnik kontroli choroby w grupie laBCC wynosił 79,8% (95% CI: 69,6; 87,7), natomiast wskaźnik trwałej kontroli choroby 59,5% (95% CI: 48,3; 70,1). Szacowany metodą K-M odsetek trwających odpowiedzi na leczenie u chorych z miejscowo zaawansowanym BCC po 6 i 12 miesiącach według niezależnego komitetu centralnego (ICR, ang. *Independent Central Review*) wynosił odpowiednio 90,9% (95% CI: 68,3%; 97,6%) i 85,2% (95% CI: 60,5%; 95,0). W grupie mBCC po 6 miesiącach wynosił 90%.

Wskaźnik zmodyfikowanego, całkowitego czasu przeżycia (mOS, ang. *modified overall survival*) dla wszystkich chorych z zaawansowanym BCC wynosił 25,7 miesiąca w momencie odcięcia danych. Wskaźnik zmodyfikowanego PFS wynosił 19,3 miesiąca w grupie laBCC i 6,6 miesiąca w grupie mBCC. Wyniki te mają znaczenie kliniczne, ponieważ dotyczą leczenia drugiego rzutu w grupie chorych o bardzo złym rokowaniu i ograniczonych możliwościach leczenia.

Większość chorych (97,1%) doświadczyła co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, a 45,7% zgłosiło zdarzenia o wysokim stopniu nasilenia (≥ 3 stopnia), które występowały u 35,3% chorych w grupie mBCC i 52,4% w grupie laBCC (wyższy odsetek jest prawdopodobnie spowodowany dłuższym czasem trwania leczenia w grupie laBCC). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi wysokiego stopnia nasilenia w grupie chorych na BCC były: zapalenie jelita grubego (2,9%), zmęczenie (1,4%) i osłabienie (1,4%).

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania obejmowały zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym (irAEs, ang. *immune-related adverse events*) i były

zgłaszane jako zdarzenia zidentyfikowane (wymagały steroidów lub były endokrynopatiami). Ogółem irAEs występowały często u około jednej czwartej chorych, ale jednocześnie rzadko były to zdarzenia ≥ 3 stopnia.

Większość przypadków przerwania leczenia w grupie BCC była spowodowana zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, endokrynologicznymi i związanymi z układem nerwowym. W grupie BCC liczba chorych przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych była niewielka (2-4 chorych dla każdego zdarzenia).

Ponadto produkt leczniczy LIBTAYO® został zarejestrowany oraz wykazuje korzyści w leczeniu chorych z płaskonabłonkowym rakiem skóry, który jest bardzo podobny do BCC (wspólne pochodzenie z keratynocytów naskórka), zapewniając tym samym dodatkową wiarygodność skuteczności w leczeniu BCC.

W dokumencie *Assessment report* wskazano, iż obserwowana korzyść kliniczna produktu leczniczego LIBTAYO® pod względem ORR i PFS odpowiednio w grupie mBCC i laBCC przewyższa ryzyko, które uważa się za możliwe do regulowania.

Podsumowując, ogólny stosunek korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem cemiplimabu oceniono jako pozytywny (warunkiem jest przedłożenie końcowego raportu z trwającego badania klinicznego dla kohorty chorych mBCC).

9. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL LIBTAYO® [*ChPL LIBTAYO®*];
- FDA 2021 [*FDA 2021*];
- dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- dane ze strony internetowej *WHO UMC*.

9.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

9.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym

Po zastosowaniu cemiplimabu obserwowano ciężkie i prowadzące do zgonu działania niepożądane o podłożu immunologicznym. Reakcje te mogą dotyczyć różnych układów i narządów (dotyczące jednocześnie więcej niż jednego układu organizmu, takie jak zapalenie mięśni i zapalenie mięśnia sercowego lub miastenia). Większość reakcji pojawia się w trakcie leczenia cemiplimabem, mogą one jednak również wystąpić po odstawieniu tego leku.

U chorych leczonych cemiplimabem lub innymi inhibitorami PD-1/PD-L1 mogą wystąpić działania niepożądane o podłożu immunologicznym dotyczące jednocześnie więcej niż jednego układu organizmu, takie jak zapalenie mięśni i zapalenie mięśnia sercowego lub miastenia

Chorych należy monitorować pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. Postępowanie w przypadku tych działań niepożądanych powinno obejmować modyfikacje leczenia cemiplimabem, zastosowanie hormonalnej terapii zastępczej (w przypadku wskazań klinicznych) i stosowanie kortykosteroidów. W przypadku podejrzenia wystąpienia działań

niepożądanych o podłożu immunologicznym, chorych należy poddać ocenie w celu potwierdzenia tych działań i wykluczenia innych możliwych przyczyn, w tym zakażeń. W zależności od nasilenia działania niepożądanego należy przerwać stosowanie cemiplimabu lub lek ten należy trwale odstawić.

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

U chorych otrzymujących cemiplimab obserwowano zapalenie płuc o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako zapalenie płuc wymagające stosowania kortykosteroidów bez wyraźnej alternatywnej etiologii, w tym przypadki śmiertelne. Chorych należy obserwować pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia płuc oraz należy wykluczyć przyczyny inne niż zapalenie płuc o podłożu immunologicznym. Chorych z podejrzeniem zapalenia płuc należy poddać ocenie radiologicznej odpowiednio do wskazań wynikających z oceny klinicznej i należy zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy.

Zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym

U chorych otrzymujących cemiplimab obserwowano biegunkę lub zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako przypadki wymagające stosowania kortykosteroidów, bez wyraźnej alternatywnej etiologii. Chorych należy obserwować pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych biegunki lub zapalenia okrężnicy i należy u tych chorych zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem, leki przeciwbiegunkowe oraz kortykosteroidy.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

U chorych otrzymujących cemiplimab obserwowano zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako zapalenie wątroby wymagające stosowania kortykosteroidów, bez wyraźnej alternatywnej etiologii, w tym przypadki śmiertelne. Chorych należy monitorować pod kątem występowania nieprawidłowych wyników badań czynnościowych wątroby przed leczeniem i okresowo w trakcie leczenia, odpowiednio do wskazań wynikających z oceny klinicznej i należy u tych chorych zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy.

Endokrynopatie o podłożu immunologicznym

U chorych otrzymujących cemiplimab obserwowano endokrynopatie o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako endokrynopatie pojawiające się w trakcie leczenia, bez wyraźnej alternatywnej etiologii.

Zaburzenia czynności tarczycy (niedoczynność tarczycy/nadczynność tarczycy/zapalenie tarczycy)

Zapalenie tarczycy może występować ze zmianami lub bez zmian w badaniach czynności tarczycy. Niedoczynność tarczycy może nastąpić po nadczynności tarczycy. Zaburzenia czynności tarczycy mogą wystąpić w dowolnym momencie w trakcie leczenia. Chorych należy monitorować pod kątem zmian czynności tarczycy na początku leczenia i okresowo w trakcie leczenia, odpowiednio do wskazań wynikających z oceny klinicznej. U chorych należy zastosować hormonalną terapię zastępczą (w przypadku wskazań klinicznych) i zmodyfikować leczenie cemiplimabem. Nadczynność tarczycy należy leczyć zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania terapeutycznego.

Zapalenie przysadki mózgowej

U chorych otrzymujących cemiplimab obserwowano zapalenie przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym. Chorych należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia przysadki mózgowej i należy u nich zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem, kortykosteroidy i terapię hormonalną, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Niewydolność nadnerczy

Chorych należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych niewydolności nadnerczy w trakcie leczenia i po jego zakończeniu i należy u nich zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem, kortykosteroidy i terapię hormonalną, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Cukrzyca typu 1

U chorych otrzymujących cemiplimab obserwowano cukrzycę typu 1 o podłożu immunologicznym, w tym cukrzycową kwasicę ketonową. Chorych należy monitorować pod kątem hiperglikemii oraz objawów przedmiotowych i podmiotowych cukrzycy, odpowiednio do wskazań wynikających z oceny klinicznej i należy u nich zastosować doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę oraz modyfikacje leczenia cemiplimabem.

Skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

W związku z leczeniem cemiplimabem obserwowano występowanie skórnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, zdefiniowanych jako wymagające stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych, bez wyraźnej alternatywnej etiologii, w tym ciężkich skórnych działań niepożądanych (ang. SCAR – *severe cutaneous adverse reactions*), takich jak zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i martwica toksyczno-rozplywna naskórka (TEN) (w tym przypadki śmiertelne), a także innych reakcji skórnych, takich jak wysypka, rumień wielopostaciowy, pemfigoid.

Chorych należy monitorować pod kątem podejrzenia wystąpienia objawów ciężkich reakcji skórnych i wykluczyć inne przyczyny takich reakcji. Należy zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy. W przypadku objawów podmiotowych lub przedmiotowych SJS lub TEN, chorego należy skierować pod specjalistyczną opiekę w celu oceny i leczenia oraz zastosować modyfikacje leczenia.

Przypadki SJS, śmiertelnej TEN i zapalenia błony śluzowej jamy ustnej występowały po 1 dawce cemiplimabu u chorych stosujących w przeszłości idelalizyb, którzy uczestniczyli w badaniu klinicznym oceniającym stosowanie cemiplimabu w leczeniu chłoniaka nieziarniczego (ang. NHL – *Non-Hodgkin Lymphoma*), a także u chorych stosujących w przeszłości antybiotyki sulfonamidowe. U chorych należy zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy, zgodnie z powyższym opisem.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

U chorych otrzymujących cemiplimab obserwowano zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako zapalenie nerek wymagające stosowania kortykosteroidów, bez wyraźnej alternatywnej etiologii. Chorych należy monitorować pod kątem zmian czynności nerek. W przypadku wystąpienia zapalenia nerek o podłożu immunologicznym należy zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy.

Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

U chorych otrzymujących cemiplimab obserwowano inne prowadzące do zgonu i zagrażające życiu działania niepożądane o podłożu immunologicznym, w tym paranowotworowe zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mięśni.

Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego zgłoszono także w przypadku innych inhibitorów PD-1/PD-L1.

Należy ocenić podejrzewane działania niepożądane o podłożu immunologicznym, aby wykluczyć inne przyczyny. Chorych należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym i należy u nich zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki odrzucenia przeszczepu narządów mięsaszowych u chorych leczonych inhibitorami PD-1. Leczenie cemiplimabem może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepu narządów mięsaszowych u biorców przeszczepu. U tych chorych należy rozważyć korzyści z leczenia cemiplimabem w porównaniu z ryzykiem odrzucenia przeszczepu narządu. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki choroby przeszczep przeciw gospodarzowi u chorych leczonych innymi inhibitorami PD-1/PD-L1 w połączeniu z allogenicznym przeszczepem krwiotwórczych komórek macierzystych.

Reakcje związane z wlewem dożylnym

Cemiplimab może spowodować ciężkie lub zagrażające życiu reakcje związane z wlewem dożylnym. Chorych należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji związanych z wlewem dożylnym i należy u nich zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy. W razie wystąpienia łagodnych lub umiarkowanych reakcji związanych z wlewem dożylnym należy przerwać leczenie cemiplimabem lub zwolnić tempo wlewu. W razie wystąpienia ciężkich (stopnia 3) lub zagrażających życiu (stopnia 4) reakcji związanych z wlewem dożylnym należy przerwać wlew i odstawić trwale cemiplimab.

Chorzy wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych

Chorzy z czynnymi zakażeniami, z obniżoną odpornością, z chorobami autoimmunologicznymi w wywiadzie, PS \geq 2 według ECOG oraz chorobą śródmiąsaszową płuc w wywiadzie nie zostali włączeni.

Ze względu na brak odpowiednich danych, cemiplimab należy stosować ostrożnie u chorych z tych grup, po starannym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka u danego chorego.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia cemiplimabem i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.

Ciąża

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach nad wpływem cemiplimabu na reprodukcję. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania cemiplimabu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach wykazano, że hamowanie szlaku PD-1/PD-L1 może prowadzić do zwiększenia ryzyka odrzucenia przez układ immunologiczny rozwijającego się płodu, powodując jego obumarcie.

Wiadomo, że ludzkie przeciwciała klasy IgG4 przenikają przez barierę łożyskową, a cemiplimab jest przeciwciałem z tej klasy; z tego względu cemiplimab może być przekazywany z organizmu matki do organizmu rozwijającego się płodu. Nie zaleca się stosowania cemiplimabu w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji, chyba że korzyści kliniczne przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy cemiplimab przenika do mleka kobiecego. Wiadomo, że przeciwciała (w tym z klasy IgG4) przenikają do mleka matki, nie można wykluczyć ryzyka dla noworodka/niemowlęcia karmionego piersią.

Jeżeli kobieta karmiąca piersią zdecyduje się na leczenie cemiplimabem, należy jej zalecić, aby nie karmiła piersią w trakcie leczenia cemiplimabem i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.

Płodność

Brak dostępnych danych klinicznych na temat możliwego wpływu cemiplimabu na płodność. Nie zaobserwowano wpływu leku na parametry oceny płodności lub na męskie i żeńskie narządy rozrodcze w 3-miesięcznym badaniu oceniającym płodność po wielokrotnym zastosowaniu dawek leku u dojrzałych płciowo małp cynomolgus.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Cemiplimab nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Opisywano występowanie zmęczenia po leczeniu cemiplimabem.

9.1.1.1. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas stosowania cemiplimabu mogą wystąpić działania niepożądane o podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym ciężkie reakcje, ustąpiło po rozpoczęciu właściwego leczenia lub odstawieniu cemiplimabu.

Bezpieczeństwo stosowania cemiplimabu oceniano w grupie 816 chorych z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi narządów litych, którzy otrzymywali cemiplimab w monoterapii w 4 badaniach klinicznych. Mediana czasu trwania ekspozycji na cemiplimab wynosiła 30,8 tygodnia (zakres: od 2 dni do 144 tygodni).

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym występowały u 22,1% chorych leczonych cemiplimabem w badaniach klinicznych i były stopnia 5 (0,4), stopnia 4 (0,7%), stopnia 3 (5,4%) i stopnia 2 (11,8%). Działania niepożądane o podłożu immunologicznym prowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu u 4,0% chorych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym były niedoczynność tarczycy (7,5%), nadczynność tarczycy (3,3%), zapalenie płuc (3,2%), zapalenie wątroby (2,0%), zapalenie okrężnicy (2,2%) oraz skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym (1,6%).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 30,1% chorych. Działania niepożądane, które prowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu, wystąpiły u 8,1% chorych.

W związku z leczeniem cemiplimabem zgłaszano przypadki ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCAR), w tym SJS oraz TEN.

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych dla cemiplimabu. Częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz o częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 22.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych cemiplimabem

	Cemiplimab	
	Działania niepożądane (Stopnia 1-5 ³⁰)	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie górnych dróg oddechowych*	bardzo często
	zakażenie układu moczowego	często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość	bardzo często
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcja związana wlewem dożylnym	często
	zespół Sjögrena, immunologiczna plamica małopłytkowa	niezbyt często
	immunologiczna plamica małopłytkowa	niezbyt często
	odrzucenie przeszczepu narządów mięszszowych**	częstość nieznaną
Zaburzenia endokrynologiczne	niedoczynność tarczycy***	często
	nadczynność tarczycy	często
	niewydolność nadnerczy, zapalenie tarczycy****, cukrzyca typu 1^, zapalenie przysadki mózgowej	niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszone łaknienie	bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, neuropatia obwodowa^^	często
	zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych^^^, zapalenie mózgu, miastenia, paranowotworowe zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego, przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna	niezbyt często
Zaburzenia w obrębie oka	zapalenie rogówki	niezbyt często
Zaburzenia serca	zapalenie mięśnia sercowego^^^^, zapalenie osierdzia#	niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze##	często
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel###	bardzo często
	duszność####, zapalenie płuc%	często
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, biegunka, zaparcia	bardzo często
	ból brzucha%%, wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie okrężnicy%%%	często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zapalenie wątroby%%%	często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka\$, świąd\$\$	bardzo często
	bóle mięśniowo-szkieletowe\$\$\$	bardzo często

³⁰ Stopień nasilenia toksyczności oceniano wg wersji 4.03 kryteriów NCI CTCAE

	Cemiplimab	
	Działania niepożądane (Stopnia 1-5 ³⁰)	Częstość występowania
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	zapalenie stawów ^{\$\$\$\$}	często
	osłabienie mięśni, zapalenie mięśni, polimialgia reumatyczna	niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zapalenie nerek ^{&}	często
	niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie ^{&&}	bardzo często
Badania diagnostyczne	zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	często
	zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi, zwiększone stężenie transaminaz, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zmniejszone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi	niezbyt często

*zakażenie górnych dróg oddechowych obejmuje zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli, zapalenie zatok, zapalenie gardła, nieżyt nosa oraz wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych

**działanie niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu

***niedoczynność tarczycy obejmuje niedoczynność tarczycy oraz niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym

****zapalenie tarczycy obejmuje autoimmunologiczne zapalenie tarczycy oraz zapalenie tarczycy

^cukrzyca typu 1 obejmuje cukrzycową kwasicę ketonową i cukrzycę typu 1

^neuropatia obwodowa obejmuje neuropatię obwodową, obwodową neuropatię czuciową, polineuropatię, zapalenie nerwu, parestezje oraz obwodową neuropatię ruchową

^^zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych obejmuje aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

^^^zapalenie mięśnia sercowego obejmuje autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym oraz zapalenie mięśnia sercowego

#zapalenie osierdzia obejmuje autoimmunologiczne zapalenie osierdzia i zapalenie osierdzia.

##nadcisnienie tętnicze obejmuje nadcisnienie tętnicze i przełom nadcisnieniowy

###kaszel obejmuje kaszel, kaszel produktywny oraz zespół kaszlowy górnych dróg oddechowych

####duszność obejmuje duszność oraz duszność wysiłkową

%zapalenie płuc obejmuje zapalenie płuc, zapalenie płuc o podłożu immunologicznym oraz chorobę śródmiąższową płuc

%%ból brzucha obejmuje ból brzucha, ból nadbrzusza, dyskomfort w jamie brzusznej, ból podbrzusza oraz ból żołądkowo-jelitowy.

%%%zapalenie okrężnicy obejmuje zapalenie okrężnicy, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy o podłożu immunologicznym oraz autoimmunologiczne zapalenie okrężnicy

%%%%zapalenie wątroby obejmuje autoimmunologiczne zapalenie wątroby, uraz wątrobowo-komórkowy, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, niewydolność wątroby, zapalenie wątroby oraz hepatotoksyczność

§wysypka obejmuje wysypkę, zapalenie skóry, pokrzywkę, wysypkę plamisto-grudkową, rumień, wysypkę rumieniową, wysypkę ze świądem, łuszczycę, autoimmunologiczne zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, osutkę polekową, wyprysk potnicowy, liszaj płaski, reakcję skórą, złuszczające zapalenie skóry, przyłuszczycę, pemfigoid, wysypkę plamistą oraz wysypkę grudkową

\$\$\$świąd obejmuje świąd i świąd alergiczny

\$\$\$bólę mięśniowo-szkieletowe obejmują bóle pleców, artralgię, ból w obrębie kończyny, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle mięśniowo-szkieletowe w obrębie klatki piersiowej, ból kości, bóle mięśni, ból szyi, ból kręgosłupa, sztywność mięśniowo-szkieletową oraz dyskomfort mięśniowo-szkieletowy

\$\$\$zapalenie stawów obejmuje zapalenie stawów i zapalenie wielostawowe

&zapalenie nerek obejmuje zapalenie nerek, toksyczną nefropatię, ostry uraz nerki oraz niewydolność nerek

&&zmęczenie obejmuje zmęczenie, osłabienie oraz złe samopoczucie

9.1.2. Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

Zapalenie płuc występowało u 3,2% chorych otrzymujących cemiplimab, przy czym u 0,5% chorych było stopnia 4. oraz u 0,5% chorych było stopnia 3. Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym prowadziło do trwałego odstawienia cemiplimabu u 1,3% chorych. Wśród 26 chorych z immunologicznym zapaleniem płuc mediana czasu do jego wystąpienia wynosiła 2,5 miesiąca (zakres: od 7 dni do 18 miesięcy), a mediana czasu trwania zapalenia płuc wynosiła 22 dni (zakres: od 5 dni do 16,9 miesiąca). 84,6% chorych otrzymywało kortykosteroidy w dużej dawce przez czas, którego mediana wynosiła 11 dni (zakres: od 1 dnia do 5,9 miesiąca). Do zakończenia okresu zbierania danych zapalenie płuc ustąpiło u 57,7% chorych.

Zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym

Biegunka lub zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym wystąpiły u 2,2% chorych otrzymujących cemiplimab, przy czym u 0,9% z nich były stopnia 3. Biegunka lub zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym doprowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu u 0,4% chorych. Wśród 18 chorych z biegunką lub zapaleniem okrężnicy o podłożu immunologicznym mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 3,8 miesiąca (zakres: od 21 dni do 15,5 miesiąca), a mediana czasu trwania tych powikłań wynosiła 2,3 miesiąca (zakres: od 6 dni do 10,0 miesięcy). 13 (72,2%) z 18 chorych z biegunką lub zapaleniem okrężnicy o podłożu immunologicznym otrzymywało kortykosteroidy w dużej dawce przez czas, którego mediana wynosiła 20 dni (zakres: od 5 dni do 5,2 miesiąca). Do zakończenia okresu zbierania danych biegunka lub zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym ustąpiły u 44,4% chorych.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym występowało u 2,0% chorych otrzymujących cemiplimab, przy czym u 1 chorego było stopnia 4. i u 11 chorych było stopnia 3. Zapalenie

wątroby o podłożu immunologicznym prowadziło do trwałego odstawienia cemiplimabu u 1,2% chorych. Wśród 16 chorych z zapaleniem wątroby o podłożu immunologicznym mediana czasu do jego wystąpienia wynosiła 2,5 miesiąca (zakres: od 7 dni do 22,5 miesiąca), a mediana czasu trwania zapalenia wątroby wynosiła 27,5 dnia (zakres: od 10 dni do 7,6 miesiąca). 14 (87,5%) chorych z zapaleniem wątroby o podłożu immunologicznym otrzymywało kortykosteroidy w dużej dawce przez czas, którego mediana wynosiła 30 dni (zakres: od 6 dni do 3,1 miesiąca). Do zakończenia okresu zbierania danych zapalenie wątroby ustąpiło u 50,0% chorych.

Endokrynopatie o podłożu immunologicznym

Niedoczynność tarczycy wystąpiła u 61 (7,5%) z 816 chorych otrzymujących cemiplimab. Jeden chory przerwał leczenia cemiplimabem z powodu niedoczynności tarczycy. Wśród 61 chorych z niedoczynnością tarczycy mediana czasu do jej wystąpienia wynosiła 4,1 miesiąca (zakres: od 15 dni do 18,9 miesiąca), a mediana czasu trwania wynosiła 7,9 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 23,3 miesiąca). Do zakończenia okresu zbierania danych niedoczynność tarczycy ustąpiła u 5 (8,2%) z 61 chorych.

Nadczynność tarczycy wystąpiła u 3,3% chorych, przy czym u 0,9% chorych była stopnia 2. Żaden chory nie przerwał leczenia z powodu nadczynności tarczycy. Wśród 27 chorych z nadczynnością tarczycy mediana czasu do jej wystąpienia wynosiła 2,1 miesiąca (zakres: od 20 dni do 23,8 miesiąca), a mediana czasu trwania wynosiła 1,9 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 24,5 miesiąca). Do zakończenia okresu zbierania danych nadczynność tarczycy ustąpiła u 48,1% chorych.

Zapalenie tarczycy wystąpiło u 5 (0,6%) z 816 chorych, przy czym u 2 chorych było stopnia 2. Żaden chory nie przerwał leczenia z powodu zapalenia tarczycy. Do zakończenia okresu zbierania danych zapalenie tarczycy nie ustąpiło u żadnego chorego.

Niewydolność nadnerczy wystąpiła u 3 (0,4%) z 816 chorych, u 3 chorych była stopnia 3. Jeden chory przerwał leczenie z powodu niewydolności nadnerczy. Wśród 3 chorych z niewydolnością nadnerczy mediana czasu do jej wystąpienia wynosiła 11,5 miesiąca (zakres: od 4,2 dnia do 18,3 miesiąca), a mediana czasu trwania wynosiła 5,1 miesiąca (zakres: od 4,9 miesiąca do 6,1 miesiąca). Jeden z 3 chorych był leczony kortykosteroidami w dużej dawce. Do zakończenia okresu zbierania danych niewydolność nadnerczy nie ustąpiła u żadnego chorego.

Zapalenie przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym wystąpiło u 3 (0,4%) z 816 chorych u 2 chorych było stopnia 3. Jeden chory przerwał leczenie z powodu zapalenia

przysadki mózgowej. Wśród 3 chorych z zapaleniem przysadki mózgowej mediana czasu do jej wystąpienia wynosiła 4,6 miesiąca (zakres: od 2,6 miesiąca do 7,4 miesiąca), a mediana czasu trwania wynosiła 23 dni (zakres: od 9 dni do 1,5 miesiąca). Jeden z 3 chorych był leczony kortykosteroidami w dużej dawce. Do zakończenia okresu zbierania danych zapalenie przysadki mózgowej nie ustąpiło u żadnego chorego.

Cukrzyca typu 1 bez alternatywnej etiologii wystąpiła u 1 chorego, była ona stopnia 4.

Skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

Skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym wystąpiły u 1,6% chorych, u 7 chorych były to skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym stopnia 3. Immunologiczne skórne działania niepożądane prowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu u 1 chorego. Wśród 13 chorych z skórnymi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 1,2 miesiąca (zakres: od 2 dni do 17,0 miesięcy), a mediana czasu ich trwania wynosiła 2,7 miesiąca (zakres: od 13 dni do 12,5 miesiąca). 8 chorych z skórnymi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym otrzymywało kortykosteroidy w dużej dawce przez czas, którego mediana wynosiła 15 dni (zakres: od 4 dni do 2,6 miesiąca). Do zakończenia okresu zbierania danych działania skórne działania niepożądane ustąpiły u 9 (69,2%) z 13 chorych.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym wystąpiło u 5 (0,6%) z 816 chorych, u 1 chorego było stopnia 5. oraz u 1 stopnia 3. Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym prowadziło do trwałego odstawienia cemiplimabu u 1 chorego. Wśród 5 chorych z zapaleniem nerek o podłożu immunologicznym mediana czasu do jego wystąpienia wynosiła 1,8 miesiąca (zakres: od 14 dni do 5,6 miesiąca), a mediana czasu trwania zapalenia nerek wynosiła 26 dni (zakres: od 9 do 1,6 miesiąca). 4 chorych z zapaleniem nerek o podłożu immunologicznym otrzymywało kortykosteroidy w dużej dawce przez czas, którego mediana wynosiła 16 dni (zakres: od 3 dni do 1,0 miesiąca). Do zakończenia okresu zbierania danych zapalenie nerek ustąpiło u 4 (80%) z 5 chorych.

Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

Wymienione poniżej istotne klinicznie działania niepożądane o podłożu immunologicznym występowały z częstością <1% wśród 816 chorych leczonych cemiplimabem w monoterapii. Zdarzenia te były stopnia ≤3, o ile nie podano inaczej:

- *zaburzenia układu nerwowego*: zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych³¹ (stopnia 4), paranowotworowe zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego (stopnia 5), przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna, zapalenie mózgu³², miastenia, neuropatia obwodowa³³;
- *zaburzenia serca*: zapalenie mięśnia sercowego³⁴, zapalenie osierdzia³⁵;
- zaburzenia układu immunologicznego: immunologiczna plamica małopłytkowa;
- *zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*: bóle stawów, zapalenie stawów³⁶, osłabienie mięśni, zapalenie mięśni, polimialgia reumatyczna, zespół Sjögrena;
- *zaburzenia oka*: zapalenie rogówki;
- *zaburzenia żołądka i jelit*: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.

Dodatkowe działania niepożądane o podłożu immunologicznym występowały w badaniach klinicznych u chorych poddawanych leczeniu skojarzonemu: zapalenie naczyń krwionośnych, zespół Guillaina-Barrego oraz zapalenie ośrodkowego układu nerwowego, przy czym każde z nich występowało z rzadką częstością.

Reakcje związane z wlewem dożylnym

Reakcje związane z wlewem dożylnym występowały u 7,7% chorych leczonych cemiplimabem, w tym u 1 chorego były stopnia 3. Reakcje związane z wlewem dożylnym prowadzące do trwałego odstawienia cemiplimabu odnotowano u 1 chorego. Najczęstszymi objawami reakcji związanych z wlewem dożylnym były: gorączka, nudności i wysypka. U wszystkich chorych reakcje związane z wlewem dożylnym całkowicie ustąpiły.

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek stosowanych w celach terapeutycznych, cemiplimab może cechować się immunogennością. W badaniach klinicznych z udziałem chorych leczonych cemiplimabem, u 2,2% chorych w trakcie leczenia pojawiły się przeciwciała, w tym u około 0,4% odpowiedź w postaci wytwarzania przeciwciał utrzymywała się. Nie obserwowano wytwarzania przeciwciał neutralizujących. Nie uzyskano danych wskazujących

³¹ w tym zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

³² w tym zapalenie mózgu i niezakaźne zapalenie mózgu

³³ w tym zapalenie nerwów i neuropatia obwodowa

³⁴ w tym autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie mięśnia sercowego

³⁵ w tym autoimmunologiczne zapalenie osierdzia i zapalenie osierdzia

³⁶ w tym zapalenie stawów i zapalenie wielostawowe

na zmianę profilu farmakokinetycznego lub profilu bezpieczeństwa związaną z pojawieniem się przeciwciał przeciwko cemiplimabowi.

9.1.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA 2021

W dokumencie FDA wydanym w 2021 roku wskazano następujące specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności związane z:

- działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym o ciężkim nasileniu i prowadzącymi do zgonu;
- reakcjami związanymi z infuzją;
- powikłaniami po przeprowadzeniu allogenicznego HSCT;
- toksycznością zarodkowo-płodową.

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym o ciężkim nasileniu i prowadzące do zgonu

Produkt leczniczy LIBTAYO® jest przeciwciałem monoklonalnym należącym do klasy leków, wiążących się z receptorem PD-1 lub jego ligandem (PD-L1), blokując szlak PD-1/PD-L1, które może potencjalnie wywoływać działania niepożądane o podłożu immunologicznym.

Przedstawione w dokumencie ważne działania niepożądane o podłożu immunologicznym mogą nie obejmować wszystkich możliwych działań niepożądanych o ciężkim nasileniu i prowadzących do zgonu.

Działania niepożądane mogą wystąpić w każdym narządzie lub tkance, w dowolnym momencie po rozpoczęciu leczenia przeciwciałem blokującym PD-1/PD-L1. Podczas gdy zwykle pojawiają się podczas leczenia, mogą również wystąpić po jego odstawieniu. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym, dotyczące więcej niż jednego układu organizmu, mogą wystąpić jednocześnie.

Wczesna identyfikacja i wdrożenie postępowania leczniczego w przypadku wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym ma zasadnicze znaczenie dla zapewnienia bezpiecznego stosowania przeciwciał blokujących PD-1/PD-L1. Należy uważnie monitorować objawy przedmiotowe i podmiotowe, które mogą być objawami klinicznymi działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. Należy ocenić aktywność enzymów

wątrobowych, kreatyniny i tarczycy na początku i okresowo w trakcie leczenia. W przypadku podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, należy rozpocząć odpowiednie badania w celu wykluczenia alternatywnych przyczyn, w tym zakażenia. Należy niezwłocznie rozpocząć leczenie, w tym, jeśli to konieczne, konsultacje specjalistyczne.

W zależności od stopnia ciężkości działań niepożądanych podanie produktu leczniczego LIBTAYO® należy wstrzymać lub trwale zaprzestać stosowania. Jeżeli konieczne jest przerwanie lub odstawienie produktu leczniczego LIBTAYO®, należy zastosować leczenie kortykosteroidami o działaniu ogólnym (prednizon w dawce 1 do 2 mg/kg/dobę lub jego odpowiednik) do czasu uzyskania poprawy (działania niepożądane stopnia 1. lub niższego). Po uzyskaniu poprawy należy rozpocząć zmniejszanie dawki kortykosteroidów kontynuując je przez co najmniej 1 miesiąc. Należy rozważyć podanie innych leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnym u chorych, u których działania niepożądane o podłożu immunologicznym nie są kontrolowane za pomocą kortykosteroidów.

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

Produkt leczniczy LIBTAYO® może powodować zapalenie płuc o podłożu immunologicznym definiowane jako zapalenie płuc wymagające stosowania kortykosteroidów o działaniu ogólnym lub innych leków immunosupresyjnych o charakterystycznym braku wyraźnej alternatywnej etiologii. U chorych leczonych innymi przeciwciałami blokującymi PD-1/PD-L1 częstość występowania zapalenia płuc jest większa u chorych, którzy wcześniej byli poddawani napromienianiu klatki piersiowej.

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym wystąpiło u 26 (3,2%) z 810 chorych otrzymujących produkt leczniczy LIBTAYO®, w tym w stopniu 4. u 0,5% chorych, stopniu 3. u 0,5% chorych i w stopniu 2. u 2,1% chorych. Zapalenie płuc doprowadziło do trwałego przerwania stosowania produktu leczniczego LIBTAYO® u 1,4% chorych i wstrzymania podawania produktu leczniczego LIBTAYO® u 2,1% chorych.

U wszystkich chorych z zapaleniem płuc konieczne było zastosowanie kortykosteroidów systemowych. Zapalenie płuc ustąpiło u 58% z 26 chorych. Spośród 17 chorych, u których wstrzymano podawanie produktu leczniczego LIBTAYO® z powodu zapalenia płuc, u 9 chorych ponownie rozpoczęto leczenie po uzyskaniu poprawy objawów, u 3 (33%) z 9 chorych wystąpił nawrót zapalenia płuc.

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

Produkt leczniczy LIBTAYO® może powodować zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym definiowane jako zapalenie jelita grubego wymagające stosowania kortykosteroidów o działaniu ogólnym lub innych leków immunosupresyjnych o charakterystycznym braku wyraźnej alternatywnej etiologii. Głównym objawem była biegunka. U chorych z opornym na leczenie kortykosteroidami immunologicznym zapaleniem jelita grubego leczonych przeciwciałami blokującymi PD-1/PD-L1 zgłaszano zakażenie/reaktywację wirusa cytomegalii (CMV). W przypadku opornego na leczenie kortykosteroidami zapalenia jelita grubego należy rozważyć powtórzenie badań w celu wykluczenia alternatywnych etiologii.

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym wystąpiło u 18 (2,2%) z 810 chorych otrzymujących produkt leczniczy LIBTAYO®, w tym w stopniu 3. u 0,9% chorych i w stopniu 2. u 1,1% chorych. Zapalenie jelita grubego doprowadziło do trwałego przerwania leczenia u 0,4% chorych oraz do wstrzymania leczenia u 1,5% chorych.

U wszystkich chorych z zapaleniem jelita grubego konieczne było zastosowanie kortykosteroidów systemowych. Zapalenie jelita grubego ustąpiło u 39% z 18 chorych. Spośród 12 chorych, u których wstrzymano leczenie z powodu zapalenia jelita grubego, u 4 ponownie rozpoczęto podawanie produktu leczniczego LIBTAYO® po uzyskaniu poprawy objawów, u 3 (75%) z tych chorych wystąpił nawrót zapalenia jelita grubego.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

Produkt leczniczy LIBTAYO® może powodować zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym definiowane jako zapalenie wątroby wymagające stosowania kortykosteroidów o działaniu ogólnym lub innych leków immunosupresyjnych oraz brak wyraźnej alternatywnej etiologii.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym wystąpiło u 16 (2%) z 810 chorych otrzymujących produkt leczniczy LIBTAYO®, w tym działania niepożądane zakończone zgonem (0,1% chorych), działania niepożądane stopnia 4. (0,1% chorych), działania niepożądane stopnia 3. (1,4% chorych) oraz działania niepożądane stopnia 2. (0,2% chorych). Zapalenie wątroby doprowadziło do trwałego przerwania leczenia u 1,2% chorych oraz wstrzymania leczenia u 0,5% chorych.

Wszyscy chorzy u których stwierdzono zapalenie wątroby wymagali leczenia kortykosteroidami systemowymi. 3 (19%) z 16 chorych wymagało dodatkowego leczenia immunosupresyjnego za pomocą mykofenolanu. Zapalenie wątroby ustąpiło u 50% z 16 chorych. Spośród 5 chorych, u których wstrzymano leczenie z powodu zapalenia wątroby, u 3 chorych ponownie rozpoczęto leczenie po poprawie objawów, u żadnego z nich nie wystąpił nawrót zapalenia wątroby.

Endokrynopatie o podłożu immunologicznym

Niewydolność nadnerczy

Produkt leczniczy LIBTAYO® może powodować pierwotną lub wtórną niewydolność nadnerczy. W przypadku niewydolności nadnerczy stopnia 2. lub wyższego należy rozpocząć leczenie objawowe, w tym substytucję hormonalną, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego LIBTAYO® w zależności od ciężkości choroby.

Niewydolność nadnerczy wystąpiła u 3 (0,4%) z 810 chorych otrzymujących produkt leczniczy LIBTAYO®, w tym stopnia 3. (0,4% chorych). Niewydolność nadnerczy doprowadziła do trwałego przerwania leczenia u 1 chorego. U żadnego chorego nie wstrzymano podawania produktu LIBTAYO® z powodu niewydolności nadnerczy.

U wszystkich chorych z niewydolnością nadnerczy konieczne było zastosowanie kortykosteroidów o działaniu ogólnym, spośród nich 67% chorych nadal otrzymywało kortykosteroidy o działaniu ogólnym. Niewydolność nadnerczy nie ustąpiła u żadnego z chorych w ustalonym momencie odcięcia danych.

Zapalenie przysadki mózgowej

Produkt leczniczy LIBTAYO® może powodować zapalenie przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym. Zapalenie przysadki może przebiegać z ostrymi objawami związanymi z działaniem masowym, takimi jak ból głowy, światłowstręt lub ubytki w polu widzenia. Zapalenie przysadki może powodować niedoczynność przysadki. Należy rozpocząć substytucję hormonalną zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W zależności od ciężkości choroby należy wstrzymać lub trwale odstawić produkt leczniczy LIBTAYO®.

Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u 3 (0,4%) z 810 chorych otrzymujących produkt leczniczy LIBTAYO®, w tym stopnia 3. (0,2% chorych) i stopnia 2. (0,1% chorych). Zapalenie

przysadki mózgowej doprowadziło do trwałego przerwania leczenia u 1 chorego i wstrzymania leczenia u 1 chorego. Kortykosteroidy podawane ogólnoustrojowo były wymagane u 67% chorych z zapaleniem przysadki mózgowej. Zapalenie przysadki nie ustąpiło u żadnego z chorych w ustalonym momencie odcięcia danych.

Zaburzenia tarczycy

LIBTAYO® może powodować zaburzenia tarczycy o podłożu immunologicznym. Zapalenie tarczycy może przebiegać z endokrynopatią lub bez niej. Niedoczynność tarczycy może być następstwem nadczynności tarczycy. Zgodnie ze wskazaniami klinicznymi należy rozpocząć hormonalną terapię zastępczą lub leczenie farmakologiczne nadczynności tarczycy. W zależności od ciężkości choroby należy wstrzymać leczenie lub przerwać stosowanie produktu leczniczego LIBTAYO® na stałe.

Zapalenie tarczycy wystąpiło u 5 (0,6%) z 810 chorych otrzymujących produkt leczniczy LIBTAYO®, w tym stopnia 2. (0,2% chorych). Żaden chory nie przerwał leczenia z powodu zapalenia tarczycy. Zapalenie tarczycy doprowadziło do wstrzymania leczenia u 1 chorego. U żadnego z chorych z zapaleniem tarczycy nie było konieczności stosowania kortykosteroidów systemowych. Zapalenie tarczycy nie ustąpiło u żadnego z chorych w ustalonym momencie odcięcia danych. Zgłaszano również zwiększenie stężenia hormonu stymulującego tarczycę we krwi i zmniejszenie stężenia hormonu stymulującego tarczycę we krwi.

Nadczynność tarczycy wystąpiła u 26 (3,2%) z 810 chorych otrzymujących produkt leczniczy LIBTAYO®, w tym stopnia 2. (0,9% chorych). Żaden chory nie przerwał leczenia z powodu nadczynności tarczycy. Nadczynność tarczycy doprowadziła do wstrzymania leczenia u 0,5% chorych. U 1 chorego z nadczynnością tarczycy konieczne było zastosowanie kortykosteroidów. Nadczynność tarczycy ustąpiła u 13 z 26 chorych. U 2 spośród 4 chorych, u których wstrzymano leczenie z powodu nadczynności tarczycy ponownie rozpoczęto podawanie leczenia po uzyskaniu poprawy objawów, u żadnego z nich nie wystąpił nawrót nadczynności tarczycy.

Niedoczynność tarczycy wystąpiła u 60 (7%) z 810 chorych otrzymujących produkt leczniczy LIBTAYO®, w tym stopnia 2. (6% chorych). Niedoczynność tarczycy doprowadziła do trwałego przerwania leczenia u 1 chorego oraz do wstrzymania leczenia u 1,1% chorych. U żadnego z chorych z niedoczynnością tarczycy nie było konieczności stosowania kortykosteroidów systemowych. Niedoczynność tarczycy ustąpiła u 8,3% chorych. Większość chorych wymagała długotrwałej substytucji hormonami tarczycy. Spośród 9 chorych, u których

wstrzymano leczenie z powodu niedoczynności tarczycy, u 1 ponownie rozpoczęto podawanie produktu leczniczego LIBTAYO® po uzyskaniu poprawy objawów, natomiast 1 chory wymagał ciągłej hormonalnej terapii zastępczej.

Należy monitorować chorych pod kątem hiperglikemii lub innych objawów przedmiotowych i podmiotowych cukrzycy. W razie konieczności rozpocząć leczenie insuliną zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego LIBTAYO® w zależności od stopnia ciężkości choroby.

Cukrzyca typu 1 wystąpiła u 1 (0,1%) z 810 chorych, w tym stopnia 4. (0,1% chorych). Żaden chory nie przerwał leczenia z powodu cukrzycy typu 1, leczenie wstrzymano u 1 chorego.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym z zaburzeniami czynności nerek

Produkt leczniczy LIBTAYO® może powodować zapalenie nerek o podłożu immunologicznym definiowane jako zapalenie nerek wymagające stosowanie kortykosteroidów o działaniu ogólnym lub innych leków immunosupresyjnych oraz brak wyraźnej alternatywnej etiologii.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym wystąpiło u 5 (0,6%) z 810 chorych otrzymujących produkt leczniczy LIBTAYO®, w tym działania niepożądane zakończone zgonem (0,1% chorych), działania niepożądane stopnia 3. (0,1% chorych) oraz stopnia 2. (0,4% chorych). Zapalenie nerek doprowadziło do trwałego przerwania leczenia u 0,1% chorych i wstrzymania leczenia u 0,4% chorych.

U wszystkich chorych konieczne było zastosowanie kortykosteroidów systemowych. Zapalenie nerek ustąpiło u 80% chorych. 2 spośród 3 chorych, u których wstrzymano leczenie z powodu zapalenia nerek, ponownie je rozpoczęto po poprawie objawów, u żadnego z tych chorych nie wystąpił nawrót zapalenia nerek.

Dermatologiczne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

LIBTAYO® może powodować wysypkę lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym definiowane jako wymaganie stosowania kortykosteroidów o działaniu ogólnym lub innych leków immunosupresyjnych oraz brak wyraźnej alternatywnej etiologii.

Złuszczające zapalenie skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka oraz wysypka polekowa, z towarzyszącą eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS, ang. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), występowały

podczas stosowania przeciwciał blokujących PD-1/PD-L1. Miejscowo stosowane emolienty i/lub kortykosteroidy mogą być odpowiednie do leczenia wysypek nieropnych o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. W zależności od stopnia ciężkości wysypki należy wstrzymać leczenie lub na stałe przerwać stosowanie produktu leczniczego LIBTAYO®.

Skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym wystąpiły 13 (1,6%) z 810 chorych otrzymujących produkt leczniczy LIBTAYO®, w tym działania niepożądane stopnia 3. (0,9% chorych) i stopnia 2. (0,6% chorych). Skórne działania niepożądane doprowadziły do trwałego przerwania leczenia u 0,1% chorych i wstrzymania leczenia u 1,4% chorych.

U wszystkich chorych, u których wystąpiły niepożądane działania skórne o podłożu immunologicznym, konieczne było zastosowanie kortykosteroidów systemowych. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym ustąpiły u 69% chorych. Spośród 11 chorych, u których wstrzymano leczenie 7 chorych ponownie je rozpoczęło po uzyskaniu poprawy objawów, u 3 z tych chorych wystąpił nawrót skórnych działań niepożądanych.

Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

Wymienione poniżej klinicznie istotne działania niepożądane o podłożu immunologicznym występowały z częstością <1% u 810 chorych, którzy otrzymywali produkt leczniczy LIBTAYO® lub które były zgłaszane podczas stosowania innych przeciwciał blokujących PD-1/PD-L1. W przypadku niektórych z tych działań niepożądanych zgłaszano przypadki o ciężkim nasileniu lub prowadzące do zgonu:

- zaburzenia serca/zaburzenia naczyniowe: zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia, zapalenie naczyń krwionośnych;
- zaburzenia układu nerwowego: zapalenie opon mózgowych, zapalenie mózgu, zapalenie rdzenia i demielinizacja, zespół miasteniczny/*myasthenia gravis* (w tym zaostrenie), zespół Guillain-Barre, niedowłady nerwów, neuropatia autoimmunologiczna;
- zaburzenia oka: zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczówki i inne toksyczne objawy zapalenia oka. Niektóre przypadki mogą być związane z odwarstwieniem siatkówki. Mogą wystąpić różne stopnie upośledzenia wzroku, do ślepoty włącznie. Jeśli zapalenie błony naczyniowej występuje w połączeniu z innymi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym, należy rozważyć rozpoznanie zespołu podobnego do Vogta-Koyanagi-Harady, ponieważ może on wymagać leczenia steroidami ogólnoustrojowymi w celu zmniejszenia ryzyka trwałej utraty wzroku;

- zaburzenia żołądka i jelit: zapalenie trzustki z podwyższeniem poziomu amylazy i lipazy w surowicy, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie dwunastnicy, zapalenie jamy ustnej;
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: zapalenie mięśni/zapalenie wielomięśniowe, rabdomioliza i związane z nią następstwa, w tym niewydolność nerek, zapalenie stawów, polimialgia reumatyczna;
- zaburzenia endokrynologiczne: niedoczynność przytarczyc;
- inne zaburzenia (hematologiczne/immunologiczne): niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość aplastyczna, limfocytopenia, hemofagocytarna, zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, martwicze zapalenie węzłów chłonnych o etiologii histiocytarnej (zapalenie węzłów chłonnych Kikuchi), sarkoidoza, immunologiczna plamica małopłytkowa. martwicze zapalenie węzłów chłonnych (Kikuchi lymphadenitis), sarkoidoza, immunologiczna plamica małopłytkowa, odrzucenie przeszczepienia narządu litego.

Reakcje związane z wlewem dożylnym

Reakcje związane z infuzją o ciężkim nasileniu (stopień 3) wystąpiły u 0,1% chorych otrzymujących produkt leczniczy LIBTAYO® w monoterapii. Należy monitorować chorych pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych dotyczących reakcji związanych z wlewem dożylnym. Najczęstszymi objawami reakcji związanych z wlewem były nudności, gorączka, wysypka i duszność. W zależności od stopnia ciężkości reakcji należy przerwać, zmniejszyć szybkość infuzji lub na stałe odstawić produkt leczniczy LIBTAYO®.

Powikłania po allogenicznym HSCT

U chorych, którzy otrzymują allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, ang. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*) przed lub po leczeniu przeciwciałem blokującym PD-1/PD-L1 mogą wystąpić powikłania prowadzące do zgonu i inne ciężkie powikłania. Powikłania związane z przeszczepieniem obejmują nadostrą chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD, ang. *graft-versus-host-disease*), ostrą chorobę GVHD, przewlekłą chorobę GVHD, chorobę weno-okluzyjną wątroby (VOD, ang. *hepatic veno-occlusive disease*) po kondycjonowaniu o zmniejszonej intensywności oraz wymagający podawania steroidów zespół gorączkowy (bez zidentyfikowanej przyczyny infekcyjnej). Powikłania te mogą wystąpić pomimo stosowania leczenia interwencyjnego pomiędzy blokadą PD-1/PD-L1 a allogenicznym HSCT.

Należy uważnie obserwować chorych pod kątem wystąpienia powikłań związanych z przeszczepieniem i niezwłocznie interweniować. Należy rozważyć korzyści w stosunku do ryzyka związanego z leczeniem przeciwciałem blokującym PD-1/PD-L1 przed lub po allogenicznym HSCT.

Toksyczność embrionalno- płodowa

W oparciu o mechanizm działania, produkt leczniczy LIBTAYO® może powodować uszkodzenie płodu w przypadku podawania go kobietom w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały, że zahamowanie szlaku PD-1/PD-L1 może prowadzić do zwiększonego ryzyka odrzucenia przez układ odpornościowy rozwijającego się płodu, co prowadzi do obumarcia płodu. Należy poinformować kobiety w wieku rozrodczym o potencjalnym ryzyku dla płodu, oraz aby stosowały skuteczną antykoncepcję podczas leczenia produktem leczniczym LIBTAYO® i przez co najmniej 4 miesiące po podaniu ostatniej dawki.

9.1.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania cemiplimabu w analizowanej populacji chorych. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W *bazie ADRReports* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do 02.07.2022 r.

Tabela 23.
Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych cemiplimabem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	97
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	99
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	68
Zaburzenia układu immunologicznego	28
Zaburzenia endokrynologiczne	35
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	40
Zaburzenia psychiczne	22

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia układu nerwowego	73
Zaburzenia w obrębie oka	21
Zaburzenia ucha i błędnika	5
Zaburzenia serca	49
Zaburzenia naczyniowe	25
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	100
Zaburzenia żołądka i jelit	86
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	45
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	110
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	73
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	52
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	2
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	243
Wyniki badań diagnostycznych	86
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	59
Uwarunkowania społeczne	5
Procedury medyczne i chirurgiczne	13
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	0
Ogółem	718

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, zaburzeń układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych.

9.1.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego LIBTAYO®. **Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W bazie WHO UMC odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do 03.07.2022 r.

Tabela 24.
Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych cemiplimabem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	143
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	134
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	73
Zaburzenia układu immunologicznego	41
Zaburzenia endokrynologiczne	60
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	72
Zaburzenia psychiczne	37
Zaburzenia układu nerwowego	118
Zaburzenia w obrębie oka	28
Zaburzenia ucha i błędnika	7
Zaburzenia serca	70
Zaburzenia naczyniowe	48
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	142
Zaburzenia żołądka i jelit	130
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	78
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	160
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	120
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	75
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	4
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	2
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	391
Wyniki badań diagnostycznych	141
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	99
Uwarunkowania społeczne	7
Procedury medyczne i chirurgiczne	26
Ogółem	2 206

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane obejmowały kategorię: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz wyniki badań diagnostycznych.

10. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy na różnych jej poziomach tj.

1. Związane z metodyką badania *EMPOWER BCC-1*:

- badanie *EMPOWER BCC-1* jest badaniem trwającym, niezakończonym. Należy podkreślić, że cemiplimab został zarejestrowany w zaawansowanym BCC w oparciu o trwające badanie *EMPOWER BCC-1* ze względu na udowodnioną skuteczność terapii oraz wysoce niezaspokojoną potrzebę dostępu do nowych terapii w populacji wnioskowanej, dla której nie ma alternatywnych, aktywnych form leczenia. Co więcej, w niniejszym raporcie zaprezentowano wyniki dla dłuższych dat odcięcia, które wskazują na utrzymywanie się skuteczności cemiplimabu w czasie.
- badanie *EMPOWER BCC-1* jest badaniem jednoramiennym przez co nie było możliwe bezpośrednio porównanie interwencji i komparatora. Co istotne, cemiplimab jest jedynym lekiem zarejestrowanym w leczeniu chorych z zaawansowanym BCC po niepowodzeniu leczenia HHI. W związku z powyższym nie ma możliwości przeprowadzenia badania randomizowanego, w którym cemiplimab zostałby porównany z inną, aktywną terapią. Z kolei prowadzenie badania w rozpatrywanym wskazaniu, gdzie w ramieniu komparatora chorzy stosowali wyłącznie leczenia objawowe/placebo/brak aktywnej terapii byłoby wysoce nieetyczne.

[Redacted text block]

[REDACTED]

4. Związane z badaniem Cowey 2022, którego wyniki zestawiono z wynikami z badania EMPOWER BCC-1:

- istnieją istotne różnice między badaniem Cowey 2022 i EMPOWER BCC-1 w zakresie metodyki (badanie obserwacyjne vs. badanie kliniczne), charakterystyce chorych i sposobie raportowania wyników, które mogą wpływać na różnice w przeżyciu chorych w ww. badaniach;
- kohorta z badania Cowey 2022 kwalifikująca się do porównania z chorymi z badania EMPOWER BCC-1 obejmowała jedynie 15 chorych, którzy nie otrzymywali leczenia (kohorta 2L non-initiators).

[REDACTED]

[REDACTED]



11. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia cemiplimabem względem najlepszej dostępnej terapii (BAT) w leczeniu dorosłych chorych z IaBCC lub mBCC, u których stwierdzono progresję choroby w czasie terapii HHI lub którzy wykazują nietolerancję na HHI.

Wyniki porównania CEM vs BAT

Dla cemiplimabu zidentyfikowano 1 badanie otwarte, wieloośrodkowe, jednoramienne, fazy II: *EMPOWER BCC-1*.

[Redacted text block]

Dodatkowo wykonano zestawienie wyników z jednoramiennego badania *EMPOWER BCC-1* z wynikami dla BAT z retrospektywnego badania *Cowey 2022*. Badanie *Cowey 2022* stanowi jedyne źródło danych dla chorych nieotrzymujących leczenia w populacji docelowej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zestawienie wyników z badania *EMPOWER BCC-1* z wynikami z badania *Cowey 2022*

Mediana OS w badaniu *Cowey 2022* w kohorcie *2L non-initiator* (co odpowiada BAT) wyniosła 34,3 miesiąca.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza wyników dla najdłuższej daty odcięcia [REDACTED] w porównaniu z wcześniejszymi datami odcięcia pozwala wnioskować o **utrzymywanie się skuteczności cemiplimabu w czasie**. Należy podkreślić, że w dokumencie *EMA 2021* stosunek korzyści do ryzyka oceniono jako pozytywny, pod warunkiem dostarczenia wyników dla populacji mBCC. Wyniki przedłożone w ramach procesu rejestracji leku, które dotyczyły daty odcięcia 17.02.2020r. oraz 30.06.2020 r., obejmowały niepełną kohortę mBCC – ze względu na niewystarczający okres obserwacji część chorych mBCC włączonych do badania nie mogła zostać włączona do analizy skuteczności. [REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki jakości życia były dostępne dla populacji laBCC dla daty odcięcia 17.02.2021 r. Ocenę jakości życia w badaniu *EMPOWER BCC-1* przeprowadzono w oparciu o następujące skale, na podstawie których stwierdzono, że:

- **globalna skala oceny stanu zdrowia (QLQ-C30):**

- skala funkcjonowania fizycznego, funkcjonowania w rolach i funkcji poznawczych: większość chorych zgłaszała klinicznie istotną poprawę lub utrzymanie się wyniku w 2. i 9. cyklu leczenia;
- skale objawów: większość chorych zgłaszała klinicznie istotną poprawę lub utrzymanie się wyniku w 2. i 9. cyklu, za wyjątkiem zmęczenia, dla którego obserwowano istotne klinicznie pogorszenie w 9. cyklu u 56% chorych (dla całego okresu obserwacji pogorszenie wyniku o 12,5 pkt. (SE: 3,9), $p < 0,05$);
- chorzy, którzy zaprzestali stosowania HHI z powodu progresji choroby ogółem utrzymali jakość życia w porównaniu z chorymi, którzy zaprzestali tej terapii z powodu nietolerancji;
- **skala SKINDEX-16:**
 - podskala oceniająca emocje, objawy i funkcjonowanie: większość chorych z laBCC zgłaszała klinicznie istotną poprawę lub utrzymanie się wyniku;
 - średnia zmiana (poprawa) względem wartości początkowych w podskali oceniającej emocje wyniosła -13,2 (95%CI: -20,9; -5,4); $p < 0,05$.

Ocena bezpieczeństwa

W populacji całkowitej odnotowano 6 (4,3%) przypadków **zgonu** z powodu TEAE. Zdarzenia te określono jako niezwiązane z leczeniem.

Dla daty odcięcia 30.06.2020 r. częstość zdarzeń niepożądanych w populacji całkowitej wyniosła dla:

- działań niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia: 76,1%;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia: 32,6%;
- zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia: 97,1%;
- zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia prowadzących do przerwania leczenia: 13,8%;
- zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia o podłożu immunologicznym: 58,0%.

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego LIBTAYO® określono jako zgodny z oczekiwanym dla terapii należących do klasy leków anty-PD-1, przy czym najczęściej zgłaszanymi TEAE (częstość występowania $\geq 20\%$) były zmęczenie, biegunka i wysypka (dla daty docięcia 17.02.2020 r.).

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla CEM

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również informacje pochodzące z dokumentów odnalezionych na stronie EMA i FDA oraz danych z bazy ADRReports, czy WHO UMC.

Na podstawie danych z *ChPL LIBTAYO®* i dokumentu *FDA LIBTAYO® label* stwierdzono, że podczas stosowania cemiplimabu należy zachować szczególne środki ostrożności głównie ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądane o podłożu immunologicznym, które obejmują np. zapalenie płuc, zapalenie okrężnicy, zapalenie wątroby, endokrynopatie czy zdarzenia skórne. W powyższych dokumentach wskazano na konieczność monitorowania chorych pod kątem wystąpienia powyższych zdarzeń i w razie potrzeby podjęcia odpowiednich działań.

Zgodnie z profilem bezpieczeństwa opublikowanym na stronie WHO UMC i ADRReports najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych oraz zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych.

W dokumencie *EMA 2021* wskazano, iż obserwowana korzyść kliniczna produktu leczniczego LIBTAYO® płynąca z ORR w populacji mBCC oraz korzyść kliniczna płynąca z PFS w populacji laBCC przewyższają ryzyko, które uważa się za możliwe do regulowania. **Ogólny stosunek korzyści do ryzyka związanych ze stosowaniem cemiplimabu oceniono jako pozytywny** (warunkiem jest przedłożenie końcowego raportu z trwającego badania klinicznego dla kohorty chorych mBCC).

Wnioski

Analiza skuteczności wykazała wydłużenie czasu przeżycia chorych leczonych cemiplimabem względem komparatora tj. braku aktywnej terapii (BAT). Dla wariantu podstawowego analizy mediana czasu przeżycia dla BAT wyniosła ok. 33 oraz ok. 46 mies. [REDACTED]

[REDACTED] Z kolei mediana OS dla cemiplimabu nie została osiągnięta. Nie osiągnięcie mediany OS może świadczyć o skuteczności leczenia, ponieważ w okresie obserwacji nie odnotowano wystarczającej liczby zgonów, aby oszacować medianę OS.

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego LIBTAYO® określono jako zgodny z oczekiwanym dla terapii należących do klasy leków anty-PD-1. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania cemiplimabu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny, czego potwierdzeniem jest rejestracja leku w zaawansowanym BCC.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie LIBTAYO® w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii dorosłych chorych z laBCC lub mBCC, u których stwierdzono progresję choroby w czasie terapii HHI lub którzy wykazują nietolerancję na HHI.

12. Dyskusja

Przedmiot wniosku stanowi objęcie refundacją produktu leczniczego LIBTAYO® (cemiplimab) w ramach Programu lekowego *Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnocomórkowego skóry*. Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego do programu kwalifikowani są dorośli chorzy z [REDAKTOWANO] rakiem podstawnocomórkowym skóry z przerzutami odległymi (mBCC) lub miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnocomórkowym (laBCC), u których wystąpiła progresja choroby w trakcie terapii HHI lub wystąpiła nietolerancja na HHI. Biorąc pod uwagę wskazanie rejestracyjne HHI są to chorzy, którzy nie są kandydatami do leczenia chirurgicznego i radioterapii.

Dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie. Brak aktywnego leczenia po niepowodzeniu leczenia inhibitorami HHI jest zatem tożsamy z najlepszą dostępną terapią (BAT). [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1 badanie dla cemiplimabu tj. *EMPOWER BCC-1* – badanie otwarte, wieloośrodkowe, jednoramienne, fazy II. Z uwagi na brak dostępności jakichkolwiek badań, w których CEM zostałby porównany z komparatorem w II etapie przeglądu poszukiwano badań umożliwiających wykonanie zestawienia wyników dla interwencji badanej i kontrolnej pochodzących z różnych badań.

W II etapie przeglądu zidentyfikowano 1 badanie retrospektywne dla BAT we wnioskowanej populacji chorych. W badaniu uczestniczyło jedynie 15 chorych z mBCC oraz laBCC, którzy przerwali terapię HHI z powodu progresji choroby lub toksyczności leczenia, dla których spełnione jest kryterium komparatora (badanie Cowey 2022). [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W przypadku badania *Cowey 2022* i *EMPOWER BCC-1* stwierdzono istotne różnice między badaniami w zakresie metodyki (badanie obserwacyjne vs. badanie kliniczne), charakterystyce chorych i sposobie raportowania wyników, które mogą wpływać na różnice w przeżyciu chorych. Ponadto, całkowity czas przeżycia dla kohorty *2L non-initiators* (odpowiadający BAT) mierzono jako 90 dni od odstawienia I. linii leczenia HHI. W badaniu *EMPOWER BCC-1* wymagano, aby chorzy nie stosowali leczenia 30 dni przed rozpoczęciem terapii cemiplimabem. Biorąc pod uwagę różnice w momencie pomiaru OS, określenie przyrostu OS dla cemiplimabu w porównaniu z OS dla grupy *2L non-initiators* może być utrudnione.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie *EMPOWER BCC-1* stanowi pierwsze jak dotąd badanie, w którym wykazano kliniczne istotne korzyści z leczenia systemowego u chorych z zaawansowanym BCC po

niepowodzeniu HHI lub w przypadku nietolerancji HHI. Cemiplimab jest pierwszym lekiem przeciwnowotworowym zarejestrowanym ww. wskazaniu. Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego LIBTAYO® określono jako zgodny z oczekiwanym dla terapii należących do klasy leków anti-PD-1, a ogólny stosunek korzyści do ryzyka związany ze stosowaniem cemiplimabu oceniono jako pozytywny [EMA 2021]. Warunkiem tej oceny wg EMA jest przedłożenie końcowego raportu z trwającego badania klinicznego dla kohorty chorych mBCC).

Wyniki opublikowane w domenie publicznej oraz przedłożone w ramach procesu rejestracyjnego dla produktu leczniczego LIBTAYO® nie zawierały wyników odpowiedzi wg ICR dla chorych mBCC (dostępna była jedynie ocena wg badacza, dla mniej licznej grupy chorych).

W omawianym obszarze terapeutycznym istnieje znacznie niezaspokojona potrzeba lecznicza. Pomimo niskiej częstości występowania, zaawansowane BCC stanowią bardzo istotny problem kliniczny, ponieważ cechują się naciekaniem okolicznych tkanek i niszczeniem sąsiadujących struktur, takich jak kości i chrząstki, skutkując m.in. defektami estetycznymi i pogorszeniem jakości życia, jak również odpowiadając za znaczną chorobowość w społeczeństwie [PTOK 2022].

Obciążenie objawami związanymi z BCC wzrasta wraz z postępowaniem choroby do zaawansowanych stadiów. Chorzy z aBCC doświadczają znacznego fizycznego i psychicznego wpływu choroby. Obciążenia fizyczne obejmują ból, utratę krwi, anemię i zmęczenie, ryzyko infekcji (otwarte rany), ograniczenia w poruszaniu się lub funkcjonowaniu z powodu lokalizacji zaawansowanego BCC oraz skutki leczenia chirurgicznego, radioterapii lub chemioterapii. Widoczne zniekształcenia struktur anatomicznych: oczu, nosa, ust i uszu oraz zniekształcenie dużych obszarów w wyniku rozprzestrzeniania się zmian wpływa na postrzegany przez chorych wygląd i samoocenę oraz może prowadzić do obniżenia jakości życia. Ponadto obciążenia psychospołeczne związane z chorobą aBCC obejmują depresję, lęk, izolację społeczną, wyczerpanie zasobów finansowych związanych z leczeniem, niemożność znalezienia lub utrzymania zatrudnienia oraz niemożność zapewnienia opieki nad zależnymi członkami rodziny. Nawet chorzy, u których choroba jest stabilna lub skutecznie leczona, mogą doświadczać znacznie ograniczonych zdolności funkcjonalnych z powodu blizn, zniekształceń i/lub przewlekłego bólu [Mohan 2014, Hansson 2018].

Obecnie w Polskiej praktyce klinicznej standard terapeutyczny stosowany u dorosłych, u których stwierdzono objawowego raka podstawnokomórkowego z przerzutami lub

miejscowo zaawansowanego raka podstawnokomórkowego niekwalifikującego się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii stanowi wismodegib (inhibitor HHI) [PTOK 2020]. Wnioskowana populacja odnosi się do chorych po niepowodzeniu leczenia HHI. Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale opisującym polskie i zagraniczne wytyczne stwierdzono, że poza cemiplimabem brak jest alternatywnych opcji leczenia po niepowodzeniu leczenia inhibitorami HHI. **W związku z powyższym obecnie w Polsce chorzy po niepowodzeniu terapii wismodegibem nie mają dostępu do żadnego leczenia, a rokowanie w tej populacji chorych jest niekorzystne.**

Należy podkreślić, że cemiplimab jest pierwszym lekiem zarejestrowanym w leczeniu chorych z zaawansowanym BCC po niepowodzeniu leczenia HHI o udowodnionej skuteczności oraz akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. W związku z powyższym stanowi on jedyną opcję leczenia aktywnego w populacji docelowej. Specyficzna charakterystyka populacji wnioskowanej, która obejmuje chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia systemowego i przeciwwskazaniami do radioterapii czy leczenia chirurgicznego powoduje, że dla tych chorych nie ma skutecznych terapii wydłużających życie. Jest to dosyć częsta sytuacja w populacji z chorobą zaawansowaną, która jest leczona na ostatnich liniach leczenia. **Ograniczenie dostępu jedynie do leczenia objawowego w sytuacji dostępności na rynku do innej opcji terapeutycznej o udowodnionej lepszej skuteczności, pozwalającej na wydłużenie życia chorego, wydaje się być wysoce nieetyczne.**

Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego, przedstawione wyniki dotyczące skuteczność terapii oraz brak alternatywnego leczenia, objęcie refundacją produktu leczniczego LIBTAYO® (cemiplimab) należy uznać za zasadne.

13. Załączniki

13.1. Dane na podstawie publikacji *Stratigos 2021* i dokumentu *EMA 2021*

13.1.1. Przeżycie całkowite

13.1.1.1. Czas przeżycia całkowitego

Populacja laBCC



Populacja mBCC

Dla daty odcięcia 17.02.2020 r. w populacji mBCC mediana OS wyniosła 25,7 (95% CI: 19,5; n/o). Z kolei w przypadku danych odciętych 30.06.2020 r. mediana OS dla 35 chorych nie została osiągnięta.

W dokumencie *EMA 2021* przedstawiono informację, że dla dłuższej daty odcięcia tj. 30.06.2020 r. dla wszystkich chorych z BCC mediana OS nie została osiągnięta. Zwrócono również uwagę, że szacowana mediana nie jest stabilna ze względu na niewielką liczbę zdarzeń.

Tabele poniżej zawierają szczegółowe wyniki.

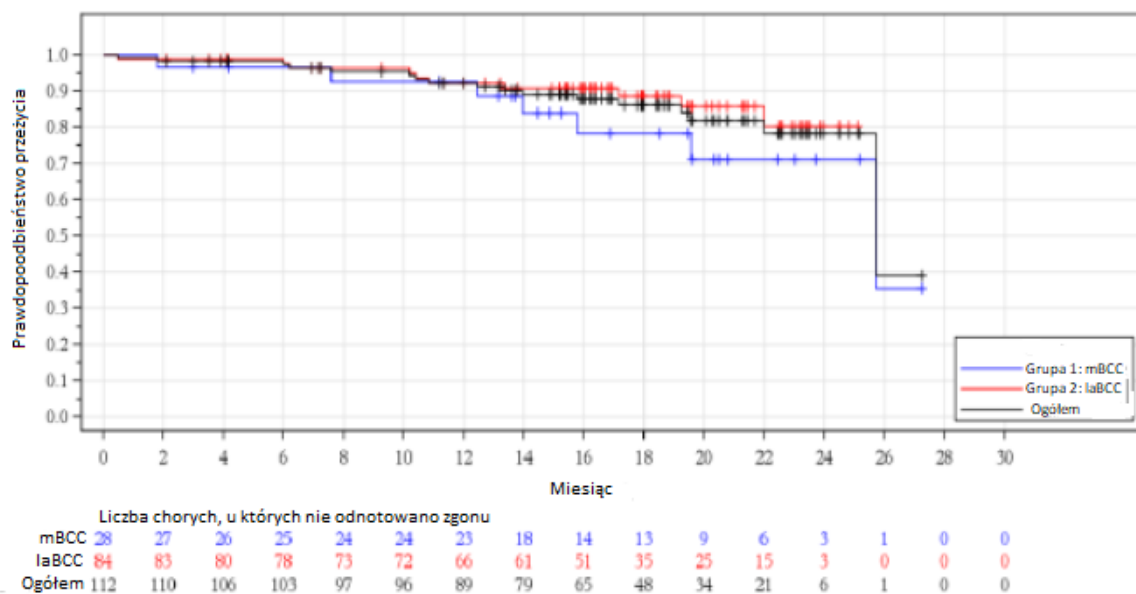
Tabela 25.

Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania *EMPOWER BCC-1*; data odcięcia: 17.02.2020 r.

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	CEM	
				Mediana (95% CI)	N
Czas przeżycia całkowitego [mies.]					
<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021, EMA 2021)</i>	15,06 mies. Data odcięcia: 17.02.2020 r.	laBCC	OS	n/o (n/o; n/o)	84
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	9,46 mies. Data odcięcia: 17.02.2020 r.	mBCC		25,7 (19,5; n/o)	28

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	CEM	
				Mediana (95% CI)	N
	13,26 mies. 17.02.2020 r.	Ogółem		25,7 (25,7; n/o)	112

Rysunek 13.
Krzywa Kaplan-Meier dla OS; data odcięcia: 17.02.2020 r.



Źródło: dokument EMA 2021; krzyżki na wykresie oznaczają chorych ocenzurowanych

Tabela 26.
Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania EMPOWER BCC-1; data odcięcia: 30.06.2020 r.

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	CEM	
				Mediana (95% CI)	N
Czas przeżycia całkowitego [mies.]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	OS	[Redacted]	[Redacted]
EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)	8,54 mies. Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC		n/o (25,7; n/o)	35
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]

*w oparciu o informacje, że dla wszystkich chorych z zaawansowanym BCC mediana OS nie została osiągnięta [EMA 2021].

13.1.1.2. Częstość występowania zgonu

Populacja laBCC

W populacji laBCC do 17.02.2020 r. zgon odnotowano u 11,9% chorych.

Populacja mBCC

W populacji mBCC do 17.02.2020 r. zgon odnotowano u 25,0% chorych. Dla dłuższej daty odcięcia tj. 30.06.2020 r. stwierdzono 2 dodatkowe zgony (25,7% chorych).

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 27.

Częstość występowania zgonu na podstawie badania *EMPOWER BCC-1*; data odcięcia: 17.02.2020 r.

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	CEM	
				n (%)	N
Częstość występowania zgonu					
<i>EMPOWER BCC-1</i> (EMA 2021)	15,06 mies. Data odcięcia: 17.02.2020 r.	laBCC	Zgon	10 (11,9)	84
	9,46 mies. Data odcięcia: 17.02.2020 r.	mBCC		7 (25,0)	28
	13,26 mies. 17.02.2020 r.	Ogółem		17 (15,2)	112


Tabela 28.

Częstość występowania zgonu na podstawie badania *EMPOWER BCC-1*; data odcięcia: 30.06.2020 r.

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	CEM	
				n (%)	N
Częstość występowania zgonu					
<i>EMPOWER BCC-1</i> (EMA 2021)	8,54 mies. Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC	Zgon	9 (25,7)	35

13.1.1.3. Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia

Populacja laBCC

W populacji laBCC dla daty odcięcia 17.02.2020 r. estymowane prawdopodobieństwo 6-, 12- i 24-miesięcznego OS wyniosło odpowiednio 98,9%, 92,3 % oraz 80,3%. 

Populacja mBCC

W populacji mBCC dla daty odcięcia 17.02.2020 r. estymowane prawdopodobieństwo 6-, 12- i 24-miesięcznego OS wyniosło odpowiednio 96,4%, 92,6% oraz 71,2%. Dla dłuższej daty odcięcia tj. 30.06.2020 wyniki określono jako zbieżne.

Tabele poniżej zawierają szczegółowe wyniki.

Tabela 29.

Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego na podstawie badania *EMPOWER BCC-1*; data odcięcia: 17.02.2020 r.

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	CEM		
				% (95% CI)	N	
Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego						
<i>EMPOWER BCC-1</i> (EMA 2021)	15,06 mies. Data odcięcia: 17.02.2020 r.	laBCC	Estymowane prawdopodobieństwo OS	4 mies.	98,9 (91,8; 99,8)	84
				6 mies.	98,9 (91,8; 99,8)	84
				8 mies.	96,3 (88,9; 98,8)	84
				12 mies.	92,3 (83,6; 96,5)	84
				16 mies.	90,8 (81,7; 95,5)	84
				20 mies.	85,7 (73,2; 92,6)	84
<i>EMPOWER BCC-1</i> (Stratigos 2021, EMA 2021)				24 mies.	80,3 (62,6; 90,3)	84
<i>EMPOWER BCC-1</i> (EMA 2021)	9,46 mies. Data odcięcia: 17.02.2020 r.	mBCC		4 mies.	96,4 (77,2; 99,5)	28
				6 mies.	96,4 (77,2; 99,5)	28
				8 mies.	92,6 (73,4; 98,1)	28
				12 mies.	92,6 (73,4; 98,1)	28
				16 mies.	78,3 (54,7; 90,5)	28
			20 mies.	71,2 (45,1; 86,5)	28	
				24 mies.	71,2 (45,1; 86,5)	28
	13,26 mies. 17.02.2020 r.	Ogółem	4 mies.	98,2 (93,0; 99,6)	112	
			6 mies.	98,2 (93,0; 99,6)	112	
			8 mies.	95,3 (89,1; 98,0)	112	
			12 mies.	92,3 (85,3; 96,1)	112	
			16 mies.	87,8 (79,4; 92,9)	112	

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	CEM		
				% (95% CI)	N	
				20 mies.	82,0 (70,9; 89,1)	112
				24 mies.	78,2 (64,6; 87,1)	112

Tabela 30.

Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego na podstawie badania *EMPOWER BCC-1*; data odcięcia: 30.06.2020 r.

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	CEM		
				% (95% CI)	N	
Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego						
<i>EMPOWER BCC-1</i> (EMA 2021)	8,54 mies. Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC	Estymowane prawdopodobieństwo OS wg IA	4 mies.	97,1 (81,4; 99,6)	35
				6 mies.	97,1 (81,4; 99,6)	35
				8 mies.	87,7 (70,5; 95,2)	35
				12 mies.	87,7 (70,5; 95,2)	35
				16 mies.	77,4 (58,2; 88,6)	35
				20 mies.	72,6 (51,9; 85,5)	35
				24 mies.	72,6 (51,9; 85,5)	35

13.1.2. Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu

13.1.2.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu

Populacja laBCC

Dla daty odcięcia 17.02.2020 r. w populacji laBCC mediana PFS wg ICR wyniosła 19,3 (95% CI: 8,6; n/o) miesiąca, a mediana PFS wg IA 17 (95% CI:10; 19) miesiąca.

Populacja mBCC

Mediana PFS wg ICR w populacji mBCC była ponad dwukrotnie krótsza niż w populacji laBCC i wyniosła 8,3 (95% CI: 3,6; 19,5) dla daty odcięcia 17.02.2020 r. oraz 6,6 (95% CI: 4,2; 8,3) dla daty odcięcia 30.06.2020 r.

Tabele poniżej zawierają szczegółowe wyniki.

Tabela 31.

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu na podstawie badania EMPOWER BCC-1; data odcięcia: 17.02.2020 r.

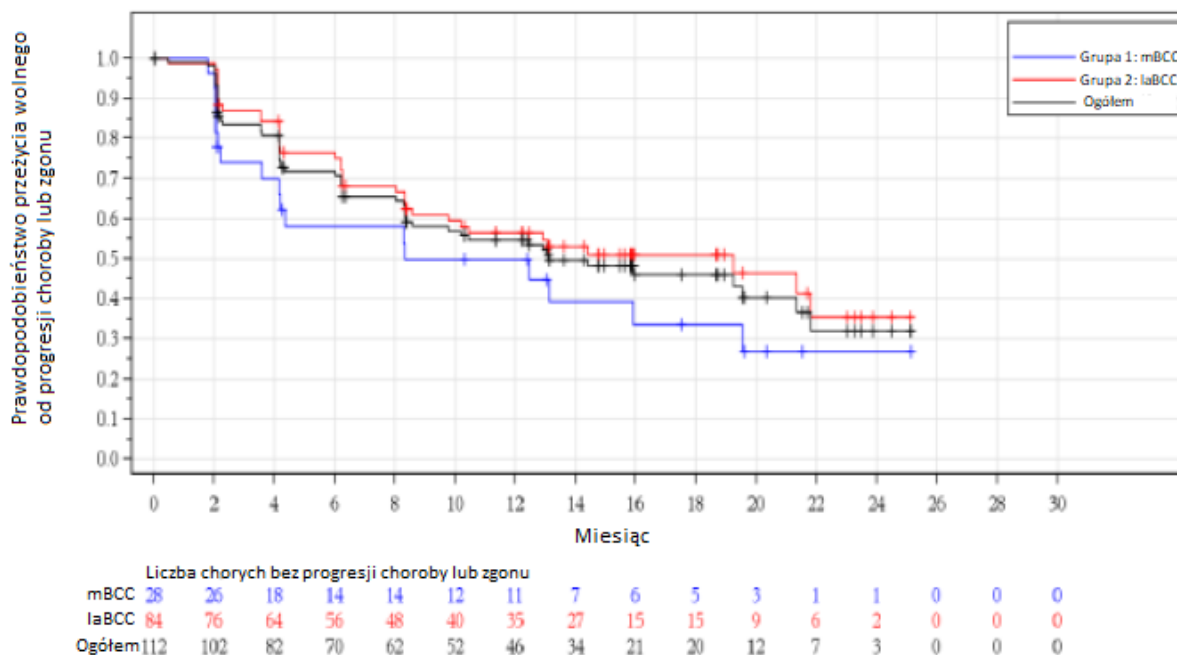
Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	CEM	
				Mediana (95% CI)	N
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu wg ICR [mies.]					
<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021, EMA 2021)</i>	15,06 mies. Data odcięcia: 17.02.2020 r.	laBCC	PFS wg ICR	19,3 (8,6; n/o)	84
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	9,46 mies. Data odcięcia: 17.02.2020 r.	mBCC		8,3 (3,6; 19,5)	28
	13,26 mies. 17.02.2020 r.	Ogółem		13,1 (8,3; 21,3)	112
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu wg IA [mies.]					
<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)</i>	15,06 mies. Data odcięcia: 17.02.2020 r.	laBCC	PFS wg IA	17 (10; 19)	84

Tabela 32.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu na podstawie badania EMPOWER BCC-1; data odcięcia: 30.06.2020 r.

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	CEM	
				Mediana (95% CI)	N
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu wg ICR [mies.]					
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu wg IA [mies.]					
<i>EMPOWER BCC-1</i> (EMA 2021)	8,54 mies. Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC	PFS wg IA	6,6 (4,2; 8,3)	35
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu wg IA/ICR [mies.]					

*mBCC – ocena wg IA, laBCC – ocena wg IA

**mBCC – ocena wg IA, laBCC – ocena wg ICR

Rysunek 14.
Krzywa Kaplan-Meier dla PFS wg ICR; data odcięcia: 17.02.2020 r.


Źródło: dokument EMA 2021; krzyżyki na wykresie oznaczają chorych ocenzurowanych

13.1.2.2. Częstość występowania progresji choroby lub zgonu

Populacja laBCC

Dla daty odcięcia 17.02.2020 r. w populacji laBCC zdarzenie PFS wg ICR wystąpiło u ok. 45% chorych, w tym u ok. 39% chorych odnotowano progresję choroby, a u 6% chorych zgon.

Populacja mBCC

Dla daty odcięcia 17.02.2020 r. w populacji mBCC zdarzenie PFS wg ICR wystąpiło u ok. 61% chorych, w tym u ok. 50% chorych odnotowano progresję choroby, a u 11% chorych zgon. Dla dłuższej daty odcięcia tj. 30.06.2020 r. częstość zdarzeń PFS wg IA wyniosła 74,3%.

Tabele poniżej zawierają szczegółowe wyniki.

Tabela 33.

Częstość występowania progresji choroby lub zgonu na podstawie badania *EMPOWER BCC-1*; data odcięcia: 17.02.2020 r.

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	CEM	
				n (%)	N
Częstość występowania progresji choroby wg ICR lub zgonu					
<i>EMPOWER BCC-1</i> (Stratigos 2021)	15,06 mies. Data odcięcia: 17.02.2020 r.	laBCC	PFS wg ICR	38 (45,2)	84
			Progresja choroby wg ICR	33 (39,3)	84
			Zgon	5 (6,0)	84
<i>EMPOWER BCC-1</i> (EMA 2021)	9,46 mies. Data odcięcia: 17.02.2020 r.	mBCC	PFS wg ICR	17 (60,7)	28
			Progresja choroby wg ICR	14 (50,0)	28
			Zgon	3 (10,7)	28
	13,26 mies. 17.02.2020 r.	Ogółem	PFS wg ICR	55 (49,1)	112
			Progresja choroby wg ICR	47 (42,0)	112
			Zgon	8 (7,1)	112

Tabela 34.


Częstość występowania progresji choroby lub zgonu na podstawie badania *EMPOWER BCC-1*; data odcięcia: 30.06.2020 r.


Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	CEM	
				n (%)	N
Częstość występowania progresji choroby wg IA lub zgonu					
<i>EMPOWER BCC-1</i> (EMA 2021)		mBCC	PFS wg IA	26 (74,3)	35
			Progresja choroby wg IA	25 (71,4)	35


Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	CEM	
				n (%)	N
	8,54 mies. Data odcięcia: 30.06.2020 r.		Zgon	1 (2,9)	35

13.1.2.3. Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu

Populacja laBCC

W populacji laBCC dla daty odcięcia 17.02.2020 r. estymowane prawdopodobieństwo 6-, 12- i 24-miesięcznego PFS wg ICR wyniosło odpowiednio 76,3%, 56,5% oraz 35,3%. Dla oceny PFS wg IA szacowane prawdopodobieństwo w 6. i 12 mies. wyniosło kolejno 85% i 59%. 





Populacja mBCC

W populacji mBCC dla daty odcięcia 17.02.2020 r. estymowane prawdopodobieństwo 6-, 12- i 24-miesięcznego PFS wg ICR wyniosło odpowiednio 58,1 %, 49,8% oraz 26,9%. Dla dłuższej daty odcięcia tj. 30.06.2020 szacowane prawdopodobieństwo PFS wg IA w 6., 12. i 24. miesiącu wyniosło kolejno 60,8%, 28,8% i 14,4%.

Tabele poniżej zawierają szczegółowe wyniki.

Tabela 35.

Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu na podstawie badania *EMPOWER BCC-1*; data odcięcia: 17.02.2020 r.

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	CEM		
				% (95% CI)	N	
Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu wg ICR						
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	15,06 mies. Data odcięcia: 17.02.2020 r.	laBCC	Estymowane prawdopodobieństwo PFS wg ICR	4 mies.	84,4 (74,1; 90,8)	84
<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021, EMA 2021)</i>				6 mies.	76,3 (65,1; 84,4)	84
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>				8 mies.	68,1 (56,3; 77,4)	84
<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021, EMA 2021)</i>				12 mies.	56,5 (44,3; 67,0)	84
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>				16 mies.	51,0 (38,6; 62,1)	84
				20 mies.	46,4 (32,2; 59,4)	84
				24 mies.	35,3 (19,1; 52,0)	84
				4 mies.	70,0 (48,8; 83,7)	28
	6 mies.	58,1 (37,1; 74,3)	28			
	8 mies.	58,1 (37,1; 74,3)	28			
	12 mies.	49,8 (29,5; 67,1)	28			
	16 mies.	33,6 (15,2; 53,2)	28			
	20 mies.	26,9 (10,0; 47,3)	28			
	24 mies.	26,9 (10,0; 47,3)	28			
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	9,46 mies. Data odcięcia: 17.02.2020 r.	mBCC	Estymowane prawdopodobieństwo PFS wg ICR	4 mies.	80,6 (71,6; 87,1)	112
				6 mies.	71,7 (61,8; 79,4)	112
				8 mies.	65,5 (55,4; 73,9)	112
				12 mies.	54,7 (44,4; 64,0)	112
				16 mies.	46,0 (35,2; 56,1)	112
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	13,26 mies. 17.02.2020 r.	Ogółem	Estymowane prawdopodobieństwo PFS wg ICR	4 mies.	80,6 (71,6; 87,1)	112
				6 mies.	71,7 (61,8; 79,4)	112
				8 mies.	65,5 (55,4; 73,9)	112
				12 mies.	54,7 (44,4; 64,0)	112
				16 mies.	46,0 (35,2; 56,1)	112

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	CEM		
				% (95% CI)	N	
				20 mies.	40,2 (28,4; 51,8)	112
				24 mies.	32,0 (18,8; 46,0)	112
Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu wg IA						
EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)	15,06 mies. Data odcięcia: 17.02.2020 r.	laBCC	Estymowane prawdopodobieństwo PFS wg IA	6 mies.	85 (74; 91)	84
				12 mies.	59 (47; 70)	84

Tabela 36.

Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu na podstawie badania *EMPOWER BCC-1*; data odcięcia: 30.06.2020 r.

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	CEM		
				% (95% CI)	N	
Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu wg IA						
EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)	8,54 mies. Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC	Estymowane prawdopodobieństwo PFS wg IA	4 mies.	70,4 (51,9; 82,8)	35
				6 mies.	60,8 (42,1; 75,1)	35
				8 mies.	41,6 (24,6; 57,7)	35
				12 mies.	28,8 (14,5; 44,8)	35
				16 mies.	21,6 (9,2; 37,3)	35
				20 mies.	21,6 (9,2; 37,3)	35
				24 mies.	14,4 (3,6; 32,4)	35

13.1.3. Odpowiedź na leczenie

W badaniu *EMPOWER BCC-1* przedstawiono wyniki odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnego komitetu centralnego (ICR, ang. *Independent Central Review*) oraz w ocenie badacza (IA, ang. *Investigator Assessed*). Oceny nowotworu dokonywano co 9 tygodni w trakcie cykli od 1. do 5. (tydzień 9, 18, 27, 36 i 45) oraz co 12 tygodni w trakcie cykli od 6. do 9. (tydzień 57, 69, 81 i 93).

Pierwszorzędowy punkt końcowy w zakresie skuteczności stanowił wskaźnik ORR wg ICR. Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały ORR wg IA oraz DOR (według ICR oraz IA), CR wg ICR, TTR, wskaźnik kontroli choroby.

Parametry DOR oraz TTR oceniano u chorych, którzy uzyskali ORR tj. PR lub CR.

Wyniki dotyczące oceny odpowiedzi na leczenie przedstawiono w poniższych rozdziałach.

13.1.3.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

Populacja laBCC

W populacji laBCC dla daty odcięcia 17.02.2020 r. wskaźnik ORR według oceny ICR wyniósł 31,0% (26/84 chorych), w tym u 6,0% (5/84) chorych wystąpiła całkowita odpowiedź (CR), a u 25,0% (21/84) chorych częściowa odpowiedź (PR). Z kolei ORR według oceny IA odnotowano u 32,1% (27/84) chorych, w tym u 6,0% (5/84) chorych stwierdzono CR, a u 26,2% (22/84) chorych PR.

Dane zaktualizowane dla daty odcięcia 30.06.2020 r. wskazują, iż częstość występowania ORR wg ICR wyniosła 32,1% (27/84) chorych (odnotowano 1 dodatkową odpowiedź CR).

Populacja mBCC

W populacji mBCC dla daty odcięcia 17.02.2020 r. ORR według oceny ICR wystąpił u 21,4% (6/28) chorych, przy czym wszystkie odpowiedzi stanowiła PR (u chorych nie odnotowano CR). Z kolei ORR według oceny IA odnotowano u 28,6% (8/28) chorych.

Dane zaktualizowane (data odcięcia 30.06.2020 r.) zostały przedstawione dla ORR w ocenie IA. Częstość ORR wg IA wyniosła 28,6% (10/28) – odnotowano 2 nowe przypadki ORR.

Wskaźniki odpowiedzi w populacji mBCC są porównywalne i zgodne z obserwowanymi w populacji laBCC.

Tabele poniżej zawierają szczegółowe wyniki.

Tabela 37.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania *EMPOWER BCC-1*; data odcięcia 17.02.2020 r.

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy		CEM	
					n (%)	N
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg ICR						
<i>EMPOWER BCC-1</i> (Stratigos 2021)	15,06 mies. Data odcięcia: 17.02.2020 r.	laBCC	ORR wg ICR: CR + PR		26 (31,0)***	84
			Najlepsza odpowiedź na leczenie (BOR) wg ICR	CR	5 (6,0)	84
				PR	21 (25,0)	84
				SD	41 (48,8)	84
				nie-CR/nie-PD	0 (0,0)	84
				PD	9 (10,7)	84
Ocena niemożliwa	8 (9,5)*	84				
<i>EMPOWER BCC-1</i> (EMA 2021)	9,46 mies. Data odcięcia: 17.02.2020 r.	mBCC	ORR wg ICR: CR + PR		6 (21,4)	28
			Najlepsza odpowiedź na leczenie (BOR) wg ICR	CR	0 (0,0)	28
				PR	6 (21,4)	28
				SD	10 (35,7)	28
				nie-CR/nie-PD	3 (10,7)	28
				PD	7 (25,0)	28
Ocena niemożliwa	2 (7,1)	28				
<i>EMPOWER BCC-1</i> (EMA 2021)	13,26 mies. Data odcięcia: 17.02.2020 r.	Ogółem	ORR wg ICR: CR + PR		32 (28,6)	112
			Najlepsza odpowiedź na leczenie (BOR) wg ICR	CR	5 (4,5)	112
				PR	27 (24,1)	112
				SD	51 (45,5)	112
				nie-CR/nie-PD	3 (2,7)	112
				PD	16 (14,3)	112
Ocena niemożliwa	10 (8,9)	112				
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg IA						
<i>EMPOWER BCC-1</i> (Stratigos 2021)	15,06 mies. Data odcięcia: 17.02.2020 r.	laBCC	ORR wg IA: CR + PR		27 (32,1)	84
			Najlepsza odpowiedź na leczenie (BOR) wg IA	CR	5 (6,0)	84
				PR	22 (26,2)	84

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	CEM	
				n (%)	N
<i>EMPOWER BCC-1</i> (ab. <i>konf. Lewis 2020</i>)	9,46 mies. Data odcięcia: 17.02.2020 r.	mBCC	ORR wg IA: CR + PR	8** (28,6)	28

*dla 4 chorych nie było dostępnych ocen guza po rozpoczęciu leczenia, u 3 chorych uznano, że nie można ocenić zmian za pomocą metod obrazowych lub radiologicznych przez ICR, 1 chory miał drugą zmianę docelową, której nie oceniono po rozpoczęciu badania.

**liczba chorych obliczona na podstawie odsetka wskazanego w publikacji; u wszystkich chorych z odpowiedzią DOR okres obserwacji wyniósł co najmniej 8 mies.

***u 2 chorych częściowa odpowiedź została potwierdzona po odcięciu danych, przy czym odpowiedź ta wystąpiła przed odcięciem danych

Tabela 38.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania *EMPOWER BCC-1*; data odcięcia 30.06.2020 r.

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	CEM		
				n (%)	N	
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg ICR						
<i>EMPOWER BCC-1</i> (EMA 2021)	15,9 mies. Data odcięcia: 30.06.2020 r.	laBCC	ORR wg ICR: CR + PR	27 (32,1)*	84	
			Najlepsza odpowiedź na leczenie (BOR) wg ICR	CR	6 (7,1)	84
				PR	21 (25,0)	84
				SD	40 (47,6)	84
				nie-CR/nie-PD	0 (0,0)	84
				PD	9 (10,7)	84
			Ocena niemożliwa	8 (9,5)	84	
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg IA						
<i>EMPOWER BCC-1</i> (EMA 2021)	8,54 mies. Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC	ORR wg IA: CR + PR	10 (28,6)	35	
			Najlepsza odpowiedź na leczenie (BOR) wg IA	CR	1 (2,9)	35
				PR	9 (25,7)	35
				SD	14 (40,0)	35
				PD	9 (25,7)	35
				Ocena niemożliwa	2 (5,7)	35
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg ICR/IA ***						

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	CEM	
				n (%)	N

*w tym 2 chorych, u których PR była niepotwierdzona 17.02.2020 oraz 1 chory, który odnotował SD w czasie okresu do daty odcięcia (17.02.2020 r.)

** mBCC – ocena wg IA, laBCC – ocena wg IA

***mBCC – ocena wg IA, laBCC – ocena wg ICR

13.1.3.2. Wskaźnik kontroli choroby

Wskaźnik kontroli choroby (DCR) zdefiniowano jako odsetek chorych z CR, PR, SD lub nie-PR/nie-PD³⁷ określonej podczas pierwszej oceny guza, przewidzianej w 9. tygodniu (56 dzień). Wskaźnik długotrwałej kontroli choroby (dDCR) określono jako odsetek chorych, u których nie wystąpiła progresja choroby przez co najmniej 182 dni.

Populacja laBCC

Dla daty odcięcia 17.02.2020 r. DCR w ocenie ICR u chorych z laBCC wyniósł ok. 80% (95% CI: 70; 88). Z kolei dDCR w ocenie ICR wyniósł ok. 60% (95% CI: 48; 70). Dane zaktualizowane dla daty odcięcia 30.06.2020 r. wskazują, że wskaźniki DCR oraz dDCR nie uległy zmianie.

Populacja mBCC

Dla daty odcięcia 17.02.2020 r. DCR w ocenie ICR u chorych z mBCC wyniósł ok. 68%, a dDCR w ocenie ICR wyniósł ok. 46%. Dane zaktualizowane dla daty odcięcia 30.06.2020 r. były dostępne jedynie dla oceny badacza (DCR i dDCR wg IA wyniosły kolejno ok. 69% i 43%).

Tabele poniżej zawierają szczegółowe wyniki.

Tabela 39.

Wskaźnik kontroli choroby na podstawie badania *EMPOWER BCC-1*; data odcięcia 17.02.2020 r.

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	CEM	
				n (%)	N
Wskaźnik kontroli choroby wg ICR					

³⁷ ang. *non-PR/non-PD* definiowano jako utrzymywanie się ≥ 1 zmian nie docelowych i/lub utrzymywanie się poziomu markera nowotworu poniżej normy

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	CEM	
				n (%)	N
<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)</i>	15,06 mies. Data odcięcia: 17.02.2020 r.	laBCC	DCR wg ICR	67 (79,8)	84
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	9,46 mies. Data odcięcia: 17.02.2020 r.	mBCC		19 (67,9)	28
	13,26 mies. 17.02.2020 r.	Ogółem		86 (76,8)	112
Wskaźnik długotrwałej kontroli choroby wg ICR					
<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)</i>	15,06 mies. Data odcięcia: 17.02.2020 r.	laBCC	dDCR wg ICR	50 (59,5)	84
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	9,46 mies. Data odcięcia: 17.02.2020 r.	mBCC		13 (46,4)	28
	13,26 mies. 17.02.2020 r.	Ogółem		63 (56,3)	112

Tabela 40.
Wskaźnik kontroli choroby na podstawie badania *EMPOWER BCC-1*; data odcięcia 30.06.2020 r.

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	CEM	
				n (%)	N
Wskaźnik kontroli choroby wg ICR					
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	15,9 mies. Data odcięcia: 30.06.2020 r.	laBCC	DCR wg ICR	67 (79,8)	84
Wskaźnik kontroli choroby wg IA					
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	8,54 mies. Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC	DCR wg IA	24 (68,6)	35
Wskaźnik długotrwałej kontroli choroby wg ICR					
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	15,9 mies. Data odcięcia: 30.06.2020 r.	laBCC	dDCR wg ICR	50 (59,5)	84
Wskaźnik długotrwałej kontroli choroby wg ICR wg IA					
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	8,54 mies. Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC	dDCR wg IA	15 (42,9)	35

13.1.3.3. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR)

Zgodnie z informacją przedstawioną w dokumencie *EMA 2021* u chorych z laBCC odpowiedź na leczenie może rozwijać się w długim i szerokim zakresie czasu.

Populacja laBCC

W populacji laBCC dla daty odcięcia 17.02.2020 r. mediana TTR w ocenie ICR wyniosła 4,3 (IQR 4,2; 7,2) miesiąca, przy czym zakres TTR wyniósł od 2,1 do 13,4 mies.

Populacja mBCC

W populacji mBCC dla daty odcięcia 17.02.2020 r. mediana TTR w ocenie ICR wyniosła 3,17 (IQR: 2,14; 6,21) miesiąca, przy czym zakres TTR wyniósł od 2,1 do 10,5 mies. Dane zaktualizowane dostępne dla oceny IA (data odcięcia 30.06.2020 r.) wskazują, że mediana TTR osiągnęła wartość 4,1 (zakres: 2,1; 8,2) miesiąca.

Tabele poniżej zawierają szczegółowe wyniki.

Tabela 41.

Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie na podstawie badania *EMPOWER BCC-1*; data odcięcia: 17.02.2020 r.

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	CEM	
				Mediana (IQR)	N***
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg ICR [mies.]					
<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)</i>	15,06 mies. Data odcięcia: 17.02.2020 r.	laBCC	TTR wg ICR	4,3 (4,2; 7,2)*	26
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	9,46 mies. Data odcięcia: 17.02.2020 r.	mBCC		3,17 (2,14; 6,21)	6
	13,26 mies. 17.02.2020 r.	Ogółem		4,17 (2,83; 6,31)	30**

* w dokumencie *EMA 2021* przedstawiono wartość 4,21 (IQR: 4,14; 6,62), ponieważ dane te nie uwzględniały 2 chorych, u których PR została potwierdzona po odcięciu danych, przy czym odpowiedź ta wystąpiła przed odcięciem danych

**dane te nie uwzględniają 2 chorych, u których PR została potwierdzona po odcięciu danych, przy czym odpowiedź ta wystąpiła przed odcięciem danych

***wyniki przedstawiono dla chorych z potwierdzoną odpowiedzią CR lub PR

Tabela 42.

Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie na podstawie badania *EMPOWER BCC-1*; data odcięcia: 30.06.2020 r.

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	CEM	
				Mediana (min; max)	N*
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg IA [mies.]					
<i>EMPOWER BCC-1 (ChPL LIBTAYO®)</i>	8,54 mies. Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC	TTR wg IA	4,1 (2,1; 8,2)	10

*wyniki przedstawiono dla chorych z potwierdzoną odpowiedzią CR lub PR

13.1.3.4. Częstość występowania TTR

U żadnego chorego, zarówno w populacji laBCC jak i mBCC nie odnotowano, aby odpowiedź wg ICR wystąpiła wcześniej niż po 2 miesiącach leczenia.

Populacja laBCC

Dla daty odcięcia 17.02.2020 r. u chorych z laBCC czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg ICR zawierał się w zakresie 2-4 mies. u ok. 21% chorych, w zakresie 4-6 mies. u 50% chorych oraz ≥ 6 . mies. u ok. 29% chorych.

Populacja mBCC

Dla daty odcięcia 17.02.2020 r. u chorych z mBCC czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg ICR zawierał się w zakresie 2-4 mies. u 50,0% chorych, w zakresie 4-6 mies. u ok. 17% chorych oraz ≥ 6 . mies. u ok. 33% chorych.

Tabela poniżej zawiera szczególowe wyniki.

Tabela 43.
Częstość występowania TTR na podstawie badania *EMPOWER BCC-1*; 17.02.2020 r.

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	CEM		
				n (%)	N**	
Częstość występowania TTR wg ICR						
<i>EMPOWER BCC-1</i> (EMA 2021)	15,06 mies. Data odcięcia: 17.02.2020 r.	laBCC	TTR wg ICR*	<2 mies.	0 (0,0)	24
				2-4 mies.	5 (20,8)	24
				4-6 mies.	12 (50,0)	24
				≥ 6 . mies.	7 (29,2)	24
	9,46 mies. Data odcięcia: 17.02.2020 r.	mBCC		<2 mies.	0 (0,0)	6
				2-4 mies.	3 (50,0)	6
				4-6 mies.	1 (16,7)	6
				≥ 6 . mies.	2 (33,3)	6
	13,26 mies. 17.02.2020 r.	Ogółem		<2 mies.	0 (0,0)	30
				2-4 mies.	8 (26,7)	30
				4-6 mies.	13 (43,3)	30
				≥ 6 . mies.	9 (30,0)	30

*w dokumencie *EMA 2021* dane te nie uwzględniały 2 chorych, u których PR została potwierdzona po odcięciu danych, przy czym odpowiedź ta wystąpiła przed odcięciem danych
 **wyniki przedstawiono dla chorych z potwierdzoną odpowiedzią CR lub PR

13.1.3.5. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)

Populacja laBCC

Dla obydwu dat odcięcia tj. 17.02.2020 r. oraz 30.06.2020 r. w populacji laBCC mediana DOR wg ICR nie została osiągnięta.

Populacja mBCC

Dla daty odcięcia 17.02.2020 r. w populacji mBCC mediana DOR wg ICR nie została osiągnięta. Dane zaktualizowane dla daty odcięcia 30.06.2020 r. dla DOR wg IA wskazują, że mediana również nie została osiągnięta.

Tabele poniżej zawierają szczegółowe wyniki.

Tabela 44.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania *EMPOWER BCC-1*; 17.02.2020 r.

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	CEM	
				Mediana (95% CI)	N*
Czas trwania odpowiedzi na leczenie wg ICR [mies.]					
<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)</i>	15,06 mies. Data odcięcia: 17.02.2020 r.	laBCC	DOR wg ICR	n/o (b/d)**	26
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	9,46 mies. Data odcięcia: 17.02.2020 r.	mBCC		n/o (9,0; n/o)***	6
Czas trwania odpowiedzi na leczenie wg IA [mies.]					
<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)</i>	15,06 mies. Data odcięcia: 17.02.2020 r.	laBCC	DOR wg IA	n/o (b/d)	26

*wyniki przedstawiono dla chorych z potwierdzoną odpowiedzią CR lub PR

**min; max=2; 21, w dokumencie *EMA 2021* przedstawiono wyniki dla 24 chorych z odpowiedzią, dla których mediana=n/o (95% CI: 15,00; n/o)

***min; max=9,0; 23,0

Tabela 45.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania *EMPOWER BCC-1*; 30.06.2020 r.

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	CEM	
				Mediana (95% CI)	N*
Czas trwania odpowiedzi na leczenie wg ICR [mies.]					
<i>EMPOWER BCC-1</i> (EMA 2021)	15,9 mies. Data odcięcia: 30.06.2020 r.	laBCC	DOR wg ICR	n/o (15,5; n/o)**	27
Czas trwania odpowiedzi na leczenie wg IA [mies.]					
<i>EMPOWER BCC-1</i> (EMA 2021)	8,54 mies. Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC	DOR wg IA	n/o (4,3; n/o)	10
Czas trwania odpowiedzi na leczenie wg IA/ICR [mies.]					

*wyniki przedstawiono dla chorych z potwierdzoną odpowiedzią CR lub PR

**min; max=1,9; 25,8

***mBCC – ocena wg IA, laBCC – ocena wg IA

^mBCC – ocena wg IA, laBCC – ocena wg ICR

13.1.3.6. Częstość występowania DOR

Populacja laBCC

Dla daty odcięcia 17.02.2020 r. w populacji laBCC u większości chorych (91,7%) odpowiedź na leczenie wg ICR trwała ≥ 4 . mies. Odpowiedź trwającą ≥ 6 ., ≥ 12 . oraz ≥ 24 . mies. obserwowano kolejno u 73,1%; 42,3% oraz 0% chorych. Dane odcięte do dnia 30.06.2020 r. wskazują na zbieżne rezultaty.

Populacja mBCC

Dla daty odcięcia 17.02.2020 r. w populacji mBCC u wszystkich chorych odpowiedź na leczenie wg ICR trwała ≥ 4 . mies. Odpowiedź trwającą ≥ 6 ., ≥ 12 . oraz ≥ 24 . mies. obserwowano kolejno u 100%; 33,3% oraz 0% chorych.

Tabele poniżej zawierają szczegółowe wyniki.

Tabela 46.
Częstość występowania DOR na podstawie badania *EMPOWER BCC-1*; 17.02.2020 r.

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	CEM			
				n (%)	N***		
Częstość występowania DOR wg ICR							
<i>EMPOWER BCC-1</i> (EMA 2021)	15,06 mies. Data odcięcia: 17.02.2020 r.	laBCC	DOR wg ICR	≥4. mies.	22 (91,7)	24	
<i>EMPOWER BCC-1</i> (Stratigos 2021)				≥6. mies.	19 (73,1)*	26	
<i>EMPOWER BCC-1</i> (EMA 2021)				≥8. mies.	16 (66,7)	24	
<i>EMPOWER BCC-1</i> (Stratigos 2021)				≥12. mies.	11 (42,3)**	26	
<i>EMPOWER BCC-1</i> (EMA 2021)				≥16. mies.	9 (37,5)	24	
				≥20. mies.	2 (8,3)	24	
				≥24. mies.	0 (0,0)	24	
				<i>EMPOWER BCC-1</i> (EMA 2021)	9,46 mies. Data odcięcia: 17.02.2020 r.	mBCC	DOR wg ICR
	≥6. mies.	6 (100,0)	6				
≥8. mies.	6 (100,0)	6					
≥12. mies.	2 (33,3)	6					
≥16. mies.	1 (16,7)	6					
≥20. mies.	1 (16,7)	6					
			≥24. mies.	0 (0,0)	6		

*w publikacji *EMA 2021* przedstawiono częstość DOR w przeliczeniu na 24 chorych (nie uwzględniono 2 odpowiedzi PR, które potwierdzono po dacie odcięcia). Częstość DOR ≥6. mies. również wyniosła 19 (79,2)

**w publikacji *EMA 2021* przedstawiono częstość DOR w przeliczeniu na 24 chorych (nie uwzględniono 2 odpowiedzi PR, które potwierdzono po dacie odcięcia). Częstość DOR ≥12. mies. również wyniosła 11 (45,8)

***wyniki przedstawiono dla chorych z potwierdzoną odpowiedzią CR lub PR

Tabela 47.
Częstość występowania DOR na podstawie badania *EMPOWER BCC-1*; 30.06.2020 r.

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	CEM		
				n (%)	N*	
Częstość występowania DOR wg ICR						
<i>EMPOWER BCC-1</i> (EMA 2021)	15,9 mies. Data odcięcia: 30.06.2020 r.	laBCC	DOR wg ICR	≥4. mies.	24 (88,9)	27
				≥6. mies.	21 (77,8)	27
				≥8. mies.	18 (66,7)	27
				≥12. mies.	13 (48,1)	27
				≥16. mies.	10 (37,0)	27

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	CEM		
				n (%)	N*	
				≥20. mies.	5 (18,5)	27
				≥24. mies.	1 (3,7)	27
				≥28. mies.	0 (0,0)	27

*wyniki przedstawiono dla chorych z potwierdzoną odpowiedzią CR lub PR

13.1.3.7. Estymowane prawdopodobieństwo DOR

Populacja laBCC

Dla daty odcięcia 17.02.2020 r. w populacji laBCC estymowane prawdopodobieństwo 6. oraz 12.-miesięcznego DOR wg ICR wyniosło kolejno ok. 91% i ok. 85%. Z kolei dla DOR wg IA prawdopodobieństwo 6.- i 12.-miesięcznej odpowiedzi oszacowano odpowiednio na 96% i 79%. Wyniki estymowanego prawdopodobieństwa DOR wg ICR dla dłuższej daty odcięcia tj. 30.06.2020 r. były zbieżne.

Populacja mBCC

Dla daty odcięcia 17.02.2020 r. w populacji mBCC estymowane prawdopodobieństwo 6. oraz 12.-miesięcznego DOR wg ICR wyniosło kolejno 100% i 66,7%. Dla dłuższej daty odcięcia tj. 30.06.2020 r. prawdopodobieństwo DOR wg IA dla 6.- i 12.-miesiący oszacowano kolejno na 90% i 64,3%.

Tabele poniżej zawierają szczegółowe wyniki.

Tabela 48.

Estymowane prawdopodobieństwo DOR na podstawie badania *EMPOWER BCC-1*; 17.02.2020 r.

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	CEM		
				% (95% CI)	N*	
Estymowane prawdopodobieństwo DOR wg ICR						
<i>EMPOWER BCC-1</i> (EMA 2021)	15,06 mies. Data odcięcia: 17.02.2020 r.	laBCC	Estymowane prawdopodobieństwo DOR wg ICR	4 mies.	100 (n/o; n/o)	24
<i>EMPOWER BCC-1</i> (Stratigos 2021, EMA 2021)				6 mies.	90,9 (68,3; 97,6)	24
<i>EMPOWER BCC-1</i> (EMA 2021)				8 mies.	90,9 (68,3; 97,6)	24
<i>EMPOWER BCC-1</i> (Stratigos 2021, EMA 2021)				12 mies.	85,2 (60,5; 95,0)	24
<i>EMPOWER BCC-1</i> (EMA 2021)				16 mies.	69,7 (40,3; 86,7)	24
<i>EMPOWER BCC-1</i> (EMA 2021)	9,46 mies. Data odcięcia: 17.02.2020 r.	mBCC		4 mies.	100 (n/o; n/o)	6
				6 mies.	100 (n/o; n/o)	6
				8 mies.	100 (n/o; n/o)	6
				12 mies.	66,7 (19,5; 90,4)	6
				16 mies.	66,7 (19,5; 90,4)	6
Estymowane prawdopodobieństwo DOR wg IA						
<i>EMPOWER BCC-1</i> (Stratigos 2021)	15,06 mies. Data odcięcia: 17.02.2020 r.	laBCC	Estymowane prawdopodobieństwo DOR wg IA	6 mies.	96 (75; 99)	27
				12 mies.	79 (57; 91)	27

*wyniki przedstawiono dla chorych z potwierdzoną odpowiedzią CR lub PR

Tabela 49.
Estymowane prawdopodobieństwo DOR na podstawie badania *EMPOWER BCC-1*; 30.06.2020 r.

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	CEM		
				% (95% CI)	N*	
Estymowane prawdopodobieństwo DOR wg ICR						
<i>EMPOWER BCC-1</i> (EMA 2021)	15,9 mies. Data odcięcia: 30.06.2020 r.	laBCC	Estymowane prawdopodobieństwo DOR wg ICR	4 mies.	100 (n/o; n/o)	27
				6 mies.	91,7 (70,6; 97,8)	27
				8 mies.	91,7 (70,6; 97,8)	27
				12 mies.	86,3 (62,8; 95,4)	27
				16 mies.	71,9 (43,6; 87,7)	27
				20 mies.	52,4 (22,6; 75,5)	27
				24 mies.	52,4 (22,6; 75,5)	27
				28 mies.	n/o (n/o; n/o)	27
Estymowane prawdopodobieństwo DOR wg IA						
<i>EMPOWER BCC-1</i> (EMA 2021)	8,54 mies. Data odcięcia: 30.06.2020 r.	mBCC	Estymowane prawdopodobieństwo DOR wg IA	4 mies.	100 (n/o; n/o)	10
				6 mies.	90,0 (47,3; 98,5)	10
				8 mies.	90,0 (47,3; 98,5)	10
				12 mies.	64,3 (24,5; 87,1)	10
				16 mies.	51,4 (16,0; 78,6)	10
				20 mies.	51,4 (16,0; 78,6)	10
				24 mies.	51,4 (16,0; 78,6)	10

*wyniki przedstawiono dla chorych z potwierdzoną odpowiedzią CR lub PR

13.1. Ocena skuteczności cemiplimabu na podstawie badania *EMPOWER BCC-1* – wyniki w podgrupach

13.1.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie – wyniki w podgrupach

Tabela 50.

Odpowiedź na leczenie na podstawie badania *EMPOWER BCC-1* – podgrupy chorych z laBCC wyodrębnione ze względu na poziom PD-L1³⁸; data odcięcia: 17.02.2020 r.

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	CEM		
				n (%)	N	
Odpowiedź na leczenie wg ICR						
<i>EMPOWER BCC-1</i> (Stratigos 2021)	15,06 mies. Data odcięcia: 17.02.2020 r.	PD-L1 <1%	ORR wg ICR: CR+ PR	9 (25,7)	35	
		PD-L1 ≥1%		4 (26,7)	15	
		PD-L1 niemożliwe do oceny		13 (38,2)	34	
<i>EMPOWER BCC-1</i> (EMA 2021)		PD-L1 ≥1% do <5%		3 (27,3)	11	
		PD-L1 ≥5% do <50%		1 (25,0)	4	
<i>EMPOWER BCC-1</i> (Stratigos 2021)		PD-L1 <1%	Najlepsza odpowiedź na leczenie (BOR) wg ICR	CR	2 (5,7)	35
		PD-L1 ≥1%			2 (13,3)	15
		PD-L1 niemożliwe do oceny			1 (2,9)	34
<i>EMPOWER BCC-1</i> (EMA 2021)		PD-L1 ≥1% do <5%		2 (18,2)	11	
		PD-L1 ≥5% do <50%		0 (0,0)	4	
<i>EMPOWER BCC-1</i> (Stratigos 2021)	PD-L1 <1%	PR		7 (20,0)	35	
	PD-L1 ≥1%		2 (13,3)	15		
	PD-L1 niemożliwe do oceny		12 (35,3)	34		
<i>EMPOWER BCC-1</i> (EMA 2021)	PD-L1 ≥1% do <5%		1 (9,1)	11		

³⁸ Poziom ekspresji ligandu PD-L1 oceniano za pomocą metod immunohistochemicznych próbek otrzymanych w wyniku biopsji. Próbki zatopiono w parafinie i utrwalono w formalinie (tzw. metoda FFPE – ang. *formalin-fixed paraffin embedded*). Ekspresja białka PD-L1 w tkance nowotworowej została oceniano za pomocą skali stopnia wybarwienia guza (TPS, ang. *Tumor Proportion Score*).

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	CEM	
				n (%)	N
		PD-L1 ≥5% do <50%		1 (25,0)	4
<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)</i>		PD-L1 <1%	SD	18 (51,4)	35
		PD-L1 ≥1%		9 (60,0)	15
		PD-L1 niemożliwe do oceny		14 (41,2)	34
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>		PD-L1 ≥1% do <5%		7 (63,6)	11
		PD-L1 ≥5% do <50%		2 (50,0)	4
<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)</i>		PD-L1 <1%	Brak CR/brak progresji	0 (0,0)	35
		PD-L1 ≥1%		0 (0,0)	15
		PD-L1 niemożliwe do oceny		0 (0,0)	34
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>		PD-L1 ≥1% do <5%		0 (0,0)	11
		PD-L1 ≥5% do <50%		0 (0,0)	4
<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)</i>		PD-L1 <1%	PD	5 (14,3)	35
		PD-L1 ≥1%		1 (6,7)	15
		PD-L1 niemożliwe do oceny		3 (8,8)	34
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>		PD-L1 ≥1% do <5%		1 (9,1)	11
		PD-L1 ≥5% do <50%		0 (0,0)	4
<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)</i>		PD-L1 <1%	Ocena niemożliwa	3 (8,6)	35
		PD-L1 ≥1%		1 (6,7)	15
		PD-L1 niemożliwe do oceny		4 (11,8)	34
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>		PD-L1 ≥1% do <5%		0 (0,0)	11
		PD-L1 ≥5% do <50%		1 (25,0)	4

Tabela 51.

Odpowiedź na leczenie na podstawie badania **EMPOWER BCC-1** – podgrupy z **laBCC** wydodrębnione ze względu inne dane demograficzne; data odcięcia: 17.02.2020 r.

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja		Punkt końcowy	CEM	
					n (%)	N
Odpowiedź na leczenie wg ICR						
EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)	15,06 mies. Data odcięcia: 17.02.2020 r.	Mężczyźni		ORR wg ICR: CR+ PR	17 (30,4)	56
		Kobiety			9 (32,1)	28
		Wiek <65 r.ż.			10 (32,3)	31
		Wiek ≥65 r.ż.			16 (30,2)	53
		Wynik wcześniejszego leczenia HHI	Progresja/brak odpowiedzi na HHI		18 (28,6)	63
			Nietolerancja HHI		8 (38,1)	21

Tabela 52.

Odpowiedź na leczenie na podstawie badania **EMPOWER BCC-1** – podgrupy z **laBCC** wydodrębnione ze względu inne dane demograficzne; data odcięcia: 30.06.2020 r.

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja		Punkt końcowy	CEM	
					n (%)	N
Odpowiedź na leczenie wg ICR						
EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)	15,9 mies. Data odcięcia: 30.06.2020 r.	Mężczyźni		ORR wg ICR: CR+ PR	18 (32,1)	56
		Kobiety			9 (32,1)	28
		Wiek <65 r.ż.			10 (32,3)	31
		Wiek ≥65 r.ż.			17 (32,1)	53
		Rasa	Biała		17 (29,8)	57
			Nie zebrano informacji/dane brakujące		10 (37,0)	27
		Region geograficzny	Ameryka Północna		4 (30,8)	13
			Europa		23 (32,4)	71
		Liczba wcześniej stosowanych systemowych terapii przeciwnowotworowych	1		17 (37,0)	46
			>1		10 (25,6)	39
		Wynik wcześniejszego leczenia HHI	Progresja/brak odpowiedzi na HHI		19 (30,2)	63
			Nietolerancja HHI		8 (38,1)	21
		Liczba wcześniejszych terapii HHI	1		18 (36,7)	49
			2		6 (22,2)	27
≥3	3 (37,5)		8			
Typ histologiczny BCC	Naciekający (ang. <i>infiltrative</i>)	10 (37,0)	27			

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja		Punkt końcowy	CEM	
					n (%)	N
			Guzkowy (ang. <i>nodular</i>)		9 (37,5)	24
			Inny		7 (22,6)	31
			Nieznany		1 (50,0)	2
		Typ histologiczny BCC wg komisji centralnej (CPR)	Naciekający (ang. <i>infiltrative</i>)		4 (50,0)	8
			Guzkowy (ang. <i>nodular</i>)		4 (18,2)	22
			Inny		19 (35,2)	54

13.1.2. Wskaźnik kontroli choroby

Tabela 53.

Wskaźnik kontroli choroby na podstawie badania **EMPOWER BCC-1** – podgrupy chorych z **laBCC** wyodrębnione ze względu na poziom PD-L1³⁹; data odcięcia: 17.02.2020 r.

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	CEM	
				n (%)	N
Wskaźnik kontroli choroby wg ICR					
<i>EMPOWER BCC-1</i> (Stratigos 2021)	15,06 mies. Data odcięcia: 17.02.2020 r.	PD-L1 <1%	DCR wg ICR	27 (77,1)	35
		PD-L1 ≥1%		13 (86,7)	15
PD-L1 niemożliwe do oceny		27 (79,4)		34	
<i>EMPOWER BCC-1</i> (EMA 2021)		PD-L1 ≥1% do <5%		10 (90,9)	11
		PD-L1 ≥5% do <50%		3 (75,0)	4
Wskaźnik długotrwałej kontroli choroby wg ICR					
<i>EMPOWER BCC-1</i> (Stratigos 2021)	15,06 mies. Data odcięcia: 17.02.2020 r.	PD-L1 <1%	dDCR wg ICR	18 (51,4)	35
		PD-L1 ≥1%		8 (53,3)	15
PD-L1 niemożliwe do oceny		24 (70,6)		34	
		PD-L1 ≥1% do <5%		6 (54,5)	11

³⁹ Poziom ekspresji ligandu PD-L1 oceniano za pomocą metod immunohistochemicznych próbek otrzymanych w wyniku biopsji. Próbki zatopiono w parafinie i utrwalono w formalinie (tzw. metoda FFPE – ang. *formalin-fixed paraffin embedded*). Ekspresja białka PD-L1 w tkance nowotworowej została oceniano za pomocą skali stopnia wybarwienia guza (TPS, ang. *Tumor Proportion Score*).

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	CEM	
				n (%)	N
<i>EMPOWER BCC-1</i> (EMA 2021)		PD-L1 \geq 5% do <50%		2 (50,0)	4

13.1.3. Częstość występowania progresji choroby lub zgonu – chorzy, którzy uzyskali ORR

Tabela 54.

Częstość występowania progresji choroby lub zgonu – chorzy, którzy uzyskali odpowiedź ORR; data odcięcia: 17.02.2020 r.

Badanie (publikacja)	OBS ⁴⁰ , mediana	Populacja	Punkt końcowy	CEM	
				n (%)	N
Częstość występowania progresji choroby lub zgonu wg ICR					
<i>EMPOWER BCC-1</i> (Stratigos 2021)	15,06 mies. Data odcięcia: 17.02.2020 r.	laBCC z odpowiedzią ORR	Progresja wg ICR	5 (19,2)	26
<i>EMPOWER BCC-1</i> (EMA 2021)	9,46 mies. Data odcięcia: 17.02.2020 r.	mBCC z odpowiedzią ORR	PFS wg ICR	6 (25,0)	24
				2 (33,3)	6

Tabela 55.

Częstość występowania progresji choroby lub zgonu – chorzy, którzy uzyskali odpowiedź ORR; data odcięcia: 30.06.2020 r.

Badanie (publikacja)	OBS ⁴⁰ , mediana	Populacja	Punkt końcowy	CEM	
				n (%)	N
Częstość występowania progresji choroby lub zgonu					
<i>EMPOWER BCC-1</i> (EMA 2021)	15,06 mies. Data odcięcia: 17.02.2020 r.	laBCC z odpowiedzią ORR	PFS wg ICR	7 (25,9)	27
	9,46 mies. Data odcięcia: 17.02.2020 r.	mBCC z odpowiedzią ORR	PFS wg IA	4 (40,0)	10

⁴⁰ OBS dla wszystkich chorych z laBCC/mBCC

13.2. Ocena bezpieczeństwa z badania EMPOWER-BCC1 dla daty odcięcia 17.02.2020 r.

13.2.1. Zgon

Tabela 56.
Częstość występowania zgonu

Badanie (publikacja)	Mediana czasu ekspozycji na lek (IQR) [tyg.]	Populacja	Punkt końcowy	CEM	
				n (%)	N
Zgon					
<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)</i>	47 (27; 80) Data odcięcia: 17.02.2020 r.	laBCC	Zgon z powodu działań niepożądanych	0 (0,0)	84
			Zgon z powodu TEAE	3 (3,6)*	84

* uważane za związane z współistniejącymi problemami medycznymi; obejmowały one 1 chorego z nowym mięsakiem śródczaszkowym powstałym w wyniku transformacji znanego oponiaka; 1 chorego z ostrą przewlekłą niewydolnością nerek w przypadku podejrzenia septycznego zapalenia płuc; oraz 1 chorego z niedożywieniem w wywiadzie, który zmarł z powodu kacheksji, która została zgłoszona jako pogarszający się zespół konstytucyjny. Chory, który zmarł z powodu kacheksji, również doświadczył zapalenie okrężnicy stopnia 3. o podłożu immunologicznym, które ustąpiło przed zgonem.

13.2.2. Ciężkie działania niepożądane

Tabela 57.
Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	Mediana czasu ekspozycji na lek (IQR) [tyg.]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CEM	
					n (%)	N
Ciężkie działania niepożądane						
<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)</i>	47 (27; 80) Data odcięcia: 17.02.2020 r.	laBCC	Ciężkie działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	Ogółem	9 (10,7)	84
			Zapalenie okrężnicy		3 (3,6)	84
			Niewydolność nadnerczy		2 (2,4)	84

13.2.3. Działania niepożądane

Tabela 58.
Częstość występowania działań niepożądanych, populacja laBCC, data odcięcia: 17.02.2020 r.

Badanie (publikacja)	Mediana czasu ekspozycji na lek (IQR) [tyg.]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CEM	
					n (%)	N
Działania niepożądane						
<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)</i>	47 (27; 80) Data odcięcia: 17.02.2020 r.	IaBCC	Działania niepożądane	1.-2.	48 (57,1)	84
				3.	17 (20,2)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84
			Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	Ogółem	9 (10,7) ⁴¹	84
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)</i>	47 (27; 80) Data odcięcia: 17.02.2020 r.	IaBCC	Zapalenie przysadki	1.-2.	0 (0,0)	84
				3.	1 (1,2)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)</i>	47 (27; 80) Data odcięcia: 17.02.2020 r.	IaBCC	Leukocytoza	1.-2.	0 (0,0)	84
				3.	1 (1,2)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84
Zaburzenia endokrynologiczne						
<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)</i>	47 (27; 80) Data odcięcia: 17.02.2020 r.	IaBCC	Niedoczynność tarczycy	1.-2.	8 (9,5)	84
				4	0 (0,0)	84
				4	0 (0,0)	84
				5	0 (0,0)	84
<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)</i>			Niewydolność nadnerczy	1.-2.	0 (0,0)	84
				3.	2 (2,4)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
<i>EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)</i>	47 (27; 80) Data odcięcia: 17.02.2020 r.	IaBCC	Zmniejszona masa ciała	1.-2.	1 (1,2)	84
				3.	1 (1,2)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84

⁴¹ każde u 1 chorego: niewydolność nadnerczy stopnia 3., astenia stopnia 3., zapalenie okrężnicy stopnia 3., zapalenie przysadki stopnia 3., zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym stopnia 3., ostre uszkodzenie nerek stopnia 2., zapalenie jelita grubego stopnia 2., zapalenie jelit stopnia 2., niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym stopnia 2., zapalenie jelita grubego stopnia 1. i niewydolność nerek stopnia 1. (u niektórych chorych wystąpiło więcej niż jedno działanie niepożądane związane z leczeniem)

Badanie (publikacja)	Mediana czasu ekspozycji na lek (IQR) [tyg.]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CEM	
					n (%)	N
			Hiponatremia	1.-2.	0 (0,0)	84
				3.	1 (1,2)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84
Zaburzenia żołądka i jelit						
<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)</i>	47 (27; 80) Data odcięcia: 17.02.2020 r.	IaBCC	Biegunka	1.-2.	11 (13,1)	84
				3.	0 (0,0)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84
			Nudności	1.-2.	9 (10,7)	84
				3.	0 (0,0)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84
			Zmniejszenie apetytu	1.-2.	8 (9,5)	84
				3.	0 (0,0)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84
			Zapalenie okrężnicy ⁴²	1.-2.	0 (0,0)	84
				3.	4 (4,8)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						
<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)</i>	47 (27; 80) Data odcięcia: 17.02.2020 r.	IaBCC	Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym	1.-2.	0 (0,0)	84
				3.	1 (1,2)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84
				3.	2 (2,4)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)</i>	47 (27; 80) Data odcięcia: 17.02.2020 r.	IaBCC	Świąd	1.-2.	12 (14,3)	84
				3.	0 (0,0)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84

⁴² obejmuje preferowane terminy zapalenie okrężnicy i autoimmunologiczne zapalenie okrężnicy

Badanie (publikacja)	Mediana czasu ekspozycji na lek (IQR) [tyg.]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CEM	
					n (%)	N
			Wysypka grudkowo-plamkowa	1.-2.	3 (3,6)	84
				3.	1 (1,2)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)</i>	47 (27; 80) Data odcięcia: 17.02.2020 r.	IaBCC	Zmęczenie	1.-2.	19 (22,6)	84
				3.	2 (2,4)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84
			Astenia	1.-2.	11 (13,1)	84
				3.	1 (1,2)	84
				4.	0 (0,0)	84
			Nieprawidłowy ogólny stan fizyczny	5.	0 (0,0)	84
				1.-2.	0 (0,0)	84
				3.	1 (1,2)	84
				4.	0 (0,0)	84
						5.
Badania diagnostyczne						
<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)</i>	47 (27; 80) Data odcięcia: 17.02.2020 r.	IaBCC	Zwiększona gamma-glutamylotransferaza	1.-2.	1 (1,2)	84
				3.	1 (1,2)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84

13.2.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Tabela 59.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, data odcięcia 17.02.2020 r.

Badanie (publikacja)	Mediana czasu ekspozycji na lek (IQR) [tyg.]	Populacja	Punkt końcowy	CEM	
				n (%)	N
<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)</i>	47 (27; 80) Data odcięcia: 17.02.2020 r.	IaBCC	Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	29 (34,5)	84

13.2.5. Zdarzenia niepożądane

Tabela 60.

Częstość występowania TEAE, data odcięcia: 17.02.2020 r.

Badanie (publikacja)	Mediana czasu ekspozycji na lek (IQR) [tyg.]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CEM				
					n (%)	N			
TEAE									
<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)</i>	47 (27; 80) Data odcięcia: 17.02.2020 r.	laBCC	TEAE ogółem	1.-2.	39 (46,4)	84			
				3.	38 (45,2)	84			
				4.	2 (2,4)	84			
				5.	3 (3,6)	84			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)</i>	47 (27; 80) Data odcięcia: 17.02.2020 r.	laBCC	Zakażenie dróg moczowych	1.-2.	9 (10,7)	84			
				3.	3 (3,6)	84			
				4.	0 (0,0)	84			
				5.	0 (0,0)	84			
			Zapalenie przysadki	1.-2.	0 (0,0)	84			
				3.	1 (1,2)	84			
				4.	0 (0,0)	84			
				5.	0 (0,0)	84			
			Infekcja dolnych dróg oddechowych	1.-2.	0 (0,0)	84			
				3.	1 (1,2)	84			
				4.	0 (0,0)	84			
				5.	0 (0,0)	84			
			Infekcja tkanek miękkich	1.-2.	0 (0,0)	84			
				3.	1 (1,2)	84			
				4.	0 (0,0)	84			
				5.	0 (0,0)	84			
			Skórne zakażenie tkanek miękkich raka podstawnokomórkowego prowadzące do redukcji dawki leku	3.	1 (1,2)	84			
			Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)						
			<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)</i>		laBCC	Rak podstawnokomórkowy ⁴³	1.-2.	5 (6,0)	84
							3.	1 (1,2)	84

⁴³ W publikacji zdarzenie opisane jako BCC, przy czym zgodnie z protokołem badania każde pogorszenie wcześniej istniejącego stanu była uważana za AE. W związku z tym przyjęto, że mowa o zaostrzeniu BCC.

Badanie (publikacja)	Mediana czasu ekspozycji na lek (IQR) [tyg.]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CEM				
					n (%)	N			
	47 (27; 80) Data odcięcia: 17.02.2020 r.			4.	0 (0,0)	84			
				5.	0 (0,0)	84			
			Zakażony nowotwór	1.-2.	2 (2,4)	84			
				3.	2 (2,4)	84			
				4.	0 (0,0)	84			
				5.	0 (0,0)	84			
				Ból guza	1.-2.	1 (1,2)	84		
			3.		1 (1,2)	84			
			4.		0 (0,0)	84			
			5.		0 (0,0)	84			
			Złośliwy nowotwór mózgu	1.-2.	0 (0,0)	84			
				3.	0 (0,0)	84			
				4.	0 (0,0)	84			
				5.	1 (1,2)	84			
			Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
			<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)</i>	47 (27; 80) Data odcięcia: 17.02.2020 r.	laBCC	Niedokrwistość	1.-2.	12 (14,3)	84
3.	1 (1,2)	84							
4.	0 (0,0)	84							
5.	0 (0,0)	84							
Krwotok nowotworowy	1.-2.	8 (9,5)				84			
	3.	0 (0,0)				84			
	4.	0 (0,0)				84			
	5.	0 (0,0)				84			
Leukocytoza	1.-2.	6 (7,1)				84			
	3.	1 (1,2)				84			
	4.	0 (0,0)				84			
	5.	0 (0,0)				84			
Limfopenia	1.-2.	3 (3,6)				84			
	3.	1 (1,2)				84			
	4.	0 (0,0)				84			
	5.	0 (0,0)				84			
Zaburzenia endokrynologiczne									
<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)</i>	47 (27; 80) Data odcięcia: 17.02.2020 r.	laBCC	Niedoczynność tarczycy	1.-2.	8 (9,5)	84			
				3.	0 (0,0)	84			
				4.	0 (0,0)	84			
				5.	0 (0,0)	84			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania									

Badanie (publikacja)	Mediana czasu ekspozycji na lek (IQR) [tyg.]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CEM	
					n (%)	N
EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)	47 (27; 80) Data odcięcia: 17.02.2020 r.	laBCC	Obniżony apetyt	1.-2.	12 (14,3)	84
				3.	1 (1,2)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84
			Zmniejszona masa ciała	1.-2.	5 (6,0)	84
				3.	2 (2,4)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84
			Hipokaliemia	1.-2.	3 (3,6)	84
				3.	1 (1,2)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84
			Hiperkaliemia	1.-2.	2 (2,4)	84
				3.	1 (1,2)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84
			Hyponatraemia	1.-2.	2 (2,4)	84
				3.	2 (2,4)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84
			Zwiększona masa ciała	1.-2.	1 (1,2)	84
				3.	1 (1,2)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84
			Wyniszczenie (kacheksja)	1.-2.	0 (0,0)	84
				3.	0 (0,0)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	1 (1,2)	84
Zaburzenia psychiczne						
EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)	47 (27; 80) Data odcięcia: 17.02.2020 r.	laBCC	Obniżenie nastroju	1.-2.	0 (0,0)	84
				3.	1 (1,2)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84
			Delirium	1.-2.	0 (0,0)	84
				3.	1 (1,2)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84

Badanie (publikacja)	Mediana czasu ekspozycji na lek (IQR) [tyg.]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CEM	
					n (%)	N
Zaburzenia układu nerwowego						
<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)</i>	47 (27; 80) Data odcięcia: 17.02.2020 r.	laBCC	Ból głowy	1.-2.	11 (13,1)	84
				3.	1 (1,2)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84
			Senność	1.-2.	3 (3,6)	84
				3.	1 (1,2)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84
			Podwyższone ciśnienie krwi	1.-2.	1 (1,2)	84
				3.	2 (2,4)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84
			Obrzęk mózgu	1.-2.	0 (0,0)	84
				3.	1 (1,2)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84
Zaburzenia oka						
<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)</i>	47 (27; 80) Data odcięcia: 17.02.2020 r.	laBCC	Ropień rogówki	1.-2.	0 (0,0)	84
				3.	1 (1,2)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84
			Ból oka	1.-2.	1 (1,2)	84
				3.	1 (1,2)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84
			Zaburzenia widzenia	1.-2.	0 (0,0)	84
				3.	2 (2,4)	84
				4.	1 (1,2)	84
				5.	0 (0,0)	84
Zaburzenia ucha i błędnika						
<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)</i>	47 (27; 80) Data odcięcia: 17.02.2020 r.	laBCC	Zakażenie ucha	1.-2.	1 (1,2)	84
				3.	1 (1,2)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84
			Zaburzenia ucha	1.-2.	0 (0,0)	84
				3.	1 (1,2)	84

Badanie (publikacja)	Mediana czasu ekspozycji na lek (IQR) [tyg.]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CEM	
					n (%)	N
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84
Zaburzenia serca						
<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)</i>	47 (27; 80) Data odcięcia: 17.02.2020 r.	laBCC	Zmniejszona frakcja wyrzutowa	1.-2.	0 (0,0)	84
				3.	1 (1,2)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84
			Zawał mięśnia sercowego	1.-2.	0 (0,0)	84
				3.	0 (0,0)	84
				4.	1 (1,2)	84
				5.	0 (0,0)	84
			Częstoskurcz nadkomorowy	1.-2.	0 (0,0)	84
				3.	2 (2,4)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84
			Przejęściowy atak niedokrwienny	1.-2.	0 (0,0)	84
				3.	1 (1,2)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84
Zaburzenia naczyniowe						
<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)</i>	47 (27; 80) Data odcięcia: 17.02.2020 r.	laBCC	Zawroty głowy	1.-2.	8 (9,5)	84
				3.	0 (0,0)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84
			Nadciśnienie	1.-2.	3 (3,6)	84
				3.	4 (4,8)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84
			Niedociśnienie	1.-2.	1 (1,2)	84
				3.	1 (1,2)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84
			Wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego	1.-2.	0 (0,0)	84
				3.	1 (1,2)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84
				1.-2.	0 (0,0)	84

Badanie (publikacja)	Mediana czasu ekspozycji na lek (IQR) [tyg.]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CEM				
					n (%)	N			
			Incident mózgowo-naczyniowy	3.	1 (1,2)	84			
				4.	0 (0,0)	84			
				5.	0 (0,0)	84			
			Zapalenie żyły	1.-2.	0 (0,0)	84			
				3.	1 (1,2)	84			
				4.	0 (0,0)	84			
			Zator opłucnowy	5.	0 (0,0)	84			
				1.-2.	0 (0,0)	84			
				3.	1 (1,2)	84			
			Zakrzepica żył siatkówki	4.	0 (0,0)	84			
				3.	1 (1,2)	84			
				4.	0 (0,0)	84			
						5.	0 (0,0)	84	
			Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
			<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)</i>	47 (27; 80) Data odcięcia: 17.02.2020 r.	laBCC	Duszność	1.-2.	10 (11,9)	84
							3.	0 (0,0)	84
4.	0 (0,0)	84							
5.	0 (0,0)	84							
Kaszel	1.-2.	8 (9,5)				84			
	3.	0 (0,0)				84			
	4.	0 (0,0)				84			
	5.	0 (0,0)				84			
Zapalenie oskrzeli	1.-2.	5 (6,0)				84			
	3.	1 (1,2)				84			
	4.	0 (0,0)				84			
	5.	0 (0,0)				84			
Zapalenie płuc	1.-2.	1 (1,2)				84			
	3.	1 (1,2)				84			
	4.	0 (0,0)				84			
	5.	0 (0,0)				84			
Zaburzenia żołądka i jelit									
<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)</i>	47 (27; 80) Data odcięcia: 17.02.2020 r.	laBCC	Biegunka	1.-2.	20 (23,8)	84			
				3.	0 (0,0)	84			
				4.	0 (0,0)	84			
				5.	0 (0,0)	84			

Badanie (publikacja)	Mediana czasu ekspozycji na lek (IQR) [tyg.]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CEM				
					n (%)	N			
			Nudności	1.-2.	11 (13,1)	84			
				3.	1 (1,2)	84			
				4.	0 (0,0)	84			
				5.	0 (0,0)	84			
			Ból brzucha	1.-2.	4 (4,8)	84			
				3.	2 (2,4)	84			
				4.	0 (0,0)	84			
				5.	0 (0,0)	84			
			Zaparcia	1.-2.	4 (4,8)	84			
				3.	1 (1,2)	84			
				4.	0 (0,0)	84			
				5.	0 (0,0)	84			
			Dysfagia	1.-2.	3 (3,6)	84			
				3.	1 (1,2)	84			
				4.	0 (0,0)	84			
				5.	0 (0,0)	84			
			Zapalenie okrężnicy ⁴⁴	1.-2.	0 (0,0)	84			
				3.	4 (4,8)	84			
				4.	0 (0,0)	84			
				5.	0 (0,0)	84			
			Erozyjne zapalenie żołądka	1.-2.	0 (0,0)	84			
				3.	1 (1,2)	84			
				4.	0 (0,0)	84			
				5.	0 (0,0)	84			
			Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						
			<i>EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)</i>	47 (27; 80) Data odcięcia: 17.02.2020 r.	laBCC	Cholestaza	1.-2.	1 (1,2)	84
							3.	1 (1,2)	84
							4.	0 (0,0)	84
5.	0 (0,0)	84							
Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym	1.-2.	0 (0,0)				84			
	3.	1 (1,2)				84			
	4.	0 (0,0)				84			
	5.	0 (0,0)				84			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej									

⁴⁴ Obejmuje preferowane terminy zapalenie okrężnicy i autoimmunologiczne zapalenie okrężnicy

Badanie (publikacja)	Mediana czasu ekspozycji na lek (IQR) [tyg.]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CEM	
					n (%)	N
EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)	47 (27; 80) Data odcięcia: 17.02.2020 r.	laBCC	Świąd	1.-2.	18 (21,4)	84
				3.	0 (0,0)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84
			Wysypka grudkowo-plamkowa	1.-2.	4 (4,8)	84
				3.	1 (1,2)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84
			Wrzód skórny	1.-2.	2 (2,4)	84
				3.	1 (1,2)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)	47 (27; 80) Data odcięcia: 17.02.2020 r.	laBCC	Ból stawów	1.-2.	11 (13,1)	84
				3.	0 (0,0)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84
			Złamanie kończyny górnej	1.-2.	0 (0,0)	84
				3.	1 (1,2)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						
EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)	47 (27; 80) Data odcięcia: 17.02.2020 r.	laBCC	Niewydolność nadnerczy	1.-2.	1 (1,2)	84
				3.	2 (2,4)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84
			Ostre uszkodzenie nerek	1.-2.	1 (1,2)	84
				3.	0 (0,0)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	1 (1,2)	84
			Kamień w pęcherzu moczowym	1.-2.	0 (0,0)	84
				3.	1 (1,2)	84
				4.	0 (0,0)	84
				5.	0 (0,0)	84
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)		laBCC	Zmęczenie	1.-2.	22 (26,2)	84
				3.	3 (3,6)	84

Badanie (publikacja)	Mediana czasu ekspozycji na lek (IQR) [tyg.]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CEM				
					n (%)	N			
	47 (27; 80) Data odcięcia: 17.02.2020 r.			4.	0 (0,0)	84			
				5.	0 (0,0)	84			
			Astenia	1.-2.	16 (19,0)	84			
				3.	1 (1,2)	84			
				4.	0 (0,0)	84			
				5.	0 (0,0)	84			
				1.-2.	1 (1,2)	84			
			Ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego	3.	1 (1,2)	84			
				4.	0 (0,0)	84			
				5.	0 (0,0)	84			
				1.-2.	0 (0,0)	84			
			Nieprawidłowy ogólny stan fizyczny	3.	1 (1,2)	84			
				4.	0 (0,0)	84			
				5.	0 (0,0)	84			
				Badania diagnostyczne					
			EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)	47 (27; 80) Data odcięcia: 17.02.2020 r.	laBCC	Zwiększona kreatynina we krwi	1.-2.	8 (9,5)	84
3.	0 (0,0)	84							
4.	0 (0,0)	84							
5.	0 (0,0)	84							
Hipalbuminemia	1.-2.	4 (4,8)				84			
	3.	1 (1,2)				84			
	4.	0 (0,0)				84			
	5.	0 (0,0)				84			
Zwiększona transferaza gammaglutamylova	1.-2.	1 (1,2)				84			
	3.	1 (1,2)				84			
	4.	0 (0,0)				84			
	5.	0 (0,0)				84			

13.2.6. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym

Tabela 61.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, populacja laBCC, data odcięcia: 17.02.2020 r.

Badanie (publikacja)	Mediana czasu ekspozycji na lek (IQR) [tyg.]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CEM	
					n (%)	N
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym						
		laBCC		Ogółem	21 (25,0)	84

Badanie (publikacja)	Mediana czasu ekspozycji na lek (IQR) [tyg.]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CEM	
					n (%)	N
EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021)	47 (27; 80) Data odcięcia: 17.02.2020 r.		Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym	1.-2.	13 (15,5)	84
				3.	8 (9,5)	84
				4.-5.	0 (0,0)	84
			Niedoczynność tarczycy	Ogółem	8 (9,5)	84
				1.-2.	8 (9,5)	84
				3.	0 (0,0)	84
			Ból stawów	4.-5.	0 (0,0)	84
				1.-2.	2 (2,4)	84
				3.	0 (0,0)	84
			Nadczynność tarczycy	4.-5.	0 (0,0)	84
				1.-2.	2 (2,4)	84
				3.	0 (0,0)	84
			Zapalenie tarczycy	4.-5.	0 (0,0)	84
				1.-2.	2 (2,4)	84
				3.	0 (0,0)	84
			Zapalenie okrężnicy pochodzenia immunologicznego*	4.-5.	0 (0,0)	84
				Ogółem	3 (3,6)	84
				1.-2.	0 (0,0)	84
			Niewydolność nadnerczy	3.	3 (3,6)	84
				4.-5.	0 (0,0)	84
				1.-2.	0 (0,0)	84
			Zapalenie przysadki	3.	2 (2,4)	84
				4.-5.	0 (0,0)	84
				1.-2.	0 (0,0)	84
			Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym	3.	1 (1,2)	84
				4.-5.	0 (0,0)	84
				1.-2.	0 (0,0)	84
			Wysypka grudkowo-plamkowa	3.	1 (1,2)	84
				4.-5.	0 (0,0)	84
				3.-5.	2 (1,4)	84
				1.-2.	0 (0,0)	84

*Obejmuje preferowane terminy zapalenie okrężnicy i autoimmunologiczne zapalenie okrężnicy

13.3. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 62.

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla cemiplimabu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
<i>Cemiplimab Survivorship Epidemiology (CASE) Study</i>	NCT03836105	Rekrutujące	Regeneron Pharmaceuticals	Obserwacyjne, prospektywne, kohortowe	Ocena skuteczności, bezpieczeństwa, długoterminowych skutków leczenia oraz jakości życia u chorych z zaawansowanymi postaciami CSCC i BCC.	27.06.2019 r.	11.09.2025 r.

Data ostatniego wyszukiwania: 26.10.2021 r.

13.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

13.4.1. Cemiplimab

Tabela 63.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla cemiplimabu

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie Embase (przez Embase) [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	(cemiplimab OR cemiplimab-rwlc OR libtayo OR "regn 2810" OR regn2810 OR "sar 439684" OR sar439684)	250	583 [^]	81
#2	("basal cell carcinoma" OR "basal cell carcinomas" OR "carcinoma basal cell" OR "carcinomas basal cell" OR "rodent ulcer" OR "rodent ulcers" OR "ulcers rodent" OR "ulcer rodent" OR "gorlin syndrome" OR "basal cell nevus syndrome" OR "basal cell tumor" OR "basal cell tumour" OR "basal cell epithelioma" OR "basocellular epithelioma" OR "epithelioma basal cell" OR "epitheliomas basal cell" OR "basal cell epitheliomas" OR "basal cell cancer" OR "basocellular carcinoma" OR "basal cell neoplasms" OR "basal squamous carcinoma" OR "basalioma" OR "basaloid tumor" OR "basaloid tumour" OR "basaloma" OR "basaloma terebrans" OR "basosquamous carcinoma" OR "jacob ulcer" or "jacobs ulcer")	33 205	23 984	1 206
#3	("non-melanoma skin cancer" or "nonmelanoma skin cancer" or "non melanoma skin cancer")	4 530	6 935	704
#4	(BCC OR BCCs OR aBCC OR aBCCs OR cBCC OR cBCCs OR laBCC OR laBCCs OR mBCC OR mBCCs)	10 550	12 629	890
#5	NMSC	1 625	2 879	222
#6	#2 OR #3 OR #4 OR #5	41 239	34 306	2 180
#7	#1 AND #6	40	68	2 ^{^^}
#8	#7 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	38	n/d

[^]dotatkowo zastosowano deskryptor tn

^{^^}2 rekordy w bazie CENTRAL

Data wyszukiwania: 21.06.2022 r.

13.4.2. BAT

Tabela 64.
Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla BAT

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie Embase (przez Embase) [ab ti kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	("best available care" OR "best supportive care" OR "best available treatment" OR "best available therapy" OR BAT OR "best supportive treatment" OR BSC OR "untreated" OR "lack of treatment" OR "no treatment" OR "palliative")	368 254	459 000 [^]	48 640
#2	("basal cell carcinoma" OR "basal cell carcinomas" OR "carcinoma basal cell" OR "carcinomas basal cell" OR "rodent ulcer" OR "rodent ulcers" OR "ulcers rodent" OR "ulcer rodent" OR "gorlin syndrome" OR "basal cell nevus syndrome" OR "basal cell tumor" OR "basal cell tumour" OR "basal cell epithelioma" OR "basocellular epithelioma" OR "epithelioma basal cell" OR "epitheliomas basal cell" OR "basal cell epitheliomas" OR "basal cell cancer" OR "basocellular carcinoma" OR "basal cell neoplasms" OR "basal squamous carcinoma" OR "basalioma" OR "basaloid tumor" OR "basaloid tumour" OR "basaloma" OR "basaloma terebrans" OR "basosquamous carcinoma" OR "jacob ulcer" or "jacobs ulcer")	33 205	23 984	1 206
#3	("non-melanoma skin cancer" or "nonmelanoma skin cancer" or "non melanoma skin cancer")	4 530	6 935	704
#4	(BCC OR BCCs OR aBCC OR aBCCs OR cBCC OR cBCCs OR laBCC OR laBCCs OR mBCC OR mBCCs)	10 550	12 629	890
#5	NMSC	1 625	2 879	222
#6	#2 OR #3 OR #4 OR #5	41 239	34 306	2 180
#7	#1 AND #6	623	609	160 ^{^^}
#8	(random* OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR comparative OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask*)	18 403 449	18 904 747 ^{^^}	n/d
#9	#7 AND #8	457	410	n/d
#10	#7 AND #8 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [data papers]/lim OR [editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [review]/lim OR [short survey]/lim)	n/d	207	n/d
#11	#10 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	29	n/d

^dodatkowo zastosowano deskryptor it

^^88 rekordy w bazie CENTRAL

Data wyszukiwania: 21.06.2022 r.



Tabela 65.

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie Embase (przez Embase) [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	[REDACTED] OR "GDC0449" OR "GDC 0449" OR "GDC-0449" OR "HhAntag691" OR "HhAntag 691" OR "NSC747691" OR "NSC 747691" OR "NSC-747691" OR "R 3616" OR "R3616" OR "R-3616" OR "RG 3616" OR "RG-3616" OR "RG3616")	1 006	1 994 [^]	112
#2	("basal cell carcinoma" OR "basal cell carcinomas" OR "carcinoma basal cell" OR "carcinomas basal cell" OR "rodent ulcer" OR "rodent ulcers" OR "ulcers rodent" OR "ulcer rodent" OR "gorlin syndrome" OR "basal cell nevus syndrome" OR "basal cell tumor" OR "basal cell tumour" OR "basal cell epithelioma" OR "basocellular epithelioma" OR "epithelioma basal cell" OR "epitheliomas basal cell" OR "basal cell epitheliomas" OR "basal cell cancer" OR "basocellular carcinoma" OR "basal cell neoplasms" OR "basal squamous carcinoma" OR "basalioma" OR "basaloid tumor" OR "basaloid tumour" OR "basaloma" OR "basaloma terebrans" OR "basosquamous carcinoma" OR "jacob ulcer" or "jacobs ulcer")	33 205	23 984	1 206
#3	("non-melanoma skin cancer" or "nonmelanoma skin cancer" or "non melanoma skin cancer")	4 530	6 935	704
#4	(BCC OR BCCs OR aBCC OR aBCCs OR cBCC OR cBCCs OR laBCC OR laBCCs OR mBCC OR mBCCs)	10 550	12 629	890
#5	NMSC	1 625	2 879	222
#6	#2 OR #3 OR #4 OR #5	41 239	34 306	2 180
#7	#1 AND #6	648	977	61 ^{^^}
#8	(random* OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR comparative OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask*)	18 403 449	18 904 747 ^{^^}	n/d
#9	#7 AND #8	376	604	n/d

#10	#7 AND #8 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [data papers]/lim OR [editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [review]/lim OR [short survey]/lim)	n/d	350	n/d
#11	#10 AND [embase]/lim NOT (([embase]/lim AND [medline]/lim))	n/d	87	n/d

^dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^^dodatkowo zastosowano deskryptor it

^^^55 rekordy w bazie CENTRAL, 6 w bazie Cochrane Reviews

Data wyszukiwania: 21.06.2022 r.

13.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 66.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych dla cemiplimabu

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Cemiplimab	74
	Libtayo	51
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych związanych z lekiem) http://www.adrreports.eu/pl/	Cemiplimab	1
	Libtayo	1
WHO UMC* (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych związanych z lekiem) http://www.vigiaccess.org/	Cemiplimab	1
	Libtayo	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Cemiplimab	65
	Libtayo	47
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	Cemiplimab OR Libtayo	94
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	Cemiplimab OR Libtayo	25
URPLWMIPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Cemiplimab	0
	Libtayo	0

Data wyszukiwania: 3.07.2022 r.

13.6. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 67.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Villani 2022</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań włączonych) Klasyfikacja AOTMIT: IB; Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości	PubMed Embase clinicaltrials.gov Data przeszukania baz: b/d	Przegląd terapii dostępnych w leczeniu BCC i cSCC.	Do przeglądu włączono 1 badanie dla cemiplimabu w leczeniu BCC tj. badanie <i>EMPOWER BCC-1</i> . Autorzy przeglądu przytoczyli wyniki z badania <i>EMPOWER BCC-1</i> na podstawie publikacji <i>Stratigos 2021</i> . Wyniki te zostały również szczegółowo opisane w ramach niniejszego raportu. Wnioski z badania <i>EMPOWER BCC-1</i> potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo cemiplimabu w leczeniu zaawansowanego BCC. Częstość występowania ORR u chorych leczonych CEM wyniosła >30%. Z kolei u 97,6% chorych raportowano ≥1 zdarzenie niepożądane, przy czym najczęściej występującym AE było zmęczenie.

13.7. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 68.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie dotyczy)		Publikacje
		Villani 2022
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Nie można odpowiedzieć
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Nie można odpowiedzieć
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	NIE
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	Nie dotyczy
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	Nie dotyczy
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	NIE

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie dotyczy)		Publikacje
		Villani 2022
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	NIE
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	NIE
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		bardzo niska jakość

przeгляд o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przeгляд o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przeгляд o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przeгляд o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

13.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

13.8.1. EMPOWER BCC-1

EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021, EMA 2021, Dane od Wnioskodawcy)
METODYKA
<p>Badanie jednoramienne, eksperymentalne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy II</p> <p>Przydział chorych do grup: do badania włączono dorosłych chorych, u których rozpoznano zaawansowanego raka podstawnokomórkowego: mBCC (grupa 1) lub laBCC (grupa 2);⁴⁵</p> <p>Opis utraty chorych z badania: łącznie z badania utracono 52 (61,9%) z 84 chorych z laBCC* (publikacja <i>Stratigos 2021</i>; data odcięcia: 17 lutego 2020 r.), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 29 (34,5%) z powodu progresji choroby,; • 13 (15,5%) z powodu zdarzeń niepożądanych; • 5 (6,0%) z powodu decyzji chorego; • 2 (2,4%) z powodu utraty z okresu obserwacji; • po1 (1,2%) z powodu potwierdzonej całkowitej odpowiedzi, zgonu i z powodu niestosowania się chorego do zaleceń; <p>Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, wszystkie wyniki skuteczności były analizowane w populacji FAS (ang. <i>full analysis set</i>) zdefiniowanej jako wszyscy chorzy, którzy przeszli badanie przesiewowe i zostali uznani jako osoby kwalifikujące się do udziału w badaniu. Powyższe implikuje, iż populacja FAS w rozpatrywanym badaniu odpowiada populacji ITT.</p> <p>Wszyscy chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę CEM, zostali ocenieni pod kątem bezpieczeństwa leczenia.</p> <p>Zgodnie z protokołem badania dane do analizy skuteczności uznawano za dojrzałe jeśli obejmowały chorych z odpowiedzią, u których okres obserwacji wyniósł ≥ 6 miesięcy od momentu uzyskania odpowiedzi na leczenie (tj. okres obserwacji wynoszący ok. 57 tygodni, w tym 27 tygodni (cykle 1-3) dla odpowiedzi oraz dodatkowo 30 tygodni (cykle 4-6) dla oceny DOR) [<i>EMA 2021</i>]. W momencie odcięcia danych 17.02.2020 r. do badania włączono 138 chorych (84 chorych z laBCC i 54 chorych z mBCC). Ze względu na niewystarczający okres obserwacji część chorych mBCC nie mogła zostać włączona do analizy skuteczności. Zarówno analiza pierwotna dla populacji z laBCC jak i analiza śródokresowa dla populacji z mBCC obejmowała chorych z okresem obserwacji wynoszącym co najmniej 57 tygodni (dla chorych z odpowiedzią).</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Sponsor: Regeneron Pharmaceuticals and Sanofi;</p> <p>Liczba ośrodków: 38 (Kanada, Europa, USA);</p> <p>Okres obserwacji: W raporcie przedstawiono wyniki dla 2 dat docięcia 17.02.2020 r. oraz 30.06.2020 r.</p> <p>W momencie odcięcia wyników mediana okresu obserwacji wyniosła:</p> <div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <ul style="list-style-type: none"> • dla daty odcięcia 30.06.2020 r.: <ul style="list-style-type: none"> • laBCC: 15,9 mies.;

⁴⁵ Z góry określony czas analizy pierwotnej został osiągnięty w przypadku laBCC. Dlatego też w publikacji *Stratigos 2021* przedstawiono tylko dane dla tej kohorty chorych. W raporcie uwzględniono także dane z dokumentu *EMA 2021* w którym zaprezentowano dane dla pełnej populacji chorych (w tym wstępne dane dla grupy 1);

EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021, EMA 2021, Dane od Wnioskodawcy)

- mBCC: 8,54 mies.
- dla daty odciążenia 17.02.2020 r.:
 - laBCC: 15,06 mies. (zakres: 0,5; 25,1 mies., IQR: 8; 18);
 - mBCC: 9,46 mies. (zakres: 1,5; 27,2 mies.);
 - populacja całkowita: 13,26 mies. (zakres: 0,5; 27,2 mies.).

Analiza statystyczna: do analizy skuteczności włączano chorych z okresem OBS wynoszącym ≥ 6 miesięcy od momentu uzyskania odpowiedzi na leczenie. Ostatni włączonych chorych z laBCC był obserwowany 27 tyg. (cykle 1–3), co stanowi wystarczający czas na obserwację odpowiedzi na leczenie, a następnie przez dodatkowe 30 tyg. (cykle 4–6) w celu obserwacji czasu jej trwania.

Dla pierwszorzędowego punktu końcowego tj. obiektywnej odpowiedzi na leczenie hipoteza statystyczna zakładała, że chorzy leczeni CEM wykażą wskaźnik odpowiedzi reprezentujący zmianę istotną klinicznie odpowiadającą wartościom opublikowanym we wcześniejszych badaniach leczenia HHI. Oszacowano, że próba 80 chorych z laBCC zapewnia co najmniej 85% mocy do odrzucenia hipotezy zerowej obiektywnej odpowiedzi u 20% chorych przy dwustronnym poziomie istotności 5%, jeśli prawdziwa obiektywna odpowiedź występuje u 35% chorych. Aby uwzględnić chorych, którzy przedwcześnie wycofali się z badania, liczebność próby została zwiększona o 5%. W związku z tym łączna planowana liczebność próby wyniosła 84 chorych.

Analiza pierwotna była oparta na dwumianowym przedziale ufności (CI), obliczonym metodą Cloppera-Pearsona. Hipoteza zerowa mogła zostać odrzucona jeśli obserwowana obiektywna odpowiedź wystąpiła u 30% chorych lub więcej. Progi zostały wybrane do oceny znaczących korzyści, ponieważ w czasie badania nie było dostępnych zatwierdzonych terapii ogólnoustrojowych w drugiej linii.

Drugorzędowe punkty końcowe, czas trwania odpowiedzi, przeżycie wolne od progresji choroby i przeżycie całkowite oszacowano metodą Kaplana-Meiera. Podsumowano je z dwustronnymi 95% dokładnymi dwumianowymi CI obliczonymi przy użyciu metody Cloppera-Pearsona; czas do odpowiedzi podsumowano opisowo. Przeprowadzono również wcześniej określone analizy podgrup pod kątem pierwszorzędowego punktu końcowego – obiektywnej odpowiedzi, według cech wyjściowych (płeć, wiek i wcześniejsze leczenie HHI). Zaplanowane eksploracyjne wyniki biomarkerów podsumowano opisowo.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- stan sprawności wg ECOG 0 lub 1;
- histologicznie potwierdzone rozpoznanie inwazyjnego raka podstawnokomórkowego;
- brak kwalifikacji do dalszej terapii HHI z powodu progresji choroby w czasie wcześniejszego leczenia HHI lub nietolerancja na wcześniejszą terapię HHI (definiowana jako AE o 3.-4. stopniu nasilenia uznane za związane z HHI lub którekolwiek z poniższych zdarzeń związanych z HHI u chorych z co najmniej 3-miesięczną ekspozycją na terapię HHI (z wyjątkiem przerw w leczeniu): skurcze mięśni lub bóle mięśni stopnia 2., zaburzenia smaku lub anoreksja stopnia 2., którym towarzyszy utrata masy ciała ≥ 1 . stopnia, nudności lub biegunka 2. stopnia pomimo leczenia medycznego;
- brak lepszej odpowiedzi na terapię HHI niż stabilizacja choroby po 9 miesiącach terapii HHI;
- co najmniej 1 mierzalna zmiana w chwili rozpoczęcia badania, zidentyfikowana przy pomocy cyfrowej fotografii medycznej według zmodyfikowanych kryteriów WHO lub za pomocą obrazowania radiologicznego (CT lub MRI) według kryteriów RECIST w wersji 1.1;
- potwierdzony brak kwalifikowalności do leczenia chirurgicznego lub radioterapii;
- prawidłowe funkcjonowanie nerek, wątroby, szpiku kostnego;
- oczekiwana długość życia > 12 tyg.

Kryteria wykluczenia:

- trwające lub niedawne (w ciągu 5 lat) dowody na istotną chorobę autoimmunologiczną wymagającą ogólnoustrojowej immunosupresji;
- wcześniejsze leczenie lekiem anty-PD-1 lub anty-PD-L1;
- współistniejący nowotwór złośliwy inny niż BCC lub nowotwór złośliwy inny niż BCC w wywiadzie w ciągu 3 lat od daty pierwszej planowanej dawki CEM, z wyjątkiem guzów ze znikomym ryzykiem przerzutów lub zgonu;
- wcześniejsze leczenie innymi ogólnoustrojowymi lekami immunomodulującymi w okresie krótszym niż 28 dni przed pierwszą dawką badanego leku;
- nieleczone przerzuty do mózgu, które można uznać za aktywne;
- dawki immunosupresyjnych kortykosteroidów (> 10 mg prednizonu na dobę lub ekwiwalentu) w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką cemiplimabu;

EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021, EMA 2021, Dane od Wnioskodawcy)

- aktywne zakażenie wymagające leczenia, w tym dodatkowo testy na przeciwciała surowicy przeciwko HIV-1 lub HIV-2, HBV lub HCV;
- zapalenie płuc w ciągu ostatnich 5 lat;
- jakiegokolwiek leczenie przeciwnowotworowe inne niż radioterapia (chemioterapia, celowana terapia ogólnoustrojowa, imikwimod, terapia fotodynamiczna), postępowanie eksperymentalne lub standardowe, w ciągu 30 dni od pierwszego podania cemiplimabu lub planowane do zastosowania w okresie badania (chorzy otrzymujący bisfosfoniary lub denosumab byli dozwolone, ponieważ nie zostały one uznane za leczenie przeciwnowotworowe w tym badaniu);
- udokumentowane reakcje alergiczne lub ostra reakcja nadwrażliwości na leczenie z zastosowaniem przeciwciał.

Dane demograficzne (Stratigos 2021)

Parametr		CEM	
		laBCC	
Liczba chorych		84	
Mężczyźni, n (%)		56 (66,7)	
Wiek, mediana (IQR) [lata]		70 (61; 79)	
Wiek ≥65 r.ż., n (%)		53 (63,1)	
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	51 (60,7)	
	1	33 (39,3)	
Chorzy z radioterapią związaną z rakiem w wywiadzie, n (%)		42 (50,0)	
Chorzy z wcześniejszą HHI, n (%)	Wismodegib		79 (94,0)
	Sonidegib		14 (16,7)
	Wismodegib + sonidegib		9 (10,7)
Powód przerwania poprzedniego HHI*, n (%)	Progresja choroby w czasie HHI		60 (71,4)
	Nietolerancja wcześniejszej terapii HHI	Ogółem	32 (38,1)
		Nietolerancja wismodegib	32 (38,1)
		Nietolerancja sonidegib	4 (4,8)
	Nie lepsza odpowiedź niż stabilizacja choroby po 9 miesiącach terapii HHI		7 (8,3)
Miejsce pierwotnego raka BCC, n (%)	Głowa i szyja		75 (89,3)
	Tułów		7 (8,3)
	Ramię lub noga		2 (2,4)

Dane demograficzne (EMA 2021)

Parametr		Ogółem	laBCC	mBCC
Liczba chorych		138	84	54
Mężczyźni, n (%)		94 (68,1)	56 (66,7)	38 (70,4)
Wiek, średnia (SD) [lata]		67,0 (12,42)	69,1 (12,84)	63,8 (11,09)
Grupa wiekowa, n (%)	<65 r.ż.,	58 (42,0)	31 (36,9)	27 (50,0)

EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021, EMA 2021, Dane od Wnioskodawcy)				
	≥65 r.ż.	80 (58,0)	53 (63,1)	27 (50,0)
Rasa, n (%)	Biała	104 (75,4)	57 (67,9)	47 (87,0)
	Nie zgłoszono/dane brakujące	34 (24,6) ⁴⁶	27 (32,1)	7 (13,0)
Grupa etniczna, n (%)	Nie hiszpańska/latynoska	102 (73,9)	56 (66,7)	46 (85,2)
	Hiszpańska/latynoska	3 (2,2)	1 (1,2)	2 (3,7)
	Dane brakujące	33 (23,9)	27 (32,1)	6 (11,1)
Wzrost, średnia (SD) [cm]		171,27 (9,257)/N=136	170,13 (9,519)/N=83	173,04 (8,621)/N=53
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		26,162 (5,5102)/N=136	26,166 (5,4696)/N=83	26,157 (5,6258)/N=53
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		77,03 (18,835)	75,70 (17,512)	79,10 (20,727)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	87 (63,0) ⁴⁷	51 (60,7)	36 (66,7)
	1	51 (37,0) ⁴⁸	33 (39,3)	18 (33,3)
Miejsce pierwotnego BCC, n (%)	Głowa i szyja	97 (70,3)	75 (89,3)	22 (40,7)
	Kończyna	8 (5,8)	2 (2,3)	6 (11,1)
	Tułów	32 (23,2)	7 (8,3)	25 (46,3)
	Anogenitalny	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (1,9)
Chorzy z wcześniejszą HHI, n (%)	Wismodegib	131 (94,9)	79 (94,0)	52 (96,3)
	Sonidegib	23 (16,7)	14 (16,7)	9 (16,7)
	Wismodegib + sonidegib	16 (11,6)	9 (10,7)	7 (13,0)
Progresja choroby w czasie trwania terapii HHI, n (%)		101 (73,2)	60 (71,4)	41 (75,9)
Nietolerancja wcześniejszej terapii HHI, n (%)	Ogółem	50 (36,2)	32 (38,1)	18 (33,3)
	Wismodegib	51 (37,0)	32 (38,1)	19 (35,2)
	Sonidegib	9 (6,5)	4 (4,8)	5 (9,3)
Brak odpowiedzi lepszej niż stabilizacja choroby po 9 miesiącach terapii HHI, n (%)		14 (10,1)	7 (8,3)	7 (13,0)
Wcześniejsza terapia systemowa, n (%)		138 (100,0)	84 (100,0)	54 (100,0)
Wcześniejsza radioterapia, n (%)		74 (53,6)	42 (50,0)	b/d
Wcześniejsze leczenie operacyjne, n (%)		116 (84,1)	b/d	b/d
Przyczyna przerwania terapii HHI, n (%)	Progresja choroby	101 (73,2)	60 (71,4)	41 (75,9)
	Nietolerancja	50 (36,2)	32 (38,1)	18 (33,3)
	Brak odpowiedzi lepszej niż SD po 9 miesiącach leczenia	14 (10,1)	7 (8,3)	7 (13,0)
Zespół Gorlina, n (%)		9 (6,5)	b/d	b/d

⁴⁶ W *Danych od Wnioskodawcy* wskazano 1 (0,7%) chorego

⁴⁷ W dokumencie *EMA 2021* przedstawiono wartość 82

⁴⁸ W dokumencie *EMA 2021* przedstawiono wartość 50

EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021, EMA 2021, Dane od Wnioskodawcy)

INTERWENCJA

Interwencja badana: po okresie przesiewowym trwającym 28 dni, chorzy otrzymywali CEM w dawce 350 mg dożylnie co 3 tygodnie. Terapia składała się z wlewów CEM co 3 tygodnie przez planowane 93 tygodnie. Chorzy otrzymywali leczenie do czasu aż 93.-tygodniowy okres leczenia został zakończony lub do czasu progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu.

Mediana liczby podanych dawek wynosiła 15 (IQR 8; 24). Mediana czasu ekspozycji na CEM wynosiła 47 tygodni (IQR 27; 80).

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- odpowiedź na leczenie;
- przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS);
- przeżycie całkowite (OS);
- jakości życia;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- wyników dla podgrupy, dla której nie określono poziomu PD-L1.

* Suma wynosi ponad 84, ponieważ niektórzy chorzy mieli więcej niż jeden powód przerwania leczenia

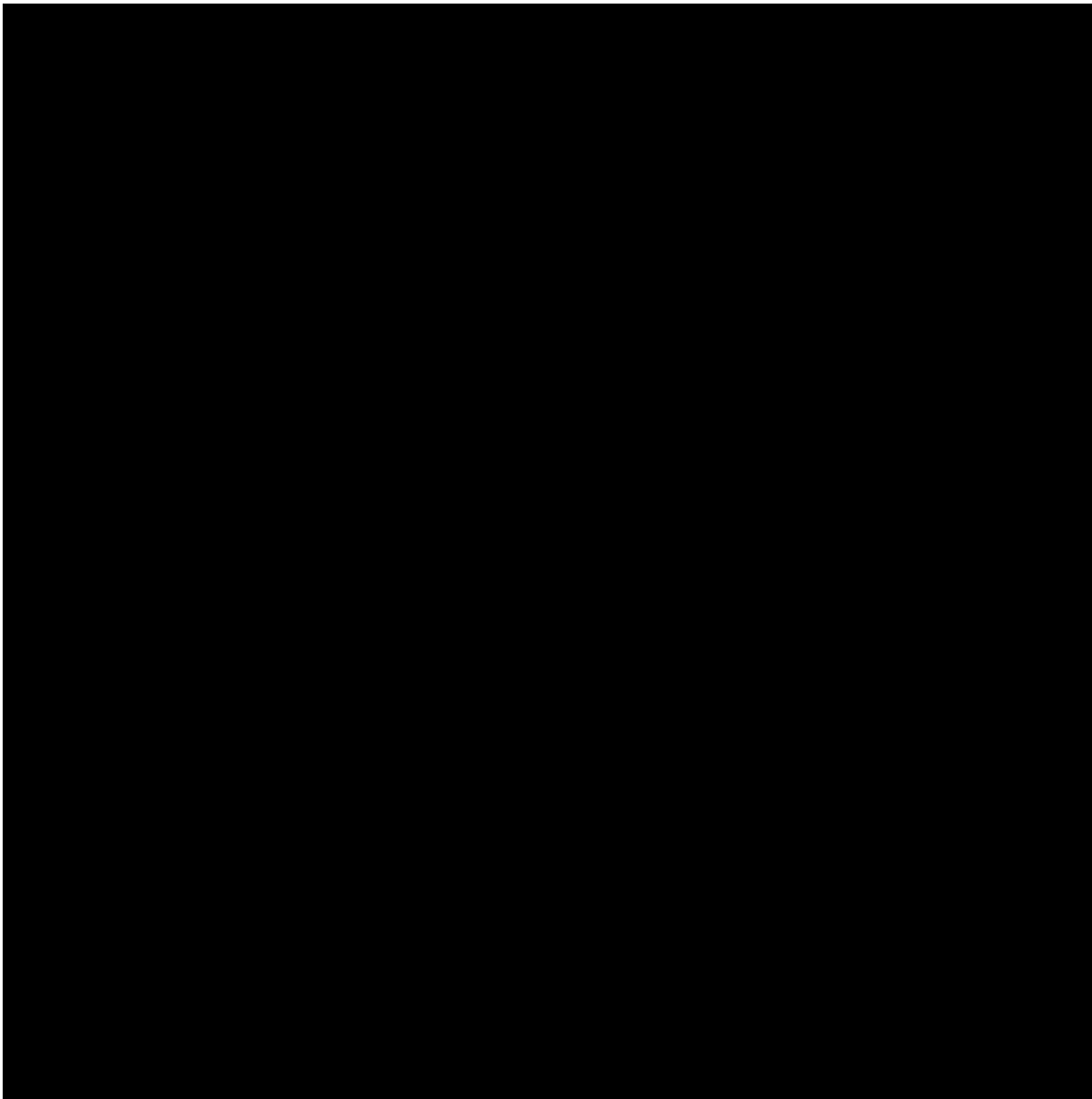
[Redacted]

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

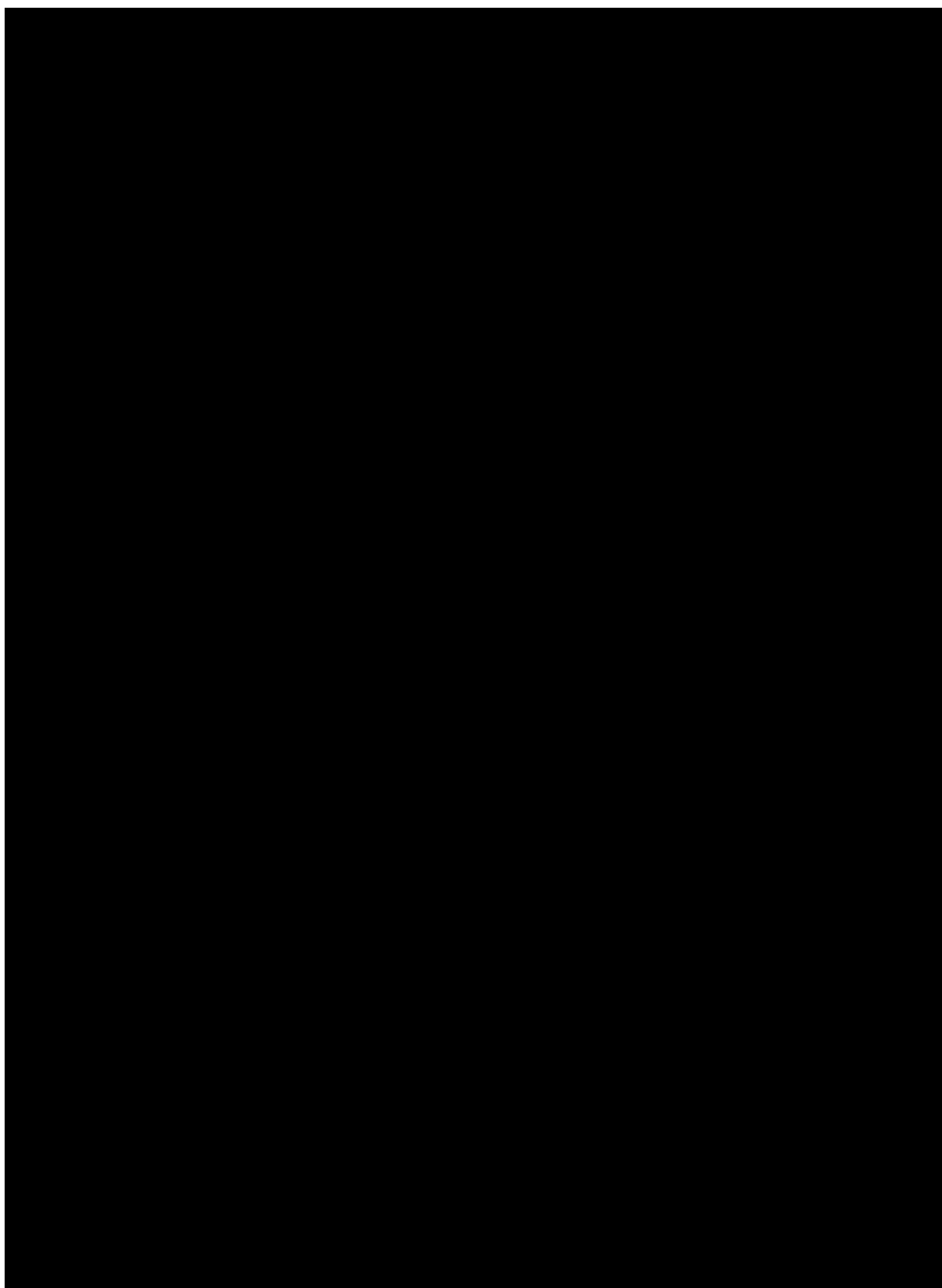
[Redacted]

[Redacted content]

[Redacted content]







13.8.4. Cowey 2022

Cowey 2022 (Cowey 2022, Dane od Wnioskodawcy)		
METODYKA		
<p>Badanie jednoramienne, retrospektywne, obserwacyjne</p> <p>Przydział chorych do grup: do badania włączono chorych zarejestrowanych w systemie EHR <i>The US Oncology Network</i>, którzy przerwali leczenie HHI, następnie chorych stratyfikowano na podstawie rozpoczęcia leczenia II linii po przerwaniu HHI (kohorta 2L <i>initiators</i>) oraz braku rozpoczęcia leczenia drugiej linii po przerwaniu HHI (kohorta 2L <i>non-initiators</i>). Zmiana HHI nie była uważana za rozpoczęcie leczenia II linii.</p> <p>Kohorta chorych 2 L <i>non-initiators</i> odpowiada zatem wnioskowanemu komparatorowi (BAT).</p> <p>Skala NICE: 6/8 (dane nie gromadzone w sposób prospektywny, brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno).</p> <p>Opis utraty chorych z badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kohorta 2L <i>non-initiator</i>: łącznie utracono 40,0% chorych. • kohorta 2L <i>initiator</i>: łącznie utracono 50% chorych. <p>Klasyfikacja AOTMiT: n/o⁶⁰;</p> <p>Sponsor: Regeneron Pharmaceuticals Inc., Sanofi.</p> <p>Liczba ośrodków: rejestry w systemie <i>EHR The US Oncology Network</i> (system ten obejmuje 480 placówek opieki zdrowotnej w USA);</p> <p>Okres obserwacji: mediana (zakres):</p> <ul style="list-style-type: none"> • kohorta 2L <i>non-initiator</i>: 9,7 mies. (3,2; 42,2) • kohorta 2L <i>initiator</i>: 6,3 mies. (0,7; 61,1) <p>Analiza statystyczna: b/d;</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorych, dla których rejestr w systemie został zaindeksowany między styczniem 2012 r. a 1 listopada 2019 r. • leczenie HHI w monoterapii w I linii leczenia; • rozpoczęcie leczenia BCC w II linii – kohorta 2L <i>initiators</i>; • przerwanie monoterapii HHI w I linii leczenia z powodu udokumentowanej toksyczności lub progresji choroby, bez oznak całkowitej odpowiedzi potwierdzonej przez patologa (2L <i>non-initiators</i>); • wiek ≥ 18 r.ż.; • rozpoznanie zaawansowanego BCC przed lub w dniu zaindeksowania chorego; • ≥ 2 wizyty zarejestrowane w <i>The US Oncology Network</i>; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy stosujący HHI jako leczenie neoadjuwantowe przed leczeniem chirurgicznym lub radioterapią⁶¹ po niepowodzeniu HHI; • leczenie z powodu innego pierwotnego nowotworu złośliwego w czasie ostatnich 3 lat przed i w dniu zaindeksowania chorego (za wyjątkiem chorych z całkowicie usuniętym nowotworem skóry). 		
Dane demograficzne		
Parametr	kohorta 2L <i>non-initiators</i>	kohorta 2L <i>initiators</i>
Liczba chorych	15	4

⁶⁰ Brak klasyfikacji AOTMiT dla obserwacyjnych badań jednoramiennych

⁶¹ Aby wykluczyć chorych potencjalnie stosujących HHI jako leczenie neoadjuwantowe, wymagano aby chorych z grupy *non-initiator* obserwowano przez ≥ 90 dni po odstawieniu HHI, następnie wykluczono chorych, którzy przeszli operację lub radioterapię w tym okresie

Cowey 2022 (Cowey 2022, Dane od Wnioskodawcy)			
Wiek, mediana (zakres) [lata]		80,2 (49,6; 90+)	68,7 (48,4; 71,1)
Mężczyźni, n (%)		12 (80,0)	0 (0,0)
Rasa, n (%)	Biała	11 (100,0)/N=11	3 (75,0)
	Inna	0 (0,0)	1 (25,0)
	Nie zgłoszono/brak danych	4 (26,7)	0 (0,0)
ECOG, n (%)	0-1	10 (83,3)/N=12	3 (100,0)/N=3
	≥2	2 (16,7) /N=12	0
	Brak danych	3 (20,0)	1 (25,0)
Status BCC podczas wstępnego rozpoznania, n (%)	laBCC	10 (90,9)/N=11	1 (33,3)/N=3
	mBCC	1 (9,1)/N=11	2 (66,7)/N=3
	Brak danych	4 (26,7)	1 (25,0)
Początkowa lokalizacja guza, n (%)	Ucho	3 (20,0)	0 (0,0)
	Głowa	1 (6,7)	1 (25,0)
	Kończyny dolne	1 (6,7)	0 (0,0)
	Szyja	1 (6,7)	0 (0,0)
	Plecy	1 (6,7)	0 (0,0)
	Klatka piersiowa	0 (0,0)	1 (25,0)
	Inna	3 (20,0)	1 (25,0)
	Wiele lokalizacji	5 (33,3)	1 (25,0)
Wcześniejsze leczenie operacyjne związane z BCC, n (%)	Wyłącznie głowa	6 (66,7)	2 (66,7)
	Wyłącznie tułów	1 (11,1)	1 (33,3)
	Wiele lokalizacji	2 (22,2)	0 (0,0)
	Brak danych	6 (40,0)	1 (25,0)
Wcześniejsza radioterapia związana z BCC, n (%)	Tak	3 (100,0)/N=3	1 (100,0)/N=1
	Brak danych	12 (80,0)	3 (75,0)
Czas od wstępnego rozpoznania BCC do rozpoczęcia leczenia I linii, mediana (zakres) [mies.]		2,1 (0,0–80,5)	3,5 (0,0–77,1)
Leczenie I linii, n (%)	Wismodegib w monoterapii	15 (100,0)	4 (100,0)
Rozpoczęcie leczenia I linii, n (%)	od 2012 r. do lipca 2015 r. (przed dopuszczeniem sonidegibu do obrotu przez FDA)	9 (60,0)	2 (50,0)
	od kwietnia 2015 r. do 2016 r. (po dopuszczeniu sonidegibu do obrotu przez FDA)	6 (40,0)	2 (50,0)
Czas trwania leczenia wismodegibem, mediana (zakres) [mies.]		6,8 (1,9; 20,6)	8,6 (6,8; 42,2)
Powód przerwania leczenia WIS, n (%)	Toksyczność leczenia	14 (93,3)	0 (0,0)
	Progresja choroby	1 (6,7)	4 (100,0)
INTERWENCJA			

Cowey 2022 (Cowey 2022, Dane od Wnioskodawcy)

Interwencja badana:

- kohorta *2L non-initiators*: brak leczenia (BAT);
- kohorta *2L initiators*: karboplatyna i paklitaksel, cemiplimab, niwolumab, pembrolizumab;

Leczenie wspomagające: n/d.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- przeżycie całkowite (OS).

13.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

13.9.1. Cemiplimab

Tabela 69.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów dla cemiplimabu

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>ab. konf. Cowey 2021</i>	Niewłaściwa interwencja.	Abstrakt konferencyjny do badania Cowey 2022. Brak wyników dla CEM. Publikacja Cowey 2022 została włączona w ramach przeglądu dla WIS.	Cowey C.L., Chen C.-I., Aguilar K.M. i in., Frequency, characteristics, and subsequent treatment (Tx) of realworld patients (pts) who discontinue hedgehog inhibitors (HHIs) as first-line (1L) systemic Tx for advanced basal cell carcinoma (aBCC), Journal of Clinical Oncology 2021 39:15 SUPPL
<i>ab. konf. Jalbert 2021</i>	Niewłaściwa interwencja.	Abstrakt konferencyjny do badania Cowey 2022. Brak wyników dla CEM. Publikacja Cowey 2022 została włączona w ramach przeglądu dla WIS.	Jalbert J.J., Chen C.-I., Aguilar K.M. i in., Frequency, characteristics, and subsequent treatment (Tx) of real-world patients (pts) who discontinue hedgehog inhibitors (HHIs) as first-line (1L) systemic Tx for advanced basal cell carcinoma (aBCC) Pharmacoevidence and Drug Safety 2021 30: SUPPL 1 (233-234)
<i>ab. konf. Stratigos 2020</i>	Niewłaściwa metodyka.	Brak dodatkowych danych względem publikacji pełnotekstowych.	Stratigos A.J., Sekulic A., Peris K., i in., Primary analysis of phase II results for cemiplimab in patients (pts) with locally advanced basal cell carcinoma (laBCC) who progress on or are intolerant to hedgehog inhibitors (HHIs), Annals of Oncology, vol 31, suppl 4, S1175-S1176, 2020
<i>ab. konf. Stratigos 2021</i>	Niewłaściwa metodyka.	Jako nadrzędne źródło danych dla oceny jakości życia w QLQ-C30 przyjęto Stratigos 2021_poster. W abstrakcie konferencyjnym ab. konf. Stratigos 2021 oraz danych dostarczonych przez Wnioskodawcę (Stratigos 2021_poster) przedstawiono częstość występowania istotnej klinicznie poprawy, pogorszenia lub utrzymania wyniku wg QLQ-C30. Wyniki w obydwu źródłach określono jako zbieżne. Ze względu na fakt, iż w źródle Stratigos 2021_poster wyniki zostały przedstawione oddzielnie dla chorych z klinicznie istotną poprawą i utrzymaniem wyniku, a w abstrakcie konferencyjnym ab. konf. Stratigos 2021 łącznie, w raporcie przedstawiono wyniki ze źródła Stratigos 2021_poster i tym	Stratigos A.J., Chen C.-I., Ivanescu C., i in., Health-related quality of life (HRQoL) in patients (pts) with locally advanced basal cell carcinoma (laBCC) treated with cemiplimab: Analysis of a phase II, open-label clinical trial, Journal of Clinical Oncology 39, 2021

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		samym wykluczono ab. konf. Stratigos 2020.	
<i>ab. konf. Stratigos 2021a</i>	Niewłaściwa metodyka.	Jako nadrzędne źródło danych dla oceny jakości życia w QLQ-C30 przyjęto Stratigos 2021_poster. W abstrakcie konferencyjnym ab. konf. Stratigos 2021a oraz danych dostarczonych przez Wnioskodawcę (Stratigos 2021_poster) przedstawiono częstość występowania istotnej klinicznie poprawy, pogorszenia lub utrzymania wyniku wg QLQ-C30. Wyniki w obydwu źródłach określono jako zbieżne. Ze względu na fakt, iż w źródle Stratigos 2021_poster wyniki zostały przedstawione oddzielnie dla chorych z klinicznie istotną poprawą i utrzymaniem wyniku, a w abstrakcie konferencyjnym ab. konf. Stratigos 2021 łącznie, w raporcie przedstawiono wyniki ze źródła Stratigos 2021_poster i tym samym wykluczono ab. konf. Stratigos 2020a.	Stratigos A.J., Chen C.-I., Ivanescu C. i in., Health-related quality of life (HRQoL) in patients (pts) with locally advanced basal cell carcinoma (laBCC) treated with cemiplimab: Analysis of a phase II, open-label clinical trial, Journal of Clinical Oncology 2021 39:15 SUPPL
<i>ab. konf. Stratigos 2021b</i>	Niewłaściwa metodyka.	Jako nadrzędne źródło danych dla oceny jakości życia w QLQ-C30 przyjęto Stratigos 2021_poster. W abstrakcie konferencyjnym ab. konf. Stratigos 2021b oraz danych dostarczonych przez Wnioskodawcę (Stratigos 2021_poster) przedstawiono częstość występowania istotnej klinicznie poprawy, pogorszenia lub utrzymania wyniku wg QLQ-C30. Wyniki w obydwu źródłach określono jako zbieżne. Ze względu na fakt, iż w źródle Stratigos 2021_poster wyniki zostały przedstawione oddzielnie dla chorych z klinicznie istotną poprawą i utrzymaniem wyniku, a w abstrakcie konferencyjnym ab. konf. Stratigos 2021 łącznie, w raporcie przedstawiono wyniki ze źródła Stratigos 2021_poster i tym samym wykluczono ab. konf. Stratigos 2020b.	Stratigos A.J., Chen C.-I., Ivanescu C. i in., Health-related quality of life (HRQoL) in patients (pts) with locally advanced basal cell carcinoma (laBCC) treated with cemiplimab: Analysis of a phase II, open-label clinical trial, Journal of Clinical Oncology 2021 39:15 SUPPL
<i>Dumann 2021</i>	Niewłaściwa metodyka.	Opis przypadku.	Dumann K., Artz N., Ziemer M., Complete Remission of Basal Cell Carcinoma Following Treatment With Cemiplimab After 2 Years, JAMA Dermatol. 2021
<i>Fania 2021</i>	Niewłaściwa metodyka.	Publikacji do ankiety przeprowadzonej wśród dermatologów dotyczą opcji	Fania L., Samela T., Moretta G., i in., Attitudes among dermatologists regarding non-melanoma skin cancer

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		terapeutycznych stosowanych w BCC.	treatment options, Discover Oncology, 12:31, 2021
<i>Hall 2020</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Hall E.T., Fernandez-Lopez E., Silk A.W., i in., Immunologic Characteristics of Nonmelanoma Skin Cancers: Implications for Immunotherapy, Am Soc Clin Oncol Educ Book;40:1-10, 2020
<i>Lee 2019</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Lee A.Y., Berman R.S., The Landmark Series: Non-melanoma Skin Cancers, Ann Surg Oncol;27(1):22-27, 2020
<i>Moujaess 2021</i>	Niewłaściwa populacja.	Przegląd systematyczny nie spełnia kryterium populacji, zgodnie z którym do analizy włączano badania, w których przedstawiono wyniki dla ≥ 10 chorych. Do opracowania włączono 1 opis przypadku chorego z BCC, który stosował cemiplimab.	Moujaess E, Merhy R, Kattan J i in., Immune checkpoint inhibitors for advanced or metastatic basal cell carcinoma: how much evidence do we need? Immunotherapy. 2021 Oct;13(15):1293-1304.
<i>Shalhout 2021</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Shalhout S.Z., Emerick K.S., Kaufman H.L., i in., Immunotherapy for Non-melanoma Skin Cancer, Curr Oncol Rep. 2021
<i>Tongdee 2020</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Tongdee E., Psomadakis C.E., Paka P., i in., Emerging noninvasive treatments of nonmelanoma skin cancers, Cutis;105(3):138-142;E5, 2020

13.9.2. BAT

Tabela 70.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów dla BAT

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Campana 2017</i>	Niewłaściwa populacja.	Badanie obserwacyjne oceniające elektrochemię w populacji 84 chorych z laBCC i mBCC, u chorych z przeciwwskazaniem do leczenia operacyjnego i radioterapii. Jedynie 7% chorych stosowało wcześniej terapię systemową (brak informacji o poprzednim leczeniu HHI), a więc populacja nie jest w pełni zgodna z wnioskowaną.	Campana L.G., Marconato R., Valpione S., i in., Basal cell carcinoma: 10-year experience with electrochemotherapy, J Transl Med., 15:122, 2017
<i>Clover 2020</i>	Niewłaściwa populacja.	Badanie obserwacyjne oceniające elektrochemię stosowaną u chorych z nowotworem skóry, w tym z BCC. Brak wyników dla wnioskowanej	Clover A.J.P., de Terlizzi F., Bertino G., i in., Electrochemotherapy in the treatment of cutaneous malignancy: Outcomes and subgroup analysis from the cumulative results from the pan-European International Network for

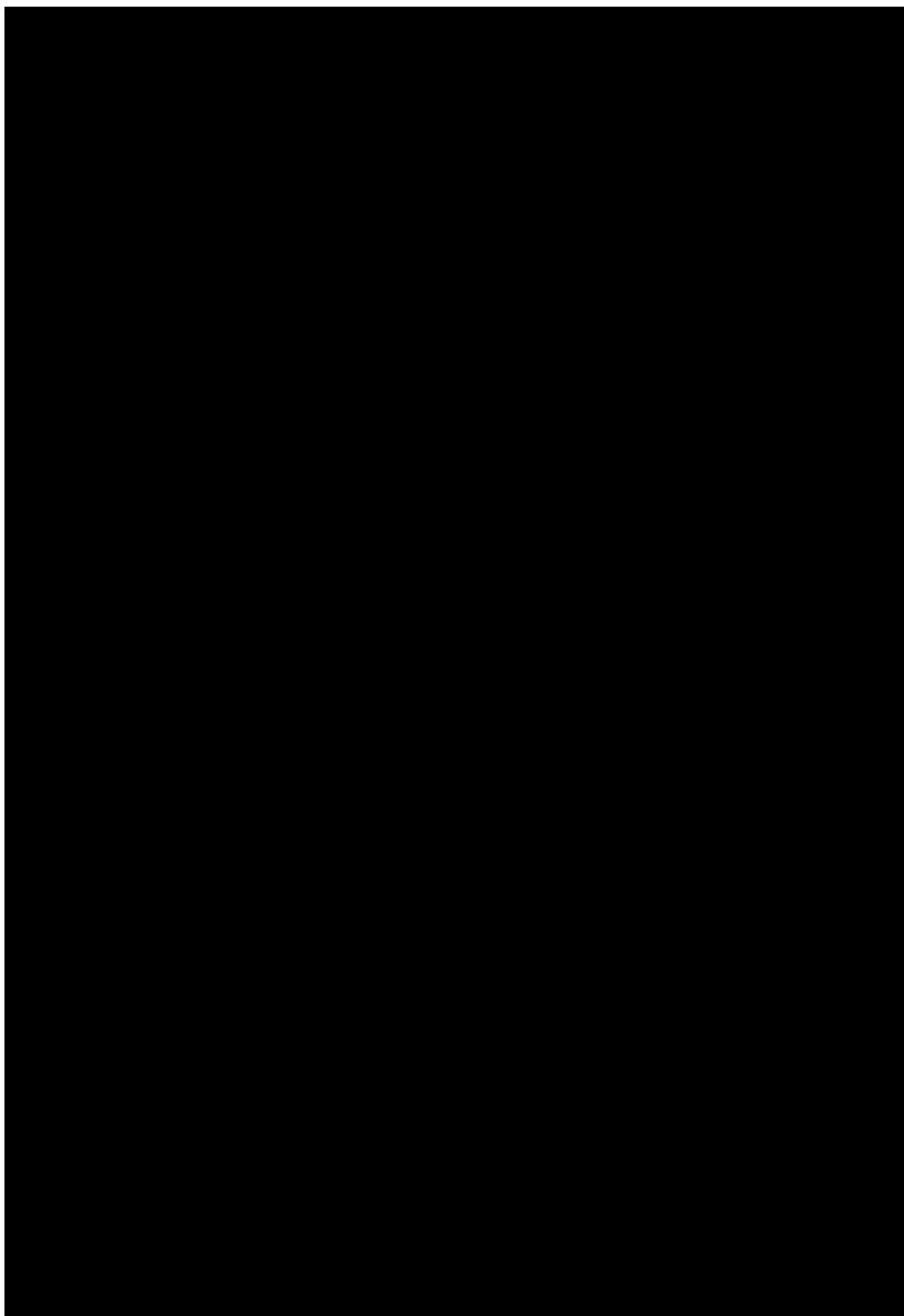
Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		populacji tj. chorych z laBCC i mBCC.	Sharing Practice in Electrochemotherapy database for 2482 lesions in 987 patients (2008-2019). Eur J Cancer., 138:30-40, 2020
<i>Nicholson 2018</i>	Niewłaściwa populacja.	Badanie przekrojowe porównujące rutynowo zbierane dane mi.in. demograficzne i kliniczne na poziomie chorego oraz zintegrowanej opieki paliatywnej. Brak wyników skuteczności dla wnioskowanej populacji.	Nicholson C., Davies J.M., George R., i in., What are the main palliative care symptoms and concerns of older people with multimorbidity?-a comparative cross-sectional study using routinely collected Phase of Illness, Australia-modified Karnofsky Performance Status and Integrated Palliative Care Outcome Scale data. Ann Palliat Med.,7(Suppl 3):S164-S175, 2018
<i>Oldbury 2018</i>	Niewłaściwa populacja.	Badanie przekrojowe porównujące rutynowo zbierane dane mi.in. demograficzne i kliniczne na poziomie chorego oraz zintegrowanej opieki paliatywnej. Brak wyników skuteczności dla wnioskowanej populacji.	Oldbury J.W., Wain R.A.J., Abas S., i in., Basosquamous Carcinoma: A Single Centre Clinicopathological Evaluation and Proposal of an Evidence-Based Protocol, Journal of Skin Cancer, 6061395, 2018
<i>Wermker 2015</i>	Niewłaściwa populacja.	Badanie retrospektywne z udziałem chorych na BCC. Brak informacji o wcześniejszym leczeniu HHI, a więc populacja nie jest w pełni zgodna z wnioskowaną.	Wermker K., Roknic N., Goessling K., i in., Basosquamous carcinoma of the head and neck: clinical and histologic characteristics and their impact on disease progression. Neoplasia.,17(3):301-5, 2015

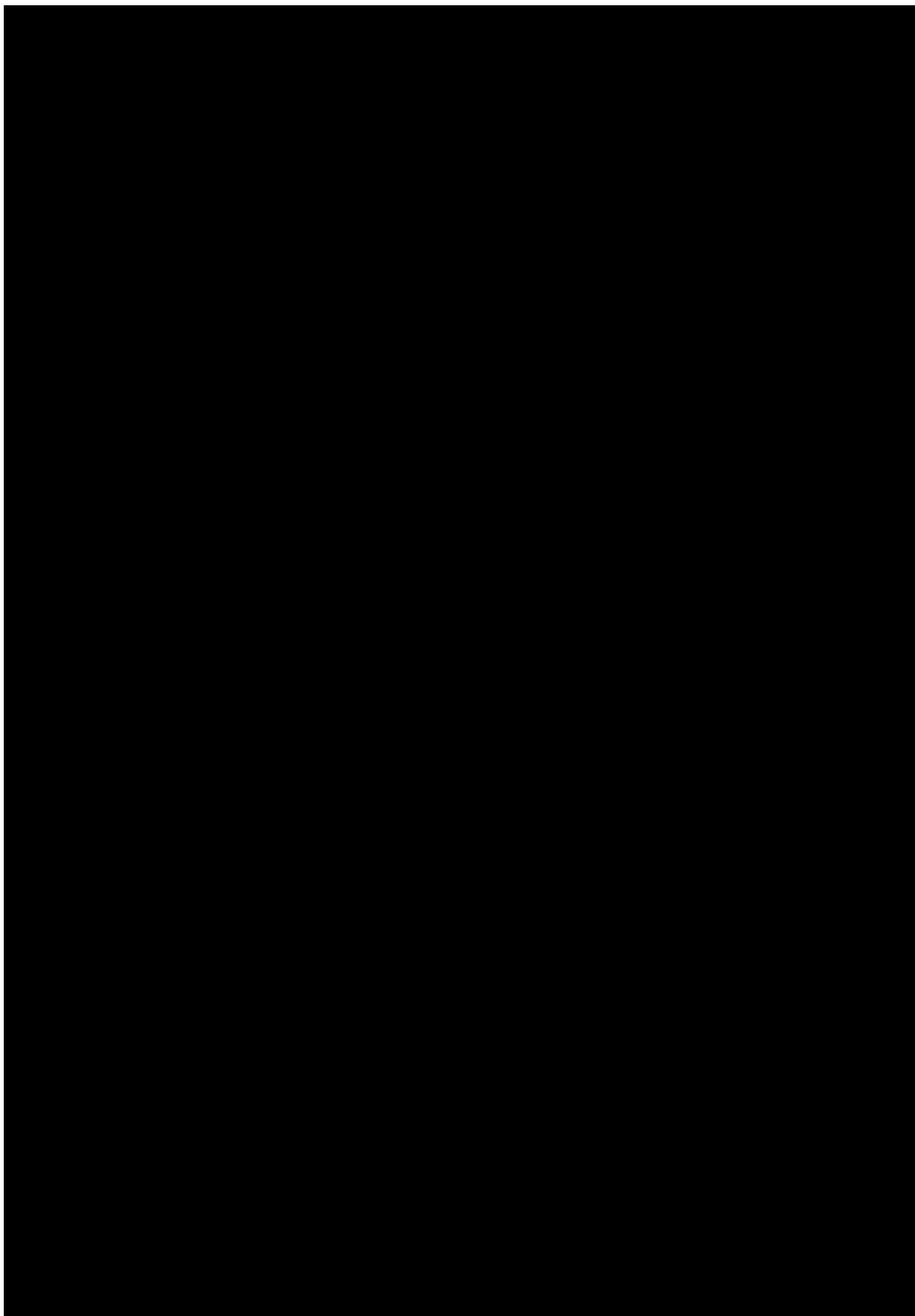
[Redacted]

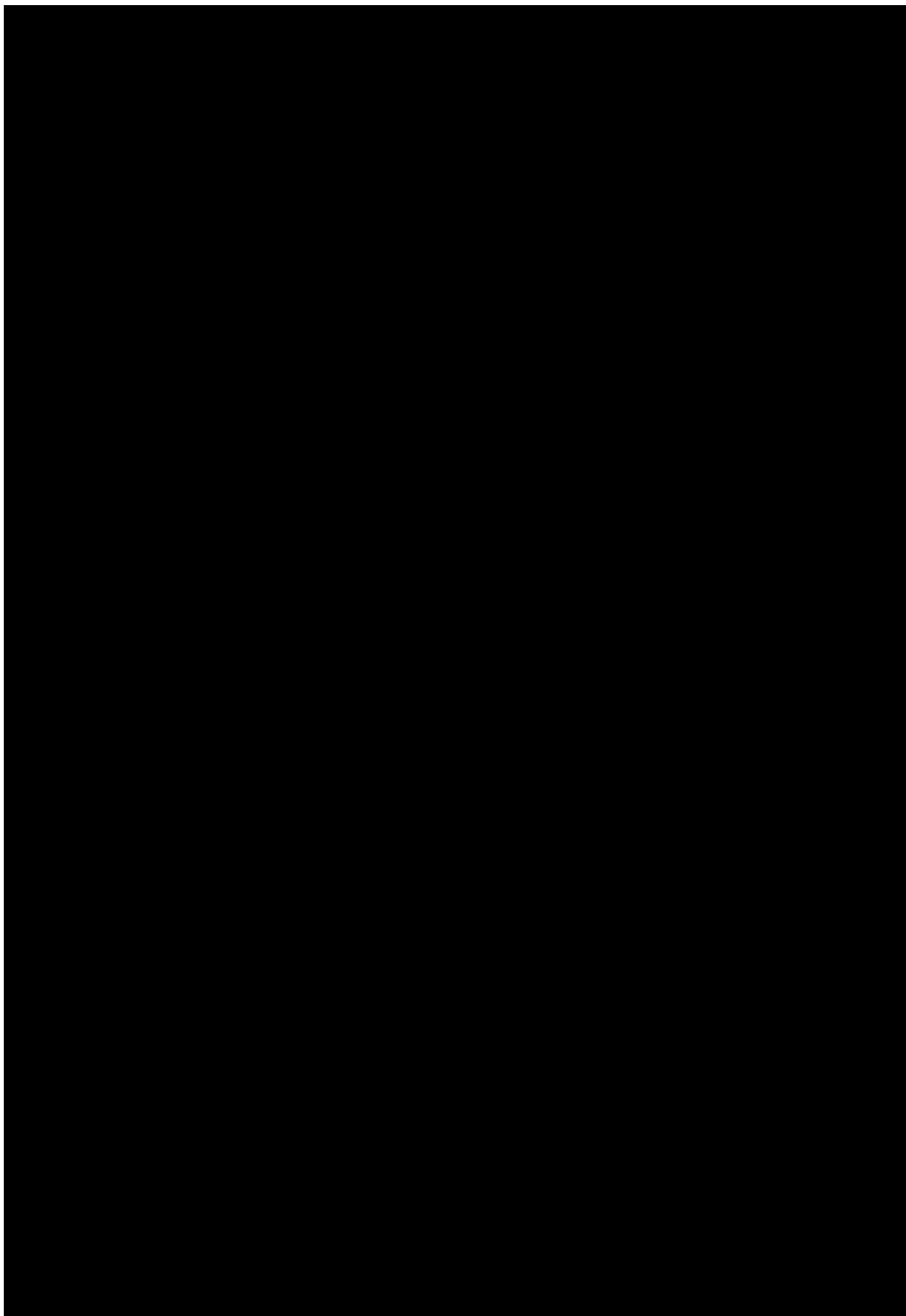
[Redacted]

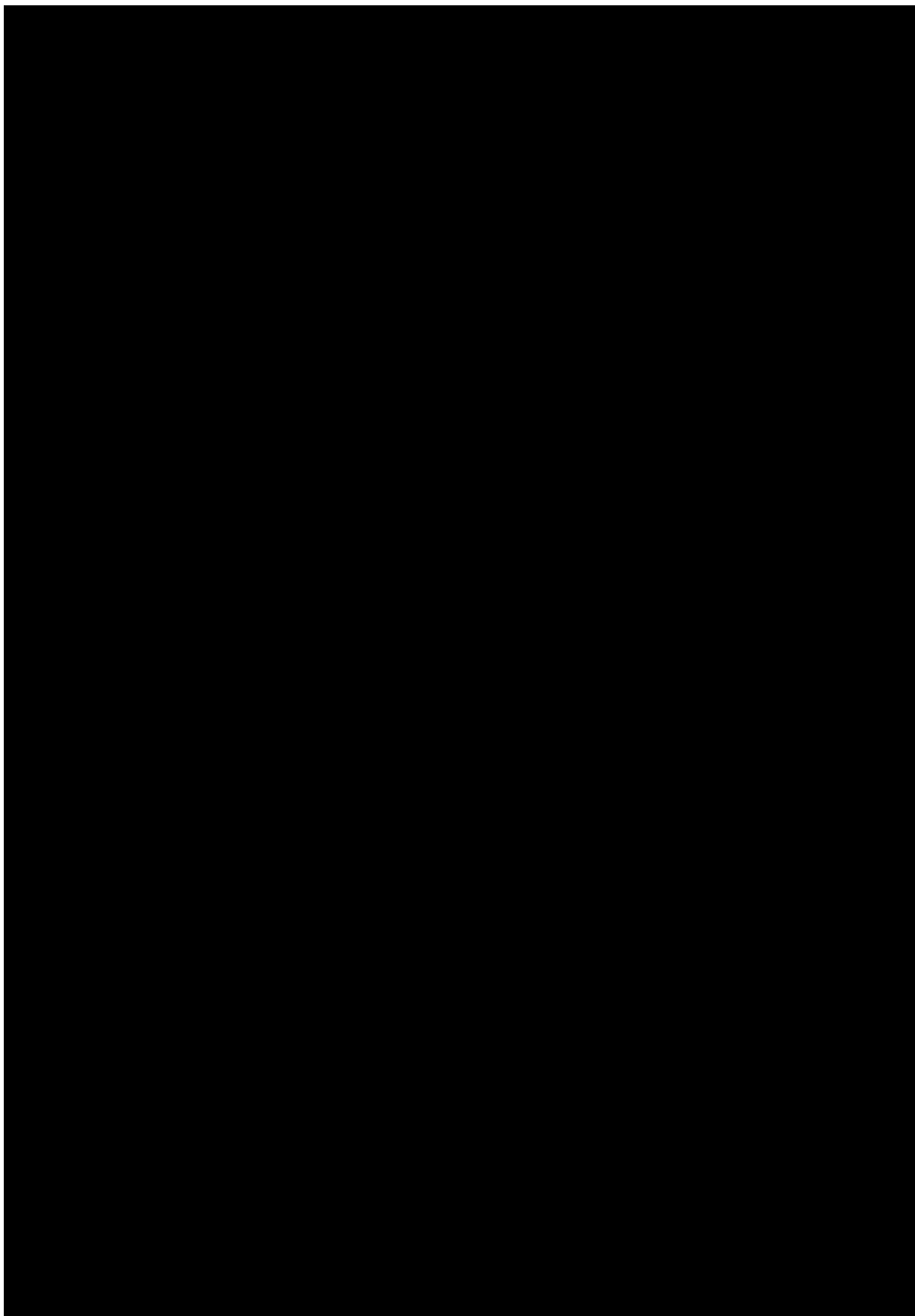
[Redacted]

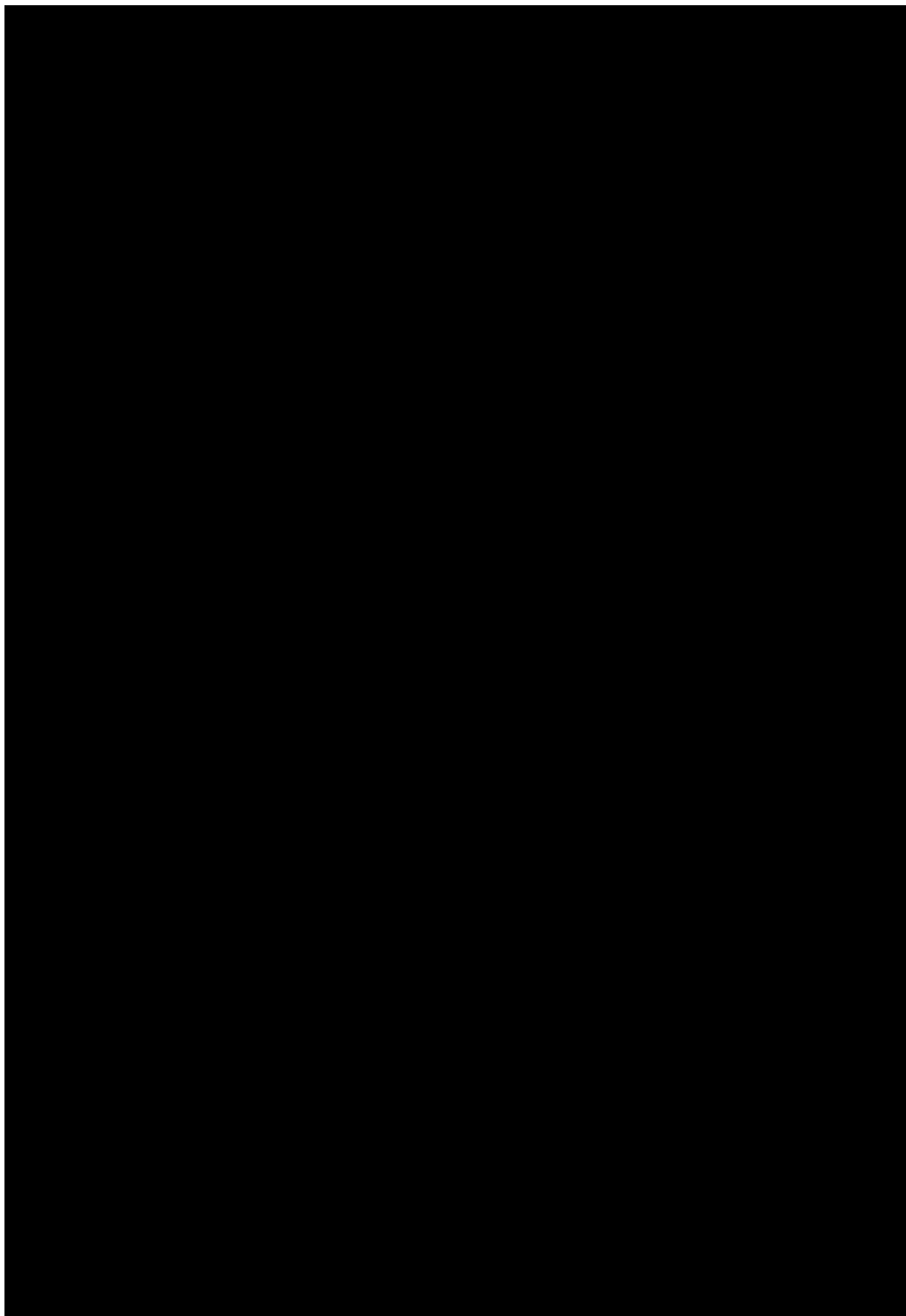
[Redacted]

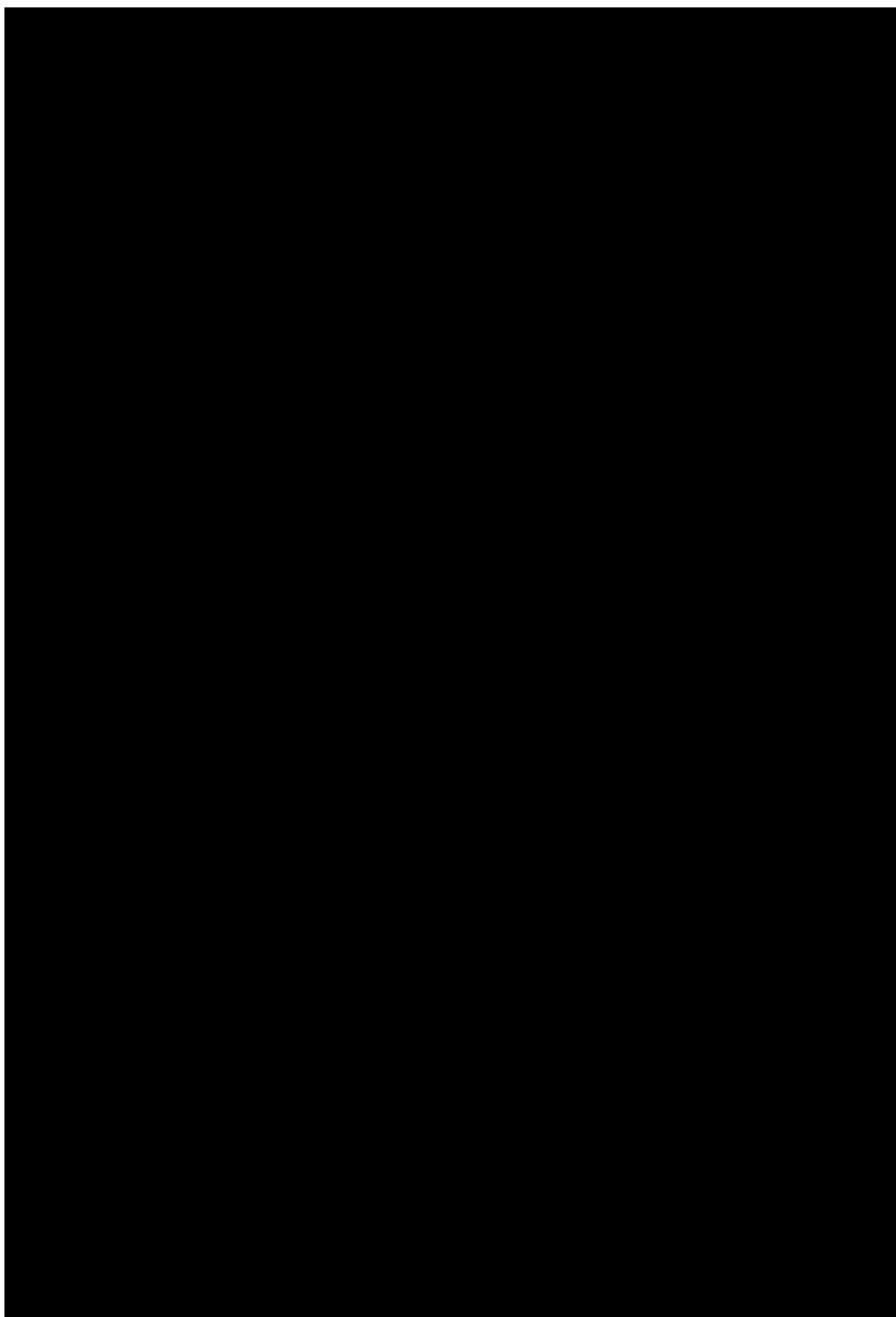


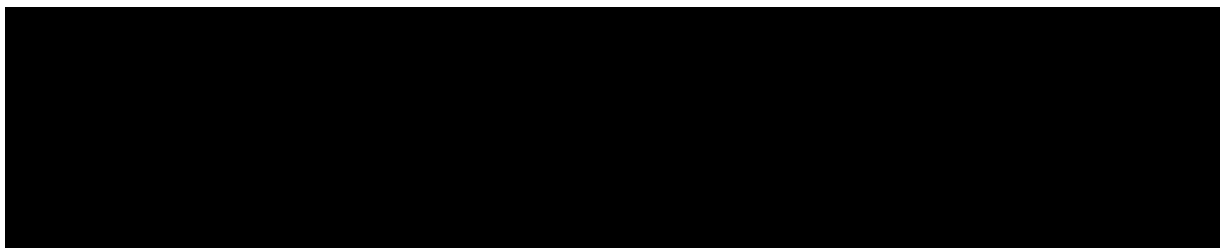












13.10. Skale oceny jakości badań

Tabela 72.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 73.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Częściowo tak Nie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 74.

Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		

Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 75.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 76.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADAŃ KLINICZNO-KONTROLNE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Ekspozycja". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
Dobór próby			
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	* (max. ****)
	b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych		
	c) brak opisu		
2) Reprezentatywność populacji badanej	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*	
	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia		
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*	
	b) chorzy ze szpitala		
	c) brak opisu		
4) Definicja grupy kontrolnej	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*	
	b) brak opisu		
Porównywalność			

1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Ekspozycja			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	* (max. ***)
	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	*	
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*	
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

Tabela 77.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
Dobór próby			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	* (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
Porównywalność			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Punkt końcowy			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	* (max. ***)
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	* (max. ***)
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	* (max. ***)
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

Tabela 78.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen. Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne

Tabela 79.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją

Tabela 81.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		

13.12. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 82.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań 	Tak, Rozdział 3
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, Rozdział 3.7.4
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, Rozdział 5
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak; Rozdział 3.7.5
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, Rozdział 13.4, 13.5
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, 3.7
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, Rozdział 13.8
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, Rozdział 13.8
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, Rozdział 13.8
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, Rozdział 13.8
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, Rozdział 13.8
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, Rozdział 13.8
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, Rozdział 13.8
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, Rozdział 13.8
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, Rozdział 5, 6, 6.2
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, Rozdział 9

14. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych dla cemiplimabu – etap I.....	27
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych dla BAT – etap II.	29
[REDACTED]	
Tabela 4. Charakterystyka badań włączonych do analizy	40
Tabela 5. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych .	43
Tabela 6. Metodyka badań – część I	56
Tabela 7. Charakterystyka chorych	58
[REDACTED]	
Tabela 9. Zestawienie wyników z badania <i>EMPOWER BCC-1</i> [REDACTED] [REDACTED] i Cowey 2022	69
Tabela 10. [REDACTED] [REDACTED]	73
Tabela 36. Częstość występowania klinicznie istotnej poprawy, klinicznie istotnego pogorszenia lub utrzymania wyniku wg QLQ-C30; cykl 2.....	76
Tabela 37. Częstość występowania klinicznie istotnej poprawy, klinicznie istotnego pogorszenia lub utrzymania wyniku wg QLQ-C30; cykl 9.....	77
Tabela 38. Częstość występowania klinicznie istotnej poprawy, klinicznie istotnego pogorszenia lub utrzymania wyniku wg SKINDEX-16; cykl 2	80
Tabela 39. Częstość występowania klinicznie istotnej poprawy, klinicznie istotnego pogorszenia lub utrzymania wyniku wg SKINDEX-16; cykl 9	80
Tabela 40. Częstość występowania zgonu, populacja mBCC+laBCC, data odcięcia: 30.06.2020 r.....	86

Tabela 41. Częstość występowania działań niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-related treatment-emergent adverse events</i>), data odcięcia: 30.06.2020 r.....	87
Tabela 42. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. <i>serious treatment-emergent adverse events</i>), data odcięcia 30.06.2020 r.	89
Tabela 43. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. <i>serious treatment-emergent adverse events</i>), data odcięcia 17.02.2020 r.	90
Tabela 44. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>), data odcięcia: 30.06.2020 r.....	94
Tabela 45. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia prowadzących do przerwania leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events resulting in treatment discontinuation</i>), data odcięcia: 30.06.2020 r.....	97
Tabela 46. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia o podłożu immunologicznym (ang. <i>treatment-emergent immune-related adverse events</i>), data odcięcia: 30.06.2020 r.....	100
Tabela 47. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych cemiplimabem.....	111
Tabela 48. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych cemiplimabem.....	125
Tabela 49. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych cemiplimabem.....	127
Tabela 11. Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania <i>EMPOWER BCC-1</i>; data odcięcia: 17.02.2020 r.	142
Tabela 12. Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania <i>EMPOWER BCC-1</i>; data odcięcia: 30.06.2020 r.	143

Tabela 13. Częstość występowania zgonu na podstawie badania <i>EMPOWER BCC-1</i>; data odcięcia: 17.02.2020 r.	144
Tabela 14. Częstość występowania zgonu na podstawie badania <i>EMPOWER BCC-1</i>; data odcięcia: 30.06.2020 r.	144
Tabela 15. Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego na podstawie badania <i>EMPOWER BCC-1</i>; data odcięcia: 17.02.2020 r.	146
Tabela 16. Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego na podstawie badania <i>EMPOWER BCC-1</i>; data odcięcia: 30.06.2020 r.	147
Tabela 17. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu na podstawie badania <i>EMPOWER BCC-1</i>; data odcięcia: 17.02.2020 r.	148
Tabela 18. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu na podstawie badania <i>EMPOWER BCC-1</i>; data odcięcia: 30.06.2020 r.	149
Tabela 19. Częstość występowania progresji choroby lub zgonu na podstawie badania <i>EMPOWER BCC-1</i>; data odcięcia: 17.02.2020 r.	150
Tabela 20. Częstość występowania progresji choroby lub zgonu na podstawie badania <i>EMPOWER BCC-1</i>; data odcięcia: 30.06.2020 r.	150
Tabela 21. Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu na podstawie badania <i>EMPOWER BCC-1</i>; data odcięcia: 17.02.2020 r.	152
Tabela 22. Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu na podstawie badania <i>EMPOWER BCC-1</i>; data odcięcia: 30.06.2020 r.	153
Tabela 23. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania <i>EMPOWER BCC-1</i>; data odcięcia 17.02.2020 r.	155
Tabela 24. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania <i>EMPOWER BCC-1</i>; data odcięcia 30.06.2020 r.	156

Tabela 25. Wskaźnik kontroli choroby na podstawie badania <i>EMPOWER BCC-1</i>; data odcięcia 17.02.2020 r.	157
Tabela 26. Wskaźnik kontroli choroby na podstawie badania <i>EMPOWER BCC-1</i>; data odcięcia 30.06.2020 r.	158
Tabela 27. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie na podstawie badania <i>EMPOWER BCC-1</i>; data odcięcia: 17.02.2020 r.	159
Tabela 28. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie na podstawie badania <i>EMPOWER BCC-1</i>; data odcięcia: 30.06.2020 r.	159
Tabela 29. Częstość występowania TTR na podstawie badania <i>EMPOWER BCC-1</i>; 17.02.2020 r.	160
Tabela 30. Czas trwania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania <i>EMPOWER BCC-1</i>; 17.02.2020 r.	161
Tabela 31. Czas trwania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania <i>EMPOWER BCC-1</i>; 30.06.2020 r.	162
Tabela 32. Częstość występowania DOR na podstawie badania <i>EMPOWER BCC-1</i>; 17.02.2020 r.	163
Tabela 33. Częstość występowania DOR na podstawie badania <i>EMPOWER BCC-1</i>; 30.06.2020 r.	163
Tabela 34. Estymowane prawdopodobieństwo DOR na podstawie badania <i>EMPOWER BCC-1</i>; 17.02.2020 r.	165
Tabela 35. Estymowane prawdopodobieństwo DOR na podstawie badania <i>EMPOWER BCC-1</i>; 30.06.2020 r.	166
Tabela 50. Odpowiedź na leczenie na podstawie badania <i>EMPOWER BCC-1</i> – podgrupy chorych z IaBCC wyodrębnione ze względu na poziom PD- L1; data odcięcia: 17.02.2020 r.	167

Tabela 51. Odpowiedź na leczenie na podstawie badania <i>EMPOWER BCC-1</i> – podgrupy z laBCC wyodrębnione ze względu inne dane demograficzne; data odcięcia: 17.02.2020 r.....	169
Tabela 52. Odpowiedź na leczenie na podstawie badania <i>EMPOWER BCC-1</i> – podgrupy z laBCC wyodrębnione ze względu inne dane demograficzne; data odcięcia: 30.06.2020 r.....	169
Tabela 53. Wskaźnik kontroli choroby na podstawie badania <i>EMPOWER BCC-1</i> – podgrupy chorych z laBCC wyodrębnione ze względu na poziom PD-L1; data odcięcia: 17.02.2020 r.....	170
Tabela 54. Częstość występowania progresji choroby lub zgonu – chorzy, którzy uzyskali odpowiedź ORR; data odcięcia: 17.02.2020 r.	171
Tabela 55. Częstość występowania progresji choroby lub zgonu – chorzy, którzy uzyskali odpowiedź ORR; data odcięcia: 30.06.2020 r.	171
Tabela 56. Częstość występowania zgonu	172
Tabela 57. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych	172
Tabela 58. Częstość występowania działań niepożądanych, populacja laBCC, data odcięcia: 17.02.2020 r.	172
Tabela 59. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, data odcięcia 17.02.2020 r.....	175
Tabela 60. Częstość występowania TEAE, data odcięcia: 17.02.2020 r.....	176
Tabela 61. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, populacja laBCC, data odcięcia: 17.02.2020 r.....	184
Tabela 62. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla cemiplimabu w populacji docelowej	186
Tabela 63. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla cemiplimabu	187

Tabela 64. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla BAT	188
Tabela 65. [REDACTED]	189
Tabela 66. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych dla cemiplimabu.....	191
Tabela 67. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy	192
Tabela 68. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	193
Tabela 69. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów dla cemiplimabu	209
Tabela 70. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów dla BAT	211
Tabela 71. [REDACTED]	212
Tabela 72. Kryteria Cook	220
Tabela 73. Skala AMSTAR 2	220
Tabela 74. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	221
Tabela 75. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	222
Tabela 76. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	222
Tabela 77. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych	223
Tabela 78. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane.....	224
Tabela 79. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	225
Tabela 80. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	226

Tabela 81. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	227
Tabela 82. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	227

15. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I	33
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II	35
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap III.....	37
Rysunek 4. [REDACTED]	67
Rysunek 9. [REDACTED]	68
Rysunek 6. [REDACTED]	74
Rysunek 9. Częstość występowania klinicznie istotnej poprawy, klinicznie istotnego pogorszenia lub utrzymania wyniku wg QLQ-C30; cykl 2 i cykl 9	75
Rysunek 10. Częstość występowania klinicznie istotnej poprawy, klinicznie istotnego pogorszenia lub utrzymania wyniku wg SKINDEX-16; cykl 2 i cykl 9	79
Rysunek 11. Wynik początkowy i średnia zmiana (LSM) do 9. tygodnia względem wartości początkowych wg skali QLQ-C30; model MMRM.....	82
Rysunek 12. Średnia (LSM) zmiana względem wartości początkowych wg GHS/QoL w czasie kolejnych cykli leczenia	83
Rysunek 13. Wynik początkowy i średnia zmiana (LSM) względem wartości początkowych wg skali SKINDEX-16; cykl 9; model MMRM.....	84
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Rysunek 7. Krzywa Kaplan-Meier dla OS; data odcięcia: 17.02.2020 r.	143
Rysunek 8. Krzywa Kaplan-Meier dla PFS wg ICR; data odcięcia: 17.02.2020 r.	149

16. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Aggarwal 2017	Aggarwal C., Borghaei H., <i>Treatment Paradigms for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer at Academic Medical Centers: Involvement in Clinical Trial Endpoint Design</i> , <i>The Oncologist</i> 2017; 22:700–708
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, LIBTAYO [®] (cemiplimab) w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnokomórkowym skóry – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2021
CADTH Vismodegib 2014	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review: Vismodegib (Erivedge) for Advanced BCC. 2014; https://www.cadth.ca/vismodegib-erivedge-advanced-bcc-details
Chang 2014	Chang AL, Solomon JA, Hainsworth JD, et al. Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with the Hedgehog pathway inhibitor, vismodegib. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2014;70(1):60-69.
ChPL LIBTAYO [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego LIBTAYO [®] , https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 29.11.2021 r.)
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, <i>Ann Intern Med.</i> 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
Delgado 2021	Delgado A, Guddati AK. <i>Clinical endpoints in oncology - a primer.</i> <i>Am J Cancer Res.</i> 2021 Apr 15;11(4):1121-113
EMA 2021	European Medicine Agency, Assessment report, LIBTAYO International non-proprietary name: cemiplimab, Procedure No. EMEA/H/C/004844/II/0012
EORTC QLQ-C30	EORTC QLQ-C30 Scoring Manual, QL Coordinator Quality of Life Unit, EORTC Data Center, D/2001/6136/001, ISBN 2-9300 64-22-6 Third edition, 2001
Hansson 2018	Hansson J, Bartley K, Karagiannis T, i in., <i>Assessment of quality of life using Skindex-16 in patients with advanced basal cell carcinoma treated with vismodegib in the STEVIE study.</i> <i>Eur J Dermatol.</i> 2018
Hatswell 2017	Hatswell AJ, Thompson GJ, Maroudas PA, Sofrygin O, Delea TE. Estimating outcomes and cost effectiveness using a single-arm clinical trial: ofatumumab for double-refractory chronic lymphocytic leukemia. <i>Cost Effectiveness and Resource Allocation.</i> 2017;15(1):8
[REDACTED]	[REDACTED]
Higgins 2021	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021).</i> Cochrane, 2019. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 3.07.2022 r.)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, <i>Control of Clinical Trials</i> 1996; 17: 1-12.
Mohan 2014	Mohan S.V., Chang A.L.S., <i>Advanced Basal Cell Carcinoma: Epidemiology and Therapeutic Innovations</i> , <i>Curr Derm Rep</i> , 3:40–45, 2014
Moher 2009	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement, <i>PLoS Med</i> 2009, 6 (7),

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable (data dostępu: 12.11.2021 r.)
NICE STA Vismodegib 2019	National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal 439: Vismodegib for treating basal cell carcinoma. 2017; https://www.nice.org.uk/guidance/ta489 . Accessed November, 2019
Odom 2017	Odom D, Mladsi D, Purser M, et al. A Matching-Adjusted Indirect Comparison of Sonidegib and Vismodegib in Advanced Basal Cell Carcinoma. <i>J Skin Cancer</i> . 2017;2017:6121760
PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. <i>Ann Intern Med</i> . 2009;; 151: 264–269
PTOK 2020	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, <i>Raki skóry</i> , Onkologia w Praktyce Klinicznej — edukacja, tom 6, 2020
RECIST	RECIST, Perceptive Informatics, Version Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools, http://www.irrecist.com/recist/recist-comparative/01.html (data dostępu: 12.11.2021 r.)
Roever 2016	Roever L., Endpoints in Clinical Trials: Advantages and Limitations, <i>Evidence Based Medicine and Practice</i> 2016, 1:2
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, <i>BMJ</i> 2017;358:j4008
Skala NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (data dostępu: 12.11.2021 r.)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, <i>Dz. U. z 2020 r.</i> , poz. 357
Wells 2000	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, 2000 http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu: 12.11.2021 r.)
Władysiuk 2014	Władysiuk M., Szmurło D., Wojciechowski P., <i>Rola surogatów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych w onkologii — analiza rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce</i> , <i>Onkol. Prak. Klin.</i> 2014; 10(3): 38–145
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
Badania pierwotne i wtórne włączone dla cemiplimabu	
ab. konf. Lewis 2020	Lewis K.D., Peris K., Sekulic A., i in., <i>Interim Analysis of Phase 2 Results for Cemiplimab in Patients with Metastatic Basal Cell Carcinoma (mBCC) who Progressed on or are Intolerant to Hedgehog Inhibitors (HHIs)</i> , Winter Clinical Dermatology Conference 2021

