



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

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, 15.11.2022 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 90/111

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

15 listopada 2022 r. *Analiza problemu decyzyjnego* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.54.2022.AKP.2 z dnia 27 października 2022 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[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	5
Streszczenie.....	8
1. Cel analizy.....	10
2. Metodyka.....	11
3. Problem zdrowotny.....	12
3.1. Populacja docelowa.....	12
3.2. Definicja i klasyfikacja.....	12
3.3. Etiologia i patogenezę	15
3.4. Rozpoznawanie	19
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	20
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	20
3.5.2. Rokowanie i powikłania.....	22
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	23
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	26
3.7. Aktualne postępowanie medyczne.....	30
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	30
3.7.2. 	
3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	61
4. Interwencja – cemiplimab	64
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania cemiplimabu	66

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji	66
4.1.2. Rekomendacje AOTMiT	72
5. Komparatory	75
5.1. Uzasadnienie wyboru komparatora.....	75
5.2. Opis komparatorów	76
6. Efekty zdrowotne	79
7. Rodzaj i jakość dowodów	82
8. Kierunki analiz – PICOS	83
9. Załączniki	86
9.1. ██████████	86
9.1.1. ██████████	87
9.1.2. ██████████	94
9.1.3. ██████████	101
9.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	110
1. Spis tabel	111
2. Spis rysunków	112
3. Bibliografia.....	113

Indeks skrótów

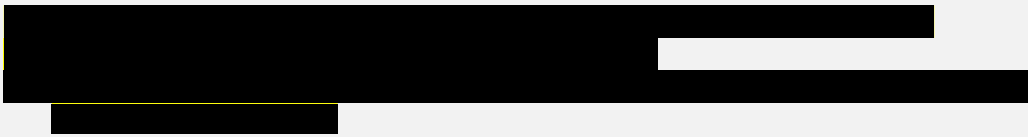
Skrót	Rozwinięcie
AAD	ang. <i>American Academy of Dermatology</i> – Amerykańska Akademia Dermatologii
aBCC	ang. <i>advanced Basal Cell Carcinoma</i> – zaawansowany rak podstawnocomórkowy
ADRReports	ang. <i>adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AJCC	ang. <i>American Joint Committee on Cancer</i> – Amerykańskie Towarzystwo do Walki z Rakiem
ALA	kwas delta-aminolewulinowy
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BAT	ang. <i>best available technology</i> – najlepsza dostępna terapia
BCC	ang. <i>basal cell carcinoma</i> – rak podstawnocomórkowy skóry
BIA	ang. <i>budget impact analysis</i> – analiza wpływu na budżet
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsza opieka wspomagająca
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CCA	ang. <i>Cancer Council Australia</i> – Australijska Rada ds. Nowotworów
C&E	ang. <i>Curettage and Electrodesiccation</i> – łyżeczowanie i elektrodestrukcja
CEM	cemiplimab
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CSCC	ang. <i>cutaneous squamous cell carcinoma</i> – rak płaskonabłonkowy skóry
DAC	Designated Activity Company
DeCOG	ang. <i>Dermatologic Cooperative Oncology Group</i> – Dermatologiczna Kooperacyjna Grupa Onkologiczna
GEDOG	ang. <i>Spanish Oncologic Dermatology and Surgery Group</i> – Hiszpańska Grupa Dermatologii i Chirurgii Onkologicznej
DOR	ang. <i>duration of response</i> – czas trwania odpowiedzi
dtBCC	ang. <i>difficult to treat basal cell carcinoma</i> – "trudny do leczenia" rak podstawnocomórkowy skóry
EADO	ang. <i>European Association of Dermato-Oncology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Dermatologii i Onkologii
EDF	ang. <i>European Dermatology Forum</i> – Europejskie Forum Dermatologiczne
EGF	ang. <i>epidermal growth factor</i> – nabłonkowy czynnik wzrostu
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
EORTC	ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> – Europejska Organizacja Badań i Leczenia Raka

Skrót	Rozwinięcie
EQ-5D	ang. <i>Euro-Quality of Life Questionnaire</i> – kwestionariusz wykorzystywany do badania jakości życia chorych
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HHI	ang. <i>Hedgehog inhibitors</i> – inhibitory szlaku Hedgehog
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
HRQoL	ang. <i>Health Related Quality of Life</i> – jakość życia związana ze zdrowiem
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IgG4	Immunoglobulina G4
IR	ang. <i>infrared</i> – promieniowanie podczerwone
laBCC	ang. <i>locally advanced basal cell carcinoma</i> – miejscowo zaawansowany rak podstawnocomórkowy skóry
MAL	aminolewulinian metylu
mBCC	ang. <i>metastatic basal cell carcinoma</i> – przerzutowy rak podstawnocomórkowy skóry
MZ	Minister Zdrowia
NCNN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
n/d	Nie dotyczy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NMSC	ang. <i>nonmelanoma skin cancers</i> – nieczerniakowe raki skóry
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PD-1	ang. <i>programmed death receptor 1</i> – receptor programowanej śmierci 1
PDT	ang. <i>photodynamic therapy</i> – terapia fotodynamiczna
pERC	ang. <i>pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee</i> – komitet ekspertów klinicznych działający przy pCORD
PFS	ang. <i>progression-free survival</i> – przeżycie wolne od progresji
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PTCH1	Patched 1
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane kontrolowane badanie kliniczne
RT	radioterapia
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków

Skrót	Rozwinięcie
SMO	Smoothened
UE	Unia Europejska
UKNMG	ang. <i>United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines</i> – Multidyscyplinarne Wytyczne Zjednoczonego Królestwa Wielkiej Brytanii
URPLW MiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UV	Promieniowanie ultrafioletowe
VAS	ang. <i>visual analogue scale</i> – wizualna skala analogowa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
5-FU	5-fluorouracyl

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

POPULACJA	<p>Dorośli chorzy z rakiem podstawnocomórkowym skóry z przerzutami odległymi (mBCC) lub miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnocomórkowym (laBCC), u których:</p> <p></p> <p>Rozpatrywana populacja docelowa jest szczegółowo określona zapisami wnioskowanego Programu lekowego.</p>
NIEZASPOKOJONA POTRZEBA LECZNIA	<p>Zaawansowany rak podstawnocomórkowy skóry stanowi bardzo istotny problem kliniczny, ponieważ cechuje 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].</p> <p>Obciążenie objawami związanymi z BCC wzrasta wraz z postępowaniem choroby do zaawansowanych stadiów. Chorzy z zaawansowanym BCC 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 [Mohan 2014, Hansson 2018].</p> <p>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.</p> <p>Dostęp do nowych terapii u chorych po niepowodzeniu leczenia HHI, u których nie można przeprowadzić radioterapii ani leczenia chirurgicznego, stanowi bardzo dużą, niezaspokojoną potrzebę medyczną, na którą odpowiedź stanowi cemiplimab. Cemiplimab jest pierwszym zarejestrowanym lekiem w leczeniu chorych z zaawansowanym BCC po niepowodzeniu leczenia HHI o udowodnionej skuteczności oraz akceptowalnym profilu bezpieczeństwa [Peris 2019, EMA 2021, Stratigos 2021].</p>
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>

	<p>Cemiplimab jest przeciwciałem monoklonalnym będącym w pełni ludzką immunoglobuliną IgG4, wiążącym się z receptorem programowanej śmierci (PD-1) i blokującym jego oddziaływanie z ligandami PD-L1 i PD-L2. Połączenie PD-1 z jego ligandami PD-L1 i PD-L2 prowadzi do zahamowania funkcji limfocytów T, takich jak proliferacja, wydzielanie cytokin i działanie cytotoksyczne. Cemiplimab nasila odpowiedzi ze strony limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie wiązania się PD-1 z ligandami PD-L1 i PD-L2.</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, uśmierzenie 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; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa. <p>Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.</p>
<p>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. • Publikacje pełnotekstowe. • Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. • Publikacje w językach: polskim i angielskim.

¹ kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku LIBTAYO® (cemiplimab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnocomórkowym skóry jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu 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 określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien 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;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - proponowana interwencja (I);
 - proponowane komparatory (C);
 - efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
 - rodzaj włączanych badań (S).
-

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy LIBTAYO® jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnkomórkowym skóry (ang. laBCC – *locally advanced basal cell carcinoma* lub mBCC – *metastatic basal cell carcinoma*), u których stwierdzono progresję choroby lub którzy wykazują nietolerancję na inhibitor szlaku Hedgehog (HHI, ang. *hedgehog pathway inhibitor*) [ChPL LIBTAYO®].

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego LIBTAYO® (cemiplimab) w ramach Programu lekowego. Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego do programu kwalifikowani są dorośli chorzy z [REDACTED] rakiem podstawnkomórkowym skóry z przerzutami odległymi lub miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnkomórkowym, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie terapii HHI lub wystąpiła nietolerancja na HHI. Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL LIBTAYO®.

Szczegółowe kryteria włączenia zostały określone zapisami wnioskowanego programu lekowego.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Rak podstawnkomórkowy skóry (BCC, ang. *basal cell carcinoma*) należy do grupy nieczerniakowych raków skóry (NMSC, ang. *nonmelanoma skin cancers*), obok raka płaskonabłonkowego skóry (CSCC, ang. *cutaneous squamous cell carcinoma*) oraz raka z komórek Merkla (MCC, ang. *Merkel cell carcinoma*) [Hall 2020].

Rak podstawnkomórkowy skóry oznaczony jest kodem C.44 w klasyfikacji ICD-10² [Klasyfikacja ICD-10].

²ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

Rak podstawnocomórkowy powstaje, gdy komórki podstawne, które znajdują się w zewnętrznej warstwie skóry, zwanej naskórkiem, ulegają uszkodzeniu, co prowadzi do zmian w DNA. Najczęściej jest to spowodowane promieniowaniem ultrafioletowym (UV) pochodzącym ze słońca lub solarium, równocześnie wiele innych czynników wpływa na ogólne ryzyko wystąpienia tego schorzenia u danej osoby [AMSC].

Rozwijający się BCC, może przybierać różne formy, często wyglądające jak otwarte owrzodzenie, błyszczący guzek, czerwona lub biała plama, u chorych o ciemniejszej karnacji zmiany mogą mieć kolor brązowy [AMSC].

BCC mogą potencjalnie stać się bardzo inwazyjne i destrukcyjne, co doprowadziło do powstania terminu "miejscowo zaawansowany BCC" (laBCC, ang. *locally advanced BCC*). Termin "zaawansowany BCC" obejmuje nowotwory złośliwe, których nie poddaje się leczeniu chirurgicznemu lub radioterapii [Amici 2015].

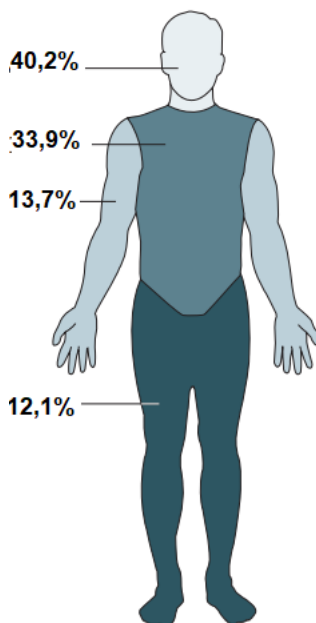
Rak podstawnocomórkowy występuje w wielu postaciach, które mogą przejawiać się w różny sposób, wyróżnić można m.in. następujące podtypy:

- guzkowaty – najczęstszy (ok. 60% rozpoznań), guzek o kolorze białym lub w kolorze skóry, często występujący na twarzy. Naczynia krwionośne często stają się bardziej widoczne i mogą krwawić;
 - powierzchniowy – zwykle pojawiający się na ramionach i górnej części tułowia, wolno rosnący, inwazyjny, wygląda jak plama z podwiniętą granicą;
 - morfokształtny – białe lub żółte zmiany, o woskowatym wyglądzie, wpływają na wzrost fibroblastów w skórze właściwej. Rozwijają się pomiędzy włóknami kolagenowymi i mogą wyglądać jak płaska blizna. Rozpoznanie może być skomplikowane;
 - mikroguzkowy – często obserwowany na plecach, może być wypukłym lub żółtawo-białym płaskim guzem. Zmiany zwykle okrągłe z wyraźną obwódką, rozwijają się w skupisko małych guzków;
 - naciekający – pojawia się w warstwie skóry właściwej twarzy lub górnej części tułowia, tworząc cienkie skupiska białawych zmian;
 - pigmentowany – typ guzkowatego, mikroguzkowego lub powierzchniowego BCC, ma więcej melaniny i melanofagów, co powoduje, że wygląda na brązowy lub czarny;
 - metatypowy – posiada cechy zarówno BCC, jak i raka kolczystocomórkowego. Może stanowić bardziej agresywną formę raka skóry, która rośnie w sposób naciekający;
-

- nodulocystyczny – wariant guzkowatego BCC, ten typ nowotworu obejmuje niebiesko-szarą torbiel wypełnioną płynem;
- mikrocystyczny – występujący rzadko, najczęściej na głowie lub szyi. Torbiele wypełnione keratyną, komórki znajdują się w dolnej warstwie skóry właściwej [AMSC].

BCC występuje na głowie, twarzy i szyi. Guzkowy BCC, najczęstszy podtyp histologiczny BCC, dominuje na głowie, zwłaszcza na policzkach, fałdach nosowo-wargowych, czole i powiekach. Powierzchnowy BCC, drugi co do częstości występowania podtyp histologiczny, jest często spotykany na tułowie i kończynach. Inne podtypy histologiczne: morfokształtny, infiltracyjny, mikroguzkowy, podstawnocomórkowy (znany również jako metatypowy) i mieszany są często spotykane na głowie i szyi [Marzuka 2015].

Rysunek 1.
Najczęstsze miejsca występowania pierwotnego BCC



Źródło: publikacja *Subramaniam 2016* [Subramaniam 2016]

Klasyfikacja laBCC często obejmuje duże, agresywne lub nawracające guzy lub guzy z głębszą penetracją do skóry i otaczających ją tkanek. Miejscowo zaawansowany BCC można ogólnie sklasyfikować jako przypadki, w których (dalsza) operacja jest uważana za niewłaściwą (tj. byłaby znacznie oszpecająca, może powodować znaczną zachorowalność, utratę funkcji), a radioterapia jest przeciwwskazania w I. lub II. linii leczenia [Migden 2018].

Przerzuty BCC pozostają rzadkim zjawiskiem, wiążą się z wysoką chorobowością i śmiertelnością. Sugeruje się, że pewne cechy mogą być wykorzystywane do przewidywania rozprzestrzeniania się przerzutów, w tym podtyp histologiczny, wielkość i inwazja okołonerkowa lub limfatyczna [Lau 2018].

BCC z przerzutami definiuje się jako pierwotny rak podstawnkomórkowy skóry, który rozprzestrzenił się do lokalnych lub odległych węzłów chłonnych lub do odległych narządów lub tkanek [Migden 2018, Mohan 2014].

Podsumowanie powyższych informacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1.
Definicja zaawansowanego BCC

Klasyfikacja	Definicja
Zaawansowany BCC (aBCC)	Termin "zaawansowany BCC" obejmuje nowotwory złośliwe, których nie poddaje się leczeniu chirurgicznemu lub radioterapii [Amici 2015]. Zaawansowany BCC obejmuje różnorodny zestaw przypadków, w tym mBCC oraz laBCC. Rozwija się u niewielkiej liczby chorych [Migden 2018].
Miejscowo zaawansowany BCC (laBCC)	Klasyfikacja laBCC często obejmuje duże, agresywne lub nawracające guzy lub guzy z głębszą penetracją do skóry i otaczających ją tkanek. Miejscowo zaawansowany BCC można ogólnie sklasyfikować jako przypadki, w których (dalsza) operacja jest uważana za niewłaściwą (tj. byłaby znacznie oszczędzająca, może powodować znaczną zachorowalność, utratę funkcji), a radioterapia jest przeciwwskazana w I. lub II. linii leczenia [Migden 2018].
Przerzutowy BCC (mBCC)	Pierwotny rak podstawnkomórkowy skóry, który rozprzestrzenił się do lokalnych lub odległych węzłów chłonnych lub do odległych narządów lub tkanek [Migden 2018, Mohan 2014].

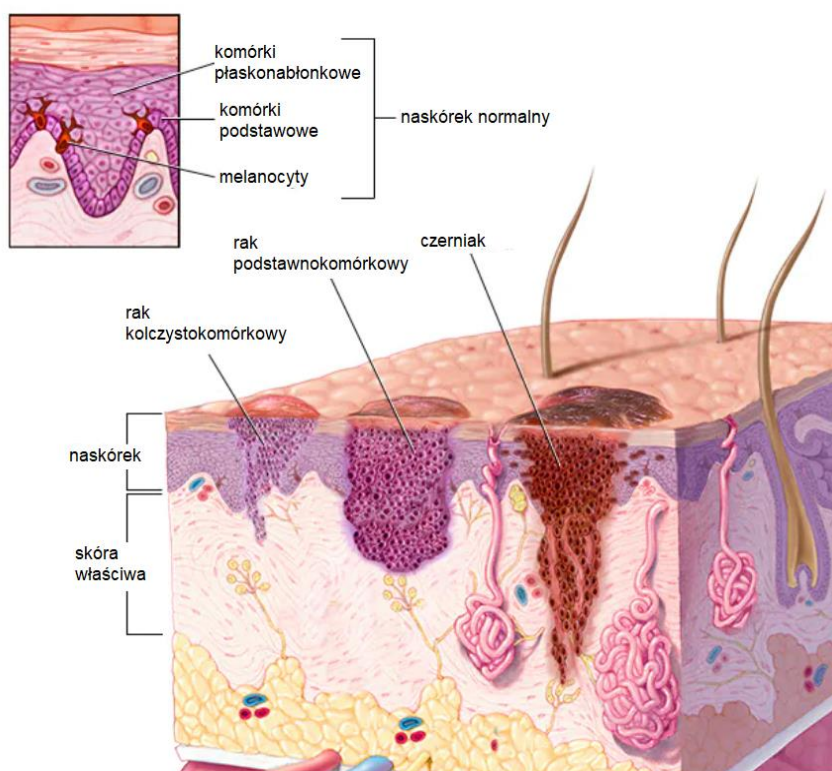
3.3. Etiologia i patogeneza

Złożona etiopatogeneza raka podstawnkomórkowego wciąż nie jest do końca poznana, uważa się że stanowi ona wypadkową czynników środowiskowych i genetycznych [Ciążyńska 2017]. Proces onkogenezy jest skomplikowany, jednakże podstawowym mechanizmem jest rozregulowanie funkcjonowania normalnych genów tkankowych. W nowotworach skóry dzieje się to najczęściej pod wpływem promieniowania słonecznego (UVB), które powoduje mutacje. Mutację genu p53 stwierdza się u połowy chorych z nieczerniakowym nowotworem skóry. Dodatkowo, w procesie onkogenezy poza dysregulacją genów udział biorą czynniki wzrostowe, np. EGF (ang. *epidermal growth factor*) [Ziajka 2019]. Ponadto w większości BCC

stwierdza się aktywację szlaku Hedgehog (Hh), głównie w postaci inaktywacji receptora PTCH1 (*Patched 1*) lub onkogennej aktywacji receptora SMO (*Smoothened*) [PTOK 2022].

Rak skóry rozpoczyna się w komórkach tworzących naskórek i wywodzi się z niedojrzałych, wielokierunkowo zróżnicowanych komórek, naśladujących wczesnoplodowe postaci przydatków skóry (tj. wytworów naskórka). Rak podstawnocomórkowy, będący jednym z typów nowotworów skórnych, rozpoczyna się w komórkach podstawnych, które tworzą komórki skóry stale wypychające starsze komórki ku powierzchni. W obrębie jednego guza komórki mogą formować struktury przypominające mieszki włosowe, gruczoły łojowe, a także gruczoły apokrynowe [Mayo Clinic, Kapuśniak 2006].

Rysunek 2. Miejsce powstawania raków skóry



Źródło: opracowanie własne na podstawie informacji ze strony Mayo Clinic [Mayo Clinic]

Umiejscowienie

Ze względu na związek z ekspozycją na promieniowanie słoneczne, większość ognisk BCC lokalizuje się w obrębie skóry nieowłosionej głowy, szczególnie w górnej części twarzy,

powyżej linii łączącej kąt ust z płatkami usznymi. Natomiast najrzadszą lokalizacją zmian jest owłosiona skóra głowy oraz górna część tułowia [Ciężyńska 2017].

Wyróżnić można trzy obszary występowania BCC, które bierze się pod uwagę podczas określania ryzyka nawrotu:

- **obszar L:** tułów i kończyny z wyłączeniem przedniej powierzchni podudzia, rąk, stóp, kostek i paznokci;
- **obszar M:** część środkowa twarzy, policzki, czoło, skóra owłosiona głowy, szyja, przednia powierzchnia podudzia;
- **obszar H:** głowa i szyja z wyłączeniem obszaru M, genitalia, ręce i stopy [Owczarek 2015].

Obszary wysokiego ryzyka dla niewidocznego rozprzestrzeniania się nowotworu i nawrotów znajdują się w regionie określanym jako „obszar H” lub „obszar maski” [Baxter 2012, Mendez 2018]. „Obszar maski” twarzy obejmuje: centralną część twarzy, powieki, brwi, okolice oczodołowe, nos, usta (skóra i cynober), podbródek, żuchwę, skórę/bruzdy przeduszne i zauszne, skroń i ucho [Badash 2019].

Rysunek 3.
Strefa wysokiego ryzyka „obszar H” lub „obszar maski”



Źródło: publikacja Mendez 2018 [Mendez 2018]

Czynniki ryzyka

Szybko rosnąca zachorowalność na BCC spowodowana jest nadmierną ekspozycją na promieniowanie ultrafioletowe. Główne czynniki odpowiadające za coraz częstsze występowanie BCC to: zmiana stylu życia, sposobu ubierania się, „moda” na opaleniznę, migracje ludzi o fototypie I, II i III skóry w regiony świata o dużym nasłonecznieniu, zamieszkiwanie w rejonach górskich lub niskich szerokości geograficznych, korzystanie z lamp emitujących promieniowanie UV (solariów). Istotnym czynnikiem rozwoju BCC jest narażenie zawodowe na promieniowanie UV u osób wykonujących pracę na świeżym powietrzu i niestosujących żadnej formy fotoprotekcji [PTOK 2022].

Główne czynniki odpowiadające za coraz częstsze występowanie BCC przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 2.
Czynniki ryzyka rozwoju raka BCC

Czynniki środowiskowe	Czynniki genetyczne	Przewlekłe choroby skóry	Immunosupresja
<ul style="list-style-type: none"> kumulacyjna dawka UV; promieniowanie jonizujące; ekspozycja na substancje chemiczne³. 	<ul style="list-style-type: none"> I fenotyp skóry; skóra pergaminowa i barwnikowa; albinizm "oczno-skórny"; zespół Muira-Torre'a; zespół Bazexa; zespół Rombo; zespół Gorlina-Goltza. 	<ul style="list-style-type: none"> złoty żylak. 	<ul style="list-style-type: none"> stan po przeszczepieniu narządu.

Źródło: opracowanie własne na podstawie PTOK 2022 [PTOK 2022]

Zaawansowany rak podstawnkomórkowy (aBCC)

U niewielkiego odsetka chorych BCC może przejść do stadium zaawansowanego, w tym przerzutowego BCC i miejscowo zaawansowanego BCC stając się trudniejszymi w leczeniu [Migden 2018].

Patogeneza i czas do progresji od BCC do zaawansowanego BCC są niejasne. Nieliczne prace opisujące średni czas od rozpoznania BCC do progresji choroby (do nawrotowego BCC, laBCC lub mBCC) nie dostarczają danych wyjaśniających, co jest czynnikiem wyzwalającym rozwój zaawansowanej choroby. W badaniu *McCusker 2014* podano czas od rozpoznania BCC do rozpoznania mBCC, którego mediana wynosiła 6,0 lat (średnia: 8,0 lat SE: 0,8 roku).

³ arsen, olej mineralny, smoła węglowa, sadza, iperyt azotowy, aromatyczne związki policykliczne — pochodne bifenylu, 4,4'bipyridyl, psoralen (z UVA)

W badaniu *Wysong 2013* podano, że mediana czasu od początku nowotworu do pojawienia się przerzutów wynosiła 9 lat [Wysong 2013, McCusker 2014].

3.4. Rozpoznawanie

Rozpoznanie wstępne ustala się na podstawie badania podmiotowego oraz obrazu klinicznego zmiany skórnej charakterystycznego dla BCC. Bardzo istotne jest precyzyjne przeprowadzenie badania podmiotowego i przedmiotowego, w tym oceny całej skóry. Zaleca się, aby jako stały element badania przedmiotowego traktować dermoskopię. Szczególnie ważne jest wykonanie badania dermatoskopowego w przypadkach nietypowych, wymagających wykluczenia zmian o odmiennej etiologii (diagnostyka różnicowa), przy ocenie zmian o niewielkim rozmiarze. Badanie to powinno być również wykorzystywane do oceny rozległości ogniska nowotworu przed planowanym leczeniem, a także do oceny radykalności tego leczenia i monitorowania chorych po leczeniu [PTOK 2022].

Podstawą rozpoznania jest badanie histopatologiczne biopsji wycinającej lub bioptatu zmiany skórnej. Raport badania histopatologicznego, oprócz ustalenia typu histologicznego nowotworu, powinien również określić podtyp raka, szczególnie jeśli jest to podtyp z grupy wyższego ryzyka. W przypadku raka inwazyjnego należy podać największy wymiar oraz głębokość naciekania (w milimetrach). Niezbędnym elementem jest także określenie statusu marginesów chirurgicznych. Dodatkowym elementem uzupełniającym rozpoznanie histopatologiczne jest ocena naciekania naczyń i przestrzeni okołonерwowych. W przypadku wątpliwości dotyczących typu histologicznego (BCC vs. SCC) badanie należy uzupełnić o podstawowy różnicujący panel immunohistochemiczny — BerEP4(+), EMA(-), CK5/6(-) w raku podstawnocomórkowym, CK5/6(+), EMA(+) i BerEP4(-) w raku kolczystocomórkowym [PTOK 2022].

Podejrzenie zmiany inwazyjnej (objawiające się głębokim naciekiem, zajęciem tkanek i struktur położonych poniżej/w sąsiedztwie guza, tj. mięśni, kości, nerwów, węzłów chłonnych, gałki ocznej) jest wskazaniem do rozszerzenia diagnostyki o badania obrazowe (tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny). W przypadku stwierdzenia w badaniu przedmiotowym lub w badaniu obrazowym powiększonych regionalnych węzłów chłonnych należy wykonać biopsję cienkoigłową lub pobrać cały węzeł do badania histopatologicznego [PTOK 2022].

Ocena czynników rokowniczych i stopnia zaawansowania

Należy również ocenić występowanie czynników prognostycznych dotyczących konkretnej zmiany nowotworowej, które decydują o jej przynależności do grupy wysokiego lub niskiego ryzyka (Tabela 3.), oraz ocenić stopień zaawansowania według AJCC [PTOK 2022].

Tabela 3.
Czynniki ryzyka nawrotu dla raka podstawnocomórkowego (BCC)

Czynniki ryzyka nawrotu BCC	Zmiana niskiego ryzyka	Zmiana wysokiego ryzyka
Lokalizacja i rozmiar ⁴	<ul style="list-style-type: none"> obszar L <20 mm; obszar M <10 mm 	<ul style="list-style-type: none"> obszar L ≥20 mm; obszar M ≥10 mm; obszar H
Brzegi zmiany	dobrze, ostro odgraniczone	granice nieostre
Guz pierwotny/nawrotowy	<u>pierwotny</u>	nawrotowy
Immunosupresja	nie	tak
Wcześniejsza radioterapia	nie	tak
Typ histopatologiczny	<ul style="list-style-type: none"> powierzchnowy; guzkowy; <i>fibroepithelioma</i>; rogowaciejący; mieszkowocystowaty; 	<ul style="list-style-type: none"> bliznowaciejący; twardzinopodobny; metatypowy; naciekający; zmiany mikroguzkowe w jakimkolwiek obszarze guza;
Naciekanie okołonерwowe	nie	tak

Źródło: opracowanie własne na podstawie PTOK 2022 [PTOK 2022]

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Rak podstawnocomórkowy jest najczęstszym nowotworem skóry, który aż u 80% chorych rozwija się w obrębie głowy/szyi, często przy braku zmian przednowotworowych. BCC często wykazuje miejscową inwazję i destrukcję tkanek, co skutkuje wysoką zachorowalnością. Występuje częściej u starszych mężczyzn rasy kaukaskiej, o jasnej karnacji, chronicznie narażonych na promieniowanie UV, podobnie jak u kobiet korzystających z łóżek opalających. U osób młodszych choroba występuje rzadko, a najczęstszą lokalizacją pierwotną jest tułów [Cives 2020]. Charakteryzuje się występowaniem komórek przypominających komórki

⁴obszar L — tułów i kończyny, z wyłączeniem przedniej powierzchni podudzia, rąk, stóp, kostek i paznokci; obszar M — policzki, czoło, skóra owłosiona głowy, szyja, przednia powierzchnia podudzia; obszar H — głowa i szyja, z wyłączeniem obszaru M, genitalia, ręce i stopy

podstawne naskórka i jest najmniej agresywnym NMSC. Pomimo zdolności do miejscowej inwazji, niszczenia tkanek, nawrotów i ograniczonego potencjału do tworzenia przerzutów, BCC wykazuje niski stopień złośliwości, [Didona 2018].

Charakter BCC sprawia, że niektóre jego postaci, jeśli nie podejmie się właściwego leczenia, powoli niszczą coraz większy obszar przyległej skóry oraz położne głębiej struktury ciała (np. chrząstkę nosa, małżowiny usznej lub kości czaszki). Nieleczone, zaniedbane zmiany naciekają sąsiadujące elementy kostne, chrzęstne, naczyniowe, nerwowe lub gałkę oczną. W obrębie dużych, owrzodziałych zmian może dochodzić do trudnych do opanowania krwotoków [Wysocki 2016].

Najbardziej typowym obrazem klinicznym jest nieduży guzek otoczony wałowatym brzegiem, najczęściej zlokalizowany w okolicy skrzydełka nosa lub małżowiny usznej (postać guzkowa; ta postać może zawierać znaczną ilość barwnika, przypominając guzkową postać czerniaka skóry). Często uwagę chorego zwraca niegojąca się niewielka ranka pokryta strupem, który cyklicznie odpada, odsłaniając niewielkie owrzodzenie („rankę”), która szybko pokrywa się nowym strupem. Stosunkowo często obserwuje się również postać powierzchniową – zmianę płaską lub płasko-wyniosłą, łuszczącą się i zaczerwienioną [Wysocki 2016].

Wybrane podtypy raka podstawnocomórkowego

BCC można podzielić na podtypy niskiego oraz wysokiego ryzyka. Podtypy guzkowy i powierzchniowy są najczęstszymi podtypami BCC niskiego ryzyka [Marzuka 2015].

Guzkowy BCC ma zazwyczaj charakterystyczną perłową powierzchnię i jest obecny w całej skórze właściwej. Natomiast powierzchniowe BCC pojawiają się zwykle jako dobrze odgraniczone, łuszczące się, różowo-czerwone plamki, łatki lub cienkie płytki, które rosną wzdłuż osi równoległej do powierzchni naskórka [Marzuka 2015].

Rysunek 4.

Guzkowy (A) oraz powierzchniowy (B) rak podstawnocomórkowy

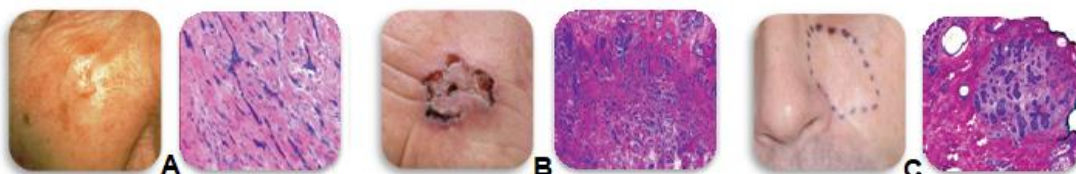


Źródło: publikacja Kim 2013 [Kim 2013]

Do podtypów wysokiego ryzyka zaliczyć można BCC morfokształtne, mikroguzkowe, naciekowe i mieszane. Charakteryzują się one głębszą inwazją tkanek i wyższym odsetkiem nawrotów [Marzuka 2015].

Zmiany morfokształtne występują w postaci błyszczących, gładkich, stwardniałych płytek lub wgłębień o nieokreślonych granicach i kolorze od różowobiałego do kości słoniowej. W obrazie mikroskopowym widoczne są małe, nieregularne języki komórek bazaloidalnych osadzone w silnie kolagenizowanym zrębie [Marzuka 2015]. Podtyp naciekający BCC ma zwykle postać białawej, zwartej, słabo odgraniczonej blaszki. W obrazie mikroskopowym obserwuje się agregaty bazaloidalne o różnych rozmiarach i kształtach, często o kanciastym wyglądzie. [Dourmishev 2013, Marzuka 2015]. Mikroguzkowy BCC może występować w postaci małych guzków przypominających obszar gładkich wypustek o nieokreślonych brzegach. W obrazie mikroskopowym widoczne małe i nieregularne skupiska komórek bazaloidalnych otoczone przez komórkowy zrąb śluzowaty [Marzuka 2015].

Rysunek 5.
Morfokształtny (A), naciekający (B) i mikroguzkowy (C) rak podstawnocomórkowy



Źródło: publikacje Dixon 2006, Dourmishev 2013, Marzuka 2015, IDA [Dixon 2006, Dourmishev 2013, Marzuka 2015 IDA]

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Guzy BCC na ogół rosną wolno i rzadko dają przerzuty, a rokowanie dla chorych, otrzymujących odpowiednią terapię, jest zazwyczaj bardzo dobre, jednakże osoby, u których rozwinął się BCC, mają zwiększone ryzyko rozwoju jego nowych ognisk, a także innych typów raka skóry, w tym czerniaka oraz kolczystkomórkowego raka skóry (SCC) [Didona 2018, Migden 2018]. Chociaż śmiertelność wśród chorych z BCC jest dość niska, po pojawieniu się przerzutów medianę całkowitego czasu przeżycia szacuje się na od 8 miesięcy do 7,3 roku, przy czym w ostatnich latach przeżycie całkowite uległo wydłużeniu dzięki skuteczniejszym opcjom leczenia [Migden 2018].

Miejscowo zaawansowany BCC może nie reagować na radioterapię. Z kolei jeśli laBCC jest zlokalizowany w trudnym do leczenia obszarze (m.in. okołoczołowym) leczenie chirurgiczne może prowadzić do utraty funkcji lub zniekształcenia [Migden 2018]. Dodatkowo na brak możliwości zastosowania konwencjonalnej terapii z wykorzystaniem zabiegu chirurgicznego i/lub napromieniowania mogą mieć wpływ czynniki związane z chorobą oraz czynniki związane z chorym:

- czynniki związane z chorobą:
 - zlokalizowanie blisko obszaru funkcjonalnego, kluczowych struktur (m.in. nerw twarzowy), lub w obszarze H;
 - wielkość zmiany >2 cm;
 - głębokość zmiany (przekroczenie poziomego podskórnego lub rozciągnięta);
 - liczne zmiany;
 - zmiany naciekające, morfokształtne lub mikroguzkowe;
 - historia BCC (liczne nawroty, szybki wzrost zmiany);
- czynniki związane z chorym:
 - wiek;
 - stan sprawności;
 - jakość życia;
 - opinia chorego;
 - choroby współistniejące;
 - genodermatozy będące przyczyną zmian [Lear 2014, Amici 2015, Peris 2015, Khoo 2016].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Typ histopatologiczny nowotworu oraz stopień zaawansowania wraz z oceną stanu chorego mają decydujące znaczenie przy podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia [PTOK 2022].

Badanie dermoskopowe powinno być wykorzystywane do oceny rozległości ogniska nowotworu przed planowanym leczeniem, a także do oceny radykalności leczenia i monitorowania chorych po zakończonym leczeniu. Badanie to niejednokrotnie umożliwia precyzyjne określenie miejsca pobrania biopsji oraz rozpoznanie wznowy we wcześniejszym stadium [Owczarek 2015].

Każde podejrzenie wznowy raka skóry powinno być potwierdzone badaniem histopatologicznym. W przypadku stwierdzenia powiększonych węzłów chłonnych regionalnych należy wykonać biopsję cienkoigłową (rzadziej pobrać cały węzeł do badania histopatologicznego) oraz przeprowadzić badania obrazowe (tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny) w celu oceny zaawansowania choroby [PTOK 2022].

W poniższej tabeli przedstawiono zasady obserwacji chorych po leczeniu raków skóry.

Tabela 4.
Zasady obserwacji chorych po leczeniu raków skóry

Rodzaj raka skóry/grupa chorych	Zasady obserwacji po leczeniu
BCC lub SCC	<ul style="list-style-type: none"> całoroczna fotoprotekcja SPF 30–50+; samokontrola chorego raz w miesiącu; badanie dermatologiczne i dermoskopowe skóry całego ciała: co 4–6 miesięcy przez 5 lat, następnie co 6–12 miesięcy do końca życia.
BCC lub SCC zaawansowany regionalnie/w stadium rozsiewu	<ul style="list-style-type: none"> całoroczna fotoprotekcja SPF 30–50+; samokontrola chorego raz w miesiącu; badanie dermatologiczne i dermoskopowe skóry całego ciała: co 1–3 miesiące przez pierwszy rok, co 2–4 miesiące w drugim roku, co 4–6 miesięcy w 3 roku następnie co 6–12 miesięcy do końca życia; opieka wielospecjalistyczna (m.in. dermatologiczna, onkologiczna, radioterapeutyczna, neurologiczna, okulistyka).
Chorzy po transplantacji narządów w trakcie przewlekłej immunosupresji	<ul style="list-style-type: none"> całoroczna fotoprotekcja SPF 30–50+; samokontrola chorego raz w miesiącu; badanie dermatologiczne i dermoskopowe skóry całego ciała: co 6–12 miesięcy do końca życia; w przypadku stwierdzenia raka skóry zaleca się kontrole co 3–6 miesięcy do końca życia.
Chorzy z genetycznie uwarunkowaną predyspozycją do rozwoju raka skóry:	<ul style="list-style-type: none"> całoroczna fotoprotekcja SPF 30–50+; samokontrola chorego raz w miesiącu; badanie dermatologiczne i dermoskopowe skóry całego ciała: co 3–6 miesięcy do końca życia; u chorych z <i>xeroderma pigmentosum</i> rozważenie odwrócenia rytmu dobowego oraz bezwzględne unikanie narażenia na promieniowanie UV, IR, X podczas pracy zawodowej.

Źródło: opracowanie własne na podstawie PTOK 2022 [PTOK 2022]

Konieczność ścisłego monitorowania chorych na raki skóry wynika między innymi z faktu, iż:

- u 30–50% chorych, którzy przebyli raka skóry, w czasie 5 lat rozwinię się kolejne ognisko podobnego nowotworu;

- osoby, które zachorowały na raka skóry, charakteryzują się 10-krotnie wyższym ryzykiem rozwoju raka skóry w porównaniu z populacją ogólną oraz odznaczają się wyższym ryzykiem wystąpienia czerniaka skóry [PTOK 2022].

Monitorowanie skuteczności leczenia w ramach programu lekowego

Zgodnie z obecnie obowiązującym programem lekowym B.88 *Leczenie podstawnocomórkowego raka skóry* monitorowanie skuteczności leczenia obejmuje:

1. U chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnocomórkowym skóry
 - ocena kliniczna wraz z dokumentacją fotograficzną widocznych zmian (na zdjęciu widoczna skala) nie rzadziej niż co 8 tyg. oraz w chwili wyłączenia z programu, o ile wyłączenie z programu nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby;
 - badania KT lub MR odpowiedniego obszaru w przypadku miejscowo zaawansowanego BCC ze zmianami mierzalnymi wg RECIST – nie rzadziej niż co 8 tygodni oraz w chwili wyłączenia z programu, o ile wyłączenie z programu nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby;
 - inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.

Dla oceny zmian skórnych stosuje się złożony punkt końcowy. Progresję choroby stwierdza się w przypadku zwiększenia sumy najdłuższych wymiarów widocznych zmian o 20% lub pojawienia się nowej zmiany lub nowego owrzodzenia, które nie wykazuje cech gojenia do następnej wizyty kontrolnej. W przypadku zmian mierzalnych odpowiedź jest zdefiniowana według kryteriów RECIST 1.1.

2. U chorych z objawowym rakiem podstawnocomórkowym skóry z przerzutami:
 - badanie KT lub MR odpowiedniego obszaru - nie rzadziej niż co 8 tygodni oraz w chwili wyłączenia z programu, o ile wyłączenie z programu nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby. W przypadku zmian mierzalnych odpowiedź jest zdefiniowana według kryteriów RECIST 1.1;
 - inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.

Punkty końcowe istotne kliniczne w analizowanej populacji chorych

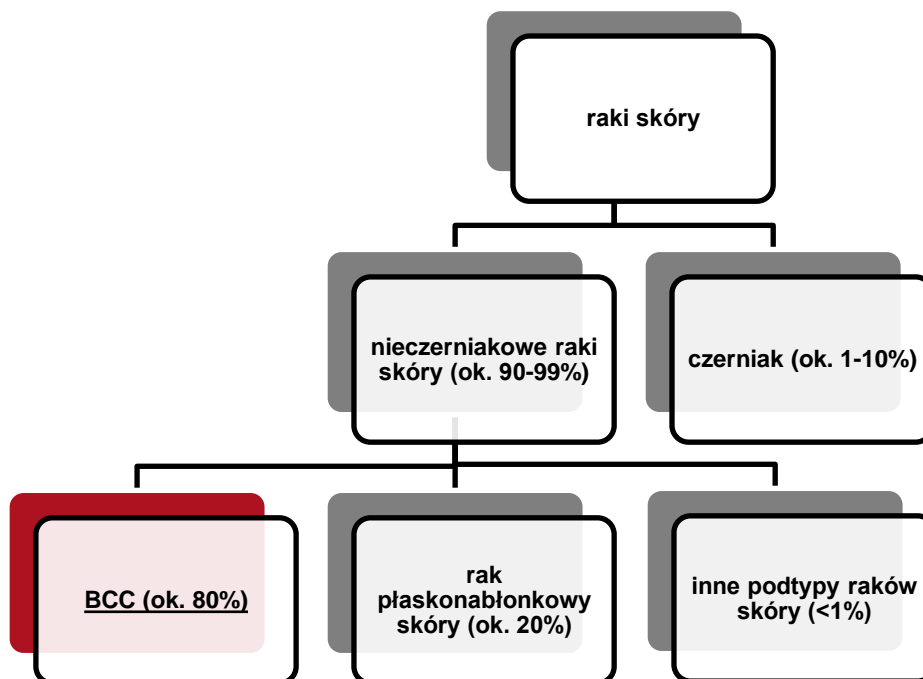
Biorąc pod uwagę obraz kliniczny, przebieg choroby oraz wpływ choroby na jakość życia, w analizowanej populacji chorych punktami istotnymi klinicznie, kluczowymi do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji będą:

- odpowiedź na leczenie;
- przeżycie całkowite;
- przeżycie wolne od progresji choroby;
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa.

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Jako grupa, NMSC stanowią najczęściej rozpoznawane nowotwory złośliwe na świecie, z szacowaną częstością występowania 7,7 miliona przypadków w 2017 r., co stanowi ponad 30% wszystkich rozpoznań raka [Hall 2020].

Rysunek 6.
Częstość występowania nowotworów skóry



Źródło: opracowanie własne na podstawie danych z *Cancer.Net, ACS 2016* [Cancer.Net, ACS 2016]

Główne typy NMSC, rak podstawnocomórkowy (BCC) i rak płaskonabłonkowy (SCC), stanowią około 99% wszystkich NMSC. BCC jest dominującym typem, ze stosunkiem BCC do SCC między 1:1 a 10:1 w zależności od populacji, grupy etnicznej i płci. Chociaż NMSC występują 18–20 razy częściej niż czerniak skóry, niewiele jest danych epidemiologicznych dotyczących tych typów nowotworów [Ciężyńska 2021].

Rak podstawnocomórkowy jest najczęstszym nowotworem złośliwym i stanowi ok. 75%-80% wszystkich nowotworów skóry. Mediana wieku w momencie rozpoznania wynosi 66 lat. Mężczyźni są 1,7 razy bardziej narażeni na rozpoznanie BCC niż kobiety. Największą zachorowalność na BCC odnotowano w Australii, gdzie wskaźnik ten wynosi od 1% do 2% rocznie, następnie w Stanach Zjednoczonych i Europie. Częstość występowania BCC potroiła się w ciągu ostatnich 30 lat, stanowiąc tym samym istotny problem zdrowotny, którego leczenie wiąże się ze znacznymi kosztami. Co więcej, leczenie chorych z rakiem skóry może wymagać wielodyscyplinarnego podejścia (chirurgia plastyczna, onkologia, radiologia i dermatologia) [Asgari 2015, Dessinoti 2019].

Chorobowość i zachorowalność w Polsce

Chorzy w zaawansowanym rakiem podstawnocomórkowym skóry stanowią rzadkie przypadki szerokiej populacji chorych z tym nowotworem. Dane NFZ nie znajdują zastosowania w określeniu liczebności populacji docelowej ze względu na brak oddzielnej kategorii dla raka podstawnocomórkowego w klasyfikacji IDC-10. Kategoria C44 *Inne nowotwory złośliwe skóry* zawiera kilka jednostek chorobowych, na które składają się: rak podstawnocomórkowy, rak płaskonabłonkowy oraz typy mieszane.

W domenie publicznej nie odnaleziono danych epidemiologicznych dla Polski opisujących zapadalność lub chorobowość uwzględniających postać przerzutową (mBCC) oraz miejscowo zaawansowaną (laBCC). Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [BIA LIBTAYO®] będącej integralną częścią niniejszej analizy.

Opublikowane przez Ministerstwo Zdrowia mapy potrzeb zdrowotnych za rok 2016 pokazują dane epidemiologiczne dotyczące grupy rozpoznań, która obejmuje nieczerniakowe złośliwe nowotwory skóry, stany przedrakowe i raki *in situ*. Należy jednak pamiętać, że dane dotyczą wyłącznie świadczeń udzielanych w oparciu o świadczenia realizowane zgodnie z Narodowym Funduszem Zdrowia (NFZ). Według raportu chorobowość rejestrowana na dzień 31.12.2016 dla danych gromadzonych od 2009 wynosi 273,5 tys., natomiast współczynnik chorobowości rejestrowanej to 700/100 tys. ludności. Zapadalność rejestrowana na tego typu jednostki chorobowe wynosi 39 tys., natomiast współczynnik zapadalności rejestrowanej to 101,5/100 tys. ludności [Borzęcka-Sapko 2020].

Zgodnie z Krajowym Rejestrem Nowotworów w 2019 roku odnotowano 6 872 nowych zachorowań na raki skóry u mężczyzn oraz 7 391 u kobiet [KRN].

Obciążenie chorobą

Chociaż raki skóry rzadko prowadzą do powstawania przerzutów i zgonu chorego, stanowią bardzo istotny problem kliniczny. Cechują się naciekaniem okolicznych tkanek i niszczeniem sąsiadujących struktur, takich jak kości i chrząstki, co skutkuje między innymi defektami estetycznymi i pogorszeniem jakości życia, odpowiadają również za znaczną chorobowość w społeczeństwie [PTOK 2022].

Widoczny i destrukcyjny charakter zaawansowanego BCC powoduje, że chorzy doświadczają znacznego obciążenia w sferze fizycznej, psychospołecznej, emocjonalnej i codziennego funkcjonowania [Steenrod 2015].

Rysunek 7.

Widoczny i destrukcyjny charakter zaawansowanego BCC (1)

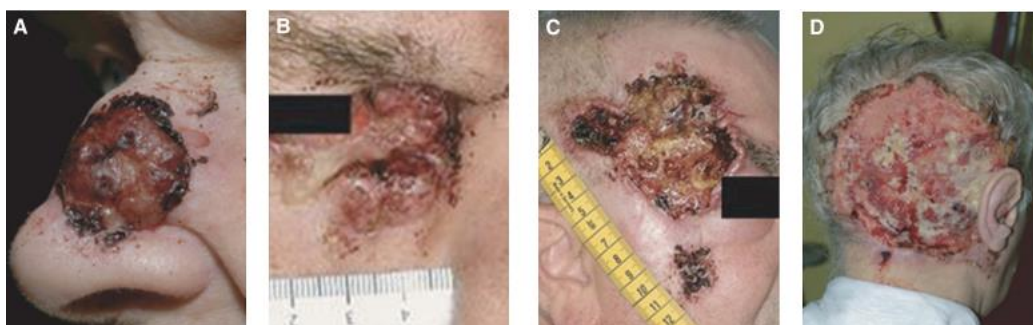


Źródło: publikacja Amici 2015 [Amici 2015]

W badaniu *Steenrod 2015* dotyczącym spektrum objawów BCC i ich wpływu w zależności od stadium choroby na HRQoL wskazano, że 57% chorych ograniczyło aktywność, w tym ćwiczenia fizyczne, wysiłek fizyczny tj. podnoszenie ciężkich przedmiotów, lub aktywność na świeżym powietrzu, aby uniknąć ekspozycji na słońce. Około 50% chorych określiło swoją chorobę jako widoczną (z bliznami). Na podstawie badania stwierdzono także, że choroba wiąże się z obciążeniem psychicznym, o czym świadczy fakt, że u ok. 50% raportuje się widoczne blizny, deformację skóry czy utratę części ciała. W badaniu odnotowano również, iż 52% chorych zgłosiło wpływ na ich działalność społeczną lub rekreacyjną. Natomiast 19% chorych odczuwało zmęczenie, które ograniczało ich zdolność do wykonywania codziennych czynności [Steenrod 2015].

Pomimo tego, że chorzy na BCC zasadniczo mają lepsze rokowanie w porównaniu z chorymi na czerniaka, w ogólnokrajowym przekrojowym badaniu we Francji, porównującym jakość życia u chorych na czerniaka (N=355) i BCC (N=320) przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-VAS⁵, stwierdzono podobne wyniki w obu grupach. Średnia punktacja EQ-VAS u chorych z czerniakiem wynosiła 76,32, natomiast u chorych z BCC 75,9 [Aymonier 2019].

Rysunek 8.
Widoczny i destrukcyjny charakter zaawansowanego BCC



Źródło: publikacja Lear 2014 [Lear 2014]

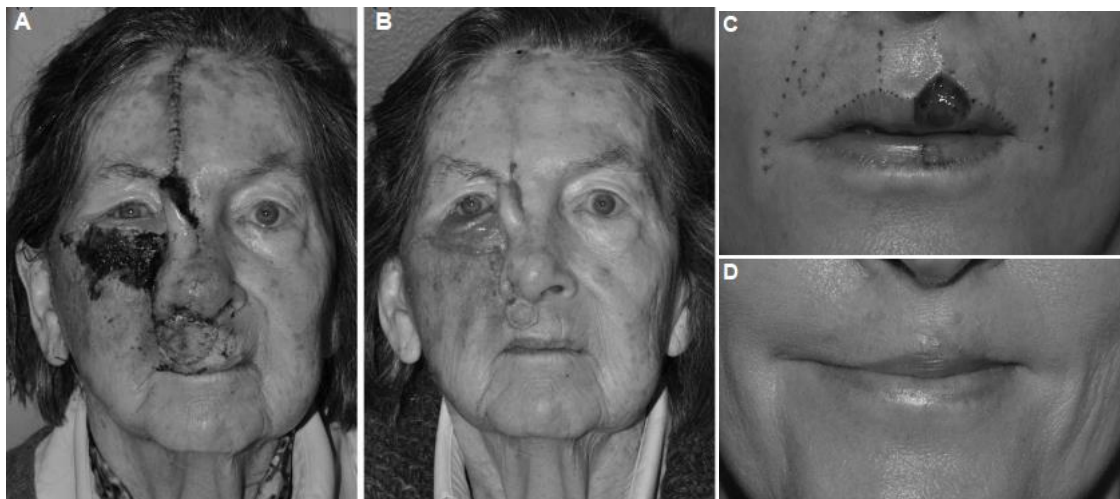
Na Rysunek 8. przedstawiono zaawansowane zmiany BCC na twarzy chorego (A-C) oraz dużą owrzodzoną zmianę na głowie chorego (D) [Lear 2014].

Chirurgiczne usunięcie zmian może prowadzić do różnego rodzaju powikłań, w tym blizn, oszpeceń i utraty naturalnej funkcji tkanek i narządów. Często, aby oszczędzić prawidłowe tkanki, stosuje się chirurgię Mohsa, która w niektórych przypadkach może prowadzić do znacznych powikłań, takich jak zniekształcenie linii włosów lub brwi, retrakcji powiek lub ektropionu (gdy dolna powieka wywija się na zewnątrz), nieprawidłowości konturu nosa, retrakcji wyrostka zębodołowego, zaburzenia drożności zastawek nosa, znacznej asymetrii twarzy, a nawet niewydolność jamy ustnej [Berens 2017].

⁵ Skala ta umożliwia uzyskanie informacji o stanie jakości życia chorych w danym dniu (samoocena wg chorego). Punktacja zawiera się w przedziale 0–100 punktów, gdzie 0 oznacza najgorszy wyobraźalny stan zdrowia, natomiast 100 jest najlepszym wyobraźalnym stanem zdrowia [Ciećko 2017]

Rysunek 9.

Przykład powikłania po chirurgicznym zabiegu usunięcia zmian rakowych



Źródło: publikacja Berens 2017 [Berens 2017]

Powyżej przedstawiono przypadek dużego, złożonego ubytku przyśrodkowego policzka i nosa naprawionego płatem szyjno-twarzowym i przyśrodkowym płatem czołowym (Rysunek 9. A). Płat szyjno-twarzowy widoczny po 1 tygodniu ze znaczną martwicą. Ekropia pozabiegowa (Rysunek 9. B). Defekt górnej wargi przekraczający granicę wargową i obejmujący rynienkę podnosową (Rysunek 9. C). Asymetria ust i zniekształcenie rynienki podnosowej po zabiegu (Rysunek 9. D) [Berens 2017].

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnocomórkowym skóry przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne.

3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia podstawnocomórkowego raka skóry. Dodatkowo przeanalizowano sposób refundacji zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce. W celu przedstawienia jak najbardziej aktualnych zaleceń, uwzględniono wytyczne, które zostały opublikowane nie później niż w 2016 roku.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 8 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 2 dokumenty wydane przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej oraz Polskie Towarzystwo Dermatologiczne.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ⁶	Rok wydania	Cel
NCCN	2022 [NCCN 2022]	Leczenie podstawnocomórkowego raka skóry.
NICE*	2021 [NICE 2021]	Leczenie raków skóry.
GEDOG	2020 [GEDOG 2020]	Leczenie podstawnocomórkowego raka skóry.
CCA	2019 [CCA 2019]	Leczenie keratynocytowych raków skóry.
DeCOG	2019 [DeCOG 2019]	Leczenie podstawnocomórkowego raka skóry.
EDF/EADO/EORTC	2019 [EDF_EADO_EORTC 2019]	Leczenie podstawnocomórkowego raka skóry.
AAD	2018 [AAD 2018]	Leczenie podstawnocomórkowego raka skóry.
UKNMG	2016 [UKNMG 2016]	Leczenie nieczerniakowego raka skóry.

*w opisie wytycznych uwzględniono dodatkowo dokumenty NICE z 2006 [NICE 2006], 2014 [NICE 2014] oraz 2011 [NICE 2011] roku, do których referowano w dokumencie z 2021 roku, ze względu na zawarte w nich informacje dotyczące leczenia podstawnocomórkowego raka skóry z wykorzystaniem elektrochemioterapii oraz terapii fotodynamicznej

Wytyczne polskie

Organizacja ⁷	Rok wydania	Cel
PTOK	2022 [PTOK 2022]	Leczenie raków skóry.
PTD	2019 [PTD 2019]	Leczenie podstawnocomórkowego raka skóry.

Leczenie pierwszego wyboru

Celem leczenia BCC jest całkowite usunięcie guza oraz maksymalne zachowanie funkcji i wyglądu skóry. Wszystkie decyzje dotyczące leczenia powinny być dostosowane do konkretnych czynników występujących w indywidualnym przypadku i preferencji chorego [NCCN 2022, DeCOG 2019]. W pierwszej kolejności należy wybierać metody odznaczające

⁶ NCCN, ang. *National Comprehensive Cancer Network* – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów, NICE, ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych, GEDOG, ang. *Spanish Oncologic Dermatology and Surgery Group* – Hiszpańska Grupa Dermatologii i Chirurgii Onkologicznej, CCA, ang. *Cancer Council Australia* – Australijska Rada ds. Nowotworów, DeCOG, ang. *Dermatologic Cooperative Oncology Group* – Dermatologiczna Kooperacyjna Grupa Onkologiczna, EDF, ang. *European Dermatology Forum* – Europejskie Forum Dermatologiczne, EADO, ang. *European Association of Dermato-Oncology* – Europejskie Stowarzyszenie Dermatologii i Onkologii, EORTC, ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer* – Europejska Organizacja Badań i Leczenia Raka, AAD, ang. *American Academy of Dermatology* – Amerykańska Akademia Dermatologii, UKNMG, ang. *United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines* – Multidyscyplinarne Wytyczne Zjednoczonego Królestwa Wielkiej Brytanii

⁷ PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTD – Polskie Towarzystwo Dermatologiczne

się największą doszczętnością i jednocześnie najmniejszym ryzykiem niepowodzenia miejscowego. Wybór terapii powinien być uwarunkowany:

- oceną kliniczną, liczebnością i rozmiarami ognisk raków skóry;
- typem histopatologicznym
- stopniem inwazyjności nowotworu, ryzykiem jego nawrotu miejscowego i odległego;
- zachowaniem funkcji narządu/części ciała i ostatecznym efektem estetycznym okolicy poddanej leczeniu;
- skutecznością terapii ocenianą jako odsetek nawrotów w czasie 4–6 miesięcy oraz 3-5 lat (weryfikowaną za pomocą badania przedmiotowego, dermoskopowego, histopatologicznego);
- tolerancją leczenia (m.in. ryzyko powikłań);
- dostępnością danej metody terapeutycznej;
- stanem sprawności układu odpornościowego chorego;
- indywidualnymi preferencjami chorego [PTOK 2022].

Postępowanie chirurgiczne często jest najszybszą oraz najskuteczniejszą metodą prowadzącą do wyleczenia [PTOK 2022].

W niektórych przypadkach dopuszczalne jest zastosowanie alternatywnych wobec wycięcia metod leczenia (w szczególności w przypadku raków o niskim ryzyku nawrotu). Wyróżnia się następujące metody leczenia:

- powierzchniowe: 5-fluorouracyl, imikwimod, diklofenak, peeling chemiczny, terapia fotodynamiczna;
- miejscowe:
 - bez możliwości oceny marginesów leczenia: laseroterapia, krioterapia, elektrokoagulacja, radioterapia;
 - z oceną marginesów leczenia: radykalne wycięcie chirurgiczne (ewentualnie chirurgia mikrograficzna wg Mohsa) [PTOK 2022].

Dla chorych z miejscowo zaawansowaną oraz z przerzutową chorobą, którzy nie są kandydatami do radioterapii i leczenia chirurgicznego, istnieje niewiele opcji leczenia. Należy podkreślić, że nadal brakuje dobrych jakościowo, porównawczych badań dotyczących różnych metod leczenia. W przypadku raka skóry (z wyjątkiem zmian nieoperacyjnych) „złotym standardem” pozostaje nadal leczenie chirurgiczne [PTOK 2022].

Leczenie laBCC i mBCC w przypadku przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego/radioterapii

W przypadku laBCC i mBCC można rozważyć terapię systemową **inhibitorami szlaku Hedgehog**. Wytyczne wymieniają HHI jako zalecaną opcję leczenia, gdy nie jest możliwe zastosowanie leczenia chirurgicznego lub radioterapii [NCCN 2022, PTOK 2022, GEDOG 2020, CCA 2019, DeCOG 2019, EDF/EADO/EORTC 2019, AAD 2018, UKNMG 2016].

Wytyczne wśród terapii HHI wymieniają głównie **wismodegib** [NCCN 2022, PTOK 2022, GEDOG 2020, EDF/EADO/EORTC 2019, UKNMG 2016]. Alternatywę dla wismodegibu stanowi sonidegib, który został uwzględniony w wytycznych NCCN 2022 oraz EDF/EADO/EORTC 2019. Należy przy tym zauważyć, że sonidegib nie jest dopuszczony do leczenia przerzutowej postaci BCC, jedynie laBCC.

Obecnie w Polskiej praktyce klinicznej standard terapeutyczny wskazany do stosowania u dorosłych, u których stwierdzono objawowego raka podstawnocomórkowego z przerzutami lub miejscowo zaawansowanego raka podstawnocomórkowego niekwalifikującego się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii stanowi wismodegib [PTOK 2022].

Należy zauważyć, że u chorych, którzy otrzymują terapię HHI, może szybko rozwinąć się oporność na leczenie, ograniczając czas trwania odpowiedzi i korzyści kliniczne [NCCN 2022]. Wysokie wskaźniki przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych związanych z terapią HHI spowodowały również konieczność rozważenia stosowania schematów przerywanych, obejmujących przerwy w leczeniu trwające do 8 tygodni [Dreno 2017, Becker 2017, Dummer 2015]. Rozwój oporności został uznany za potencjalny problem przy stosowaniu takich przerywanych schematów leczenia HHI w zaawansowanym BCC [Jacobsen 2016]. Zgłaszano również występowanie oporności krzyżowej pomiędzy HHI, co sugeruje, że jest mało prawdopodobne, aby chorzy, u których rozwinie się oporność, odnieśli korzyści ze zmiany lub łączenia ze sobą różnych terapii HHI [Tay 2019].

Leczenie laBCC i mBCC po niepowodzeniu terapii HHI

Cemiplimab jest jedyną zatwierdzoną opcją leczenia laBCC i mBCC u chorych leczonych wcześniej inhibitorem szlaku Hedgehog lub chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia HHI. Lek ten jest zalecany przez najnowsze wytyczne NCCN 2022 oraz polskie wytyczne PTOK 2022. Z kolei w wytycznych DeCOG 2019 i EDF/EADO/EORTC 2019 odnaleziono informację, że przeciwciała anty PD-1, do których należy cemiplimab

stanowią potencjalną opcję leczenia BCC. Należy zauważyć, że cemiplimab został zarejestrowany stosunkowo niedawno w leczeniu laBCC i mBCC, co może być wynikiem nie uwzględnienia tej terapii w pozostałych wytycznych.

Dowody na zastosowanie chemioterapii u chorych po niepowodzeniu HHI są bardzo ograniczone, dlatego nie jest to terapia zalecana we wnioskowanej populacji chorych.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej

Tabela 5.
Wytyczne klinicznie w leczeniu BCC

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Terapia	Populacja	
Immunoterapia			
NCCN 2022	Przeciwciała anty PD-1 (cemiplimab)	<ul style="list-style-type: none"> • cemiplimab stosowany u chorych z laBCC lub mBCC leczonych wcześniej inhibitorem szlaku Hedgehog (HHI) lub którzy nie kwalifikują się do leczenia HHI [2A]. 	Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce.
PTOK 2022		<p>Leczenie — stopień III nieoperacyjny i IV oraz zmiany nieresekcyjne lokoregionalnie</p> <ul style="list-style-type: none"> • w systemowym leczeniu raka płaskonabłonkowego zalecane jest leczenie cemiplimabem [III, 2A] 	
DeCOG 2019		<ul style="list-style-type: none"> • raki BCC są dobrymi kandydatami do immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych, w szczególności przeciwciałami anty-PD1. W związku z niepotwierdzonymi doniesieniami o ich korzyściach terapeutycznych zarówno u chorych z zaawansowanym BCC, jak i u chorych opornych na leczenie (nieskutecznie leczonych HHI), zainteresowanie naukowców tą formą terapii stale rośnie. 	
EDF/EADO/EORTC 2019		<ul style="list-style-type: none"> • raki BCC mogą być uważane za idealnych kandydatów do leczenia immunoterapią (przeciwciałami anty PD-1). 	
Inhibitory szlaku Hedgehog			
NCCN 2022	Wismodegib, sonidegib	<ul style="list-style-type: none"> • wismodegib i sonidegib jest zalecany u chorych którzy nie kwalifikujących się do leczenia chirurgicznego • lokalnie zaawansowany, nawrotowy BCC • ze względu na częstość występowania nietolerowanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem HHI, w celu redukcji działań niepożądanych, a tym samym poprawy przestrzegania terapii i jakości życia chorych, można zastosować przerwy w leczeniu lub inne alternatywy codziennego dawkowania [2A]; • u chorych z rozszanym BCC (np. zespół Gorlina, inne genetyczne postaci rozszianego BCC) można rozważyć HHI. HHI nie są zatwierdzone do stosowania w zespole Gorlina, jednak wykazano ich skuteczność w oparciu o dane z badania RCT [2A]; • wismodegib jest zatwierdzony przez FDA do leczenia dorosłych z mBCC lub z laBCC z nawrotem po leczeniu chirurgicznym lub u chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego oraz do leczenia RT [2A]; 	<p style="text-align: center;"><u>Wismodegib</u></p> <p>Program lekowy: B.88 Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnkomórkowego skóry wismodegibem (ICD-10 C44)</p> <p>Poziom odpłatności: Bezpłatnie</p> <p style="text-align: center;"><u>Sonidegib</u></p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Terapia	Populacja	
		<ul style="list-style-type: none"> sonidegib jest dopuszczony przez FDA do leczenia dorosłych chorych z laBCC, u których doszło do nawrotu po leczeniu chirurgicznym lub RT, lub tych, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego lub RT. Sonidegib nie jest dopuszczony przez FDA do leczenia mBCC [2A]. 	Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce.
PTOK 2022		<p>Leczenie — stopień III nieoperacyjny i IV oraz zmiany nieresekcyjne lokoregionalnie</p> <ul style="list-style-type: none"> w systemowym leczeniu u chorych na raka podstawnokomórkowego wskazane jest zastosowanie inhibitorów szlaku Hedgehog (wismodegib) [III, 2A] leczenie wismodegibem należy rozważyć u chorych z genetyczną predyspozycją do rozwoju mnogich BCC (zespół Gorlina-Goltza), u chorych z BCC w fazie rozsiewu, a także u chorych z regionalnie zaawansowanym BCC, którzy wyczerpali możliwości leczenia chirurgicznego i radioterapii [II, A]; wismodegib stanowi obecnie standard terapeutyczny wskazany do stosowania u dorosłych, u których stwierdzono objawowego raka podstawnokomórkowego z przerzutami lub miejscowo zaawansowanego raka podstawnokomórkowego niekwalifikującego się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii [II, 1]. 	
NICE 2021		<ul style="list-style-type: none"> wismodegib nie jest zalecany w leczeniu objawowego mBCC lub laBCC, który nie nadaje się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii u dorosłych⁸; obecne leczenie mBCC lub laBCC który nie nadaje się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii, to najlepsza opieka wspomagająca (BSC, ang. <i>best supportive care</i>). 	
GEDOG 2020		<ul style="list-style-type: none"> wismodegib jest skuteczny w leczeniu laBCC lub mBCC. Jego stosowanie jest ograniczone do tych przypadków, w których chory nie kwalifikuje się do zabiegu chirurgicznego, czy to z powodu nieoperacyjności zmiany, wielokrotnych nawrotów, czy też spodziewanej chorobowości chirurgicznej (poważne zniekształcenie, wada czynnościowa i/lub defekt kosmetyczny nietolerowany przez chorego). Brak badań porównujących wismodegib z RT w leczeniu laBCC pod względem przeżycia (całkowitego i wolnego od choroby). Badania kliniczne z wismodegibem obejmują 	

⁸ Dane z badań klinicznych wskazują, że całkowite przeżycie u osób z laBCC są ograniczone. Dodatkowo jedynie niewielka liczba chorych z mBCC została włączona do badań. Nie ma również badań bezpośrednio porównujących wismodegib z BSC. Wyniki analizy porównującej sposoby leczenia sugerują, że wismodegib może przynosić pewne korzyści, ale zastosowane metody nie są wystarczająco dobre, aby podjąć jednoznaczną decyzję

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Terapia	Populacja	
		<p>chorych z BCC, którzy byli już poddawani RT lub u których RT była przeciwwskazana (nadwrażliwość, ograniczenia wynikające z lokalizacji guza lub skumulowane dawki wcześniejszej RT) [D, 5];</p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadkach laBCC, gdy trudno jest wyleczyć guz chirurgicznie, leczenie wismodegibem przez kilka miesięcy może zmniejszyć wielkość guza, a tym samym umożliwić leczenie chirurgiczne [C, 4]. 	
CCA 2019		<ul style="list-style-type: none"> chorzy z BCC z odległymi przerzutami powinni być kierowani do onkologa lub zespołu wielodyscyplinarnego w celu rozważenia leczenia inhibitorami szlaku sygnalizacji Hedgehog [rekomendacja praktyczna]. 	
DeCOG 2019		<ul style="list-style-type: none"> przez interdyscyplinarną radę ds. nowotworów [rekomendacja oparta na zdecydowanej zgodzie]; leczenie HHI proponuje się również w przypadku mnogich BCC związanych z zespołem raka podstawnokomórkowego [rekomendacja oparta na zdecydowanej zgodzie]; w przypadku laBCC można rozważyć leczenie neoadjuwantowe inhibitorem Hedgehog [rekomendacja oparta na zdecydowanej zgodzie]. 	
EDF/EADO/EORTC 2019		<ul style="list-style-type: none"> HHI powinny być oferowane chorym z laBCC lub mBCC [B,3; zgoda:100%]. Zaleca się stosowanie wismodegibu i sonidegibu. 	
PTD 2019		<ul style="list-style-type: none"> wismodegib stosuje się doustnie w standardowej dawce 150 mg/dobę do momentu progresji lub toksyczności uniemożliwiającej kontynuację leczenia; wismodegib jest dostępną opcją terapeutyczną w ramach programu lekowego NFZ dla chorych z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym BCC niespełniającym kryteriów leczenia chirurgicznego oraz radioterapii. 	
AAD 2018		<ul style="list-style-type: none"> u chorych z mBCC zaleca się konsultację wielospecjalistyczną i HHI; jeśli leczenie mBCC HHI nie jest możliwe, zaleca się chemioterapię opartą na platynie lub najlepsze leczenie wspomagające [C,III]; jeśli zabieg chirurgiczny i radioterapia są przeciwwskazane lub nieodpowiednie w leczeniu laBCC lub jeśli guz resztkowy utrzymuje się po zabiegu chirurgicznym i (lub) radioterapii, a dalsze zabiegi chirurgiczne i radioterapia są przeciwwskazane lub nieodpowiednie, należy rozważyć leczenie z wykorzystaniem HHI [A,I,II]. 	
UKNMG 2016		<ul style="list-style-type: none"> wismodegib jest odpowiedni w leczeniu nawrotowych, nieoperacyjnych BCC po RT lub u chorych z zespołem Gorlina oraz w bardzo rzadkim mBCC. 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Terapia	Populacja	
Leczenie chirurgiczne (leczenie miejscowe z możliwością oceny marginesów leczenia)			
NCCN 2022	Leczenie chirurgiczne	<p>I linia leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • lokalny BCC wysokiego ryzyka; • zaleca się chirurgię Mohsa lub inne techniki PDEMA (ang. <i>peripheral and deep en face margin assessment</i>) lub standardowe wycięcie z szerszym marginesem chirurgicznym oraz oceną marginesu po operacji [2A]. • metody chirurgiczne często oferują najbardziej skuteczne i efektywne sposoby wyleczenia chorych [2A]; • w przypadku wykonywania zabiegu mikrograficznego Mohsa z oceną marginesu i gdy biopsja przedoperacyjna jest uważana za niewystarczającą do dostarczenia wszystkich informacji o stadium zaawansowania, wymaganych do prawidłowego leczenia guza, zaleca się dostarczenie głównej próbki do pionowych wycinków parafinowych lub udokumentowanie parametrów stadium zaawansowania w raporcie Mohsa [2A]. 	<p>W ramach leczenia szpitalnego: Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego tj. z dnia 31 grudnia 2020 r. (Dz.U. z 2021 r. poz. 290)</p>
PTOK 2022		<ul style="list-style-type: none"> • u chorych na raki skóry nadrzędnym celem postępowania jest doszczętne usunięcie tkanek nowotworowych [III, 1] • postępowanie chirurgiczne często jest najszybszą oraz najskuteczniejszą metodą prowadzącą do wyleczenia, jednak wybierając strategię działania, należy uwzględnić między innymi zaawansowany wiek chorego i liczne obciążenia internistyczne, aspekt psychologiczny oraz estetyczny. Dlatego w niektórych przypadkach dopuszczalne jest zastosowanie alternatywnych wobec wycięcia metod leczenia (w szczególności w przypadku raków o niskim ryzyku nawrotu) [III, 2B]. 	
GEDOG 2020		<ul style="list-style-type: none"> • niecałkowicie wycięty BCC powinien być powtórnie usunięty, zwłaszcza jeśli zajęty jest środek twarzy, zajęty jest głęboki margines, do zamknięcia rany chirurgicznej użyto miejscowych płatów lub przeszczepów lub stwierdzono BCC o histologicznym podtypie wysokiego ryzyka, ze względu na wyższy odsetek nawrotów. Podejściem terapeutycznym z wyboru jest chirurgia standardowa lub chirurgia mikrograficzna Mohsa (zwłaszcza jeśli spełnione są powyższe warunki). Podobnie, badania kontrolne można rozważyć w przypadku małych, nieagresywnych guzów na tułowie [B, 2a]; • odsetek nawrotów jest niższy w przypadku chirurgii konwencjonalnej niż w przypadku metod niechirurgicznych; • chirurgia mikrograficzna Mohsa jest najbardziej właściwą metodą leczenia BCC wysokiego ryzyka, zwłaszcza zlokalizowanego na twarzy [A, 1b], oraz guzów nawrotowych (niższy odsetek nawrotów) [A, 1b]; 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Terapia	Populacja	
CCA 2019		<ul style="list-style-type: none"> dane dotyczące guzów pierwotnych nie są tak jasne; BCC może być bardziej agresywny u chorych z obniżoną odpornością (brak jednoznacznych danych), dlatego leczenie chirurgiczne powinno być zawsze pierwszą opcją, a leczenie zachowawcze powinno być zarezerwowane dla chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego [D, 5]. 	
		<ul style="list-style-type: none"> w przypadku powierzchownych i guzkowych BCC w korzystnych lokalizacjach można rozważyć zarówno chirurgiczne, jak i niechirurgiczne metody leczenia [rekomendacja oparta na dowodach naukowych; poziom: C]; chorym z nawracającymi BCC twarzy o wysokim ryzyku należy zaproponować szerokie wycięcie chirurgiczne lub mikrografię Mohsa. Należy zapewnić regularną obserwację tych chorych [rekomendacja oparta na dowodach naukowych; poziom: C]; w przypadku stwierdzenia inwazji okołonerkowej, należy przedyskutować ten wynik z patologiem, aby ustalić jego prawdopodobne znaczenie kliniczne [rekomendacja praktyczna]; należy rozważyć wykonanie przedoperacyjnego rezonansu magnetycznego u chorych z klinicznymi dowodami na zajęcie przestrzeni okołonerkowej [rekomendacja praktyczna]; niekompletnie usunięte BCC należy poddać ocenie, a leczenie należy indywidualnie dla każdego przypadku [rekomendacja oparta na dowodach naukowych; poziom: C]; niekompletnie usunięte BCC, które mają cechy wysokiego ryzyka lub występują w miejscach anatomicznych wysokiego ryzyka, powinny być ponownie wycięte, jeśli to możliwe [rekomendacja oparta na dowodach naukowych; poziom: C]; w przypadku guzów z inwazją okołonerkową, połączenie chirurgii i radioterapii jest zalecane, gdy zajęty jest nerw o średnicy >0,1 mm [rekomendacja oparta na dowodach naukowych; poziom: C]; chirurgia mikrograficzna Mohsa⁹ może być rozważana jako alternatywa dla szerokiego wycięcia chirurgicznego w następujących typach BCC: <ul style="list-style-type: none"> słabo zdefiniowana granica kliniczna; naciekające, mikronaczyniowe, stwardniające i inne agresywne podtypy histologiczne; pozostały po wcześniejszym leczeniu; 	

⁹ Zastosowanie chirurgii mikrograficznej Mohsa zmniejszenie rozmiaru ubytku będzie miało wartość kliniczną w porównaniu z szerokim wycięciem

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Terapia	Populacja	
DeCOG 2019		<ul style="list-style-type: none"> • zlokalizowany w strefie H twarzy; • duże (>10 mm średnicy) zmiany na twarzy [rekomenadacja praktyczna]. <ul style="list-style-type: none"> • u chorych z miejscowymi przerzutami BCC należy w miarę możliwości zastosować wycięcie chirurgiczne. Wskazane jest sprawdzenie, czy nie występują przerzuty odległe [rekomenadacja praktyczna]. 	
		<ul style="list-style-type: none"> • całkowite usunięcie chirurgiczne z kontrolą histologiczną marginesów wycięcia jest najskuteczniejszą metodą leczenia BCC i powinno być proponowane chorym jako terapia pierwszego rzutu [rekomenadacja oparta na zdecydowanej zgodzie]; • w zależności od ryzyka nawrotu, leczenie chirurgiczne może być przeprowadzona pod kontrolą mikroskopową lub z zastosowaniem zindywidualizowanych marginesów chirurgicznych i konwencjonalnej histologii. W przypadku wariantów powierzchniowych można zastosować wycięcie horyzontalne z konwencjonalną histologią [rekomenadacja oparta na zdecydowanej zgodzie]; • podczas konwencjonalnego wycięcia, należy zastosować marginesy chirurgiczne 3-5 mm dla BCC o niskim ryzyku nawrotu [rekomenadacja oparta na zdecydowanej zgodzie]; • w przypadku BCC o wysokim ryzyku nawrotu i guzów nawrotowych należy przeprowadzić wycięcie chirurgiczne pod kontrolą mikroskopową. Jeśli to możliwe, powinno obejmować pełne badanie marginesów bocznych i głębokich. W przeciwnym razie należy wykonać konwencjonalne wycięcie z marginesami chirurgicznymi >5 mm [rekomenadacja oparta na zdecydowanej zgodzie]; • leczeniem pierwszego rzutu w przypadku niekompletnie wyciętych (R1) BCC jest ponowne wycięcie. W przypadku niekompletnie wyciętych BCC (R1) o niskim ryzyku nawrotu, można zaproponować również zabiegi niechirurgiczne [rekomenadacja oparta na zdecydowanej zgodzie]; • poza zwiększonym ryzykiem niekompletnego wycięcia, konwencjonalne leczenie chirurgiczne z zachowaniem marginesów chirurgicznych może wymagać niepotrzebnie rozległych zabiegów rekonstrukcyjnych związanych z pogorszeniem funkcji i estetyki; • w indywidualnych przypadkach można zastosować wycięcie horyzontalne w leczeniu małych, powierzchniowych BCC na tułowiu i kończynach, jeśli istnieją przeciwwskazania do konwencjonalnego zabiegu chirurgicznego lub innych opcji leczenia miejscowego lub w przypadku większej liczby zmian [rekomenadacja oparta na zdecydowanej zgodzie]; • ze względu na anatomiczne umiejscowienie, BCC powiek stwarza szczególne ryzyko w odniesieniu do funkcjonalnej integralności oka, powieki i aparatu łzowego, co należy 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Terapia	Populacja	
EDF/EADO/EORTC 2019		wziąć pod uwagę podczas planowania leczenia [rekomendacja oparta na zdecydowanej zgodzie];	
		<ul style="list-style-type: none"> w przypadku IaBCC koncepcja leczenia jest ustalana przez interdyscyplinarną komisję ds. nowotworów [rekomendacja oparta na zdecydowanej zgodzie] 	
		<ul style="list-style-type: none"> chirurgiczne usunięcie jest wysoce skuteczne w leczeniu BCC i pozwala na histologiczne potwierdzenie zmian [A,3; zgoda: 100%]; standardowe usuwanie BCC obejmuje obwodowe wycięcie wszystkich widocznych granic guza wraz z odpowiednim marginesem bezpieczeństwa tkanki klinicznie nieobjętej zmianami. Ocena histologiczna wyciętego guza jest rutynowo przeprowadzana w sposób przekrojowy, z badaniem pionowych wycinków uzyskanych z utrwalonej w formalinie, zatopionej w parafinie tkanki. w BCC niskiego ryzyka zaleca się margines bezpieczeństwa 3-4 mm dla standardowych wycięć z histologią 2D [rekomendacja oparta na dobrej praktyce klinicznej; zgoda: 100%]; w BCC wysokiego ryzyka, w których chirurgia mikrograficzna jest niedostępna, należy wybrać zmienny margines bezpieczeństwa 5-15 mm w oparciu o indywidualną charakterystykę guza [rekomendacja oparta na dobrej praktyce klinicznej; zgoda: 100%]; w przypadku stwierdzenia wolnych od zmian histologicznych marginesów, ponowne wycięcie może nie być wymagane [rekomendacja oparta na dobrej praktyce klinicznej; zgoda: 100%]; w przypadku BCC wysokiego ryzyka, w nawrotach BCC i w BCC w krytycznych miejscach anatomicznych należy zaproponować chirurgię kontrolowaną mikroskopowo (3D) [A,3; zgoda: 100%]; decyzja o potencjalnej przydatności, wskazaniach i technice w trudnym do leczenia BCC powinna być podejmowana w zespole wielodyscyplinarnym [rekomendacja oparta na dobrej praktyce klinicznej; zgoda: 100%]. 	
PTD 2019		<ul style="list-style-type: none"> chirurgia jest złotym standardem leczenia BCC (z wyjątkiem zmian nieoperacyjnych), niezależnie od ryzyka ewentualnego nawrotu). w przypadku BCC o niskim ryzyku nawrotu zaleca się wykonanie standardowego wycięcia z zachowaniem 4-mm marginesu zdrowych tkanek; w przypadku możliwych ubytków kosmetycznych wykonuje się wycięcie z mniejszym marginesem, pod warunkiem że jest on wolny od komórek nowotworowych (R0); w przypadku raka o wysokim ryzyku nawrotu zaleca się, jeśli jest to możliwe, śródoperacyjną analizę doszczętności zabiegu. 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Terapia	Populacja	
AAD 2018		<ul style="list-style-type: none"> zalecany jest plan leczenia uwzględniający częstość nawrotów, zachowanie funkcji, oczekiwania pacjenta i potencjalne działania niepożądane [A,II]; w przypadku pierwotnego BCC niskiego ryzyka zaleca się wycięcie chirurgiczne z 4-milimetrowymi marginesami klinicznymi i ocenę histologiczną marginesu [A,I]; w przypadku wybranych guzów wysokiego ryzyka można rozważyć standardowe wycięcie. Zaleca się jednak dużą ostrożność przy wyborze metody leczenia bez pełnej oceny marginesu dla guzów wysokiego ryzyka [C,III]; operacja mikrograficzna Mohsa jest zalecana w przypadku BCC wysokiego ryzyka [A,I,II] 	
UKNMG 2016		<ul style="list-style-type: none"> nienaciekające BCC o wielkości <2 cm należy wyciąć z marginesem 4–5 mm. Mniejsze marginesy (2–3 mm) można wykonać w miejscach, w których możliwości rekonstrukcyjne są ograniczone, gdy rekonstrukcja powinna być opóźniona; w przypadku wysokiego ryzyka nawrotu, należy zastosować opóźnioną rekonstrukcję lub chirurgię mikrograficzną Mohsa; ponowne wycięcie należy wykonać w przypadku niecałkowicie wyciętego BCC wysokiego ryzyka lub w przypadku zajęcia głębokiego marginesu. 	
Leczenie miejscowe bez możliwości oceny marginesów leczenia			
NCCN 2022	Radioterapia	<p>I. linia leczenia u chorych niskiego i wysokiego ryzyka niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego</p> <ul style="list-style-type: none"> przedłużone frakcjonowanie wiąże się z lepszym efektem kosmetycznym i powinno być stosowane w przypadku obszarów słabo unaczynionych lub chrzęstnych [2A]; radioterapia jest przeciwwskazana w przypadku genetycznych uwarunkowań predysponujących do rozwoju raka skóry (np. zespół znamienia podstawnokomórkowego) oraz względnie przeciwwskazana u chorych z chorobami tkanki łącznej (np. twardzina skórna) [2A]; ze względu na wyższy odsetek powikłań, ponowne napromienianie nie powinno być rutynowo stosowane w przypadku nawrotu choroby w obrębie wcześniejszego obszaru napromieniania [2A]; brachyterapia oparta na izotopach może być skutecznym leczeniem wybranych miejsc chorobowych, szczególnie głowy i szyi [2A]; brak wystarczających, długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, które uzasadniałyby rutynowe stosowanie elektronicznej brachyterapii powierzchniowej [2A]; 	<p>W ramach leczenia szpitalnego: Zarządzenie Nr 171/2021/DGL (załącznik 1)</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Terapia	Populacja	
PTOK 2022		<ul style="list-style-type: none"> schematy dawkowania (przykłady dawki i frakcji wiązki elektronów): <ul style="list-style-type: none"> średnica guza <2 cm: 60-64 Gy przez 6-7 tyg., 50-55 Gy przez 3-4 tyg., 40 Gy przez 2 tyg., 30 Gy w 5 frakcjach w ciągu 2-3 tyg.; średnica guza ≥2 cm/stopień zaawansowania T3/T4 lub chorzy z zajęciem kości lub tkanek głębokich: 60-70 Gy przez 6-7 tyg., 45-55 Gy przez 3-4 tyg.; pooperacyjna radioterapia adjuwantowa: 60-64 Gy przez 6-7 tyg., 50 Gy przez 4 tyg.; 	
		<ul style="list-style-type: none"> radioterapia może być postępowaniem alternatywnym w przypadku niebarwnikowych nowotworów skóry (BCC i SCC), jeśli istnieją przeciwwskazania do zabiegu operacyjnego lub chory nie wyraża zgody na leczenie chirurgiczne [III, A]; radioterapia może być postępowaniem z wyboru w nowotworach nieoperacyjnych, a także w celu uzyskania lepszego efektu kosmetycznego i zachowania funkcji danego obszaru (głównie u chorych po 60. r.); napromienianie powinno być rozważone w przypadku zmian >5 mm w okolicy ust, powiek, czubka/skrzydełek nosa oraz >2 cm w okolicy uszu, czoła i skalpu, zwłaszcza jeśli spodziewany jest poważny defekt kosmetyczny; w samodzielnej radioterapii radykalnej nowotworów skóry wykorzystuje się zarówno schematy frakcjonowania konwencjonalnego (dawki 60–70 Gy przez 6–7 tyg. lub 45–55 Gy w ciągu 3–4 tyg.), jak i schematy hipofrakcjonowane (40–44 Gy przez 2 tyg. lub 30 Gy w 5 frakcjach w ciągu 2–3 tyg.); radioterapię uzupełniającą stosuje się w przypadkach zaawansowanych lokoregionalnie raków skóry (w szczególności, gdy stwierdza się naciekanie okołonerwowe) oraz gdy operacja była niedoszczętna i nie ma możliwości radykalizacji chirurgicznej; zaleca się ją również, gdy wycięcie raka skóry przeprowadzono nieradykalnie metodą mikrograficzną Mohsa; w radioterapii adjuwantowej stosuje się dawki 50–66 Gy w ciągu 5–7 tyg., większe dawki są stosowane w przypadku dodatnich marginesów i niezoperowanych przerzutów do węzłów chłonnych; wartościowa metoda leczenia paliatywnego – u wyselekcjonowanych chorych z guzami powierzchniowymi (do 2 cm) oraz po nieradykalnych zabiegach wartościową metodą leczenia jest brachyterapia; przeciwwskazaniami do zastosowania radioterapii są: <ul style="list-style-type: none"> wiek <60. r.ż. (przeciwwskazanie względne); 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Terapia	Populacja	
		<ul style="list-style-type: none"> choroby tkanki łącznej (przeciwwskazanie względne) – toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa; zespoły genetyczne związane z występowaniem nowotworów skóry — zespół Gorlina-Goltza, skóra barwnikowata i pigmentowata; rak podstawnokomórkowy twardzinopodobny; występowanie zmian w lokalizacji: dłonie (zwłaszcza grzbiet), podeszwy stóp, kończyny (zwłaszcza poniżej łokci i kolan); wznowa po radioterapii. 	
GEDOG 2020		<ul style="list-style-type: none"> RT powinna być zarezerwowana dla chorych z BCC i dodatnimi marginesami chirurgicznymi, którzy nie kwalifikują się do ponownego leczenia chirurgicznego. Nie ma badań porównujących ponowne leczenie chirurgiczne z radioterapią uzupełniającą w BCC z dodatnimi marginesami chirurgicznymi. Wytyczne zalecają ponowne zastosowanie pierwotnego leczenia [C, 4]. 	
CCA 2019		<ul style="list-style-type: none"> radioterapia może być stosowana samodzielnie w leczeniu nowotworów keratynocytowych, gdy leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub chory odmawia leczenia chirurgicznego [rekomendacja oparta na dowodach naukowych; poziom: D]; radioterapia może być stosowana w połączeniu z wycięciem chirurgicznym w celu poprawy kontroli lokoregionalnej [rekomendacja oparta na dowodach naukowych; poziom: D]; radioterapię należy rozpocząć w ciągu 6 tyg. po leczeniu chirurgicznym, ponieważ nawrót makroskopowy na początku radioterapii będzie wymagał zastosowania wyższej dawki, co wiąże się z większym ryzykiem gorszych wyników kosmetycznych i funkcjonalnych [rekomendacja praktyczna]; radioterapia z zastosowaniem dawek leczniczych może być brana pod uwagę jako alternatywa dla chirurgicznego wycięcia w ostatecznym leczeniu BCC, jeżeli chory odmówił leczenia chirurgicznego lub zabieg chirurgiczny nie jest wskazany [rekomendacja oparta na dowodach naukowych; poziom: D]; w przypadku chorych z pierwotnym przetrwałym lub nawrotowym BCC T3/T4 należy rozważyć uzyskanie opinii onkologa radioterapeuty w ramach opieki wielodyscyplinarnej [rekomendacja oparta na konsensusie]; kliniczne utrzymywanie się lub progresja BCC po standardowej dawce leczniczej radioterapii powinna być potwierdzona w porozumieniu z prowadzącym leczenie onkologiem radioterapeutą. Zmiana powinna być poddana biopsji i zarządzana za pomocą ratującego zabiegu wycięcia [rekomendacja praktyczna]; 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Terapia	Populacja	
		<ul style="list-style-type: none"> • chorym, u których wykonano całkowite wycięcie BCC, należy zaproponować skierowanie do specjalistycznej kliniki zajmującej się leczeniem raka skóry w celu indywidualnej oceny i rozważenia zastosowania pooperacyjnej RT lub dodatkowego leczenia, jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów: <ul style="list-style-type: none"> • zajęcie kości; • szybko rosnący guz; • nawrót nowotworu (w tym nawrót wielogniskowy lub wielokrotne nawroty); • nieodpowiednie marginesy po wycięciu, gdy dalsze leczenie chirurgiczne jest problematyczne; • zajęcie okołonervowa (nerwy główne i małe); • zajęcie limfowaskularne; • przerzuty <i>in-transit</i>; • zajęcie węzłów regionalnych; • podtyp histologiczny związany ze złym rokowaniem (mikronaczyniowy, naciekowy lub metatypowy) [rekomendacja praktyczna]; • u chorych z rozległą chorobą, np. z bardzo dużymi węzłami, licznymi węzłami, węzłami obustronnymi i zajęciem skóry nadtwardówkowej lub utrwaleniem węzłów, inwazją okołonervową, wskazane jest leczenie multimodalne. W takich przypadkach lub w razie jakichkolwiek wątpliwości co do zakresu lub integracji leczenia, zaleca się przedoperacyjną ocenę i opinię zespołu wielodyscyplinarnego. Udział chirurga głowy i szyi, chirurga rekonstrukcyjnego, onkologa stomatologicznego, onkologa chirurgicznego, onkologa radioterapeutycznego i onkologa medycznego może być konieczny w skomplikowanych przypadkach [rekomendacja praktyczna]; • nowoczesne techniki radioterapii, takie jak radioterapia z modulacją objętościową łuku elektrycznego, powinny być rozważane jako metoda z wyboru w leczeniu regionalnego dorzecza węzłów chłonnych w celu ograniczenia częstości występowania istotnych zdarzeń niepożądanych [rekomendacja praktyczna]; • W przypadku leczenia chorego, który przeszedł wcześniej radioterapię, klinicysta powinien skonsultować się z onkologiem radioterapeutą w celu ustalenia dawki i miejsca wcześniejszego napromieniania [rekomendacja praktyczna]; • u chorych z miejscowymi przerzutami BCC należy w miarę możliwości zastosować radioterapię. Wskazane jest sprawdzenie, czy nie występują przerzuty odległe [rekomendacja praktyczna]. 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Terapia	Populacja	
DeCOG 2019		<ul style="list-style-type: none"> w przypadku laBCC, które nie nadają się do całkowitej resekcji miejscowej ze względu na rozmiar, umiejscowienie, wiek lub choroby współistniejące, wskazania do radioterapii powinny być rozpatrzone przez komisję interdyscyplinarną [rekomendacja oparta na zdecydowanej zgodzie]; Można rozważyć RT, gdy istnieją przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego [rekomendacja oparta na zgodzie]; RT nie stosuje się u chorych z zespołami i zaburzeniami autoimmunologicznymi, które wiążą się ze zwiększoną wrażliwością na promieniowanie (tj. zespół raka podstawnokomórkowego, <i>xeroderma pigmentosum</i>, toczeń rumieniowaty, twardzina) [rekomendacja oparta na zdecydowanej zgodzie]. 	
EDF/EADO/EORTC 2019		<ul style="list-style-type: none"> w przypadkach BCC na twarzy z uwzględnieniem okolic okołoczołowych i innych okolic anatomicznych radioterapia jest alternatywą dla leczenia chirurgicznego u chorych w podeszłym wieku i u chorych, którzy nie są kandydatami do leczenia chirurgicznego [A,1; zgoda:100%]. 	
PTD 2019		<ul style="list-style-type: none"> RT stanowi alternatywę dla chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego lub też nie wyrażają na nie zgody; RT ma również duże znaczenie jako metoda terapii uzupełniającej u pacjentów po nieradykalnym usunięciu lub po cytoredukcji guza, u których wykonany zabieg jest niekompletny ze względu na naciekanie przez nowotwór ważnych struktur, a także po limfadenektomii z powodu przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych. 	
AAD 2018		<ul style="list-style-type: none"> jeśli leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub preferowane, można rozważyć radioterapię (np. powierzchowna radioterapia [B,I,II], brachyterapia [C,II,III], zewnętrzna wiązka elektronów i inne tradycyjne formy radioterapii BCC [B,I,II]), gdy nowotwory charakteryzują się niskim ryzykiem, przy założeniu, że wskaźnik wyleczeń może być niższy. 	
UKNMG 2016		<ul style="list-style-type: none"> radioterapia jest skuteczną terapią pierwotnego BCC regionu głowy i szyi w następujących sytuacjach: chorzy w podeszłym wieku lub słabi, miejsca anatomiczne, w których RT może prowadzić do lepszych wyników kosmetycznych lub funkcjonalnych, leczenie chirurgiczne jest przeciwwskazane, preferowany wybór chorego; w większości miejsc na głowie i szyi wyniki kosmetyczne i wskaźniki wyleczeń za pomocą RT są gorsze od leczenia chirurgicznego; radioterapia nie jest zwykle stosowana w następujących okolicznościach: 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Terapia	Populacja	
		<ul style="list-style-type: none"> wiek chorego >50 lat, ze względu na ryzyko wystąpienia wtórnych nowotworów i gorszy wynik kosmetyczny; miejsca wcześniejszej RT; zajęcie chrząstki lub kości z powodu ryzyka radioneekrozy; lokalizacja nad boczną połową powieki górnej ze względu na ryzyko uszkodzenia gruczołu łzowego; <ul style="list-style-type: none"> BCC jest zwykle leczony niskoenergetycznym promieniowaniem rentgenowskim, ale może być również leczony elektronami. Alternatywnie, w przypadku głębokiego rozrostu lub utrwalenia guza, można zastosować wysokoenergetyczne promieniowanie rentgenowskie; powszechne schematy frakcjonowania obejmują od 5 frakcji w ciągu jednego tygodnia w przypadku zmian >2-3 cm, do 9-10 frakcji w ciągu 2-3 tygodni w przypadku zmian średniej wielkości oraz 20-30 frakcji w ciągu 4-6 tygodni w przypadku bardzo dużych (>6 cm) zmian lub gdy wymagane jest również napromienianie regionalnych węzłów chłonnych. 	
NCCN 2022	Kriochirurgia	<p>I. linia leczenia u chorych niskiego ryzyka</p> <ul style="list-style-type: none"> u chorych z powierzchownym BCC można rozważyć zastosowanie krioterapii, mimo że wskaźniki wyleczeń mogą być niższe niż w przypadku leczenia chirurgicznego [2A]. 	<p>W ramach leczenia szpitalnego: Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego tj. z dnia 31 grudnia 2020 r. (Dz.U. z 2021 r. poz. 290)</p>
PTOK 2022		<ul style="list-style-type: none"> zastosowanie w leczeniu postaci powierzchownych raków skóry o niskim ryzyku nawrotu i rozmiarach do 2 cm, a także ognisk rogowacenia słonecznego; nie zaleca się jej stosowania w zmianach guzkowych; zróżnicowanie stosowanych technik krioterapii powoduje, że nie da się porównywać skuteczności tej metody przedstawianej w różnych badaniach [IV, B]. 	
GEDOG 2020		<ul style="list-style-type: none"> kriochirurgia może być dobrą opcją terapeutyczną w BCC niskiego ryzyka [B, 3b]. 	
CCA 2019		<ul style="list-style-type: none"> po leczeniu za pomocą krioterapii konieczna jest długoterminowa obserwacja, ponieważ mogą wystąpić późne nawroty choroby [rekomendacja praktyczna]. 	
DeCOG 2019		<ul style="list-style-type: none"> kriochirurgia może być stosowana w leczeniu małych powierzchownych BCC na tułowie lub kończynach, jeśli istnieją przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego lub terapii miejscowej [rekomendacja oparta na zdecydowanej zgodzie]. 	
EDF/EADO/EORTC 2019		<ul style="list-style-type: none"> krioterapia może być alternatywną metodą leczenia małych BCC o niskim ryzyku, na tułowie i kończynach [B,3; zgoda:100%]. 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Terapia	Populacja	
PTD 2019		<ul style="list-style-type: none"> metoda ta ma zastosowanie w leczeniu powierzchniowych typów BCC o niskim ryzyku nawrotu i rozmiarach do 2 cm. 	
AAD 2018		<ul style="list-style-type: none"> kriochirurgię można rozważyć w przypadku BCC niskiego ryzyka, gdy skuteczniejsze terapie są przeciwwskazane lub niepraktyczne [A,I]. 	
UKNMG 2016		<ul style="list-style-type: none"> w BCC niskiego ryzyka stosuje się kriochirurgię. Wady obejmują blizny, trudności w ocenie nawrotu i brak rozróżnienia tkanek lub dowodu usunięcia guza; kriochirurgia nie jest odpowiednia w przypadku miejscowo nawracającej choroby lub guzów wysokiego ryzyka. 	
NCCN 2022		<p>I. linia leczenia u chorych niskiego ryzyka</p> <ul style="list-style-type: none"> choć łyżeczkowanie i elektrodestrukcja (C&E, ang. <i>Curettage and Electrodesiccation</i>) jest szybką i ekonomiczną techniką w przypadku zmian powierzchniowych, nie pozwala na ocenę marginesu histologicznego; metoda łyżeczkowania uważana jest za skuteczną w przypadku odpowiednio dobranych guzów lokalnych, o niskim ryzyku, z trzema zastrzeżeniami: <ul style="list-style-type: none"> nie powinna być stosowana w leczeniu obszarów z owłosieniem terminalnym, takich jak skóra głowy, okolice łonowe i pachowe oraz okolice brody u mężczyzn, ze względu na ryzyko, że guz rozciągający się w dół struktur mieszkowych może nie zostać odpowiednio usunięty; jeśli C&E dotrze do warstwy podskórnej, należy wykonać wycięcie chirurgiczne. Zmiana w terapii jest konieczna, ponieważ skuteczność C&E zależy od zdolności klinicysty do odróżnienia jędrnej, normalnej skóry właściwej od miękkiej tkanki nowotworowej przy użyciu ostrej kirety. Ponieważ podskórna tkanka tłuszczowa jest jeszcze bardziej miękka niż tkanka nowotworowa, zdolność kirety do rozróżniania, a tym samym selektywnego i całkowitego usuwania komórek nowotworowych zanika; jeśli łyżeczkowanie zostało wykonane tylko na podstawie wyglądu guza o niskim ryzyku, należy przejrzeć wyniki biopsji tkanki pobranej w czasie łyżeczkowania, aby upewnić się, że nie ma cech patologicznych wysokiego ryzyka, które wymagałyby dodatkowej terapii. 	
PTOK 2022		<ul style="list-style-type: none"> z uwagi na brak wiarygodnych dowodów naukowych, opartych na wynikach randomizowanych badań klinicznych, wykazujących skuteczność leczenia raków skóry metodą łyżeczkowania i elektrodestrukcji, nie rekomenduje się stosowania tej metody; 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Terapia	Populacja	
		<ul style="list-style-type: none"> nie zaleca się stosowania innych metod destrukcji tkanki nowotworowej, przy zastosowaniu: laseroterapii, dermabrazji i peelingu chemicznego (kwasem trójchlorooctowym), które uniemożliwiają kontrolę doszczętności leczenia; nieliczne badania RCT oceniające skuteczność leczenia metodą doogniskowych iniekcji interferonu w BCC, wykazywały pewną efektywność w leczeniu powierzchniowych i guzkowych BCC o niewielkich rozmiarach, wiązały się jednak z wysokim odsetkiem (ok. 30%) wczesnych niepowodzeń i częstymi działaniami niepożądanymi. 	
GEDOG 2020		<ul style="list-style-type: none"> leczenie zachowawcze powinno być zarezerwowane dla przypadków, które nie są kandydatami do leczenia chirurgicznego; elektrodesykacja i łyżeczkowanie mogą okazać się przydatne w leczeniu BCC niskiego ryzyka, zwłaszcza zlokalizowanych na tułwii i kończynach [C, 4]; łyżeczkowanie jest szczególnie wskazane w przypadku BCC niskiego ryzyka w postaci dużych lub mnogich guzów [C, 4]. 	
EDF/EADO/EORTC 2019		<ul style="list-style-type: none"> C&E może być alternatywną metodą leczenia małych BCC o niskim ryzyku, na tułwii i kończynach [B,3; zgoda:100%]. 	
AAD 2018		<ul style="list-style-type: none"> C&E można rozważyć w przypadku guzów niskiego ryzyka w lokalizacjach nieowłosionych [B,I,II]. 	
UKNMG 2016		<ul style="list-style-type: none"> łyżeczkowanie i przyżeganie mogą być stosowane w przypadku małych (<4 mm), dobrze zdefiniowanych BCC o nieagresywnej histologii w niekrytycznych lokalizacjach; ich stosowanie powinno być ograniczone do doświadczonych praktyków w tej technice, stosując staranne kryteria doboru przypadków; łyżeczkowanie i przyżeganie nie są wskazane w NMSC nawracającym lub wysokiego ryzyka. 	
GEDOG 2020	Laseroterapia	<ul style="list-style-type: none"> ablacja laserem CO₂ jest szczególnie wskazana w przypadku BCC niskiego ryzyka w postaci dużych lub mnogich guzów [C,4]. 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Terapia	Populacja	
DeCOG 2019		<ul style="list-style-type: none"> lasery ablacyjne (CO₂, erb:YAG) i nieablacyjne (barwnikowe, Nd:YAG) mogą być stosowane w leczeniu BCC niskiego ryzyka, jeśli istnieją przeciwwskazania do zabiegu chirurgicznego lub terapii miejscowej [rekomendacja oparta na zdecydowanej zgodzie]¹⁰; powszechne stosowanie laserów utrudnia fakt, że metoda ta nie pozwala na ocenę histologiczną, jednak nowoczesne techniki obrazowania mogą być przydatne w tym zakresie; u chorych leczonych wcześniej laserami ablacyjnymi wykazano występowanie subklinicznego rozsiew nowotworu, przeważnie w głębszych warstwach tkanki niż na bocznych marginesach. Niezbędna jest zatem regularna obserwacja kliniczna po leczeniu laserowym; ablacyjne lasery frakcyjne zwiększają wchłanianie miejscowo stosowanych środków terapeutycznych (poprawa skuteczności PDT, wspomaganie leczenia 5-fluorouraculem). 	<p>JGP: Choroby piersi, skóry i oparzenia, J32 DUŻE ZABIEGI SKÓRNE</p>
EDF/EADO/EORTC 2019		<ul style="list-style-type: none"> ablacja laserowa nie jest zalecana do leczenia BCC [B,4; zgoda: 100%]. 	
AAD 2018		<ul style="list-style-type: none"> brak wystarczających dowodów, aby zalecać rutynowe stosowanie laserowej lub elektronicznej brachyterapii powierzchniowej w leczeniu BCC [C,II]. 	
Leczenie powierzchniowe			
NCCN 2022	5-fluorouracyl	<ul style="list-style-type: none"> u chorych z powierzchniowym BCC można rozważyć miejscowe zastosowanie 5-fluorouracylu, mimo że wskaźniki wyleczeń mogą być niższe niż w przypadku leczenia chirurgicznego [2A]. 	<p>Wykaz refundowanych leków (chemioterapia):</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: załącznik C.26 Poziom odpłatności: Bezpłatnie
PTOK 2022		<ul style="list-style-type: none"> zastosowanie w terapii m.in. powierzchniowej postaci BCC; stosowanie 2 razy dziennie przez okres 4, 6 lub 11 tyg. 	
GEDOG 2020		<ul style="list-style-type: none"> fluorouracyl może okazać się przydatny w leczeniu BCC niskiego ryzyka, chociaż nie ma wystarczających dowodów na poparcie jego stosowania [C, 4]. 	

¹⁰ Badania wykazały, że w zależności od dobranych parametrów, oba lasery osiągają podobnie dobre wyniki terapeutyczne w zakresie głębokości ablacji i koagulacji termicznej, jak również w aspekcie estetyki

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Terapia	Populacja	
DeCOG 2019		<ul style="list-style-type: none"> 5-fluorouracyl może być stosowany w leczeniu powierzchownego BCC, przede wszystkim w przypadku przeciwwskazań do leczenia chirurgicznego [rekomendacja oparta na zdecydowanej zgodzie]. 	Produkt leczniczy nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu.
EDF/EADO/EORTC 2019		<ul style="list-style-type: none"> miejscowe stosowanie 5% 5-fluorouracylu jest skuteczną metodą leczenia powierzchniowego BCC [A,2; zgoda: 100%]. 	
PTD 2019		<ul style="list-style-type: none"> należy rozważyć wykorzystanie innych terapii, takich jak leczenie miejscowe, gdy leczenie chirurgiczne nie może być zastosowane; typowe schematy zalecają stosowanie 2 razy dziennie przez przynajmniej 3–6 tygodni, choć w niektórych przypadkach konieczne może być stosowanie przez 10–12 tygodni. 	
AAD 2018		<ul style="list-style-type: none"> jeśli leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub preferowane, można rozważyć leczenie miejscowe (np. 5-FU), gdy nowotwory charakteryzują się niskim ryzykiem, przy założeniu, że wskaźnik wyleczeń może być niższy [B,I,II]; zaleca się dostosowanie schematu dawkowania terapii miejscowej na podstawie tolerancji działań niepożądanych [A,I]. 	
NCCN 2022	Imikwimod (5%)	<p>I linia leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> u chorych z powierzchownym BCC można rozważyć miejscowe zastosowanie imikwimodu, mimo że wskaźniki wyleczeń mogą być niższe niż w przypadku leczenia chirurgicznego [2A]. 	Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce.
PTOK 2022		<ul style="list-style-type: none"> zastosowanie w terapii m.in. nieinwazyjnych postaci typu powierzchownego BCC; wydłużenie czasu leczenia z zastosowaniem kremu, z 6 do 12 tygodni i częstsza aplikacja (1–2 razy/d.) zmniejszają ryzyko niepowodzenia leczenia [III, A]; zastosowanie leku w okluzji w przypadku powierzchniowej i guzkowej postaci BCC do 2 cm średnicy wiąże się z porównywalną skutecznością; u chorych immunokompetentnych można stosować wyłącznie krem, natomiast w przypadku chorych poddanych immunosupresji leczenie imikwimodem powinno być skojarzone z kriochirurgią, mikrochirurgią Mohsa, metodą fotodynamiczną. 	
GEDOG 2020		<ul style="list-style-type: none"> imikwimod jest dobrym rozwiązaniem w przypadku powierzchownego BCC niskiego ryzyka [A, 1b] i może okazać się przydatny (w mniejszym stopniu) w guzkowatym BCC niskiego ryzyka [C, 1b]. 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Terapia	Populacja	
CCA 2019		<ul style="list-style-type: none"> przed leczeniem powierzchownego BCC za pomocą imikwimodu 5% w postaci kremu, wysoce rekomendowane jest przeprowadzenie biopsji skóry [rekomendacja praktyczna]. 	
DeCOG 2019		<ul style="list-style-type: none"> imikwimod 5% w kremie może być stosowany w leczeniu powierzchownego BCC (przed wszystkim, jeśli istnieją przeciwwskazania do zabiegu chirurgicznego) [rekomendacja oparta na zdecydowanej zgodzie]. 	
EDF/EADO/EORTC 2019		<ul style="list-style-type: none"> miejscowo stosowany 5% imikwimod jest skuteczny w leczeniu pierwotnego powierzchniowego BCC [A,2; zgoda: 100%]; miejscowo stosowany 5% imikwimod może mieć znaczenie w leczeniu pierwotnego guzkowego BCC niskiego ryzyka [B,2; zgoda: 100%]. 	
PTD 2019		<ul style="list-style-type: none"> należy rozważyć wykorzystanie innych terapii, takich jak leczenie miejscowe, gdy leczenie chirurgiczne nie może być zastosowane; preparat w formie kremu stosuje się przez 6 tygodni, 5 razy w tygodniu, raz dziennie – wieczorem, najlepiej na 8 godzin. 	
AAD 2018		<ul style="list-style-type: none"> jeśli leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub preferowane, można rozważyć leczenie miejscowe (np. imikwimod), gdy nowotwory charakteryzują się niskim ryzykiem, przy założeniu, że wskaźnik wyleczeń może być niższy [A,I] zaleca się dostosowanie schematu dawkowania terapii miejscowej na podstawie tolerancji działań niepożądanych [A,I]. 	
UKNMG 2016		<ul style="list-style-type: none"> zatwierdzony i skuteczny w leczeniu małych pierwotnych powierzchniowych BCC. 	
DeCOG 2019		Mebutynian ingenolu	
	Diklofenak	<ul style="list-style-type: none"> diklofenak nie jest zalecany w leczeniu BCC ze względu na brak wystarczających danych [zdecydowany konsensus]. 	Wykaz leków refundowanych: <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Terapia	Populacja	
			<ul style="list-style-type: none"> Poziom odpłatności: 50% Poziom odpłatności: ryczałt <p>Produkt leczniczy nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu.</p>
NCCN 2022	Metoda fotodynamiczna	<p>I. linia leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> u chorych z powierzchownym BCC można rozważyć zastosowanie terapii fotodynamicznej (np. ALA, porfimer sodu), mimo że wskaźniki wyleczeń mogą być niższe niż w przypadku leczenia chirurgicznego [2A]. 	<p>JGP: Choroby piersi, skóry i oparzenia, J47 DUŻE GUZY SKÓRY</p>
PTOK 2022		<ul style="list-style-type: none"> PDT jest leczeniem drugiego rzutu dla BCC o niskim ryzyku nawrotów i jest zarezerwowana dla odmian powierzchownych BCC [I, A]; stosowanie metody PDT w leczeniu NMSC jest związane z obostrzeniami rejestracyjnymi dotyczącymi zarówno substancji fotouczulającej (które mogą różnić się na terenie USA i Europy), jak i źródła światła (określona długość światła/określone urządzenie), które stanowią protokół terapeutyczny; skuteczność metody fotodynamicznej w leczeniu BCC (typu powierzchownego i/lub o wymiarze poniżej 2 cm) została oceniona w licznych badaniach, które wykazały wyższą skuteczność i niższy odsetek wznów (14% vs. 30,7%) przy zastosowaniu MAL/PDT w porównaniu z ALA/PDT; częstość wizyt kontrolnych należy uzależnić od liczby ognisk BCC, częstości nawrotów oraz lokalizacji zmian; jako istotną zaletę terapii fotodynamicznej wskazuje się możliwość równoczesnego leczenia wielu zmian. 	
NICE 2021		<ul style="list-style-type: none"> dowody sugerują, brak podstaw do większych obaw dotyczących bezpieczeństwa związanych z PDT w przypadku nieczerniakowych nowotworów skóry (w tym zmian przednowotworowych i pierwotnych zmian skórnych bez przerzutów); 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Terapia	Populacja	
		<ul style="list-style-type: none"> dowody skuteczności w leczeniu BCC, choroby Bowena i rogowacenia słonecznego są wystarczające, aby poprzeć jej stosowanie w tych stanach¹¹; nie ma jednoznacznej zgody co do stosowania terapii fotodynamicznej Ambulight, która oferuje możliwość leczenia chorych z małymi nieczerniakowymi nowotworami skóry w warunkach opieki ambulatoryjnej, w tym w domach chorych, a jej stosowanie może wiązać się z mniejszym bólem niż konwencjonalna terapia fotodynamiczna. Jednakże argumenty przemawiające za rutynowym stosowaniem terapii fotodynamicznej Ambulight w celu osiągnięcia większej skuteczności świadczenia nie są poparte dowodami; praktyka w leczeniu nieczerniakowych nowotworów skóry w opiece wtórnej (a konkretnie zmian przeznaczonych do leczenia z użyciem Ambulight PDT) jest bardzo zróżnicowana. Dla chorych, u których leczenie jest uważane za odpowiednie, dostępne są standardowe metody PDT stosowane w szpitalach, miejscowa chemioterapia, miejscowe immunomodulatory, chirurgiczne wycięcie, łyżeczkowanie, krioterapia lub radioterapia, ale wybór leczenia różni się w zależności od szpitala. Niektórzy chorzy nie otrzymują żadnego leczenia w przypadku małych zmian skórnych o niskim ryzyku, w oparciu o decyzje kliniczne, że ryzyko progresji lub uszkodzenia jest niewystarczające; konwencjonalna PDT jest oferowana w niektórych placówkach pozaszpitalnych; mogą to być placówki podstawowej opieki zdrowotnej, opieki wtórnej lub inne, ale nie w domach chorych. 	
GEDOG 2020		<ul style="list-style-type: none"> PDT jest przydatna w powierzchniowym BCC [A, 1b] oraz, w mniejszym stopniu, w guzkowatym BCC (większa częstość nawrotów) [B, 1b]. 	
DeCOG 2019		<ul style="list-style-type: none"> terapia fotodynamiczna (z użyciem 5-ALA lub MAL) może być stosowana w leczeniu cienkich BCC – głównie, jeśli istnieją przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego [rekomendacja oparta na zdecydowanej zgodzie]; do leczenia BCC dopuszczona jest PDT z użyciem czerwonej lampy (długość fali ok. 635 nm). 	

¹¹ obowiązują normalne ustalenia dotyczące zgody, audytu i zarządzania klinicznego

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Terapia	Populacja	
EDF/EADO/EORTC 2019		<ul style="list-style-type: none"> 5-ALA lub MAL w połączeniu z czerwonym światłem jest skuteczną metodą leczenia powierzchniowych i cienkich guzkowych BCC [A,1; zgoda:75%]. 	
PTD 2019		<ul style="list-style-type: none"> należy rozważyć wykorzystanie innych terapii, takich jak leczenie miejscowe, gdy leczenie chirurgiczne nie może być zastosowane; terapia fotodynamiczna stosowana jest w powierzchniowych BCC, a także w guzkowych po wcześniejszym wyłyżeczkowaniu. 	
AAD 2018		<ul style="list-style-type: none"> jeśli leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub preferowane, można rozważyć MAL-[A,I,II] lub ALA-PDT [A,I,II], gdy nowotwory charakteryzują się niskim ryzykiem, przy założeniu, że wskaźnik wyleczeń może być niższy. 	
UKNMG 2016		<ul style="list-style-type: none"> terapia ta jest skuteczna w powierzchniowym BCC niskiego ryzyka, ale ma niższą skuteczność onkologiczną niż leczenie chirurgiczne w guzkowym BCC. Nie zalecana dla innych podtypów BCC. 	
AAD 2018		<ul style="list-style-type: none"> brak wystarczających dowodów, aby zalecać rutynowe stosowanie laserowej lub elektronicznej brachyterapii powierzchniowej w leczeniu BCC [C,II]. 	
Chemioterapia/eлектроchemioterapia			
NCCN 2022	Chemioterapia, elektrochemioterapia	<ul style="list-style-type: none"> ze względu na rzadkość występowania przypadków zaawansowanych, piśmiennictwo dotyczące chemioterapii w BCC jest ograniczone do opisów przypadków. 	<p style="text-align: center;">Chemioterapia</p> <p>W ramach leczenia szpitalnego: Zarządzenie Nr 171/2021/DGL (załącznik 1)</p>
NICE 2021		<ul style="list-style-type: none"> dane dotyczące bezpieczeństwa elektrochemioterapii w leczeniu pierwotnego BCC nie budzą większych zastrzeżeń. Jednak dowody na skuteczność tej metody są ograniczone pod względem ilościowym i jakościowym; lekarze powinni upewnić się, że chorzy rozumieją niepewność co do skuteczności zabiegu i dlaczego jest on oferowany jako alternatywa dla innych uznanych metod leczenia; selekcja chorych powinna być przeprowadzona przez specjalistyczny wielodyscyplinarny zespół zajmujący się rakiem skóry. Dobór chorych jest szczególnie ważny, ponieważ wskaźniki wyleczeń w przypadku ustalonych metod leczenia w dostępnych lokalizacjach są bardzo wysokie. Należy dokładnie rozważyć powody zastosowania elektrochemioterapii, zwłaszcza w kontekście leczenia pierwotnego BCC z zamiarem wyleczenia; 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Terapia	Populacja	
		<ul style="list-style-type: none"> procedura ta powinna być wykonywana wyłącznie przez klinicystów posiadających specjalne przeszkolenie w jej zakresie; lekarze powinni przekazywać dane dotyczące wszystkich chorych poddawanych elektrochemioterapii do rejestru InspECT. Należy rozważyć włączenie do badań w celu dostarczenia danych o wyleczeniach i nawrotach, w porównaniu z innymi formami leczenia. 	
DeCOG 2019		<ul style="list-style-type: none"> elektrochemioterapia jest nietermiczną metodą ablacji guza. Impulsy elektryczne podawane przez specjalne elektrody igłowe czasowo zwiększają przepuszczalność błon komórkowych dla środków chemioterapeutycznych, najczęściej bleomycyny (elektroporacja); stosowana w niespecyficznym leczeniu zaawansowanych nowotworów i przerzutów skórnych szerokiej gamy pierwotnych typów nowotworów. Nowotwory nabłonkowe, takie jak BCC, mogą być również leczone tą metodą. Dotyczy to również zmian mnogich u chorych z zespołem raka podstawnkomórkowego. 	
EDF/EADO/EORTC 2019		<ul style="list-style-type: none"> zastosowanie chemioterapii w leczeniu BCC może być rozważone, jeśli HHI są przeciwwskazane i nie ma dostępnych badań klinicznych [rekomendacja oparta na dobrej praktyce klinicznej; zgoda:100%]. 	
Badania kliniczne			
NCCN 2022	Badania kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> badania kliniczne jest najlepszym postępowaniem w przypadku każdego chorego z BCC [2A]. 	Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce.
PTOK 2022		<ul style="list-style-type: none"> w przypadku chorych z BCC o zaawansowaniu regionalnym lub systemowym, u których wyczerpano możliwości terapeutyczne, należy rozważyć włączenie do udziału w badaniach klinicznych. 	
GEDOG 2020		<ul style="list-style-type: none"> w przypadku małych, nieagresywnych guzów na tułowiu można rozważyć badania kliniczne [B]. 	
DeCOG 2019		<ul style="list-style-type: none"> w przypadku IaBCC lub mBCC należy rozważyć możliwość włączenia chorego do badania klinicznego [rekomendacja oparta na zdecydowanej zgodzie]. 	

Zródło: Obwieszczenie MZ, Katalog JGP, Zarządzenie Prezesa NFZ 2021

PTOK 2022

Siła rekomendacji

A — wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce

B — wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce

C — wskazania określane indywidualnie

Poziom dowodów

I — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją

II — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)

III — dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych

IV — dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce lub/i opiniach ekspertów

NCCN 2022

Siła rekomendacji

1 – oparta na dowodach wysokiej jakości, jednogłośnie zgodność NCCN do zasadności rekomendacji

2A – oparta na dowodach niższej jakości, jednogłośnie zgodność NCCN do zasadności rekomendacji

2B – oparta na dowodach niższej jakości, zasadność rekomendacji oparta na konsensusie NCCN

3 – oparta na dowodach o dowolnym poziomie, brak zgodności NCCN co do zasadności rekomendacji

GEDOG 2020

Poziom dowodów i stopień rekomendacji ustalane parami na podstawie poziomów *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*

Siła rekomendacji

A – spójne badania poziomu 1

B – spójne badania poziomu 2 lub 3 lub ekstrapolacje z badań poziomu 1

C – badania poziomu 4 lub ekstrapolacje z badań poziomu 2 lub 3

D – dowody na poziomie 5 lub niepokojąco niespójne lub niejednoznaczne badania na dowolnym poziomie

Poziom dowodów

1a – przegląd systematyczny badań RCT (z zachowaniem jednorodności: przez jednorodność rozumie się taki przegląd systematyczny, który jest wolny od niepokojących różnic (heterogeniczności) w kierunkach i stopniu zróżnicowania wyników między poszczególnymi badaniami. Nie wszystkie przeglądy systematyczne ze statystycznie istotną heterogenicznością muszą być niepokojące, i nie każda niepokojąca heterogeniczność musi być statystycznie istotna. Badania wykazujące niepokojącą heterogeniczność powinny być oznaczone znakiem "-" na końcu oznaczenia poziomu.)

1b – pojedyncze badania RCT (z wąskim przedziałem ufności: kliniczna reguła decyzyjna (algorytmy lub systemy punktacji, które prowadzą do oszacowania prognostycznego lub kategorii diagnostycznej))

1c – wszystkie lub żaden (spełnione, gdy wszyscy chorzy zmarli, zanim lek stał się dostępny, ale niektórzy przeżyli; lub gdy niektórzy chorzy zmarli, zanim lek stał się dostępny, ale żaden nie zmarł stosując go)

2a – przegląd systematyczny badań kohortowych (z zachowaniem jednorodności: przez jednorodność rozumie się taki przegląd systematyczny, który jest wolny od niepokojących różnic (heterogeniczności) w kierunkach i stopniu zróżnicowania wyników między poszczególnymi badaniami. Nie wszystkie przeglądy systematyczne ze statystycznie istotną heterogenicznością muszą być niepokojące, i nie każda niepokojąca heterogeniczność musi być statystycznie istotna. Badania wykazujące niepokojącą heterogeniczność powinny być oznaczone znakiem "-" na końcu oznaczenia poziomu.)

2b – pojedyncze badanie kohortowe (w tym RCT niskiej jakości; np. <80% chorych w okresie obserwacji)

2c – badania "wynikowe"; badania ekologiczne

3a – przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych (z zachowaniem jednorodności: przez jednorodność rozumie się taki przegląd systematyczny, który jest wolny od niepokojących różnic (heterogeniczności) w kierunkach i stopniu zróżnicowania wyników między poszczególnymi badaniami. Nie wszystkie przeglądy systematyczne ze statystycznie istotną heterogenicznością muszą być niepokojące, i nie każda niepokojąca heterogeniczność musi być statystycznie istotna. Badania wykazujące niepokojącą heterogeniczność powinny być oznaczone znakiem "-" na końcu oznaczenia poziomu.)

3b – pojedyncze badania kliniczno-kontrolne

4 – serie przypadków (oraz niskiej jakości badania kohortowe i badania kliniczno-kontrolne; rzez niskiej jakości badanie kohortowe rozumie się takie, w którym nie udało się jasno zdefiniować grup porównawczych i/lub nie udało się zmierzyć narażenia i wyników w ten sam (najlepiej zaślepiony), obiektywny sposób zarówno u osób narażonych, jak i nienarażonych i/lub nie udało się zidentyfikować lub odpowiednio skontrolować znanych czynników zakłócających i/lub nie przeprowadzono wystarczająco długiej i pełnej obserwacji chorych. Przez niskiej jakości badanie kliniczno-kontrolne rozumie się takie, w którym nie udało się jasno zdefiniować grup porównawczych i/lub nie udało się zmierzyć narażenia i wyników w ten sam (najlepiej zaślepiony), obiektywny sposób zarówno u osób narażonych, jak i kontrolnych i/lub nie udało się zidentyfikować lub odpowiednio kontrolować znanych czynników zakłócających.)

5 – opinia eksperta bez wyraźnej oceny krytycznej lub oparta na fizjologii, badaniach stanowiskowych lub "pierwszych zasadach postępowania"

CCA 2019

Siła rekomendacji

Rekomendacja oparta na dowodach naukowych – zalecenie sformułowane po systematycznym przeglądzie dowodów, ze wskazaniem odnośników potwierdzających

Rekomendacja oparta na konsensusie – zalecenie sformułowane przy braku wysokiej jakości dowodów, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego, w którym nie udało się zidentyfikować dopuszczalnych dowodów dotyczących danego zagadnienia klinicznego

Rekomendacja praktyczna – wskazówki dotyczące tematu, który wykracza poza zakres strategii wyszukiwania dla przeglądu systematycznego, lub wskazówki dotyczące tematu nieobjętego przeglądem systematycznym, sformułowane w drodze konsensusu i oparte na ogólnym przeglądzie literatury, doświadczeniu klinicznym i opinii ekspertów

Poziom dowodów

A – dowody naukowe mogą być wiarygodną podstawą praktyki klinicznej

B – w większości sytuacji dowody naukowe mogą być podstawą praktyki klinicznej

C – dowody naukowe stanowią pewne wsparcie dla zaleceń, ale należy zachować ostrożność podczas ich stosowania w praktyce klinicznej

D – dowody naukowe słabej jakości, zalecenie należy stosować z ostrożnością

EDF/EADO/EORTC 2019

Siła rekomendacji

A – zdecydowanie rekomendowane

B – rekomendowane

0 – rekomendacja w toku

Poziom dowodów

Poziomy dowodów oceniane zgodnie z klasyfikacją oksfordzką

AAD 2018

Siła rekomendacji

A – rekomendacja oparta na spójnych dowodach dobrej jakości

B – rekomendacja oparta na niespójnych dowodach lub o ograniczonej jakości

C – rekomendacja oparta na konsensusie, opinii, studium przypadków lub dowodach dotyczących choroby

Poziom dowodów

I – dowody dobrej jakości ukierunkowane na chorego (tj. dowody mierzące wyniki, które mają znaczenie dla chorych: zachorowalność, śmiertelność, poprawa objawów, obniżenie kosztów i jakość życia)

II – dowody ukierunkowane na chorego o ograniczonej jakości

III – inne dowody, w tym wytyczne oparte na konsensusie, opinii, studia przypadków i dowody dotyczące choroby (tj. dowody mierzące pośrednie, fizjologiczne lub zastępcze punkty końcowe, które mogą nie odzwierciedlać poprawy wyników chorego)

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	I	I	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	I	I

3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Chociaż BCC jest najczęstszą postacią raka skóry [ACS], tylko niewielki odsetek guzów – mniej niż 1% – staje się zaawansowany [Lear 2016, Goldenberg 2016]. 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 2022].

Ponadto zaawansowany BCC charakteryzuje się występowaniem widocznych zniekształceń (szczególnie na głowie i szyi), przewlekłym bólem oraz zwiększonym ryzykiem infekcji

z powodu otwartych ran, które mogą prowadzić do utraty funkcjonalności tkanek [Mathias 2014, Mohan 2014, Steenrod 2015, Berens 2017]. Dodatkowo, u chorych, którzy chorowali na raka skóry, częściej niż w populacji ogólnej rozpoznaje się inne nowotwory skóry, w tym czerniaka [PTOK 2022].

Zaawansowany BCC stanowi znaczne obciążenie dla chorych. Większy odsetek chorych z zaawansowanym BCC uważa swój stan za ciężki w porównaniu z chorymi z wcześniejszymi stadiami choroby (57% vs. 23%) [Shingler 2013],¹². Zaawansowany BCC, u chorych z chorobą postępującą, wpływa również na fakt zgłaszania najniższych wartości użyteczności zdrowotnej w porównaniu z chorymi odpowiedzią na leczenie lub chorobą stabilną [Steenrod 2015].

Obciążenie objawami związanymi z BCC wzrasta wraz z postępem choroby do zaawansowanych stadiów. Chorzy z zaawansowanym BCC 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 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].

Wyniki dwóch badań ankietowych potwierdzają istotny, negatywny wpływ zaawansowanego BCC na jakość życia chorych. Wyniki jednego z badań wskazują, że zaawansowany BCC wiąże się z częstszym i poważniejszym wpływem na wskaźniki jakości życia jak codzienna aktywność i samopoczucie emocjonalne w porównaniu z chorobą niezaawansowaną [Steenrod 2015]. Około połowa chorych zgłaszała również występowanie widocznych blizn, a jedna trzecia chorych wyrażała lęk związany z bliznowaceniem, jak również z nawrotem

¹² Badanie przekrojowe obejmujące 34 wywiady telefoniczne przeprowadzone u chorych z BCC.

nowotworu. Podobny wpływ na jakość życia zgłaszano w innym badaniu przeprowadzonym wśród chorych z laBCC. Zgodnie z uzyskanymi ankietami chorzy zgłaszali wpływ choroby na funkcjonowanie emocjonalne, trudności w wykonywaniu codziennych czynności, wpływ na funkcjonowanie fizyczne oraz wpływ na funkcjonowanie społeczne. Jako najbardziej niepokojące aspekty choroby zgłaszano m.in.: wygląd, utratę wagi, poczucie utraty kontroli, smutek, obawy o przyszłe problemy zdrowotne oraz ograniczenia dotyczące podejmowanych aktywności [Mathias 2014].

Chociaż dane dotyczące przeżycia chorych są ograniczone, to wyniki przedstawione w retrospektywnym badaniu Cowey 2022 wskazują, że mediana OS u chorych po niepowodzeniu HHI, którzy nie otrzymują aktywnej terapii wynosi jedynie 34,3 miesiąca [Dane od Wnioskodawcy]. Co więcej, chorzy z zaawansowanym BCC mogą być dodatkowo obciążeni toksycznością wcześniejszego leczenia HHI, które obejmuje m.in. łysienie, zaburzenia smaku, zmniejszenie masy ciała, osłabienie, zmniejszenie apetytu, brak smaku, biegunkę, zmęczenie i nudności [Basset-Seguin 2015].

Obecnie w Polskiej praktyce klinicznej standard terapeutyczny stosowany u dorosłych, u których stwierdzono objawowego raka podstawnocomórkowego z przerzutami lub miejscowo zaawansowanego raka podstawnocomórkowego niekwalifikującego się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii stanowi wismodegib (inhibitor HHI) [PTOK 2022]. 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.**

Dostęp do nowych terapii u chorych po niepowodzeniu leczenia HHI, u których nie można przeprowadzić radioterapii ani leczenia chirurgicznego, stanowi bardzo dużą, niezaspokojoną potrzebę medyczną, na którą odpowiedź stanowi **cemiplimab. Cemiplimab jest pierwszym zarejestrowanym lekiem w leczeniu chorych z zaawansowanym BCC po niepowodzeniu leczenia HHI o udowodnionej skuteczności oraz akceptowalnym profilem bezpieczeństwa** [Peris 2019, EMA 2021, Stratigos 2021].

4. Interwencja – cemiplimab

Produkt leczniczy LIBTAYO® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 28 czerwca 2019 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC).

Produkt leczniczy LIBTAYO® dostępny jest w postaci fiolek jednorazowego użycia z przezroczystym do lekko opalizującego, bezbarwnym do bledożółtego, koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji o pH 6,0 i osmolalności w zakresie od 300 do 360 mmol/kg. Każda fiołka zawiera 350 mg cemiplimabu w 7 ml roztworu.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 7.
Charakterystyka produktu leczniczego LIBTAYO®

Grupa farmakoterapeutyczna, Kod ATC¹³	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne. Kod ATC: L01XC33.
Działanie leku	Cemiplimab jest przeciwciałem monoklonalnym będącym w pełni ludzką immunoglobuliną IgG4, wiążącym się z receptorem programowanej śmierci (PD-1) i blokującym jego oddziaływanie z ligandami PD-L1 i PD-L2. Połączenie PD-1 z jego ligandami PD-L1 i PD-L2 prowadzi do zahamowania funkcji limfocytów T, takich jak proliferacja, wydzielanie cytokin i działanie cytotoksyczne. Cemiplimab nasila odpowiedzi ze strony limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie wiązania się PD-1 z ligandami PD-L1 i PD-L2.
Zarejestrowane wskazanie	Cemiplimab jest wskazany m.in. do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnkomórkowym skóry (ang. laBCC – <i>locally advanced basal cell carcinoma</i> lub mBCC – <i>metastatic basal cell carcinoma</i>), u których stwierdzono progresję choroby lub którzy wykazują nietolerancję na inhibitor szlaku Hedgehog (HHI, ang. <i>hedgehog pathway inhibitor</i>).
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p><i>Zalecane dawkowanie</i></p> <p>Zalecane dawkowanie cemiplimabu to 350 mg co 3 tygodnie, podawane we wlewie dożylnym przez 30 minut.</p> <p>Leczenie można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p>Nie jest zalecana redukcja dawki. Może być konieczne opóźnienie podania dawki lub odstawienie produktu leczniczego LIBTAYO®, w zależności od bezpieczeństwa i tolerancji leczenia w indywidualnych przypadkach.</p> <p><i>Sposób podawania</i></p> <p>Produkt leczniczy LIBTAYO® jest przeznaczony do podawania dożylnego i jest podawany we wlewie dożylnym przez 30 minut za pomocą zestawu do infuzji dożylnych, zawierającego jałowy, niepirogenny, znajdujący się w linii dożylny</p>

¹³ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>lub przyłączony filtr o małej zdolności wiązania białka (o wielkości porów od 0,2 mikrona do 5 mikronów).</p> <p>Nie należy podawać równocześnie innych produktów leczniczych przez ten sam zestaw infuzyjny.</p>
Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	<p>Program Lekowy <i>Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnocomórkowego skóry cemiplimabem.</i></p>
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	<p>Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu nowotworów złośliwych.</p>
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	<p><u>Karta Ostrzegawcza Pacjenta</u></p> <p>Wszyscy lekarze przepisujący produkt leczniczy LIBTAYO® powinni poinformować chorych o konieczności dostępu do „Przewodnika dla pacjenta”, zawierającej informacje, co robić w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek objawu działań niepożądanych o podłożu immunologicznym i reakcji związanych z wlewem dożylnym. Lekarz ma obowiązek przekazania „Karty Ostrzegawczej Pacjenta” każdemu pacjentowi.</p> <p>Należy unikać stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem leczenia cemiplimabem, z wyjątkiem kortykosteroidów ogólnoustrojowych w fizjologicznych dawkach (≤ 10 mg/dobę prednizonu lub równoważnej dawki innego leku), z powodu ich potencjalnego niekorzystnego wpływu na działanie farmakodynamiczne i skuteczność cemiplimabu. Kortykosteroidy ogólnoustrojowe lub inne leki immunosupresyjne można stosować po rozpoczęciu leczenia cemiplimabem, w ramach leczenia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym.</p> <p><i>Kobiety w wieku rozrodczym</i></p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia cemiplimabem i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.</p> <p><i>Ciąża</i></p> <p>Brak dostępnych danych dotyczących stosowania cemiplimabu u kobiet w ciąży. 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.</p> <p><i>Karmienie piersią</i></p> <p>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.</p> <p><i>Płodność</i></p> <p>Brak dostępnych danych klinicznych na temat możliwego wpływu cemiplimabu na płodność.</p> <p><i>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn</i></p> <p>Cemiplimab nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Opisywano występowanie zmęczenia po leczeniu cemiplimabem.</p>
Niezbędne monitorowanie stosowania technologii	<p>Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.</p>
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	<p>Produkt leczniczy LIBTAYO® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu obejmującym zaawansowanego raka podstawnocomórkowego skóry. LIBTAYO® refundowany jest w ramach</p>

programu lekowego dedykowanego chorym z zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym (kolczystokomórkowym) skóry.

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL LIBTAYO® oraz Obwieszczenia MZ

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania cemiplimabu

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego LIBTAYO® (cemiplimab) w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutowym rakiem podstawnkomórkowym skóry, wydanych przez zagraniczne organizacje, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://awmsg.nhs.wales/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>.

W ramach przeglądu odnaleziono 2 dokumenty dla produktu leczniczego LIBTAYO® we wnioskowanych wskazaniu, w tym jedną rekomendację pozytywną warunkowaną wydaną przez CADTH oraz ocenę dodatkowych korzyści związanych z leczeniem cemiplimabem w porównaniu z BSC wydaną przez G-BA.

Należy zauważyć, że agencja G-BA oceniała wyniki z badania *EMPOWER BCC-1* dla daty odcięcia 17.02.2020 r. Wyniki te obejmowały niepełną kohortę mBCC – ze względu na niewystarczający okres obserwacji część chorych mBCC włączonych do badania nie mogła zostać włączona do analizy skuteczności.



 Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w *Analizie klinicznej*.

Szczegółowy opis rekomendacji przedstawiono poniżej.

Tabela 8.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
LIBTAYO® (cemiplimab)	CADTH 2022	Pozytywna warunkowa	Chorzy z laBCC niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego i radioterapii.	<p>Komitet Ekspertów <i>Pan-Canadian Oncology Drug Review</i> (pCODR) rekomenduje objęcie finansowaniem cemiplimabu w leczeniu chorych z lokalnie zaawansowanym BCC (laBCC), wcześniej leczonych HHI. W rekomendacji przedstawiono następujące warunki finansowania:</p> <p><u>Rozpoczęcie leczenia</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Finansowanie leczenia cemiplimabem powinno ograniczać się do dorosłych chorych z laBCC, którzy spełniają poniższe kryteria łącznie: <ol style="list-style-type: none"> a. histologicznie potwierdzony, inwazyjny, nieoperacyjny laBCC, który nie kwalifikuje się do leczenia operacyjnego lub radioterapii; b. małe prawdopodobieństwo korzyści z leczenia HHI z powodu: braku lepszej odpowiedzi niż stabilizacja choroby po 9. miesiącach terapii HHI, progresji w czasie leczenia HHI, nietolerancji HHI. 2. Dobry stan sprawności. 3. U chorego nie można stwierdzić żadnego z poniższych kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> a. wcześniejsze leczenie PD-1 lub PD-L1; b. nielezione, aktywne przerzuty do mózgu; c. aktywna chorobowa autoimmunologiczna, która wymaga leczenia; d. aktywne zakażenie, które wymaga leczenia; e. wcześniejsze leczenie idelalizybem. <p><u>Wznowienie leczenia</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Wznowienie leczenia cemiplimabem powinno opierać się na poniższych kryteriach łącznie: <ol style="list-style-type: none"> a. odpowiedź na leczenie powinna być oceniana co 6-8. tygodni, badania obrazowe powinny być wykonywane zgodnie z opinią lekarza prowadzącego; b. należy ocenić parametry subiektywne, w tym utrzymanie lub poprawę HRQoL, objawy związane z rakiem, funkcjonowanie oraz zmiany w obrębie zniekształceń; c. czas leczenia nie przekroczył 93 tygodni. <p><u>Przepisywanie leku</u></p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>5. Cemiplimab powinien być przepisywany wyłącznie przez lekarza onkologa lub lekarza z doświadczeniem w terapiach onkologicznych i zarządzaniem toksycznością.</p> <p><u>Cena leku</u></p> <p>6. Obniżenie ceny leku.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Dowody kliniczne dla cemiplimabu pochodziły z badania <i>EMPOWER BCC-1</i>. Wyniki skuteczności dla BSC były modelowane w oparciu o OS z badania <i>Cowey 2021</i>.</p> <p>W badaniu <i>EMPOWER BCC-1</i> wskaźnik ORR w populacji laBCC wyniósł 28,6% (95% 19,2; 39,5) - wyniki analizy pierwotnej, dla której mediana czasu obserwacji wyniosła 13,53 mies. Wyniki analizy zaktualizowanej wskazywały na wskaźnik ORR wynoszący 32,1% (95% CI: 22,4; 43,2). Mediana DOR nie została osiągnięta dla analizowanych punktów odcięcia danych. <u>Eksperti kliniczni uznali, że wyniki te są istotne klinicznie w analizowanej populacji, która jest nieliczna, nie ma dostępu do aktywnej terapii po niepowodzeniu leczenia HHI oraz doświadcza znacznej zachorowalności z powodu BCC.</u></p> <p>Biorąc pod uwagę wpływ choroby na wygląd fizyczny oraz psychospołeczne aspekty dobrego samopoczucia, jakość życia uznano za punkt końcowy istotny dla chorego. Pomimo, iż w badaniu <i>EMPOWER BCC-1</i> zidentyfikowane ograniczenia związane z oceną HRQoL, dostępne dane sugerują, iż jakość życia u chorych leczonych cemiplimabem co najmniej się utrzymywała; wiele miar HRQoL pozostało stabilnych (np. skala oceniająca funkcjonowanie i objawy) lub uległo poprawie (np. skala emocjonalna).</p> <p>Dane z badania <i>EMPOWER BCC-1</i> nie wskazują na żadne nowe zagrożenia związane z leczeniem cemiplimabem. Pomimo, iż połowa chorych doświadczyła AE o podłożu immunologicznym, komitet ekspertów klinicznych (pERC) zgodził się, że toksyczność związana z leczeniem może być skutecznie zarządzana w praktyce klinicznej poprzez odpowiednie leczenie objawowe i podtrzymujące.</p> <p>Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dowody, pERC stwierdził, że cemiplimab zaspokaja część potrzeb chorych, ponieważ stanowi opcję II linii leczenia z możliwymi do opanowania zdarzenia niepożądanymi, która zapewnia rozsądną jakość życia.</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
LIBTAYO® (cemiplimab)	G-BA 2022	Nie wskazano ¹⁴	Chorzy z laBCC i mBCC wcześniej leczeni HHI, którzy odnotowali progresję choroby lub nietolerancję tego leczenia.	<p>Ocena dodatkowej korzyści cemiplimabu w porównaniu z BSC dla populacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> <u>dorosłych chorych z laBCC, którzy byli wcześniej leczeni HHI i odnotowali progresję choroby lub nietolerancję tego leczenia.</u> <u>dorosłych chorych z mBCC, którzy byli wcześniej leczeni HHI i odnotowali progresję choroby lub nietolerancję tego leczenia</u> <p>Niewielka dodatkowa korzyść</p> <ol style="list-style-type: none"> <u>dorosłych chorych z mBCC, którzy byli wcześniej leczeni HHI i odnotowali progresję choroby lub nietolerancję tego leczenia</u> <p>Brak udowodnionej, dodatkowej korzyści.</p> <p>Uzasadnienie oceny</p> <p>Ocenę dodatkowej korzyści ze stosowania cemiplimabu przeprowadzono w oparciu o badanie <i>EMPOWER BCC-1</i>.</p> <p>Zachorowalność</p> <p>W badaniu <i>EMPOWER BCC-1</i> oceniano złożoną odpowiedź na leczenie, która obejmowała kliniczną i radiologiczną odpowiedź. Odpowiedź kliniczną dokumentowano wg kryteriów zewnętrznej oceny widocznych guzów wg WHO w oparciu o zdjęcia cyfrowe. Radiologiczną odpowiedź dokumentowano wg kryteriów RECIST 1.1. Odpowiedź była oceniana wg niezależnego komitetu.</p> <p>Złożona odpowiedź wystąpiła u 28,6% chorych z laBCC oraz 21,4% chorych z mBCC.</p> <p>Firma farmaceutyczna przedstawiła również ocenę odpowiedzi klinicznej w oparciu o kryteria z badania <i>ERIVANCE</i>, w której uwzględniono ustąpienie zmian oraz owrzodzeń.</p> <p>W ocenie odpowiedzi klinicznej wyróżniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ustąpienie wszystkich zmian (redukcja zasięgu widocznych zmian o 100%) oraz ustąpienie owrzodzeń; • niecałkowite ustąpienie zmian (redukcja zasięgu widocznych zmian od $\geq 30\%$ do $< 100\%$) oraz ustąpienie owrzodzeń; • niecałkowite ustąpienie zmian z utrzymywaniem się owrzodzeń lub brak/niewielkie ustąpienie zmian (redukcja zasięgu widocznych o $< 30\%$) z ustąpieniem owrzodzeń. <p>W celu określenia indywidualanej odpowiedzi klinicznej chorych podzielono na 2 grupy:</p>

¹⁴ Dokument zawiera ocenę dodatkowej korzyści uzyskiwanej przez chorych poddawanych terapii analizowaną interwencją w porównaniu do komparatora. Komparator jest odpowiednią terapią stosowaną w danym wskazaniu zgodną z obecnym stanem wiedzy.

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<ul style="list-style-type: none"> grupa1: chorzy, u których co najmniej 1 zmiana docelowa była > 50 mm (w najdłuższym wymiarze); grupa 2: chorzy, u których wszystkie zmiany docelowe były ≤50 mm. <p>Odpowiedź kliniczną zaobserwowano u 30% chorych z laBCC, w tym u 23% chorych z większymi zmianami (grupa 1) oraz u 44% chorych z mniejszymi zmianami (grupa 2). Odpowiedź ORR wystąpiła u 24 z 81 chorych z laBCC, w tym u 9 chorych (11%) odnotowano całkowitą remisję.</p> <p>Pomimo braku grupy porównawczej stwierdzono, że podczas stosowania BSC nie wystąpią spontaniczne remisje lub żadne istotne efekty w odniesieniu do odpowiedzi klinicznej.</p> <p><u>Przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, objawy, jakość życia, profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Ze względu na brak grupy porównawczej w badaniu <i>EMPOWER BCC-1</i> nie można stwierdzić dodatkowej korzyści w zakresie OS, PFS, objawów, jakości życia i profilu bezpieczeństwa w porównaniu z komparatorem.</p>

4.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dotyczących finansowania produktu leczniczego LIBTAYO® (cemiplimab) w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnocomórkowym skóry.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 1 dokument – Opinię Prezesa AOTMiT, opublikowaną w 2020 roku.

Lek (substancja czynna)	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
LIBTAYO® (cemiplimab)	Opinia Prezesa AOTMiT [OP AOTMiT 2020]	2020

Odnaleziony dokument wydany 21 października 2020 r. dotyczył zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego LIBTAYO® (cemiplimab) we wskazaniu: rak skóry typu mieszanego (podstawnocomórkowy / płaskonabłonkowy) (ICD-10: C44.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Prezes AOTMiT wydał pozytywną opinię uznając za zasadne finansowanie ze środków publicznych cemiplimabu w ww. wskazaniu. Należy jednak zaznaczyć, że populacja, której dotyczy powyższa rekomendacja dotyczy **populacji chorych, u których na podstawie badań immunohistochemicznych rozpoznano zróżnicowanie raka podstawnocomórkowego i płaskonabłonkowego w obszarze lewego dołu pachowego**. Ponieważ w niniejszej analizie populację docelową stanowią dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnocomórkowym skóry, populacja chorych na raka skóry typu mieszanego wskazana w niniejszym dokumencie nie stanowi *stricte* populacji docelowej, jednakże Opinia Prezesa AOTMiT dotyczy analizowanej interwencji dlatego też zdecydowano się na jej przedstawienie.

Powyższa Opinia Prezesa AOTMiT została wydana przed refundacją cemiplimabu w innych wskazaniu obejmującym raka płaskonabłonkowego skóry (CSCC), gdy nie zawarto jeszcze porozumienia w sprawie warunków finansowania leku. [REDACTED]

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 9.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
LIBTAYO® (cemiplimab)	Opinia Prezesa AOTMiT, 2020	Pozytywna	Chorzy, na raka skóry typu mieszanego (podstawnkomórkowy / płaskonabłonkowy) (ICD-10: C44.9)	<p>Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku LIBTAYO® (cemiplimab) we wskazaniu: rak skóry typu mieszanego (podstawnkomórkowy / płaskonabłonkowy) (ICD-10: C44.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku LIBTAYO® (cemiplimab) we wskazaniu: rak skóry typu mieszanego (podstawnkomórkowy / płaskonabłonkowy) (ICD 10: C44.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Nie odnaleziono badań odnoszących się do skuteczności leczenia raka mieszanego (podstawnkomórkowy / płaskonabłonkowy) cemiplimabem. Dlatego też zdecydowano się przeprowadzić wyszukiwanie dowodów naukowych odnośnie skuteczności cemiplimabu w leczeniu raka podstawnkomórkowego (BCC – ang. basal cell carcinoma) oraz raka płaskonabłonkowego skóry (CSCC – ang. cutaneous squamous cell carcinoma).</p> <p>Według niezależnej komisji oceniającej, wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie w populacji zgodnej z wnioskiem wyniósł 50,8% (95% CI: 37,5; 64,1) (mediana okresu obserwacji 18,5 mies.). Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR – ang. <i>duration of response</i>) nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup. Szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo co najmniej 12. miesięcznego trwania odpowiedzi na leczenie wynosiło 89,5% (95% CI: 70,9; 96,5). Długotrwałą kontrolę choroby (utrzymująca się stabilizacja choroby lub odpowiedź na leczenie przez ≥16 tygodni) osiągnięto u 61,0% (95% CI: 47,4; 73,5). Odnotowano również poprawę w jakości życia. W 3 cyklu leczenia zaobserwowano zarówno statystycznie, jak i klinicznie istotną poprawę w stosunku do wartości wyjściowych (zmiana o ≥10 pkt) w ocenie odczuwania bólu, utrzymującą się do 12. cyklu</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>leczenia. Różnica średnich obliczana metodą najmniejszych kwadratów (LSMD – ang. <i>least squares mean difference</i>) wynosiła –14,3 pkt.</p> <p>W odniesieniu do BCC zidentyfikowano notatkę prasową dotyczącą wyników trwającego badania fazy 2 (NCT03132636) oceniającego skuteczność cemiplimabu w leczeniu chorych z zaawansowanym BCC. Zgodnie z przedstawionymi informacjami: odsetek obiektywnych odpowiedzi u chorych z mBCC wynosił 21% (95% CI: 8%; 41%); wskaźnik kontroli choroby (odpowiedź na leczenie lub stabilna choroba trwająca co najmniej 6 miesięcy) wynosił 46% (95% CI: 28%; 66%); estymowany czas trwania odpowiedzi przekraczający jeden rok wynosił 83%.</p>

5. Komparatory

5.1. Uzasadnienie wyboru komparatora

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2021] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Przedmiot wniosku stanowi objęcie refundacją produktu leczniczego LIBTAYO® (cemiplimab) w ramach Programu lekowego. Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego do programu kwalifikowani są dorośli chorzy z histologicznie potwierdzonym rakiem podstawnocomórkowym skóry z przerzutami odległymi lub miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnocomórkowym, 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.

Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale opisującym polskie i zagraniczne wytyczne (rozdział 3.7) stwierdzono, że **cemiplimab stanowi jedyną opcję terapeutyczną dostępną w leczeniu mBCC oraz laBCC u chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami HHI**. Powyższa informacja implikuje, że 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). Biorąc pod uwagę niewielką liczbę chorych leczonych w ramach ostatnich linii leczenia oraz ograniczone dowody kliniczne, rozróżnienie terapii stosowanych w ramach BAT nie pozwoliłoby na wiarygodne odniesienie wyników dla poszczególnych opcji

terapeutycznych. Najbardziej uzasadniony jest zatem wybór zbiorczego komparatora (BAT) obrazującego ogólny efekt leczenia po niepowodzeniu terapii inhibitorami HHI. 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).



Podsumowując, komparatorem dla cemiplimabu w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną jest najlepsza dostępna terapia (BAT).

5.2. Opis komparatorów

W aktualnej praktyce klinicznej w ramach BAT stosuje się m.in. radioterapię paliatywną oraz leczenie przeciwbólowe. Na podstawie *Analizy Erivedge 2015* określono substancje przeciwbólowe stosowane przez chorych z rakiem podstawnocomórkowym tj. ketoprofenum oraz paracetamol, wraz z ich dobowym dawkowaniem. Zgodnie ze wspomnianą analizą ketoprofenum stosowany jest doustnie w dawce 2 x 100 mg/dobę, natomiast paracetamol doustnie w dawce 4 x 1 g/dobę [AE *Erivedge 2015*].

Zgodnie z aktualnym *Wykazem leków refundowanych* produkt leczniczy zawierający substancję ketoprofenum refundowany jest przez płatnika publicznego, na poziomie odpłatności 50% dla świadczeniobiorcy. W ramach wyceny leczenia tą substancją czynną z *Wykazu leków refundowanych* wyróżniono jeden produkt - Profenid® o takiej samej dawce jak z ustalonego dawkowania na podstawie *Analizy Erivedge 2015*. Produkty lecznicze zawierające paracetamol nie są refundowane przez płatnika publicznego. W analizie przyjęto Paracetamol Biofarm®, czyli najtańszy produkt leczniczy zawierający paracetamol.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę substancji stosowanych w ramach BAT.

Tabela 10.
Charakterystyka opcji terapeutycznych stosowanych w praktyce klinicznej w ramach BAT

Leczenie stosowane w ramach BSC	Opis	Działanie leku	Wskazanie	Dawkowanie i sposób podawania
Radioterapia paliatywna	Stosowane są różne techniki radioterapeutyczne, przy czym radioterapia wiązką zewnętrzną (EBRT) jest metodą najczęściej stosowaną. Do innych technik radioterapii należą: interwencyjna radioterapia śródmiąższowa oraz radioterapia powierzchniowa.	W radioterapii najczęściej stosowane jest promieniowanie rentgenowskie, będące rodzajem promieniowania elektromagnetycznego. Wysoka częstotliwość fal powoduje jonizację w tkankach. Strukturą szczególnie podatną na uszkodzenia w wyniku jonizacji jest DNA jądra komórkowego. Celem radioterapii jest uszkodzenie DNA komórek nowotworu w wyniku efektu bezpośredniego oraz pośredniego. Konsekwencją tego jest utrata zdolności komórki do nieograniczonych podziałów. Zahamowanie podziałów komórek guza jest ostatecznym celem radioterapii.	Radioterapia może być postępowaniem alternatywnym w przypadku BCC, jeśli istnieją przeciwwskazania do zabiegu operacyjnego lub chory nie wyraża zgody na leczenie chirurgiczne. Może być postępowaniem z wyboru w nowotworach nieoperacyjnych, a także w celu uzyskania lepszego efektu kosmetycznego i zachowania funkcji danego obszaru. W leczeniu paliatywnym u wyselekcjonowanych chorych.	W wytycznych klinicznych nie odnaleziono informacji jaką dawkę stosuje się w leczeniu paliatywnym.
Profenid® (ketoprofenum)	Kod ATC: M01A E03 Data rejestracji: 16.06.1979 r. Podmiot odpowiedzialny: Sanofi-Aventis France	Ketoprofen jest pochodną kwasu arylokarboksylowego należącego do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych pochodnych kwasu propionowego. Ketoprofen wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwgorączkowe i przeciwbólowe. Mechanizm działania ketoprofenu polega prawdopodobnie na hamowaniu cyklooksygenazy, enzymu odpowiedzialnego za syntezę prostaglandyn. Dopuszcza się również istnienie innych mechanizmów działania ketoprofenu. Ketoprofen hamuje również agregację płytek.	Objawowe leczenie: <ul style="list-style-type: none"> • chorób reumatycznych, w tym reumatoidalnego zapalenia stawów, • zapalenia stawów innego pochodzenia, • stanów zapalnych pozastawowych, jak zapalenie pochewek ścięgnistych lub zespół bolesnego barku, • choroby zwyrodnieniowej stawów, przebiegającej z dużym nasileniem bólu i znacznie ograniczającej sprawność chorego. 	Doustnie w dawce 2 x 100 mg/dobę Dawka maksymalna wynosi 300 mg na dobę tj. 6 kapsulek.

Leczenie stosowane w ramach BSC	Opis	Działanie leku	Wskazanie	Dawkowanie i sposób podawania
<p>Paracetamol Biofarm® (paracetamol)</p>	<p>Kod ATC: N 02 BE 01 Data rejestracji: 13.06.2019 r. Podmiot odpowiedzialny: Biofarm Sp. z o.o.</p>	<p>Paracetamol jest lekiem o działaniu przeciwbólowym i przeciwgorączkowym, podobnym do salicylanów. Nie wywiera natomiast charakterystycznego dla nich działania przeciwzapalnego, przeciwobrzękowego i przeciwgośćcowego, a także nie działa drażniąco na żołądek.</p> <p>Paracetamol hamuje biosyntezę prostaglandyn w ośrodkowym układzie nerwowym, co związane jest z jego działaniem przeciwgorączkowym, nie działa natomiast hamująco na syntezę prostaglandyn w zmienionych zapalnie tkankach obwodowych. Ponadto oddziałując na ośrodek regulacji temperatury w podwzgórzu powoduje rozszerzenie obwodowych naczyń krwionośnych prowadzące do wzrostu przepływu krwi w skórze, pocenia się i w ten sposób obniżenia ciepłoty ciała.</p> <p>Mechanizm działania przeciwbólowego paracetamolu nie został jeszcze ostatecznie wyjaśniony i oparty jest na hipotezach związanych z jego oddziaływaniem na biosyntezę prostaglandyn.</p>	<p>Bóle różnego pochodzenia i o natężeniu łagodnym do umiarkowanego, szczególnie takie jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bóle głowy; • migreny; • bóle reumatyczne; • bóle stawowe, mięśniowe i kostne; • bóle kręgosłupa; • nerwobóle; • bóle menstruacyjne; • bóle zębów. 	<p>Doustnie w dawce 4 x 1 g/dobę Maksymalna dawka dobową u dorosłych i młodzieży to 8 tabletek (4000 mg paracetamolu).</p>

Opracowanie własne na podstawie ChPL Paracetamol Biofarm®, ChPL Profenid®, EDF/EADO/EORTC 2019, PTOK 2022, Obwieszczenie MZ

6. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

W ramach analizy klinicznej dla cemiplimabu w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie (częstość występowania całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie);
- przeżycie wolne od progresji choroby (czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz częstość występowania progresji choroby);
- przeżycie całkowite chorych (czas przeżycia całkowitego chorych, częstość występowania zgonu);
- jakość życia związana z chorobą (czas do pogorszenia jakości życia, częstość występowania poprawy lub pogorszenia jakości życia);
- profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniami AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie jest w pełni akceptowalnym i klinicznie istotnym punktem końcowym w ocenie terapii stosowanych w II. linii leczenia w BCC. Można argumentować, że samo wykazanie bezpośredniego działania przeciwnowotworowego nie jest uważane za przynoszące korzyść *per se*, 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].

PFS stanowi surogatowy punkt końcowy dla oceny korzyści klinicznych i jest jednym z najczęściej ocenianych w analizie efektów zdrowotnych terapii onkologicznych. PFS jako pierwszorzędowy punkt końcowy, umożliwia wcześniejszą weryfikację skuteczności terapii niż OS, co związane jest z krótszym czasem trwania badania oraz możliwością kwalifikowania mniejszych populacji chorych [Władysiuk 2014].

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].

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale również oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dichotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odjęcia.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytocznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2012 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* [Rozporządzenie MZ 2021] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6.2 [Higgins 2021].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

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

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

8. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL LIBTAYO® (cemiplimab), wnioskowanego programu lekowego, wytycznych klinicznych i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określający ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 11.
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> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 80px; margin: 5px 0;"></div> <p>Rozpatrywana populacja docelowa jest szczegółowo określona zapisami wnioskowanego Programu lekowego.</p> <p>Komentarz: <div style="background-color: black; width: 100%; height: 150px; margin: 5px 0;"></div></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>	<p>Inne niż wymienione</p>
Komparatory	<p>Brak aktywnego leczenia (najlepsze leczenie wspomagające/ terapia paliatywna).</p> <p>Komentarz: Ze względu na brak standardu terapeutycznego w populacji chorych, u których nastąpiła progresja lub nietolerancja HHI, komparatorem dla CEM</p>	<p>Inne niż wymienione</p>

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	jest BAT. Skład BAT jest uzależniony od cech klinicznych i demograficznych chorego, miejsca zamieszkania, wyznaczonego celu terapeutycznego i może obejmować np. leczenie ran, uśmierzenie bólu, opiekę psychologiczną chorego i leczenie paliatywne (w tym radioterapię paliatywną).	
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	<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; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa. 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). ¹⁵	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)		

¹⁵ kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
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.

9. Załączniki

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

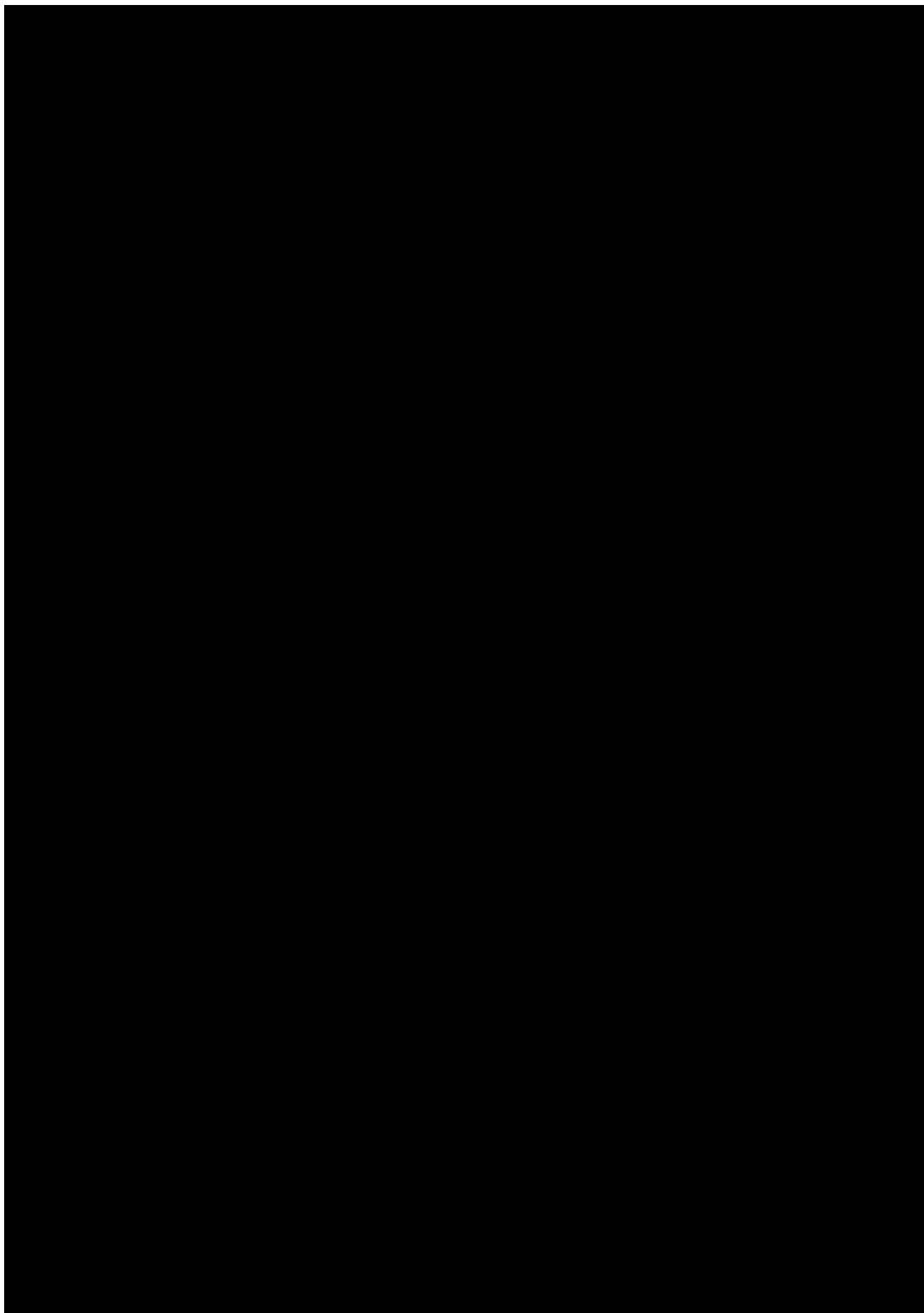
[Redacted]

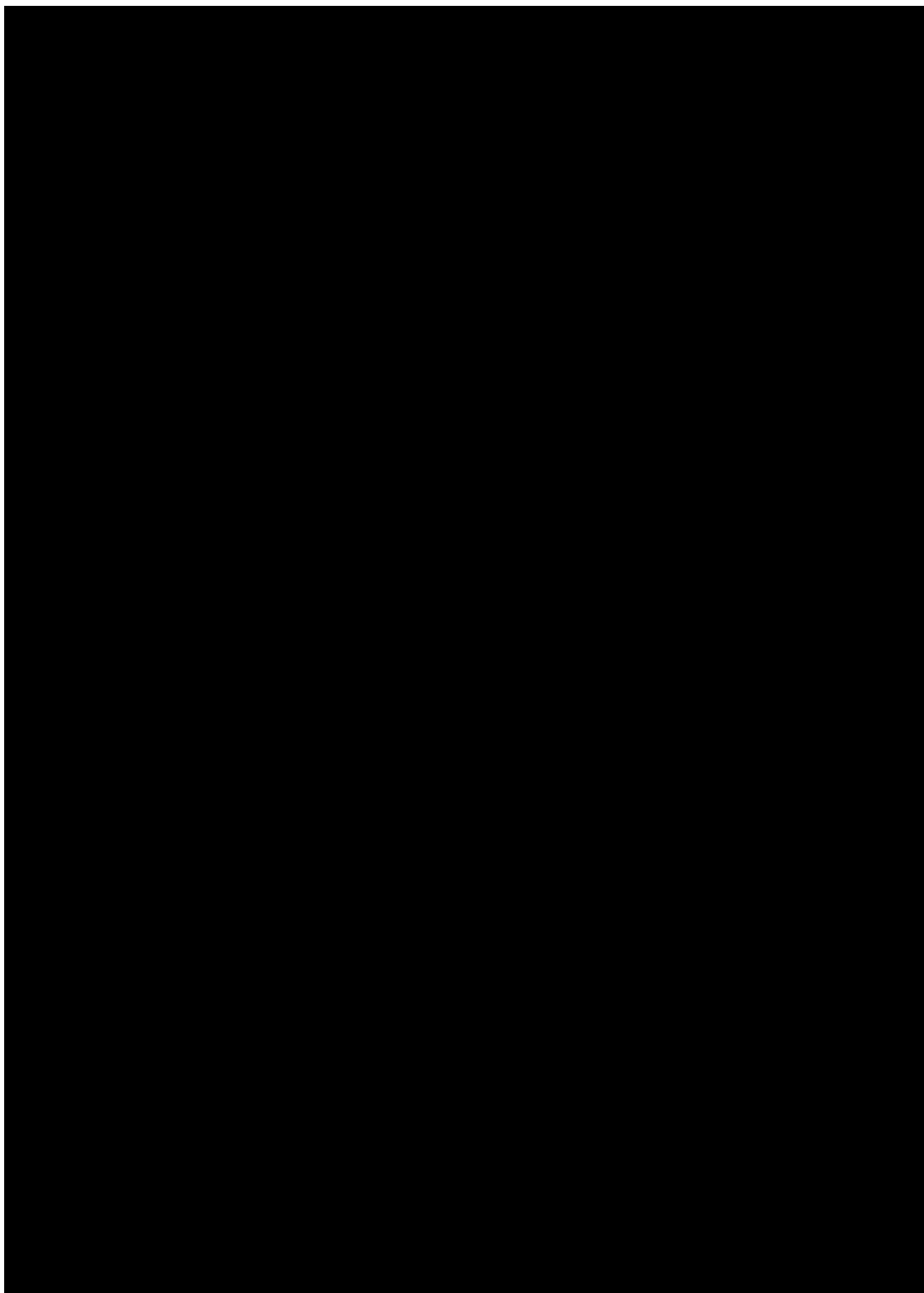
[Redacted]

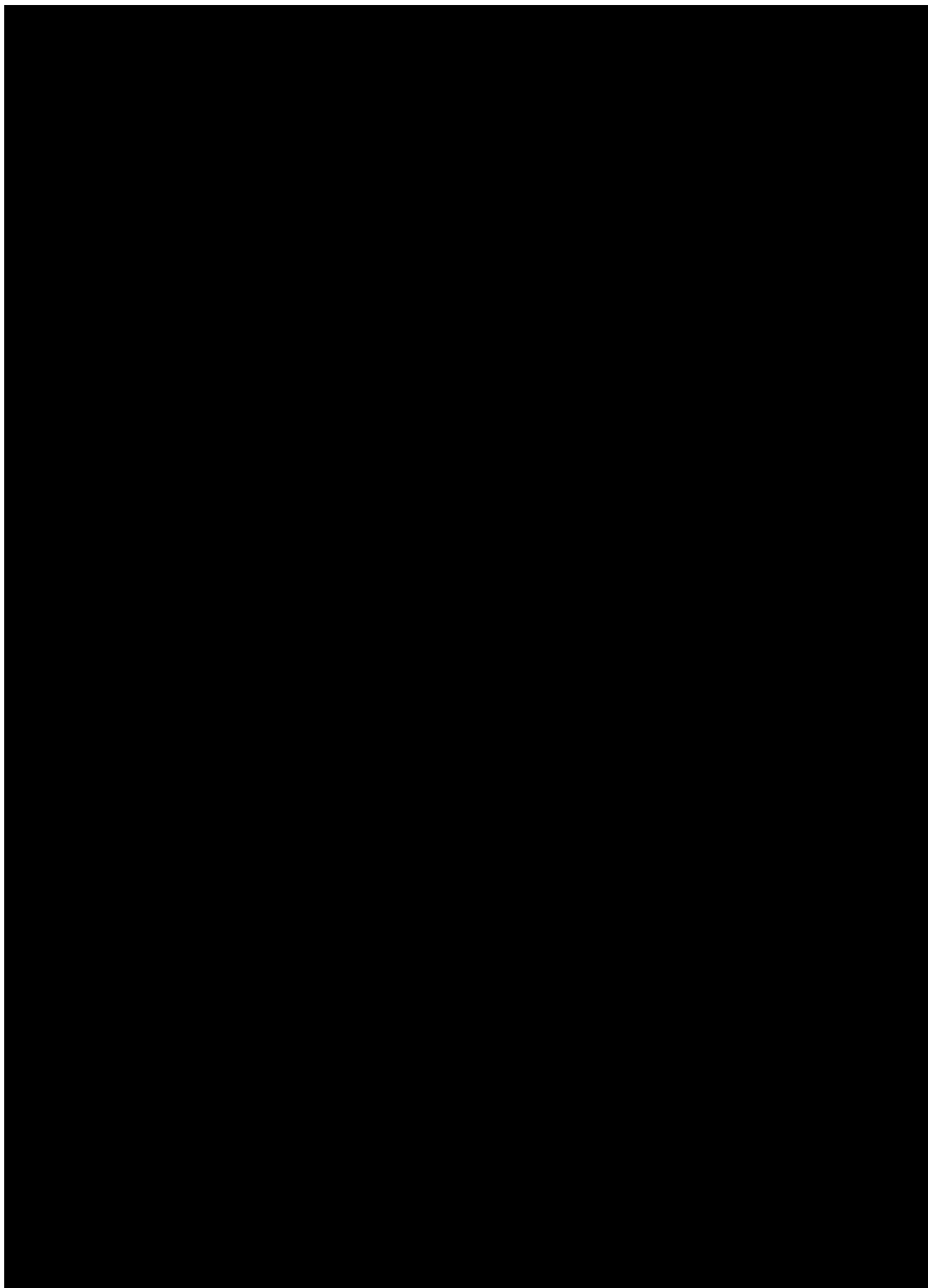
[Redacted]

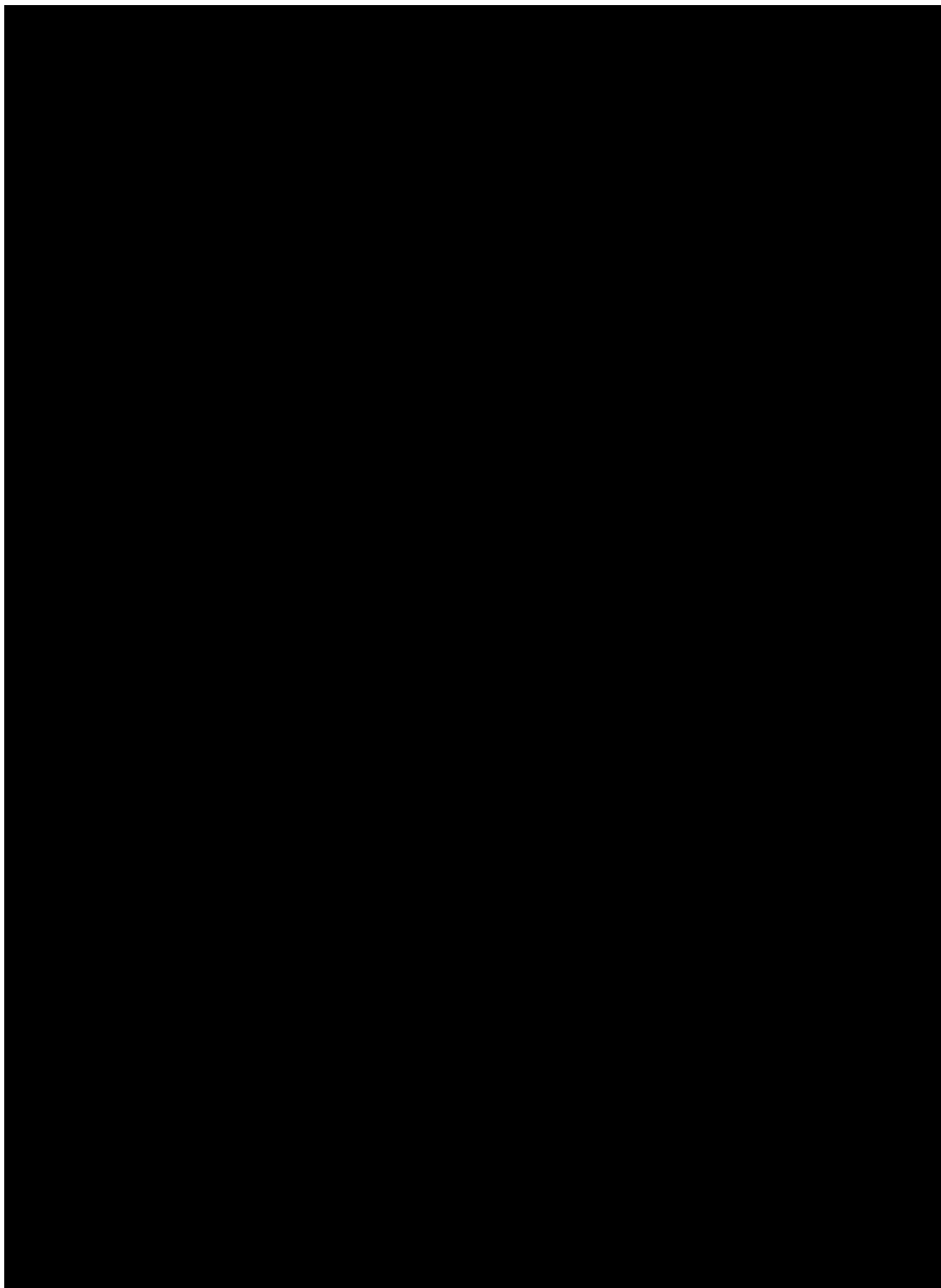
[Redacted]

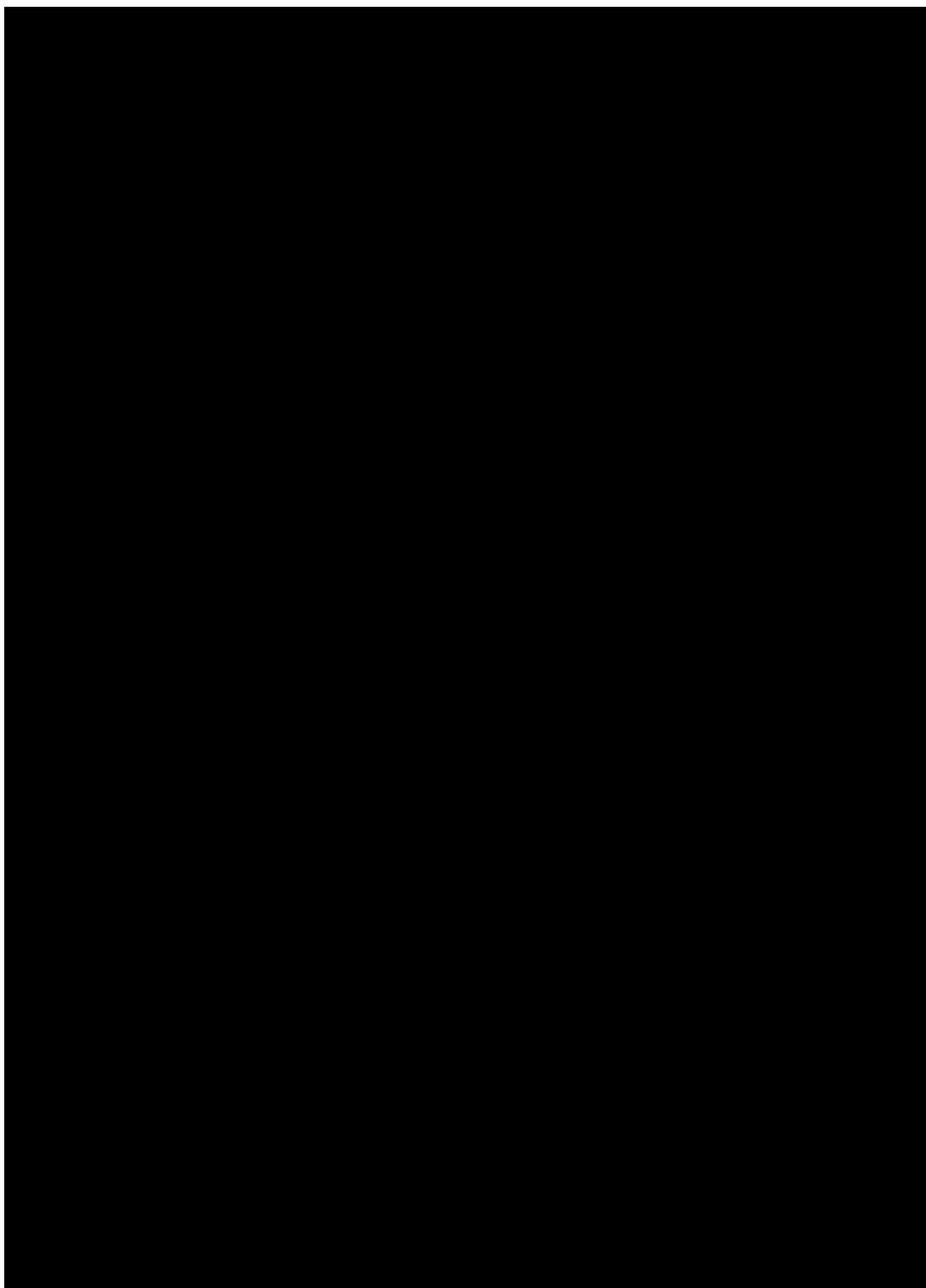
[Redacted]

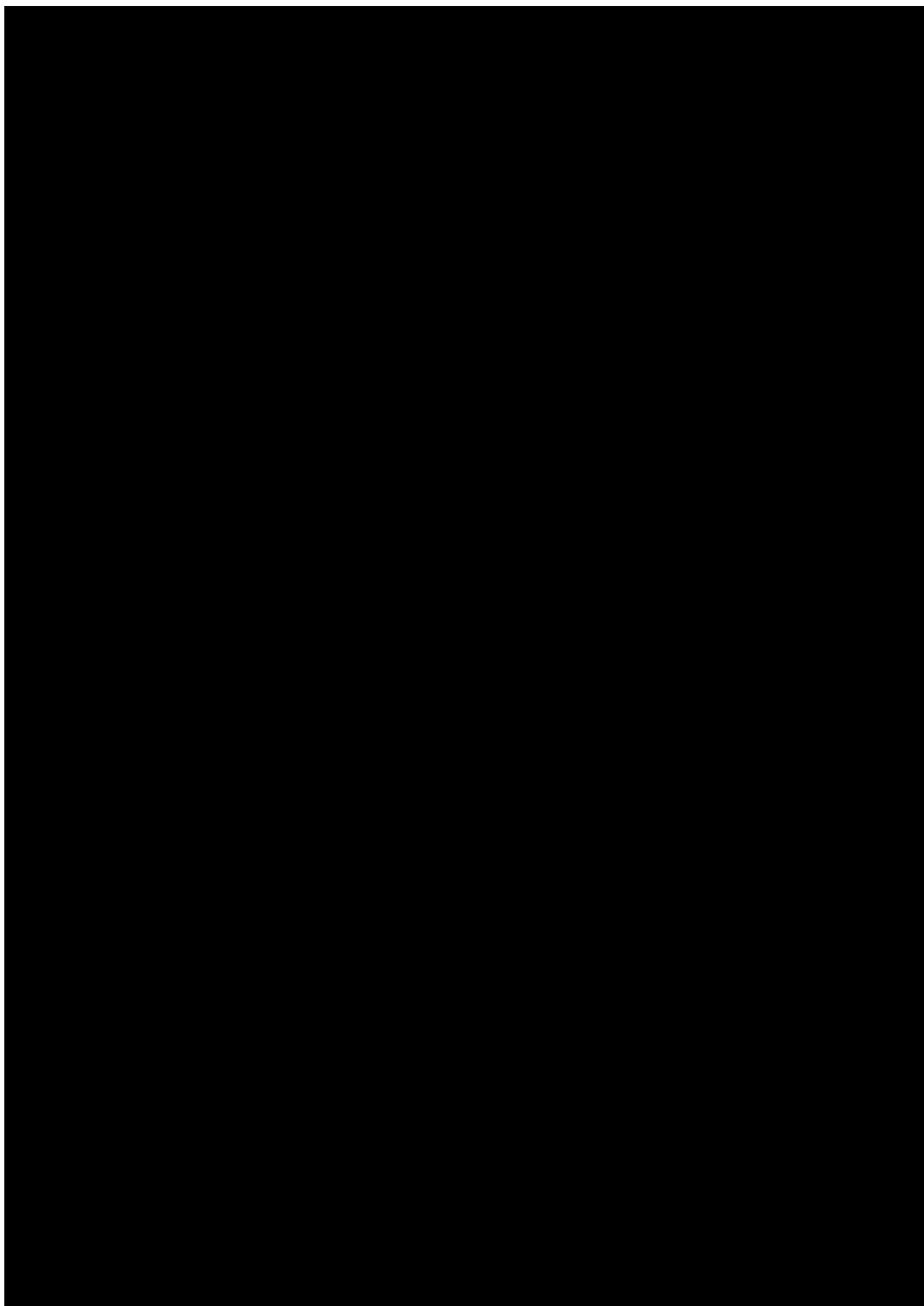


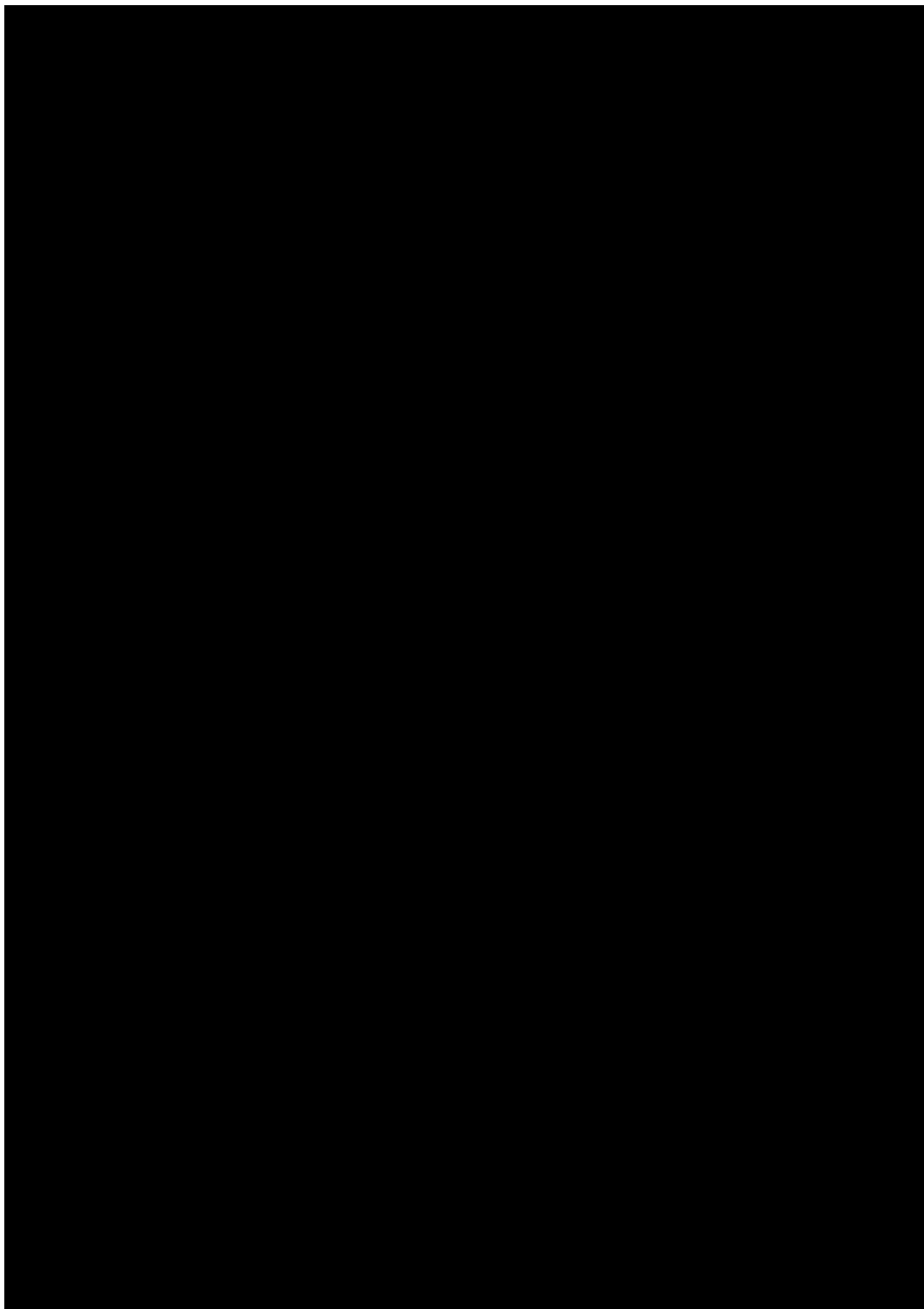


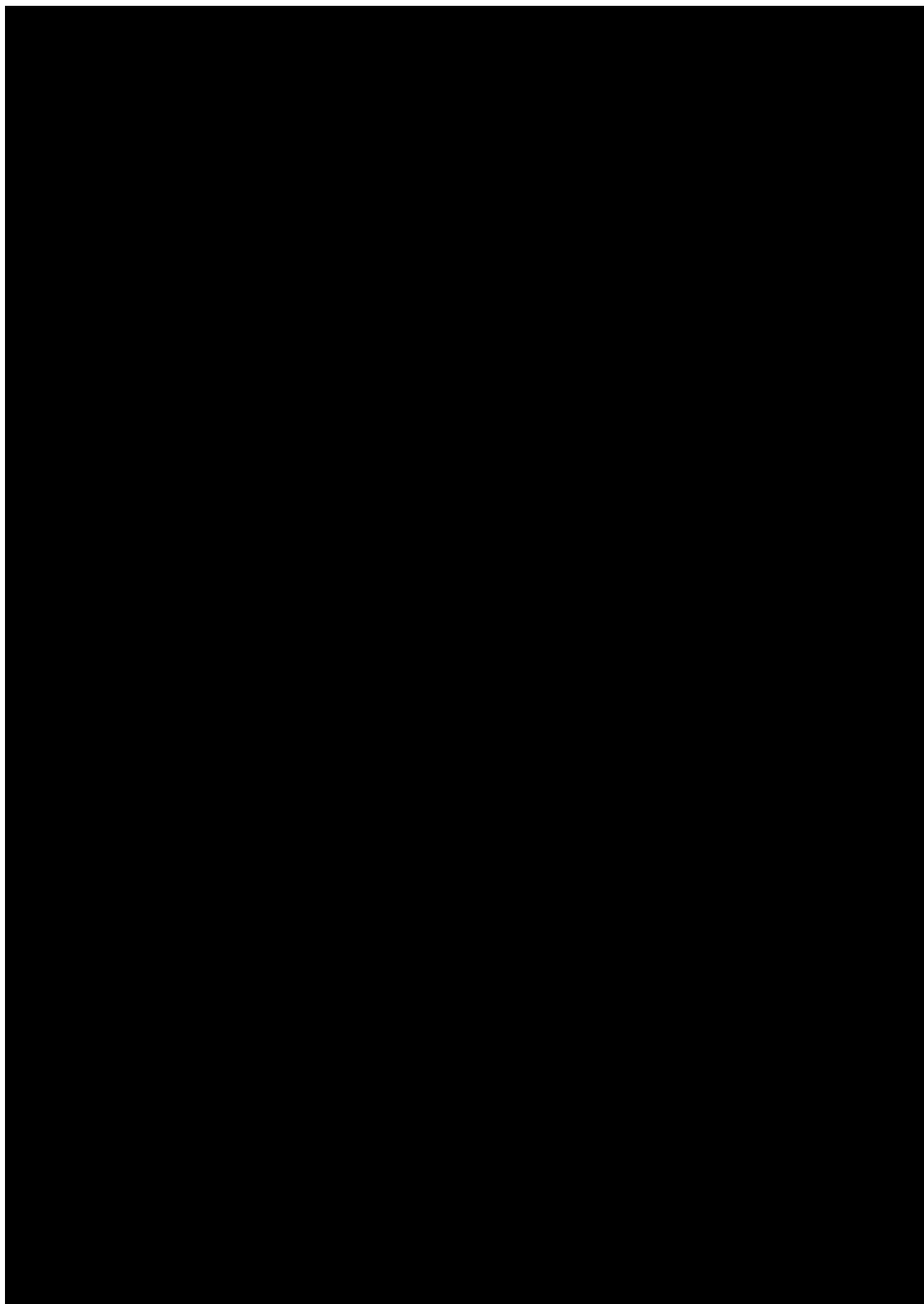


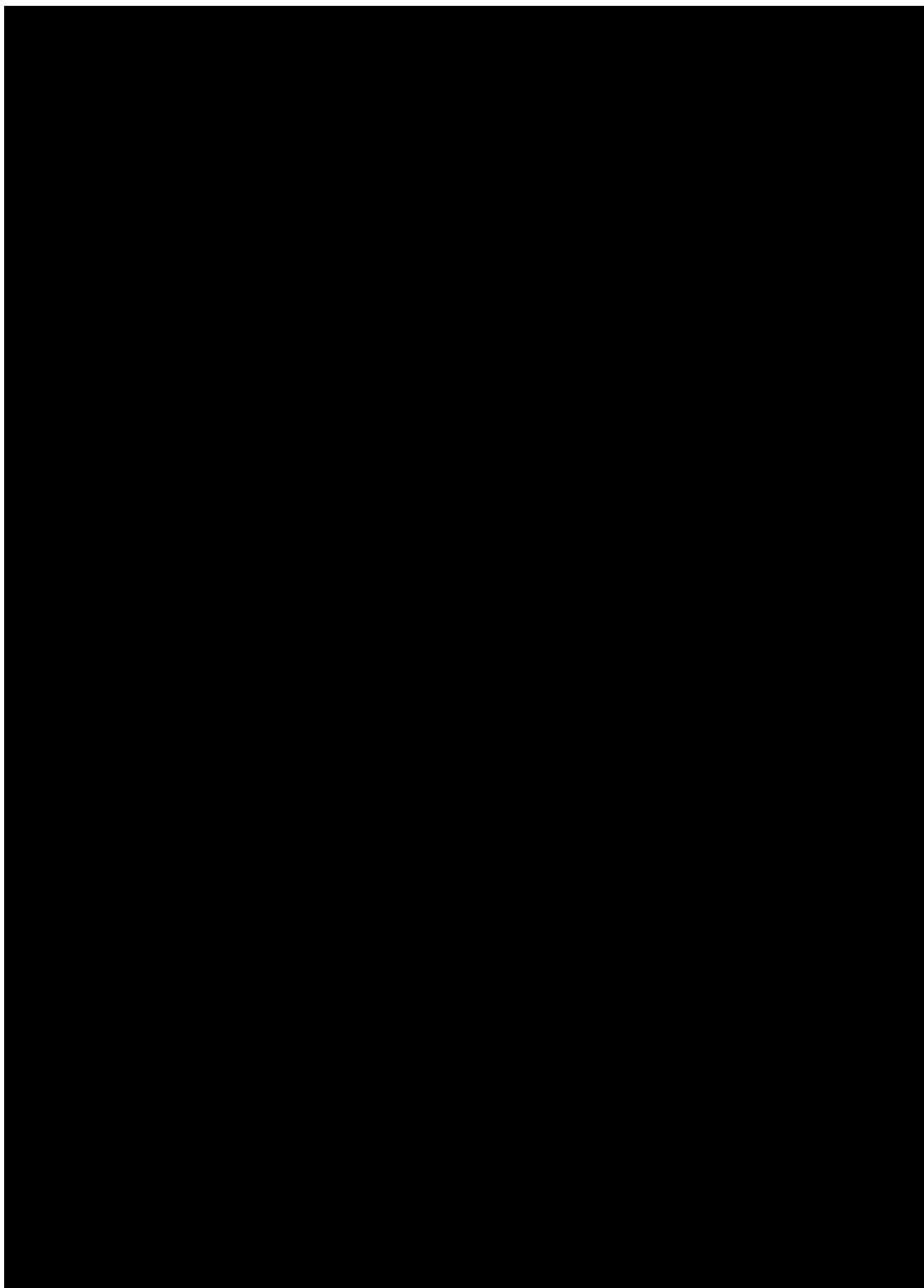


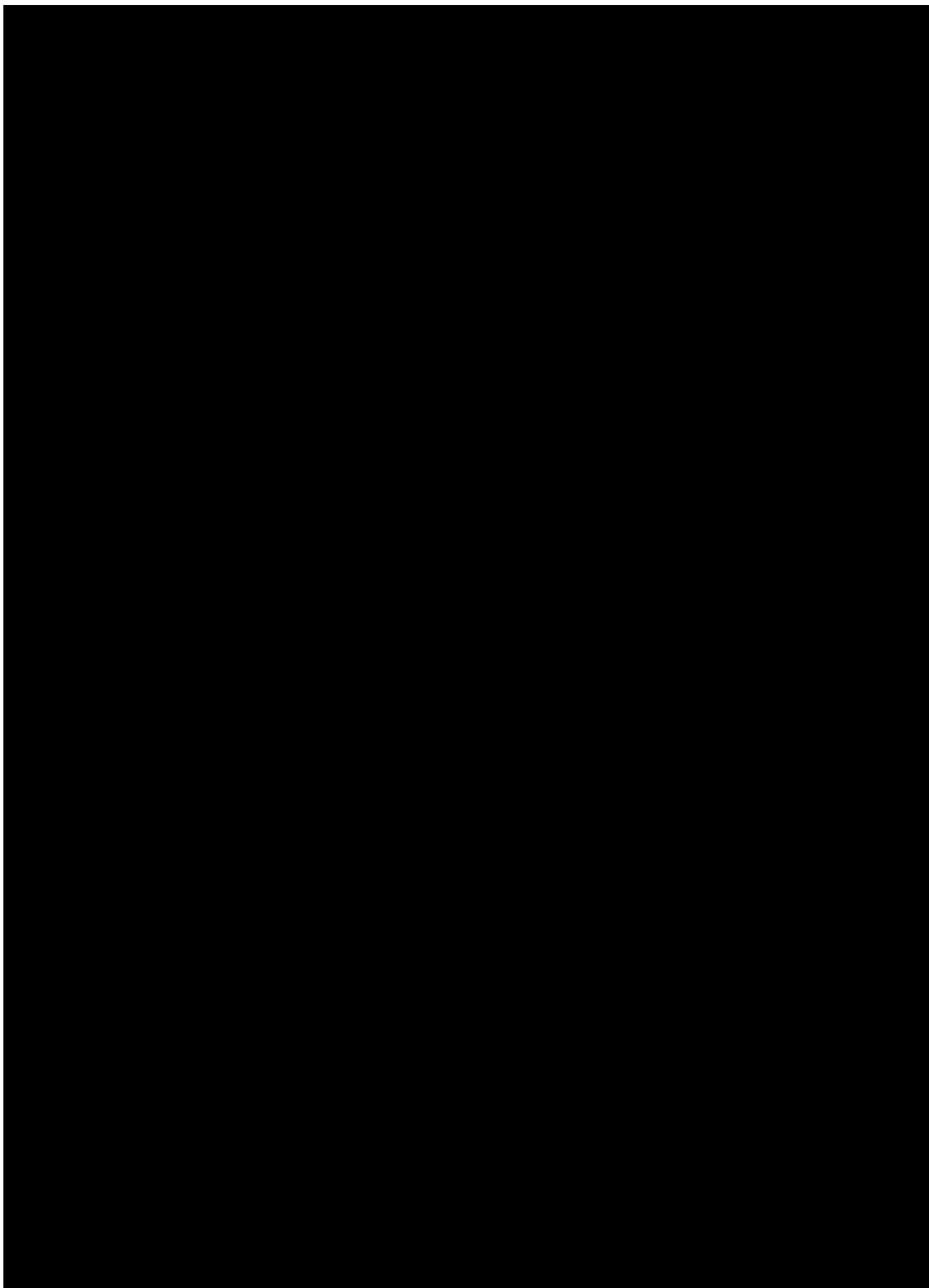


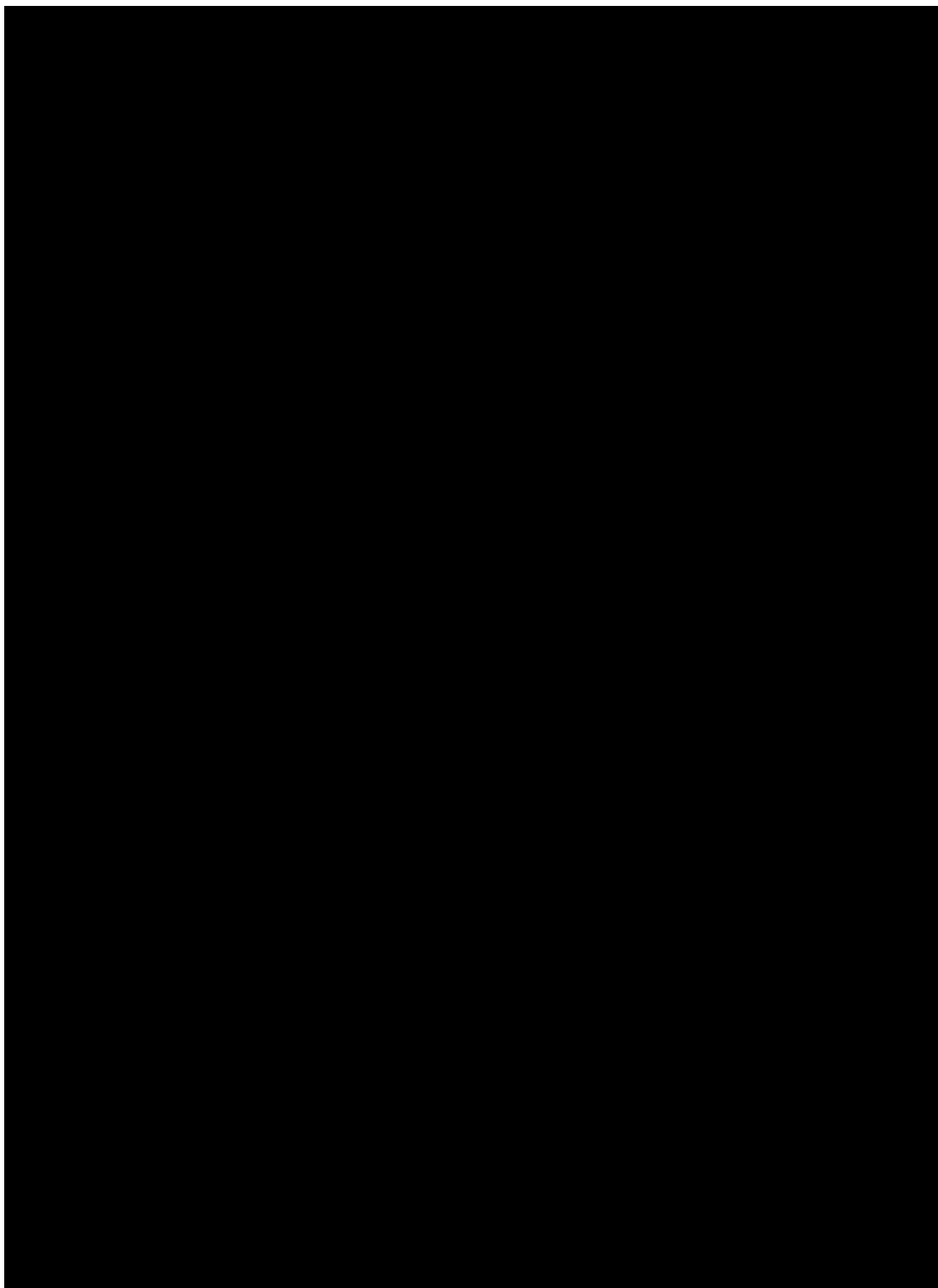


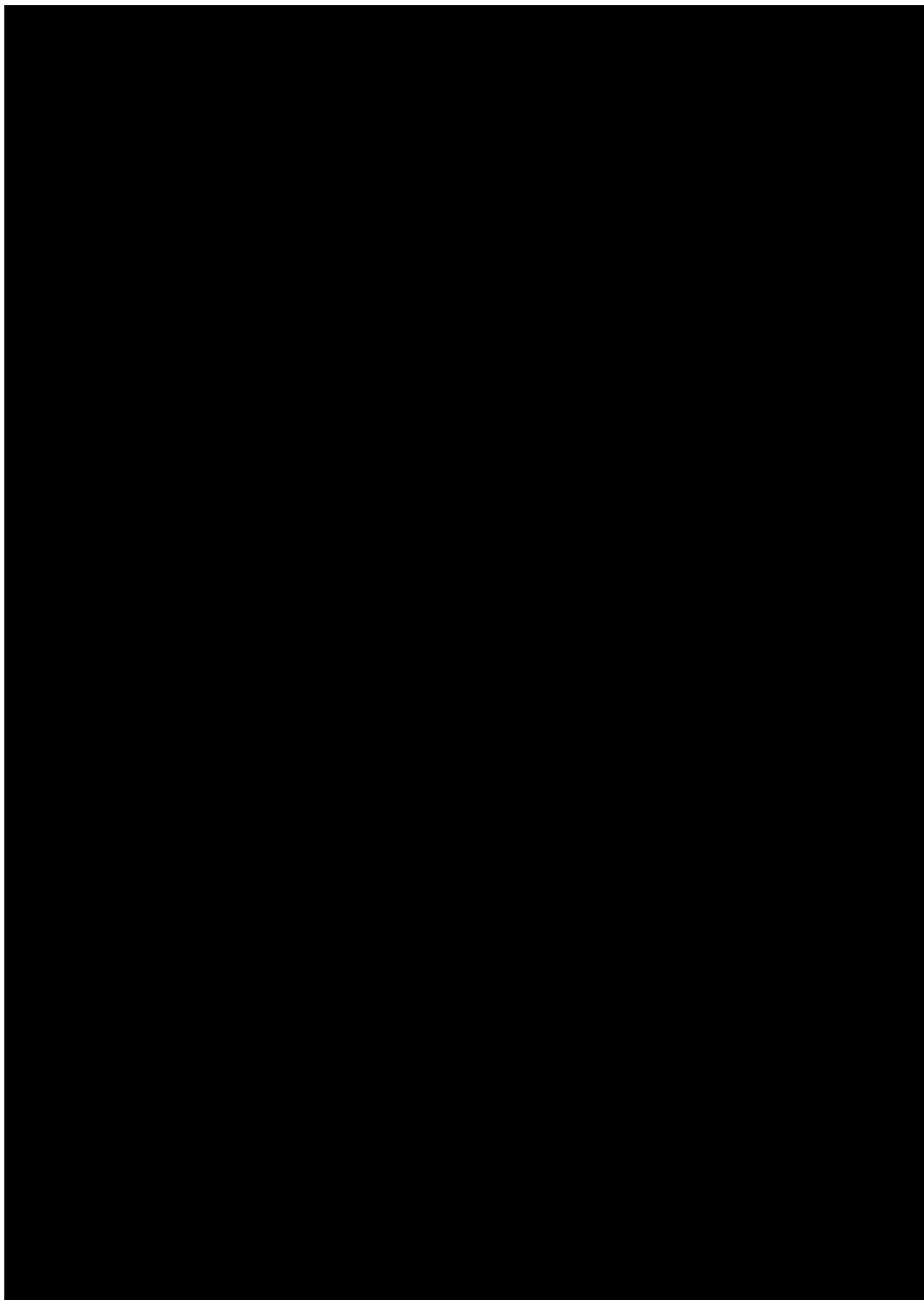


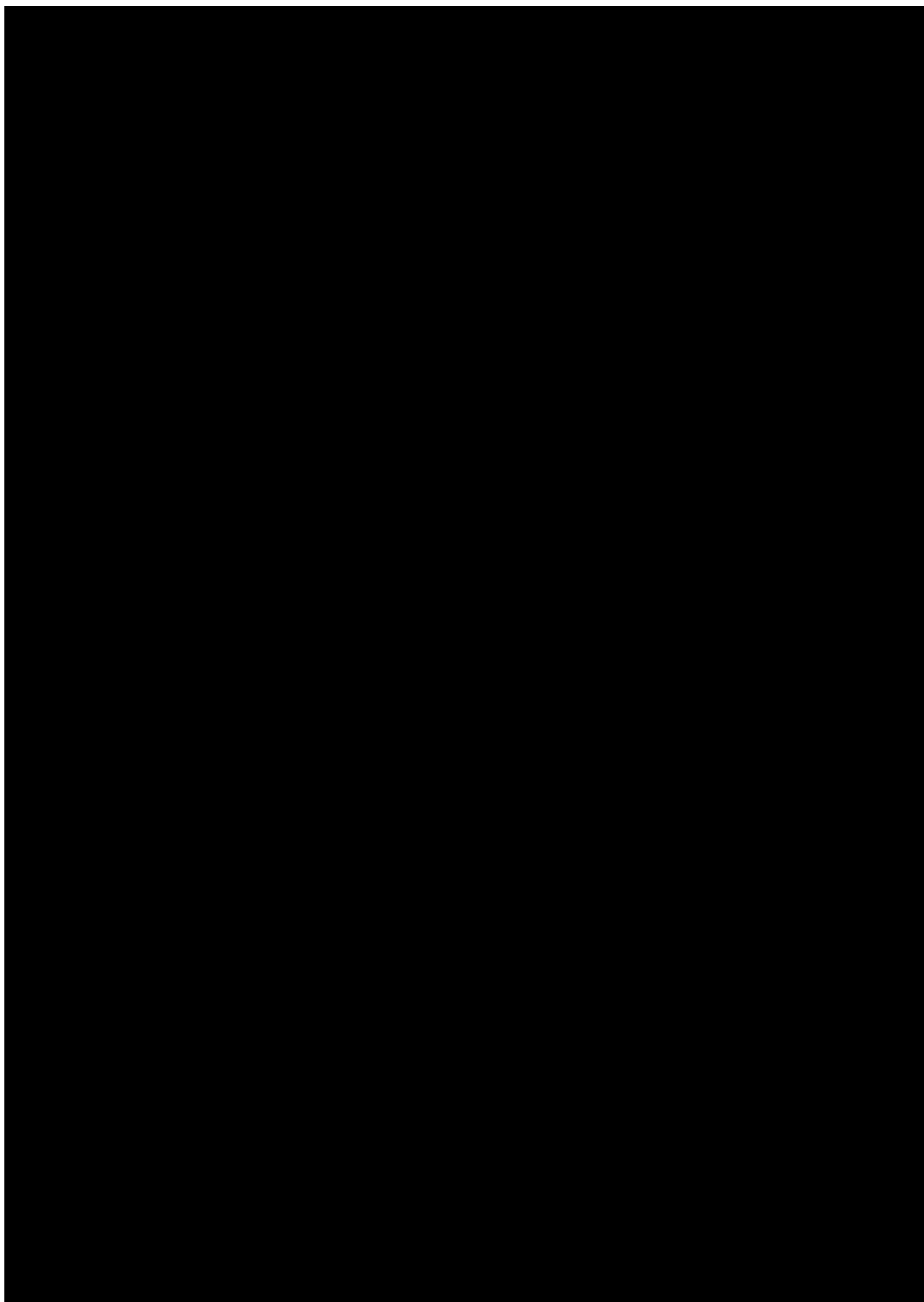


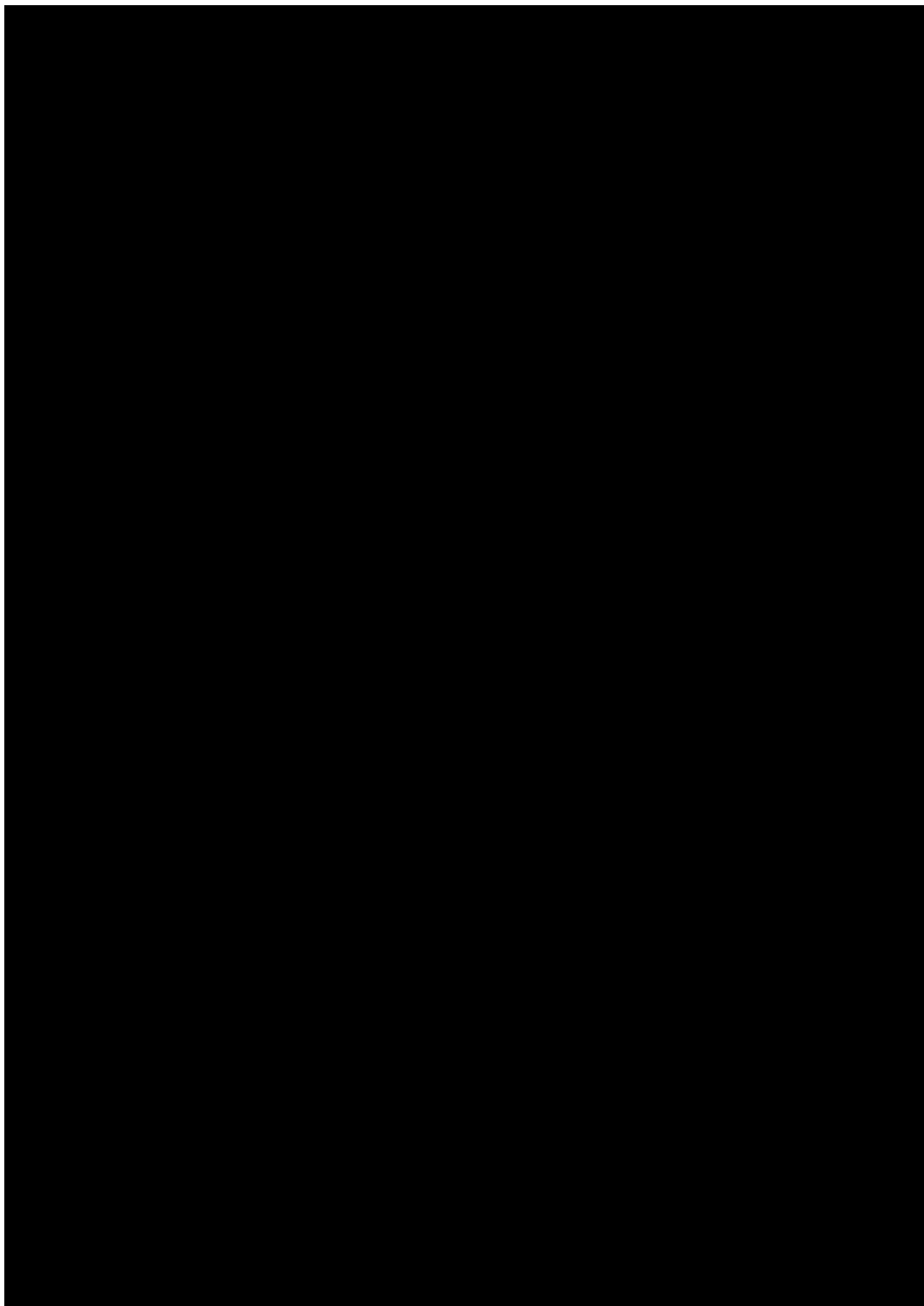


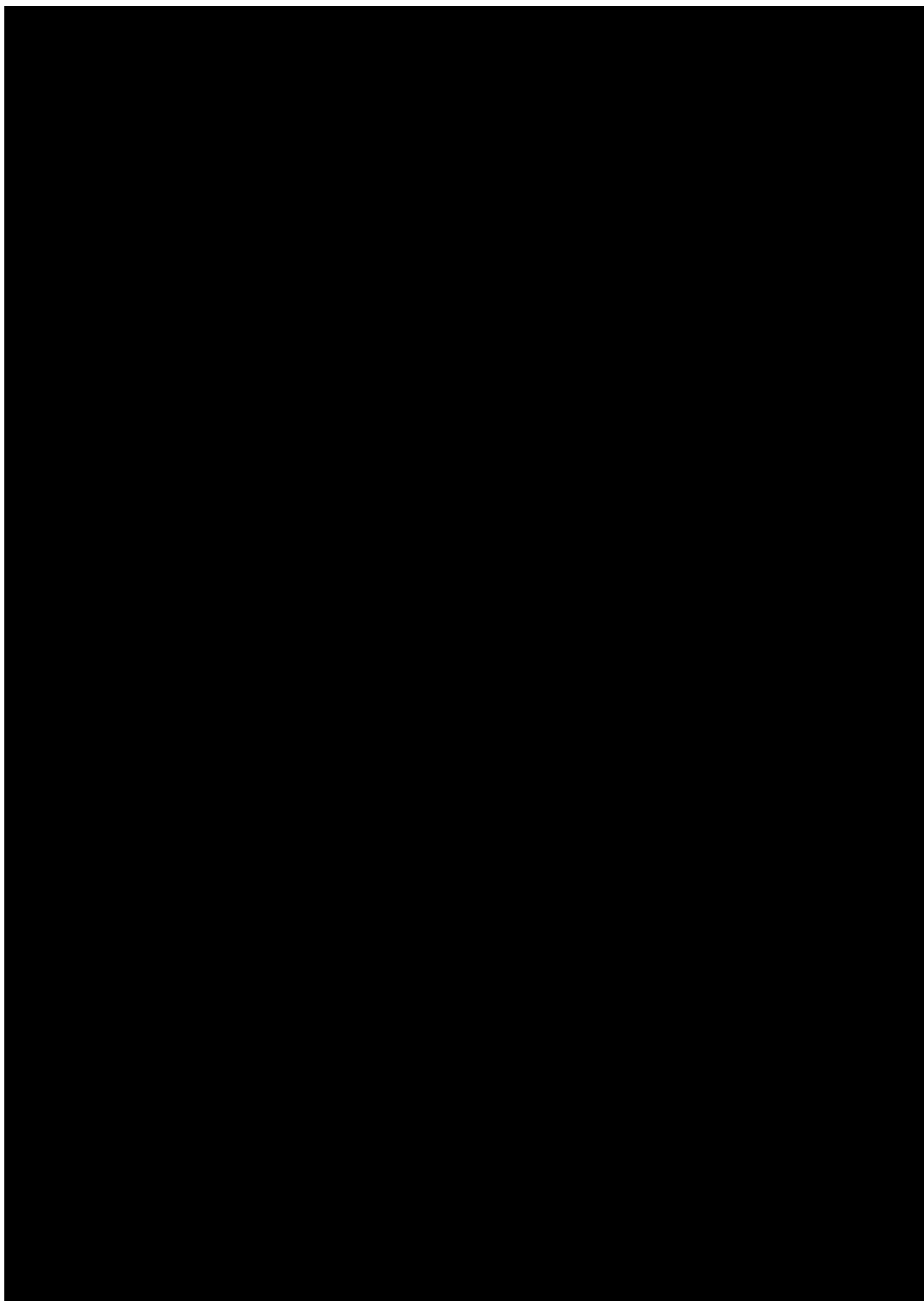


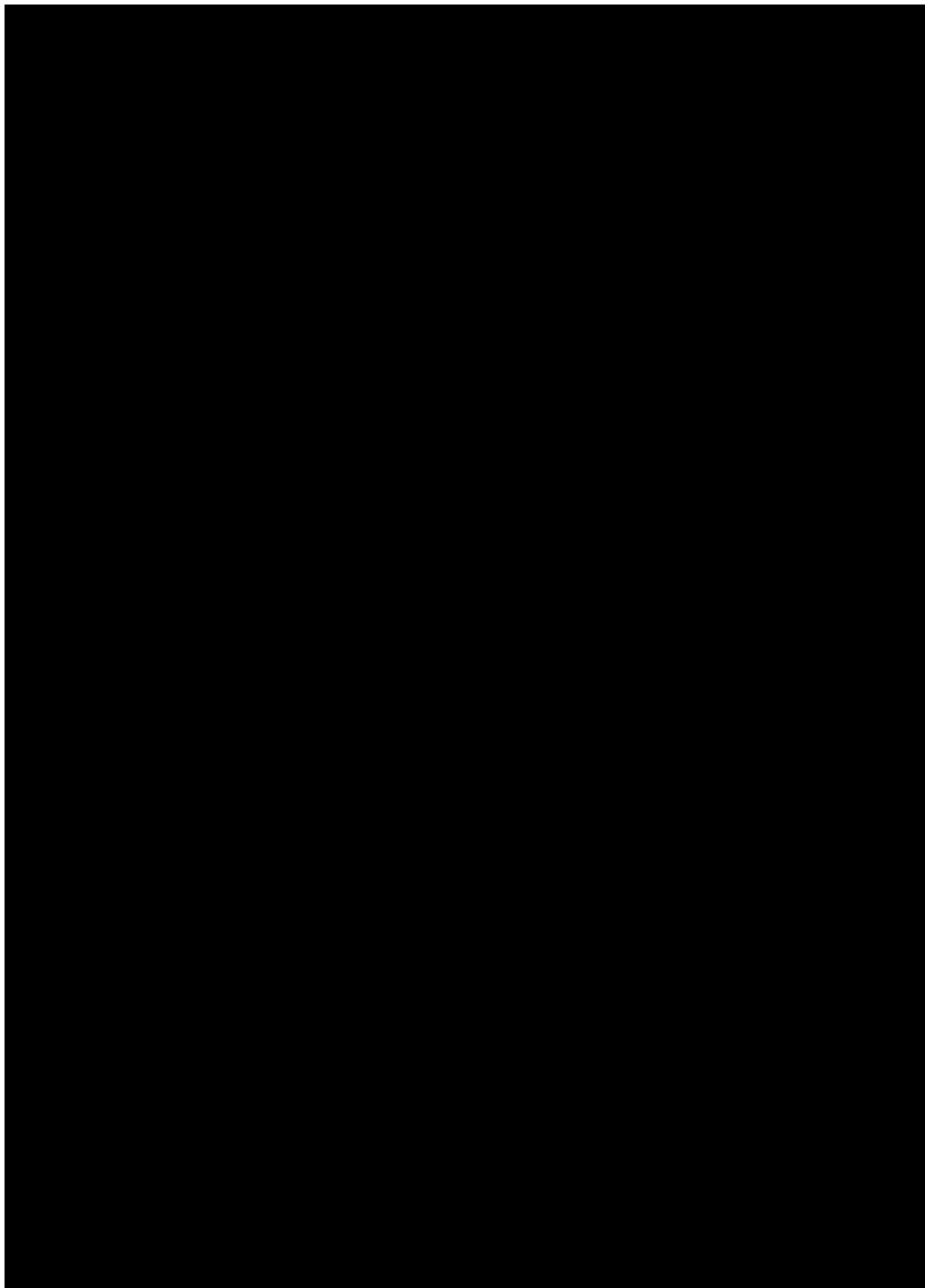


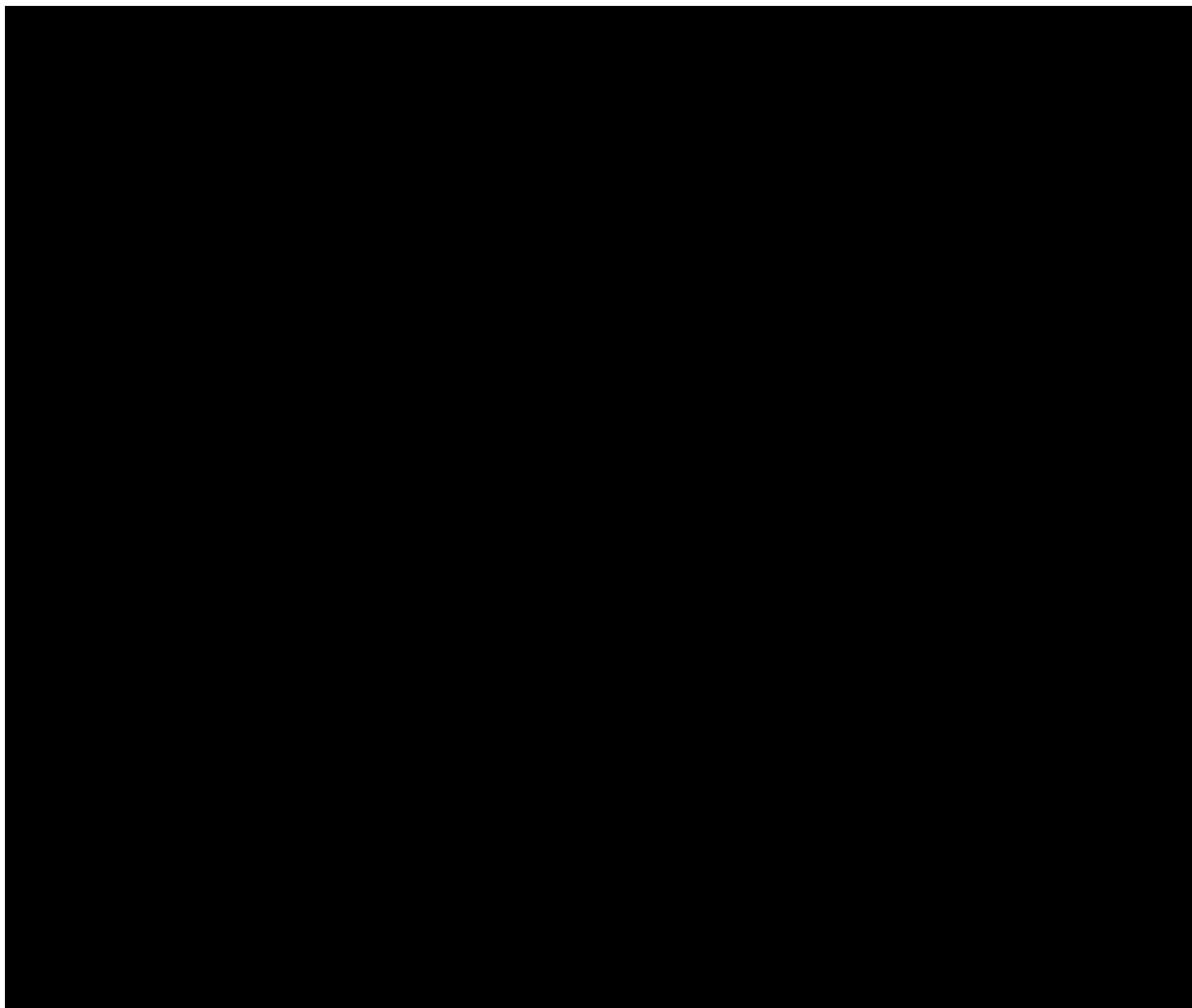


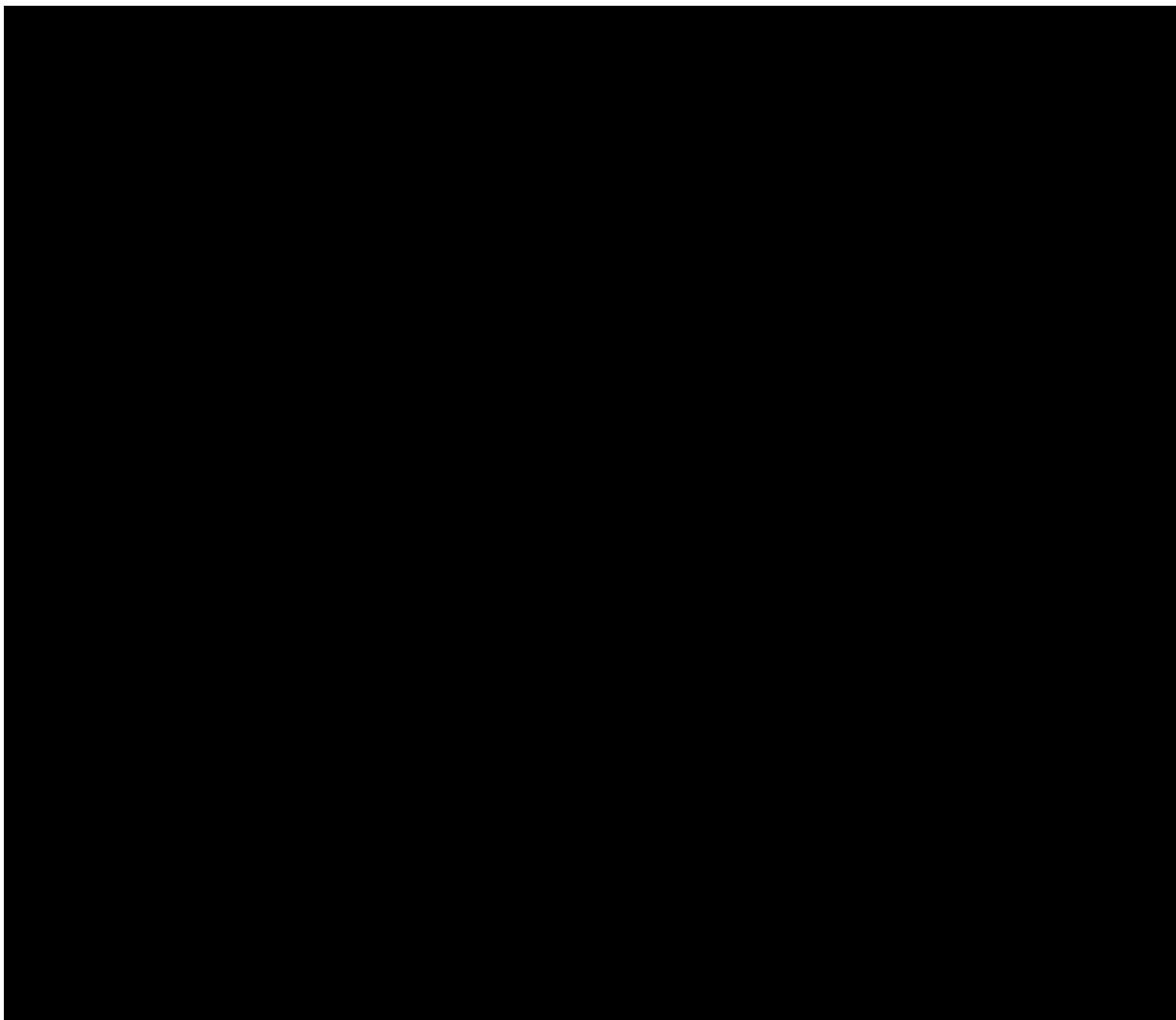


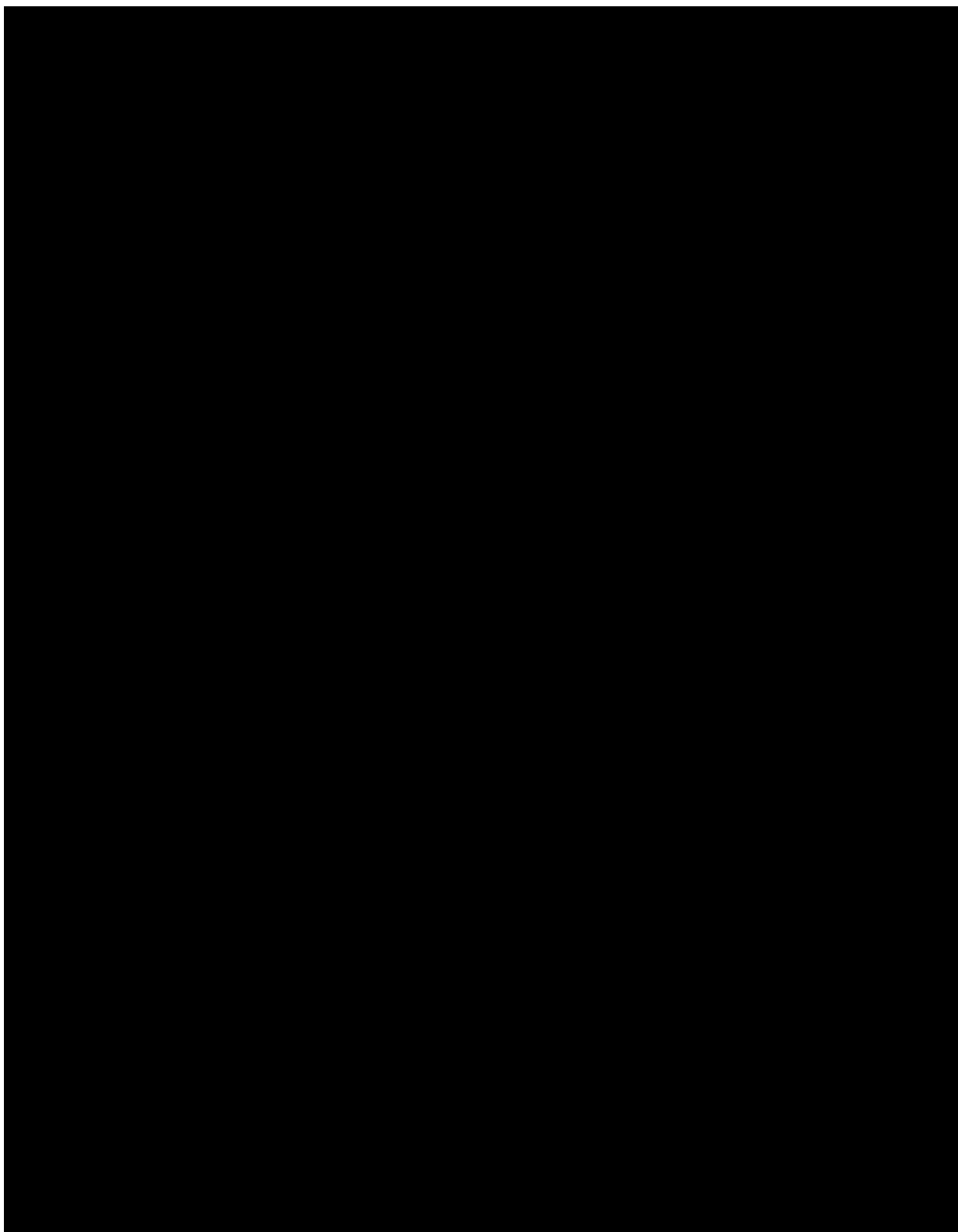


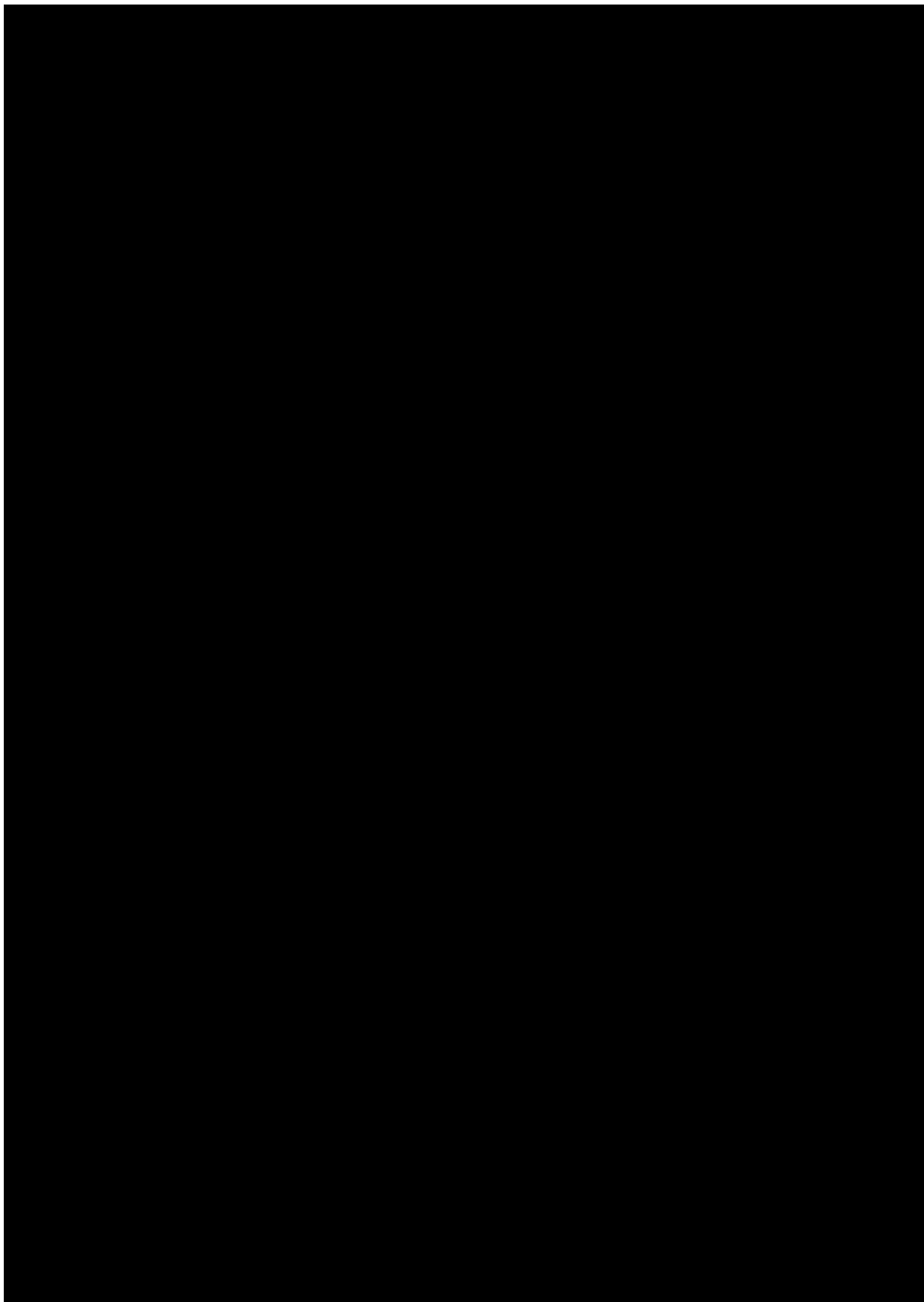


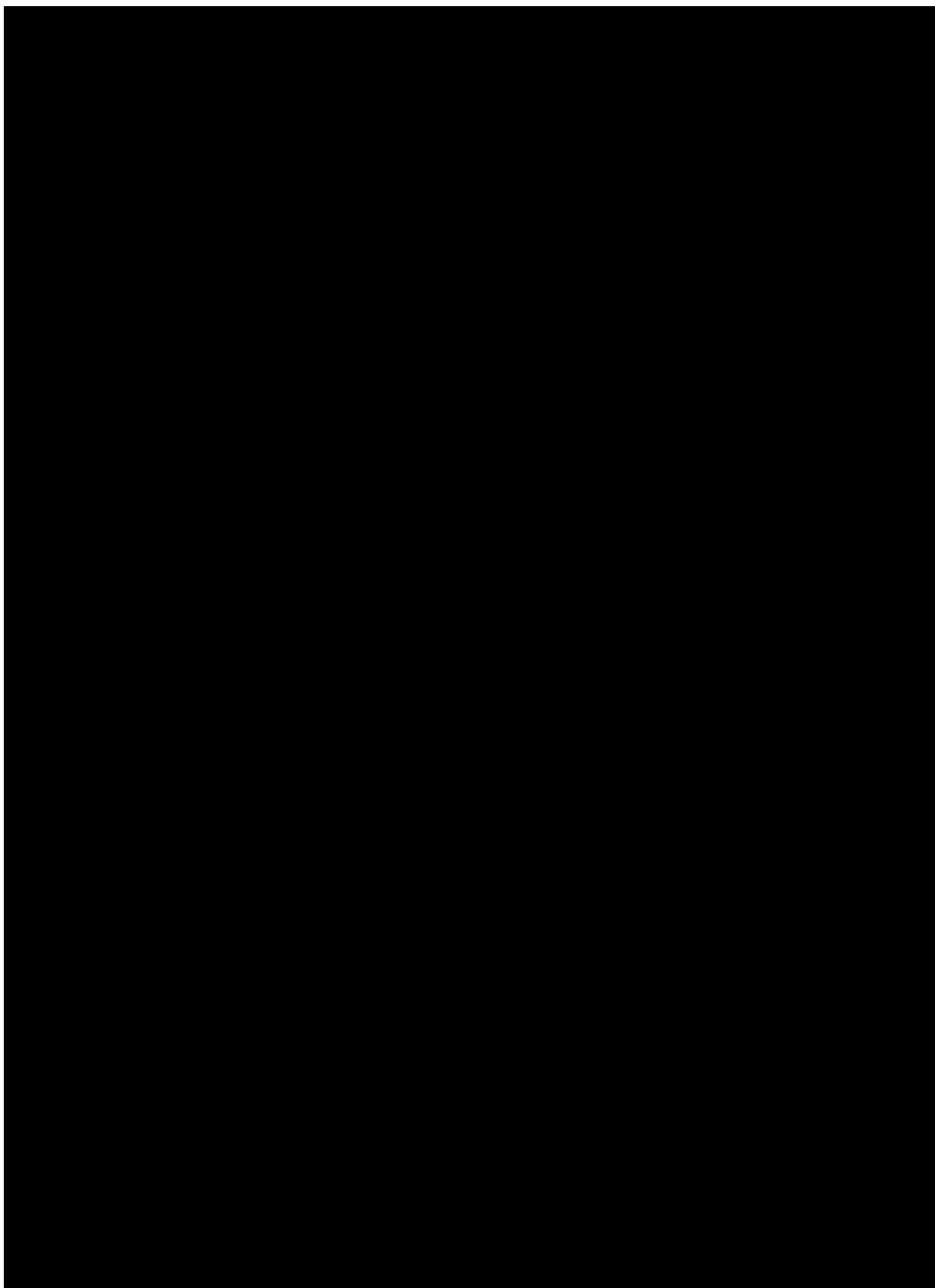


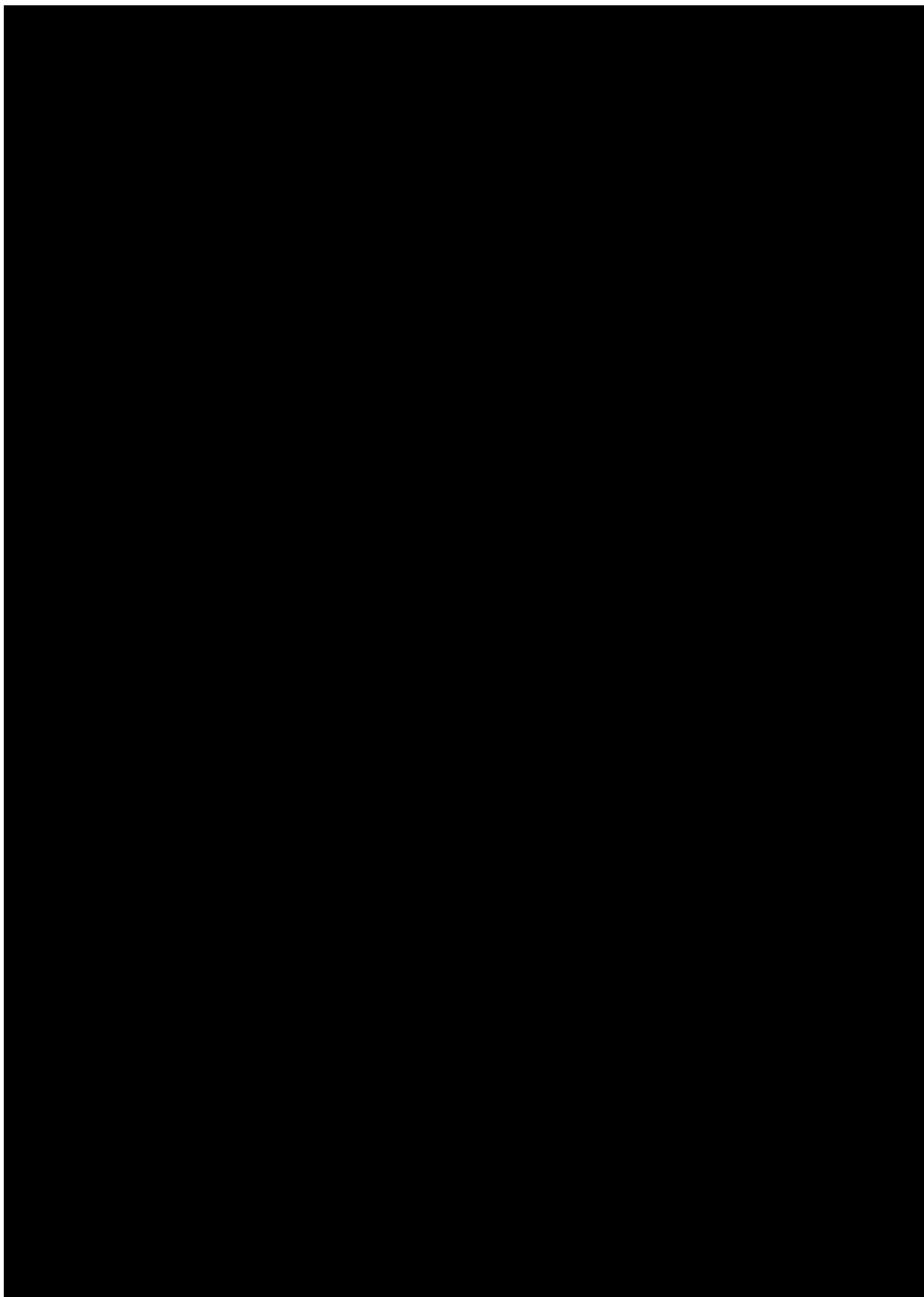


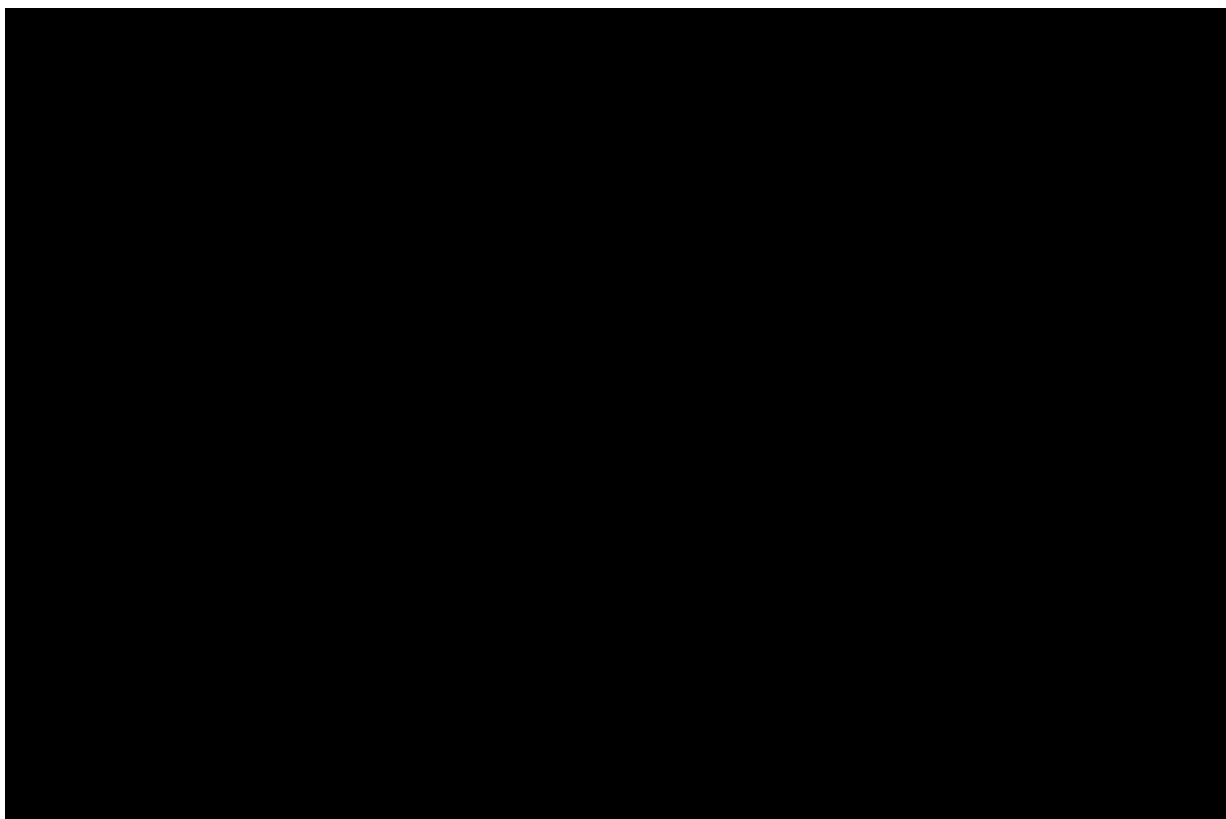












9.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Tabela 12.

Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego 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.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7.1 i 5

1. Spis tabel

Tabela 2. Definicja zaawansowanego BCC	15
Tabela 3. Czynniki ryzyka rozwoju raka BCC.....	18
Tabela 4. Czynniki ryzyka nawrotu dla raka podstawnokomórkowego (BCC)	20
Tabela 5. Zasady obserwacji chorych po leczeniu raków skóry	24
Tabela 6. Wytyczne kliniczne w leczeniu BCC	36
Tabela 7 [REDACTED]	61
Tabela 8. Charakterystyka produktu leczniczego LIBTAYO®	64
Tabela 9. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje	68
Tabela 10. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	73
Tabela 11. Charakterystyka opcji terapeutycznych stosowanych w praktyce klinicznej w ramach BAT	77
Tabela 12. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych dla cemiplimabu – etap I.....	83
Tabela 13. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	110

2. Spis rysunków

Rysunek 1. Najczęstsze miejsca występowania pierwotnego BCC.....	14
Rysunek 2. Miejsce powstawania raków skóry	16
Rysunek 3. Strefa wysokiego ryzyka „obszar H” lub „obszar maski”	17
Rysunek 4. Guzkowy (A) oraz powierzchniowy (B) rak podstawnocomórkowy	21
Rysunek 5. Morfokształtny (A), naciekający (B) i mikroguzkowy (C) rak podstawnocomórkowy	22
Rysunek 6. Częstość występowania nowotworów skóry	26
Rysunek 7. Widoczny i destrukcyjny charakter zaawansowanego BCC (1)	28
Rysunek 8. Widoczny i destrukcyjny charakter zaawansowanego BCC	29
Rysunek 9. Przykład powikłania po chirurgicznym zabiegu usunięcia zmian rakowych	30

3. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
ACS	American Cancer Society, <i>What Are Basal and Squamous Cell Skin Cancers?</i> , https://www.cancer.org/cancer/basal-and-squamous-cell-skin-cancer/about/what-is-basal-and-squamous-cell.html , (data dostępu: 21.10.2021 r.)
AE Erivedge 2015	Analiza ekonomiczna Erivedge 2015 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/109/AW/109_AW_OT_4351_37_Erivedge_CUA_2015.10.08.pdf
ACS 2016	American Cancer Society, <i>About Melanoma Skin Cancer</i> , 2016
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
Amici 2015	Amici J.M., Battistella M., Beylot-Barry M., i in., <i>Defining and recognising locally advanced basal cell carcinoma</i> , <i>Eur J Dermatol</i> ; 25(6): 586-94, 2015
AMSC	The Austin Mosh Surgery Center, https://www.austinmohssurgery.com/basal-cell-carcinoma/#subtypes (data dostępu: 19.10.2021 r.)
Anagnostou 2017	Anagnostou V., Yarchoan M., Hansen A.R. i in., <i>Immuno-oncology Trial Endpoints: Capturing Clinically Meaningful Activity</i> , <i>Clin Cancer Res.</i> 2017; 23(17): 4959–4969
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Asgari 2015	Asgari M.M., Moffet H.H., Ray G.T., Quesenberry C.P., <i>Trends in Basal Cell Carcinoma Incidence and Identification of High-Risk Subgroups</i> , 1998-2012, <i>JAMA Dermatology</i> , 2015
Aymonier 2019	Aymonier M., Misery L., Sei J.F., i in., <i>Comparison of quality of life in patients with relapse-free melanoma versus basal cell carcinoma using the EQ-5D-VAS instrument</i> , <i>J AM ACAD DERMATOL.</i> , 2019
Badash 2019	Badash I, Shauly O, Lui CG i in., <i>Nonmelanoma Facial Skin Cancer: A Review of Diagnostic Strategies, Surgical Treatment, and Reconstructive Techniques</i> . <i>Clin Med Insights Ear Nose Throat.</i> 2019 Jul 24;12:1179550619865278
Basset-Seguín 2015	Basset-Seguín N., Sharpe H.J., de Sauvage F.J., <i>Efficacy of Hedgehog Pathway Inhibitors in Basal Cell Carcinoma</i> , <i>Mol Cancer Ther</i> ; 14(3): 633–41, 2015
Baxter 2012	Baxter J.M., Patel A.N., Varma S., <i>Facial basal cell carcinoma</i> , <i>BMJ</i> ; 345:e5342; 2012
Becker 2017	Becker L.R., Aakhus A.E., Reich H.C., Lee P.K., <i>A Novel Alternate Dosing of Vismodegib for Treatment of Patients With Advanced Basal Cell Carcinomas</i> , <i>JAMA Dermatol.</i> 2017;153(4):321-2
Berens 2017	Berens A.M., Akkina S.R., Patel S.A., <i>Complications in facial Mohs defect reconstruction</i> , <i>Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg</i> , 25:000–000, 2017
Borzęcka-Sapko 2020	Borzęcka-Sapko A., Siermontowski P., Mleczko M. i in., <i>Epidemiologia raka podstawnocomórkowego skóry – obserwacji jednego ośrodka</i> , <i>PolHypRes</i> 2020 Vol. 71 Issue 2 pp. 55 – 66
KRN	Krajowy Rejestr Nowoworów, http://onkologia.org.pl/raporty/ (data dostępu: 30.06.2022 r.)
Cancer.Net	Cancer.Net, <i>Melanoma: Statistics</i> , https://www.cancer.net/cancer-types/melanoma/statistics (data dostępu: 07.10.2021 r.)
ChPL LIBTAYO®	Charakterystyka Produktu Leczniczego LIBTAYO®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 07.10.2021 r.)
ChPL Profenid®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Profenid®, http://chpl.com.pl/data_files/2012-04-04_profenid_kaps_chpl.pdf (data dostępu: 30.06.2022 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
ChPL Paracetamol Biofarm®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Paracetamol Biofarm®, https://www.biofarm.pl/fileadmin/user_upload/Paracetamol_Biofarm_500_-_ChPL.pdf (data dostępu: 30.06.2022 r.)
Ciążyńska 2021	Ciążyńska M., Kamińska-Winciorek G., Lange D., i in., <i>The incidence and clinical analysis of non-melanoma skin cancer</i> , Scientific Reports; 11:4337, 2021
Ciążyńska 2017	Ciążyńska M., Szczesna P., Narbutt J., Lesiak A., <i>Przypadek raka podstawnocomórkowego skóry – jak leczyć, gdy chirurg już nic nie może?</i> , Forum Derm. 2017; 3: 2, 58–62, https://journals.viamedica.pl/forum_dermatologicum/article/view/54200/42936 (data dostępu: 01.10.2021 r.)
Ciećko 2017	Ciećko W., Bandurska E., Zarzeczna-Baran M., Siemińska A., <i>Analiza jakości życia pacjentów w zaawansowanej fazie chorób przewlekłych</i> , Medycyna Paliatywna w Praktyce; 11, 2: 84–90, 2017
Cives 2020	Cives M., Mannavola F., Lospalluti L., i in., <i>Non-Melanoma Skin Cancers: Biological and Clinical Features</i> , Int. J. Mol. Sci., 21, 5394, 2020
Dessinioti 2019	Dessinioti C., Plaka M., Soura E., i in., <i>A Practical Guide for the Follow-Up of Patients with Advanced Basal Cell Carcinoma During Treatment with Hedgehog Pathway Inhibitors</i> , The Oncologist; 24:e755–e764, 2019
Didona 2018	Didona D., Paolino G., Bottoni U., Cantisani C., <i>Non Melanoma Skin Cancer Pathogenesis Overview</i> , Biomedicines 2018
Dixon 2006	Dixon A., <i>Micronodular basal cell carcinomas</i> , Australian Family Physician Vol. 35, No. 12, 2006
Dourmishev 2013	Dourmishev L.A., Rusinova D., Botev I., <i>Clinical variants, stages, and management of basal cell carcinoma</i> , Indian Dermatol Online J; 4:12-7, 2013
Dreno 2017	Dréno B., Kunstfeld R., Hauschild A., i in., <i>Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial</i> , Lancet Oncol, 18(3):404-12, 2017
Dummer 2015	Dummer R., Basset-Seguín N., Hansson J., i in., <i>Impact of treatment breaks on vismodegib patient outcomes: Exploratory analysis of the STEVIE study.</i> , https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.9024 (data dostępu: 20.10.2021 r.)
EMA 2021	European Medicine Agency, Assessment report, LIBTAYO International non-proprietary name: cemiplimab, Procedure No. EMEA/H/C/004844/II/0012
Goldenberg 2016	Goldenberg G., Karagiannis T., Palmer J.B., i in., <i>Incidence and prevalence of basal cell carcinoma (BCC) and locally advanced BCC (LABCC) in a large commercially insured population in the United States: A retrospective cohort study</i> , J Am Acad Dermatol.; 75(5):957-66.e2, 2016
Hall 2020	Hall E.T., Fernandez-Lopez E., Silk A.W., i in., <i>Immunologic Characteristics of Nonmelanoma Skin Cancers: Implications for Immunotherapy</i> , ASCO EDUCATIONAL BOOK, 2020
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> . Eur J Dermatol. 2018
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: 20.10.2021 r.)
IDA	Interactive Dermatology Atlas, http://www.dermatlas.net/atlas/index.cfm (data dostępu: 19.10.2021 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
Jacobsen 2016	Jacobsen A.A., Aldahan A.S., Hughes O.B., i in., <i>Hedgehog Pathway Inhibitor Therapy for Locally Advanced and Metastatic Basal Cell Carcinoma A Systematic Review and Pooled Analysis of Interventional Studies</i> , JAMA Dermatol.;152(7):816-824, 2016
Kapuśniak 2006	Kapuśniak V., Dzimira S., <i>Rak podstawnkomórkowy</i> , Medycyna Wet., 62 (3), 2006
Katalog JPG	Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyka Jednorodnych Grup Pacjentów, https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a (data dostępu 23.10.2021 r.)
Khoo 2016	Khoo A.B.S., Ali F.R., Lear J.T., <i>Defining locally advanced basal cell carcinoma and integrating smoothed inhibitors into clinical practice</i> , Curr Opin Oncol, 28:180–184, 2016
Kim 2013	Kim S.A., Lee K.S., Cho J.-W., <i>Photodynamic therapy combined with cryotherapy for the treatment of nodular basal cell carcinoma</i> , ONCOLOGY LETTERS 6: 939-941, 2013
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf (data dostępu: 07.10.2021 r.)
Lau 2018	Lau J., Guminski A., Gill A., Veivers D., <i>Metastatic basal cell carcinoma: a review of six cases</i> , Aust J Otolaryngol, 1:20, 2018
Lear 2014	Lear J.T., Corner C., Dziewulski P., i in., <i>Challenges and new horizons in the management of advanced basal cell carcinoma: a UK perspective</i> , British Journal of Cancer, 111, 1476–1481, 2014
Lear 2016	Lear J., Jakubanis R., Silvey M., i in., <i>Prevalence, recurrence, and cost burden of locally advanced basal cell carcinoma (BCC) not amenable to surgery or radiotherapy in the UK</i> , https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.e18247 (data dostępu: 21.10.2021 r.)
Marzuka 2015	Marzuka A.G., Book S.E., <i>Basal Cell Carcinoma: Pathogenesis, Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Histopathology, and Management</i> , YALE JOURNAL OF BIOLOGY AND MEDICINE 88, pp.167-179, 2015
Mathias 2014	Mathias S.D., Chren M.-M., Colwell H.H., i in., <i>Assessing Health-Related Quality of Life for Advanced Basal Cell Carcinoma and Basal Cell Carcinoma Nevus Syndrome Development of the First Disease-Specific Patient-Reported Outcome Questionnaires</i> , JAMA Dermatol.;150(2):169-176, 2014
Mayo Clinic	Mayo Clinic, <i>Basal cell carcinoma</i> , https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/basal-cell-carcinoma/symptoms-causes/syc-20354187 (data dostępu: 05.10.2021 r.)
McCusker 2014	McCusker M., Basset-Seguin N., Dummer R., i in., <i>Metastatic basal cell carcinoma: Prognosis dependent on anatomic site and spread of disease</i> , European Journal of Cancer 50, 774–783, 2014
Mendez 2018	Mendez B.M., Thornton J.F., <i>Current Basal and Squamous Cell Skin Cancer Management</i> , Plast. Reconstr. Surg. 142: 373e, 2018
Migden 2018	Migden M.R., Chang A.L.S., Dirix L., i in., <i>Emerging trends in the treatment of advanced basal cell carcinoma</i> , Cancer Treatment Reviews 64, 1–10, 2018
Mohan 2014	Mohan S.V., Chang A.L.S., <i>Advanced Basal Cell Carcinoma: Epidemiology and Therapeutic Innovations</i> , Curr Derm Rep, 3:40–45, 2014
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r.
Owczarek 2015	Owczarek W., Rutkowski P., Słowińska M., i in., <i>Zalecenia dotyczące leczenia raka podstawnkomórkowego i raka kolczystkomórkowego przygotowane przez Sekcję Onkologiczną Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego i Sekcję Akademia Czerniaka Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej</i> , 2015
Peris 2015	Peris K., Licitra L., Ascierto P.A., i in., <i>Identifying locally advanced basal cell carcinoma eligible for treatment with vismodegib: an expert panel consensus</i> , Future Oncol., 11(4), 703–712, 2015

Referencja	Opis bibliograficzny
Peris 2019	Peris K., Fargnoli M.C., Garbe C., i in., <i>Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensusbased interdisciplinary guidelines</i> , European Journal of Cancer 118,10e34, 2019
Rozporządzenie MZ 2021	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
Shingler 2013	Shingler S.L., Garside J., Samanta K., i in., <i>Utilities for advanced basal cell carcinoma</i> , Journal of Medical Economics, 16:6, 777-783, 2013
Steenrod 2015	Steenrod A.W., Nash Smyth E., Bush E.N., i in., <i>A Qualitative Comparison of Symptoms and Impact of Varying Stages of Basal Cell Carcinoma</i> , Dermatol Ther (Heidelb), 5:183–199, 2015
Stratigos 2021	Stratigos A.J., Sekulic A., Peris K., i in., <i>Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial</i> , Lancet Oncol; 22: 848–57, 2021
Subramaniam 2016	Subramaniam P., Olsen C.M., Thompson B.S., i in., <i>Anatomical Distributions of Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma in a Population-Based Study in Queensland, Australia</i> , JAMA Dermatol;153(2):175-182, 2016
Tay 2019	Tay E.Y-X., Teoh Y-L., Yeo M.S-W., <i>Hedgehog Pathway Inhibitors and Their Utility in Basal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review of Current Evidence</i> , Dermatol Ther (Heidelb), 9:33–49, 2019
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz. U. z 2020 r., poz. 357
Władysiuk 2014	Władysiuk M., Szmurło D., Wojciechowski P., Rola surogatów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych w onkologii — analiza rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce, Onkol. Prak. Klin. 2014; 10(3): 38–145
Wysocki 2016	Wysocki W., <i>Rak podstawnkomórkowy skóry</i> , https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynewotworowe/85200,rak-podstawnkomorkowy-skory (data dostępu: 06.10.2021 r.)
Wysong 2013	Wysong A., Aasi S.Z., Tang J.Y., <i>Update on Metastatic Basal Cell Carcinoma: A Summary of Published Cases From 1981 Through 2011</i> , JAMA DERMATOL/ VOL 149 (NO. 5), 2013
Zarządzenie Prezesa NFZ	Zarządzenie Nr 171/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14.10.2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
Ziajka 2019	Ziajka E., <i>Struktura rozpoznań histopatologicznych u pacjentów z wybranymi chorobami skóry</i> , Katedra Nauk Podstawowych Zakład Fizjologii Człowieka UM w Łodzi, 2019
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
AAD 2018	American Academy of Dermatology, <i>Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma</i> , J AM ACAD DERMATOL VOLUME 78, NUMBER 3, 2018
CADTH 2022	The Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, CADTH Reimbursement Recommendation Cemiplimab (Libtayo), March 2022 Volume 2 Issue 3
CCA 2019	Cancer Council Australia, <i>CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR KERATINOCYTE CANCER</i> , 2019
DeCOG 2019	Lang B.M., Balermipas P., Bauer A., i in., <i>S2k Guidelines for Cutaneous Basal Cell Carcinoma – Part 2: Treatment, Prevention and Follow-up</i> , 2019

Referencja	Opis bibliograficzny
EDF/EADO/EORTC 2019	Peris K., Fagnoli M.C., Garbe C., i in., <i>Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus based interdisciplinary guidelines</i> , European Journal of Cancer 118, 10e34, 2019
G-BA 2022	Der Gemeinsame Bundesausschuss, Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Cemiplimab (new therapeutic indication: basal cell carcinoma, locally advanced or metastatic)
GEDOG 2020	Vílchez-Márquez F., Borregón-Nofuentes P., Barchino-Ortiz L., i in., <i>Diagnosis and Treatment of Basal Cell Carcinoma in Specialized Dermatology Units: A Clinical Practice Guideline</i> , Actas Dermosifiliogr;111:291; 299, 2020
NCCN 2022	National Comprehensive Cancer Network, <i>Basal Cell Skin Cancer</i> , Version 2.2022 — March 24, 2022
NICE 2006	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Photodynamic therapy for non-melanoma skin tumours (including premalignant and primary non-metastatic skin lesions)</i> , 2006
NICE 2011	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Ambulight PDT for the treatment of non-melanoma skin cancer</i> , 2011
NICE 2014	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Electrochemotherapy for primary basal cell carcinoma and primary squamous cell carcinoma</i> , 2014
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Skin cancer overview</i> , 2021
OP AOTMiT 2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia nr 134/2020 z dnia 21 października 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak skóry typu mieszanego (podstawnokomórkowy / płaskonabłonkowy) (ICD-10: C44.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej</i> , 2020
PTD 2019	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, <i>Basal cell carcinoma. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society</i> , Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny 2019/2
PTOK 2022	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, <i>Postępowanie diagnostyczno--terapeutyczne u chorych na raki skóry – zalecenia ekspertów</i> , Oncol Clin Pract.
UKNMG 2016	Newlands C., Currie R., Memon A., i in., <i>Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines</i> , The Journal of Laryngology & Otology,130 (Suppl. S2), S125–S132, 2016