Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

WYDZIAŁ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w ramach programu lekowego **B.125. „Leczenie pacjentów chorych na kolczystokomórkowego raka skóry (ICD-10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92)”**

Opracowanie analityczne

DRTM.4121.2.2026

Data ukończenia: 29 października 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).*
***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r. poz. 85), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Dz.U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.*)[1)] i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Dz.U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.*)[2)].*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy)*

*Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.*
***Zakres wyłączenia jawności**: dane osobowe.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: osoba fizyczna.*

*Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Regeneron Ireland Designated Activity Company.*
***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r. poz. 85), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Dz.U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.*)[1)] i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Dz.U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.*)[2)].*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: Regeneron Ireland Designated Activity Company.*

*Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice przedsiębiorców (nie dotyczy).*
***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r. poz. 85), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)[1)] i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Dz.U. z 2026 r. poz. 253, z późn.. zm.*)[2)].*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: (nie dotyczy).*

[1] podstawa prawna zakreśleń danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.)

[2] podstawa prawna zakreśleń w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.).

Wykaz wybranych skrótów

AE	zdarzenie niepożądane (ang. adverse event)
Agencja/ AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BOR	najlepsza całkowita odpowiedź na leczenie (ang. best overall response)
CB	korzyść kliniczna (ang. clinical benefit)
CBR	odsetek korzyści klinicznych (ang. clinical benefit rate)
CeZ	Centrum e-Zdrowia
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. chronic lymphocytic leukemia)
CR	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
CSCC / cSCC	rak kolczystokomórkowy (płaskonabłonkowy) skóry (ang. cutaneous squamous cell carcinoma)
CT	tomografia komputerowa (ang. computed tomography)
CTCAE / NCI-CTCAE	kryteria oceny zdarzeń niepożądanych (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events)
DAP	DRUG Access Protocol
DCR	odsetek kontroli choroby (ang. disease control rate)
DoR / DOR	czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response)
EADO	European Association of Dermato-Oncology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EDF	European Dermatology Forum
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EORTC	Europejska Organizacja na rzecz Badań i Leczenia Raka (ang. European Organisation for Research and Treatment of Cancer)
EPAR	Europejski Publiczny Raport Oceniający (ang. European Public Assessment Report)
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GCP	Dobra Praktyka Kliniczna (ang. Good Clinical Practice)
GGT	gamma-glutamylotransferaza
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (ang. hepatitis B virus)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (ang. hepatitis C virus)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus)
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób, 10. rewizja (ang. International Classification of Diseases, 10th Revision)
ICI	inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego (ang. immune checkpoint inhibitor)
ICR	niezależna ocena centralna (ang. independent central review)
IQR	rozstęp międzykwartylowy (ang. interquartile range)
irTEAE	zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym występujące w trakcie leczenia (ang. immune-related treatment-emergent adverse event)
IV	dożylnie (ang. intravenous)
laCSCC	miejscowo zaawansowany rak kolczystokomórkowy skóry (ang. locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma)
mCSCC	przerzutowy rak kolczystokomórkowy skóry (ang. metastatic cutaneous squamous cell carcinoma)

MRI / MR	obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego / rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance imaging)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NE	brak możliwości oszacowania (ang. not estimable)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	chłoniak nieziarniczy (ang. non-Hodgkin lymphoma)
NIO	Narodowy Instytut Onkologii
NMSC	nieczerniakowe nowotwory skóry (ang. non-melanoma skin cancer)
NR	nie osiągnięto (ang. not reached)
OR	odpowiedź obiektywna (ang. objective response)*
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PD	progresja choroby (ang. progressive disease)
PD-1	receptor programowanej śmierci komórki 1 (ang. programmed cell death protein 1)
PD-L1 / PD-L2	ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 / 2 (ang. programmed death-ligand 1/2)
PET/CT	pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival)
PR	odpowiedź częściowa (ang. partial response)
PS	stan sprawności (ang. performance status)
Q2W	co 2 tygodnie (ang. every 2 weeks)
Q3W	co 3 tygodnie (ang. every 3 weeks)
Q4W	co 4 tygodnie (ang. every 4 weeks)
RECIST	kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours)
RWE	dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. real-world evidence)
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. serious adverse event)
SCC	rak płaskonabłonkowy (ang. squamous cell carcinoma)
SD	stabilizacja choroby (ang. stable disease)**
SITC	Society for Immunotherapy of Cancer
SUSAR	podejrzewane niespodziewane ciężkie działanie niepożądane (ang. suspected unexpected serious adverse reaction)
TEAE	zdarzenie niepożądane występujące w trakcie leczenia (ang. treatment-emergent adverse event)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TRAE	zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-related adverse event)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 1461 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu 6
2. Przedmiot i historia zlecenia 7
2.1. Korespondencja w sprawie 7
2.2. Zmiany w programie lekowym B.125 8
3. Problem decyzyjny 9
3.1. Problem zdrowotny 9
3.2. Charakterystyka ocenianej interwencji 10
4. Ocena zmian w programie lekowym 12
4.1. Wytyczne kliniczne 12
4.2. Charakterystyka Produktu Leczniczego 14
4.3. Opinie ekspertów klinicznych 15
5. Wskazanie dowodów naukowych 19
5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych 19
5.2. **Opis badań włączonych do analizy** 19
5.3. **Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa** 20
5.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu 20
5.3.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa 24
5.3.3. Wyniki badania rejestracyjnego na podstawie ChPL Libtayo 31
6. Wpływ zmian na budżet płatnika publicznego 34
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce 34
6.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce 35
7. Kluczowe informacje i wnioski 38
8. Źródła 44
9. Załączniki 46
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji 46
9.2. Proponowany program lekowy 47

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)	17.09.2026
i znak pisma zlecającego	PLR2.4504.291.2026.1.EB

Pełna nazwa ocenianego problemu (z pisma zlecającego):

Ocena zasadności wprowadzenia zmian w ramach programu lekowego B.125. „Leczenie pacjentów chorych na kolczystokomórkowego raka skóry (ICD-10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92)”

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2025 r. poz. 1461 z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

☐	*zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu*
☐	*zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
X	*zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
☐	*zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia*
☐	*zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*

Oceniana technologia medyczna: cemiplimab

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 1461 z późn. zm.), pismem znak: PLR2.4504.291.2026.1.EB (data wpłynięcia do Agencji: 17.09.2026 r.), Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych dotyczących zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego:

- B.125. „Leczenie pacjentów chorych na kolczystokomórkowego raka skóry (ICD-10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92)”

określonych w załączniku zlecenia. Jednocześnie na podstawie art. 16a ust. 5 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r. poz. 253 z późn. zm.), Minister Zdrowia zwrócił się z prośbą o przekazanie opinii Prezesa Agencji w zakresie proponowanych zmian programu lekowego.

W trakcie realizacji przez Agencję zlecenia, opinię w sprawie zasadności zmian w programie lekowym B.125 przedłożyło dwóch ekspertów klinicznych.

W ramach niniejszego opracowania przedstawiono komentarz analityków do proponowanych zmian w programie lekowym, a także proponowane zmiany zestawiono z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi, badaniami zidentyfikowanymi w ramach przeglądu systematycznego, odpowiednią charakterystyką produktu leczniczego oraz opiniami ekspertów. Przedstawiono także potencjalny wpływ wprowadzenia zmian na wydatki płatnika publicznego.

2.2. Zmiany w programie lekowym B.125.

Poniżej w tabeli przedstawiono proponowane dodatkowe zapisy w zakresie schematu dawkowania leków i badań diagnostycznych w projekcie programu lekowego B.125. „Leczenie pacjentów chorych na kolczystokomórkowego raka skóry (ICD-10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92)" przekazanym wraz ze zleceniem MZ. Pełna treść proponowanego programu lekowego stanowi załącznik do niniejszego raportu (patrz rozdz. 9.2 „Proponowany program lekowy").

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

Tabela 1. Opis zmian w programie B.125.

Proponowane dodatkowe zapisy w programie B.125.
SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE
Dopuszcza się możliwość zawieszenia terapii choroby zaawansowanej cemiplimabem po okresie minimum 12 miesięcy trwania terapii u chorych, u których uzyskano korzyść kliniczną (stabilizacja choroby, częściowa lub całkowita odpowiedź wg RECIST) pod następującymi warunkami: 1) potwierdzenie korzyści klinicznej w kolejnym badaniu obrazowym wykonanym po co najmniej 4 tygodniach; 2) konsolidacja uzyskanej korzyści klinicznej 2 kolejnymi podaniami leku; 3) obopólna, udokumentowana decyzja i zgoda zarówno lekarza jak i pacjenta na zawieszenie terapii. W przypadku wystąpienia progresji istnieje możliwość powrotu do tego leczenia, o ile pacjent nie spełnia kryteriów wyłączenia z programu oraz nie zachodzą inne przeciwwskazania do leczenia cemiplimabem.
BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
2. Kontrola podczas obserwacji chorych, u których leczenie cemiplimabem zostało czasowo zawieszone 1) badanie przedmiotowe i podmiotowe oraz inne badania w zależności od sytuacji klinicznej; 2) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej we krwi; 3) oznaczenie stężenia aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej we krwi; 4) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 5) oznaczenie stężenia glukozy we krwi; 6) badania obrazowe w zależności od wskazań klinicznych. Kontrolę pacjenta przeprowadza się: 1) w okresie do 3 lat od zawieszenia: co 3 – 4 miesiące; 2) w okresie kolejnych 3 lat: co 6 – 8 miesięcy; w okresie po 6 latach od zawieszenia: raz w roku, do końca życia, ale tylko badania wymienione w punktach od 1 do 10.

3. Problem decyzyjny

3.1. Problem zdrowotny

Rak kolczystokomórkowy, rak płaskonabłonkowy skóry (ang. *squamous cell carcinoma*, łac. *carcinoma planoepitheliale, carcinoma spinocellulare*)

Definicja

Rak płaskonabłonkowy skóry to rosnący powoli, tworzący przerzuty odległe, złośliwy nowotwór skóry pochodzenia nabłonkowego, cechujący się różnicowaniem komórek w kierunku ulegających rogowaceniu keratynocytów, występujący głównie u rasy białej. Wysoko zróżnicowaną postać tego nowotworu dawniej nazywano rakiem kolczystokomórkowym.

Epidemiologia

Rak płaskonabłonkowy skóry jest drugim co do częstości (po raku podstawnokomórkowym) nowotworem złośliwym występującym u ludzi.

Etiologia i patogeneza

Do najważniejszych czynników etiologicznych raka płaskonabłonkowego skóry należą: uwarunkowania genetyczne, promieniowanie ultrafioletowe (głównie UVB), ekspozycja na promieniowanie słoneczne (zwłaszcza w dzieciństwie), podeszły wiek, płeć męska, jasna karnacja, immunosupresja (wrodzona i nabyta), obecność rozległych blizn (zwłaszcza po oparzeniach) lub niegojących się ran (np. w przebiegu zespołu pozakrzepowego).

Obraz kliniczny

Rak płaskonabłonkowy skóry występuje najczęściej w odsłoniętych okolicach ciała: na twarzy, plecach, ramionach i górnej wardze. Wyróżnia się wiele postaci morfologicznych: najczęściej spotyka się rogowaciejącą, łuszczącą się zmianę, często owrzodzoną i pokrytą strupem; może też przybierać postać guzka, owrzodzenia, grudki, płaskiego lub wyniosłego nacieku, lub zmiany przypominającej teleangiektazję.

Przebieg naturalny

Rak płaskonabłonkowy zazwyczaj rośnie powoli, ale nacieka okoliczne tkanki i tworzy przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych oraz w narządach odległych.

Rozpoznanie

W przypadku podejrzenia raka płaskonabłonkowego należy potwierdzić rozpoznanie za pomocą badania histologicznego. Jeśli zmiana jest duża i nie da się jej łatwo wyciąć w całości, do badania pobiera się fragment z pogranicza nowotworu i skóry, obejmujący jej głębokie warstwy. W przypadku małego ogniska w trakcie biopsji usuwa się całą zmianę. Jeśli istnieje kliniczne podejrzenie zajęcia regionalnych węzłów chłonnych, należy wykonać USG tej grupy węzłów i ewentualnie biopsję cienkoigłową. Potwierdzenie rozpoznania raka wymaga przeprowadzenia odpowiedniej diagnostyki obrazowej w poszukiwaniu przerzutów odległych.

Leczenie

Leczenie większości chorych na raka płaskonabłonkowego skóry polega na prostym wycięciu zmiany z marginesem zdrowych tkanek (w razie potrzeby uzupełnionym o odpowiednią plastykę lub przeszczepienie skóry w celu zamknięcia rany), z pooperacyjnym badaniem histologicznym. Stosuje się też technikę mikrochirurgiczną Mohsa. W szczególnych przypadkach radioterapię można także zastosować jako samodzielną metodę leczniczą. Cytologiczne lub histologiczne potwierdzenie obecności przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych jest wskazaniem do blokowego wycięcia odpowiedniej grupy węzłów chłonnych; w przypadku tego nowotworu nie wykonuje się natomiast biopsji węzła chłonnego wartowniczego.

Uzupełniającą radioterapię należy rozważyć u chorych, u których operacja nie była doszczętna i nie da się poszerzyć jej zakresu, a także jako uzupełnienie operacji przeprowadzonej z powodu wznowy miejscowej lub zajęcia przez nowotwór węzłów chłonnych. Decyzje lecznicze dotyczące chorych z przerzutami odległymi należy podejmować w zespole wielospecjalistycznym, uwzględniając możliwość chemioterapii oraz włączenia do badań klinicznych nad nowymi metodami leczenia, w tym z użyciem leków ukierunkowanych molekularnie. W przypadku zaawansowanego raka płaskonabłonkowego skóry u chorych, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii, stosować można cemiplimab (immunoterapia).

Monitorowanie

Wszyscy chorzy leczeni z powodu raka płaskonabłonkowego są zagrożeni nawrotem miejscowym i rozsiewem nowotworu, zarówno do regionalnych węzłów chłonnych, jak i narządów odległych. W ciągu 5 lat po leczeniu nowe ognisko raka płaskonabłonkowego lub podstawnokomórkowego pojawia się u ≤50% chorych. W trakcie badań kontrolnych zaleca się ocenę miejsca wycięcia zmiany pierwotnej oraz wszystkich innych zmian na całej skórze. Należy również dokładnie ocenić stan okolicznych oraz innych dostępnych badaniu klinicznemu węzłów chłonnych (można rozważyć okresową USG tych okolic). Wizyty kontrolne należy powtarzać co 1–3 mies. przez 2 lata po leczeniu, co 3–12 mies. przez kolejne 3 lata, a następnie corocznie (częstość wizyt należy uzależnić od zaawansowania i zróżnicowania nowotworu).

Sytuacje szczególne

Rak płaskonabłonkowy rozwijający się w obrębie wieloletniej blizny lub niegojącej się rany określa się mianem wrzodu Marjolina.

Chorzy otrzymujący leczenie immunosupresyjne są obciążeni większym ryzykiem rozwoju płaskonabłonkowego raka skóry. Przebieg choroby jest w tej grupie chorych bardziej agresywny.

Rokowanie

Rak płaskonabłonkowy skóry cechuje się ogólnie dobrym rokowaniem. 5 lat przeżywa >90% chorych. Przerzuty pojawiają się u 3–5% chorych. Wystąpienie przerzutów znacznie pogarsza wyniki leczenia.

Źródło: Interna – mały podręcznik https://www.mp.pl/interna/chapter/B01.X.G.4.2. [dostęp: 07.10.2026 r.]

3.2. Charakterystyka ocenianej interwencji

W ramach programu lekowego B.125. w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem kolczystokomórkowym skóry z przerzutami lub w stadium miejscowo-zaawansowanym, przy braku kwalifikacji do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii; dostępne jest leczenie za pomocą cemiplimabu. W tabeli poniżej przedstawiano informacje na temat charakterystyki ocenianej interwencji na podstawie ChPL Libtayo (cemiplimab).

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Libtayo (cemiplimab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1 fiol., GTIN: 05909991408329
Kod ATC	L01FF06
Droga podania	Dożylne
Dawkowanie	Zalecana dawka cemiplimabu to 350 mg co 3 tygodnie (Q3W), podawana we wlewie dożylnym przez 30 minut. Leczenie można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Cemiplimab jest przeciwciałem monoklonalnym będącym w pełni ludzką immunoglobuliną klasy G4 (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, które ulegają ekspresji w komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworowych i (lub) w innych komórkach w mikrośrodowisku nowotworu, 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.
Wskazanie refundacyjne (zgodnie z zapisami programu lekowego B.125)	1. Kryteria kwalifikacji 1) histologicznie potwierdzona obecność raka kolczystokomórkowego skóry z przerzutami lub w stadium miejscowo-zaawansowanym, przy braku kwalifikacji do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii; 2) wiek ≥18 roku życia; 3) stopień sprawności 0 – 2 według skali ECOG; 4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL); 5) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 6) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 7) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL;

	8) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii, stwierdzonych przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL 9) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.06.2019 r. – w leczeniu raka kolczystokomórkowego (płaskonabłonkowy) skóry.
Zarejestrowane wskazania do stosowania w leczeniu raka kolczystokomórkowego (płaskonabłonkowy) skóry	Rak kolczystokomórkowy (płaskonabłonkowy) skóry Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym (płaskonabłonkowym) skóry (ang. metastatic cutaneous squamous cell carcinoma, mCSCC lub locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma, laCSCC), którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii. Produkt leczniczy LIBTAYO stosowany w monoterapii jest wskazany w leczeniu adjuwantowym u dorosłych pacjentów z CSCC z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu chirurgicznym i radioterapii (kryteria wyboru podano w punkcie 5.1).
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Libtayo, EMA: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/libtayo [dostęp: 07.10.2026 r.]

4. Ocena zmian w programie lekowym

4.1. Wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.10.2026 r. i ograniczono do najnowszych wytycznych polskich, europejskich i międzynarodowych odnoszących się do leczenia raka kolczystokomórkowego skóry z przerzutami lub w stadium miejscowo-zaawansowanym, przy braku kwalifikacji do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii, opublikowanych w ciągu ostatnich pięciu lat.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy);
- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, PTD (https://www.ptderm.com.pl/);
- European Dermatology Forum, EDF (www.edf.one);
- European Association of Dermato-Oncology, EADO (www.eado.org);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (https://www.esmo.org/ ;
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (https://www.nccn.org/).

oraz strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania. Dokonano również przeszukania zasobów internetowych z wykorzystaniem wyszukiwarki google.com.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania ostatecznie odnaleziono siedem dokumentów wytycznych klinicznych, w tym polskie (NIO 2024, PTD 2024, PTOK 2022), europejskie (European consensus 2026), międzynarodowe (SIOG 2023, SITC 2023) oraz amerykańskie (NCCN 2026).

We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych cemiplimab jest zalecany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym CSCC, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii. W dokumentach w głównej mierze powoływano się na wyniki badania rejestracyjnego.

W wytycznych SITC 2022 wskazano, iż brak jest danych dotyczących optymalnego czasu trwania leczenia inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego (ang. immune checkpoint inhibitors, ICI) u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową. Niemniej jednak zazwyczaj zaleca się kontynuowanie terapii przez co najmniej 1–2 lata, z możliwością jej zakończenia po pewnym czasie w przypadku uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR, ang. complete response).

W pozostałych dokumentach nie odniesiono się do kwestii możliwości czasowego zawieszenia terapii cemiplimabem u pacjentów długotrwale leczonych, u których uzyskano trwałą odpowiedź na leczenie, z jednoczesnym zachowaniem możliwości ponownego włączenia terapii w przypadku progresji choroby.

Wytyczne nie odnoszę także do kontroli podczas obserwacji chorych, u których leczenie cemiplimabem zostało czasowo zawieszone. Ogółem wskazuje się, iż częstotliwość monitorowania powinna być uzależniona od ryzyka potencjalnego nawrotu. Wśród wymienianych badań wskazuje się na: badanie dermatologiczne i dermoskopowe, badanie przedmiotowe, USG, czy CT, MRI, PET/CT. Dodatkowo zaznacza się konieczność samokontroli pacjenta.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Ocena proponowanych zmian do programu lekowego wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
Dopuszczenie możliwości zawieszenia terapii choroby zaawansowanej cemiplimabem po okresie minimum 12 miesięcy trwania terapii u chorych, u których uzyskano korzyść kliniczną.	
PTD 2024 (Polska)	Nie odniesiono się.
NIO 2024 (Polska)	Nie odniesiono się.

PTOK 2022 (Polska)	Nie odniesiono się.
Europaen consensus 2026* (Europa)	Nie odniesiono się.
SIOG 2023 (międzynarodowe)	Nie odniesiono się.
SITC 2022 (międzynarodowe)	W dokumencie wskazano, iż w momencie publikacji wytycznych brak jest danych dotyczących optymalnego czasu trwania leczenia inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego (ang. *immune checkpoint inhibitors*, ICI) u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową. Niemniej jednak zazwyczaj zaleca się kontynuowanie terapii przez co najmniej 1–2 lata, z możliwością jej zakończenia po pewnym czasie w przypadku uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie.
NCCN 2026 (USA)	Nie odniesiono się.
Kontrola podczas obserwacji chorych, u których leczenie cemiplimabem zostało czasowo zawieszone	
PTD 2024 (Polska)	Obserwacja po zakończeniu leczenia onkologicznego Obecnie nie ma jednoznacznego konsensusu co do optymalnej częstotliwości oraz całkowitego czasu trwania obserwacji kontrolnej u pacjentów z rozpoznanym rakiem płaskonabłonkowym skóry (SCC). Pacjenci ze zmianami obarczonymi wysokim ryzykiem nawrotu wymagają ciągłego, długoterminowego monitorowania po zakończeniu leczenia onkologicznego. Częstotliwość monitorowania powinna być uzależniona od ryzyka potencjalnego nawrotu. Pierwsze 2 lata po zakończeniu leczenia mają kluczowe znaczenie i wymagają regularnych kontroli dermatologicznych, obejmujących również badanie dermatoskopowe. Każde podejrzenie nawrotu choroby lub pojawienia się nowej zmiany powinno zostać zweryfikowane badaniem histopatologicznym. U pacjentów z chorobą miejscowo zaawansowaną zaleca się również monitorowanie za pomocą badań obrazowych. Ponadto pacjentów należy przeszkolić w zakresie regularnego samobadania skóry, wykonywanego co najmniej raz w miesiącu. Pacjentów z rozpoznanym regionalnym SCC należy również poinstruować, w jaki sposób samodzielnie badać węzły chłonne.
NIO 2024 (Polska)	Zasady obserwacji po leczeniu [V, 2B] BCC lub SCC zaawansowany regionalnie/w stadium rozsiewu • całoroczna fotoprotekcja SPF 30–50+; • samokontrola pacjenta 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 trzecim roku, następnie co 6–12 miesięcy do końca życia; • opieka wielospecjalistyczna (m.in. dermatologiczna, onkologiczna, radioterapeutyczna, neurologiczna, okulistyczna).
PTOK 2022 (Polska)	Zasady obserwacji po leczeniu [V, 2B] BCC lub SCC zaawansowany regionalnie/w stadium rozsiewu • całoroczna fotoprotekcja SPF 30–50+; • samokontrola pacjenta 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 trzecim roku, następnie co 6–12 miesięcy do końca życia; • opieka wielospecjalistyczna (m.in. dermatologiczna, onkologiczna, radioterapeutyczna, neurologiczna, okulistyczna).
Europaen consensus 2026* (Europa)	Obserwacja po leczeniu: • Pacjenci z rakiem kolczystokomórkowym skóry (cSCC) powinni być objęci obserwacją pod kątem nawrotu choroby oraz rozwoju nowych nieczerniakowych nowotworów skóry (NMSC) i czerniaka. • Obserwacja wszystkich pacjentów powinna obejmować regularne badanie kliniczne, w tym ocenę całej powierzchni skóry oraz oglądanie i badanie palpacyjne miejsca po wycięciu guza, obszaru potencjalnego szerzenia się przerzutów in-transit oraz regionalnych węzłów chłonnych, a także przekazanie pacjentowi zaleceń dotyczących samodzielnego badania skóry. • Częstość wizyt kontrolnych oraz wykonywania badań obrazowych zależy od indywidualnych czynników ryzyka u pacjenta z cSCC, w szczególności od tego, czy występuje: pierwotny cSCC niskiego ryzyka, pierwotny cSCC wyższego ryzyka, choroba zaawansowana, choroba z zajęciem regionalnym, immunosupresja. Szczegółowa częstotliwość badań w laCSCC i mCSCC: Badanie przedmiotowe: przez pierwsze 5 lat co 3 miesiące, następnie co 6-12 miesięcy. Badanie ultrasonograficzne (USG) regionalnych węzłów chłonnych lub ślinianki przyusznej: przez pierwsze 5 lat co 3-6 miesięcy, następnie co 6-12 miesięcy CT, MRI, PET/CT: przez pierwsze 3 lata co 3-6 miesięcy, następnie w zależności od odpowiedzi.
SIOG 2023 (międzynarodowe)	Nie odniesiono się.

SITC 2022 (międzynarodowe)	Badania obrazowe w ramach obserwacji pacjentów z CSCC są zalecane co 3–6 miesięcy przez 3 lata. Pacjentów z nieczerniakowymi nowotworami złośliwymi skóry (NMSC) należy również edukować w zakresie prawidłowej samokontroli skóry oraz węzłów chłonnych i zachęcać do częstego jej przeprowadzania, niezależnie od oceny klinicznej dokonywanej przez lekarza dermatologa co 3–6 miesięcy przez okres do 3 lat, a następnie co 6–12 miesięcy.
NCCN 2026 (USA)	Pacjenci powinni być monitorowani poprzez regularne badania przedmiotowe, obejmujące pełne badanie skóry oraz regionalnych węzłów chłonnych. Częstość wizyt kontrolnych należy dostosować do poziomu ryzyka. W ramach monitorowania choroby wybór metody obrazowania oraz badanego obszaru powinien pozostawać w gestii zespołu prowadzącego leczenie i zależeć od podejrzewanego zakresu choroby (tj. miejscowego, regionalnego lub przerzutowego). W przypadku podejrzenia wznowy miejscowej do rozpoznania często wystarczające jest potwierdzenie histopatologiczne, jednak w celu oceny miejscowego zakresu choroby można rozważyć wykonanie rezonansu magnetycznego (MRI) z kontrastem lub bez kontrastu. W przypadku przerzutów do węzłów chłonnych lub przerzutów odległych w celu potwierdzenia rozpoznania oraz oceny rozległości choroby można zastosować badanie histopatologiczne i/lub inne metody obrazowania. U niektórych pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem wystąpienia wielu pierwotnych nowotworów wskazany może być bardziej intensywny nadzór oraz rozważenie działań profilaktycznych. Zdecydowanie zaleca się kontrolę dermatologiczną, jeśli spełnione jest którekolwiek z następujących kryteriów: przebyty lub planowany przeszczep narządu litego, szpiku kostnego lub komórek krwiotwórczych;co najmniej 1 czerniak skóry w ciągu ostatnich 5 lat; co najmniej 4 nieczerniakowe nowotwory skóry w ciągu ostatnich 5 lat.

NCCN – National Comprehensive Cancer Network; NIO – Narodowy Instytut Onkologii; PTD – Polskie Towarzystwo Dermatologiczne; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; SIOG - International Society of Geriatric Oncology; SITC - Society for Immunotherapy of Cancer.

*Eksperci biorący udział w tworzeniu wytycznych byli członkami: European Association of DermatoOncology (EADO), uropean Dermatology Forum (EDF), European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO), European Union of Medical Specialists (UEMS)-Dermatology Venereology i European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC)

4.2. Charakterystyka Produktu Leczniczego

W niniejszym rozdziale zawarto wyniki oceny proponowanych zmian w programie lekowym na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Libtayo (cemiplimab). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Ocena proponowanych zmian do programu lekowego na podstawie ChPL

Analizowana zmiana	Informacje na podstawie ChPL
Dopuszczenie możliwości zawieszenia terapii choroby zaawansowanej cemiplimabem po okresie minimum 12 miesięcy trwania terapii u chorych, u których uzyskano korzyść kliniczną.	Zmiana niezgodna z ChPL Libtayo. W dokumencie wskazano, iż zalecana dawka cemiplimabu stosowana w miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym raku kolczystokomórkowym (płaskonabłonkowym) skóry, to 350 mg co 3 tygodnie (Q3W), podawana we wlewie dożylnym przez 30 minut. Leczenie można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.
Kontrola podczas obserwacji chorych, u których leczenie cemiplimabem zostało czasowo zawieszone	W ChPL Libtayo nie odniesiono się do kwestii monitorowania pacjentów w trakcie zawieszenia terapii choroby zaawansowanej cemiplimabem po okresie minimum 12 miesięcy trwania terapii u chorych, u których uzyskano korzyść kliniczną.

Dodatkowo odnaleziono informacje dotyczące zalecanego dawkowania przedstawione w charakterystyce produktu Libtayo opracowanej przez Agencja Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) w USA[3]. W dokumencie wskazano, że w leczeniu pacjentów w omawianym wskazaniu, cemiplimab należy podawać w dawce 350 mg co 3 tygodnie do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności lub przez okres nie dłuższy niż 24 miesiące.

[3] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2026/761097s038lbl.pdf [dostęp: 22.10.2026 r.]

4.3. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac analitycznych otrzymano dwie opinię spełniającą kryteria formalne od:

- prof. dr hab. n. med. Piotra Rutkowskiego – Przewodniczącego Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Onkologicznego oraz
- prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego - Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej.

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Opinie ekspertów klinicznych – zasadność zmian z zapisach programu lekowego B.125.

Analizowana zmiana	Opinie ekspertów – zasadność zmian	
	prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski Przewodniczący Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Onkologicznego	
SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE		
Dopuszcza się możliwość zawieszenia terapii choroby zaawansowanej cemiplimabem po okresie minimum 12 miesięcy trwania terapii u chorych, u których uzyskano korzyść kliniczną (stabilizacja choroby, częściowa lub całkowita odpowiedź wg RECIST) pod następującymi warunkami: 1) potwierdzenie korzyści klinicznej w kolejnym badaniu obrazowym wykonanym po co najmniej 4 tygodniach; 2) konsolidacja uzyskanej korzyści klinicznej 2 kolejnymi podaniami leku; 3) obopólna, udokumentowana decyzja i zgoda zarówno lekarza jak i pacjenta na zawieszenie terapii. W przypadku wystąpienia progresji istnieje możliwość powrotu do tego leczenia, o ile pacjent nie spełnia kryteriów wyłączenia z programu oraz nie zachodzą inne przeciwwskazania do leczenia cemiplimabem.	**Właściwe jest uwzględnienie** w zapisach programu możliwości czasowego zawieszenia terapii u pacjentów długotrwale leczonych, u których uzyskano trwałą odpowiedź na leczenie, z jednoczesnym zachowaniem możliwości ponownego włączenia terapii w przypadku progresji choroby, analogicznie do rozwiązania funkcjonującego obecnie w programie lekowym B.59. Uzasadnieniem dla powyższej propozycji są dostępne dane kliniczne, w tym wyniki badań retrospektywnych, które wskazują, iż wcześniejsze zakończenie terapii cemiplimabem u pacjentów z uzyskaną odpowiedzią na leczenie nie wpływa niekorzystnie na przeżycie chorych. W badaniu obejmującym 95 pacjentów z zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry 22 pacjentów przerwało leczenie cemiplimabem z przyczyn innych niż progresja choroby, w tym z powodu działań niepożądanych, chorób współistniejących lub uzyskania pełnej odpowiedzi na terapię. Mediana przeżycia całkowitego w tej grupie wyniosła 28,3 miesiąca, w porównaniu do 25,2 miesiąca w grupie pacjentów kontynuujących leczenie. Różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej, co wskazuje, iż wcześniejsze zakończenie terapii nie wiązało się z pogorszeniem rokowania (Cancer Immunol Immunother. 2024 Jun 8;73(8):160). Dodatkowo, w innym badaniu wykazano, że u 66,7% pacjentów z zaawansowanym cSCC, którzy osiągnęli częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie cemiplimabem i zakończyli terapię, odpowiedź terapeutyczna utrzymywała się przez okres co najmniej dwóch lat (Cancer Immunol Immunother. 2024 May 7;73(7):118). Zasadność takiego podejścia potwierdzają również nowsze doniesienia naukowe. W badaniu pochodzącym z Izraela, obejmującym kohortę 131 pacjentów, całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 73%. Spośród 86 pacjentów, u których najlepszą uzyskaną odpowiedzią była odpowiedź częściowa lub całkowita i którzy zostali uwzględnieni w analizie końcowej, 40 pacjentów (47%) miało przerwę w leczeniu	Uwzględnienie w zapisach programu lekowego B.125. możliwości czasowego zawieszenia leczenia cemiplimabem chorych kolczystokomórkowego raka skóry podczas długotrwałego stosowania leku z uzyskaniem trwałej korzyści **jest uzasadnione**. Jednocześnie uzasadnione jest wprowadzenie możliwości ponownego zastosowania cemiplimabu u chorych z progresją choroby z zachowaniem rozwiązań obecnych w programie lekowym B.59. Uzasadnieniem są wyniki badań obserwacyjnych, które potwierdzają wartość wcześniejszego zakończenia leczenia cemiplimabem u chorych z odpowiedzią (w tym – dowody, że zakończenie leczenia nie ma niekorzystnego wpływu na wskaźniki przeżycia chorych oraz ogranicza ryzyko występowania niepożądanych następstw długotrwałej immunoterapii). Mediany czasu przeżycia całkowitego chorych, u których leczenie przerwano i kontynuowano nie różniły się znamiennie. Dodatkowo – u większości chorych z leczeniem przerwanym uzyskane odpowiedzi utrzymywały się przez przynajmniej 2 lata. Odnotowano również, że większość niepowodzeń odnotowanych wśród chorych z przerwaniem stosowania cemiplimabu dotyczyło sytuacji niezwiązanych z nowotworem. Czasowe przerwanie leczenia przy zachowaniu możliwości ponownego wdrożenia podczas progresji nowotworu jest związane z korzyściami klinicznymi (w tym – mniejsze ryzyko niepożądanych następstw immunoterapii) i pozwala na racjonalizację środków finansowych oraz zmniejszenie obciążenia personelu w ośrodkach onkologicznych. Analogiczne rozwiązanie zostało wprowadzone w przypadku immunoterpii chorych na niedrobnokomórkoweo raka płuca (program lekowy B.6.).

Analizowana zmiana	Opinie ekspertów – zasadność zmian	
	prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski Przewodniczący Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Onkologicznego	
	trwającą co najmniej trzy miesiące, natomiast 46 pacjentów (53%) kontynuowało leczenie bez przerwy do maksymalnego czasu dwóch lat. Po medianie obserwacji wynoszącej 29,9 miesiąca 24 pacjentów (60%) z grupy z przerwą w leczeniu pozostawało bez progresji choroby, bez konieczności stosowania leczenia systemowego, a wszyscy ci pacjenci żyli przez cały okres obserwacji. Progresję choroby stwierdzono u czterech pacjentów (10%), przy czym najlepszą uzyskaną odpowiedzią była odpowiedź częściowa u trzech pacjentów oraz odpowiedź całkowita u jednego pacjenta. Dziewięciu pacjentów (22,5%) zmarło z przyczyn nieonkologicznych, dwóch pacjentów (5%) z przyczyny nieustalonej, natomiast jeden pacjent (2,5%) zmarł z powodu toksyczności leczenia (Cancer Immunology, Immunotherapy 2025;74:260). Kolejne badanie, przeprowadzone przez grupę australijską, obejmowało pacjentów z zaawansowanym, nieresekcyjnym rakiem kolczystokomórkowym skóry, u których po uzyskaniu odpowiedzi przerwano leczenie inhibitorami punktów kontrolnych przed planowanym okresem 24 miesięcy terapii. Spośród 306 pacjentów leczonych inhibitorami punktów kontrolnych w latach 2020–2024, 55 pacjentów (18%) zakończyło leczenie po uzyskaniu odpowiedzi, przy medianie czasu leczenia wynoszącej osiem miesięcy. Po medianie obserwacji wynoszącej 24 miesiące progresję choroby stwierdzono u 9% pacjentów, natomiast zgony dotyczyły głównie przyczyn niezwiązanych z chorobą nowotworową. Szacowane 24-miesięczne przeżycie swoiste dla choroby, przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite wynosiły odpowiednio 97%, 78% oraz 83%. Istotne klinicznie jest również to, że ponowne włączenie immunoterapii w przypadku progresji było skuteczne, a odpowiedź na leczenie uzyskano u czterech z pięciu pacjentów (EJC Skin Cancer 2025;3:100759). Należy podkreślić, że analogiczne rozwiązanie funkcjonuje już w obowiązującym programie lekowym B.59, w którym dopuszcza się możliwość czasowego zawieszenia leczenia u pacjentów z uzyskaną odpowiedzią terapeutyczną, z opcją ponownego włączenia terapii w progresji choroby. Doświadczenia wynikające z realizacji tego programu wskazują, iż takie podejście pozwala na zachowanie skuteczności leczenia przy jednoczesnym ograniczeniu długotrwałej ekspozycji pacjentów na terapię oraz związanych z nią potencjalnych działań niepożądanych. Wprowadzenie analogicznego mechanizmu w programie leczenia cemiplimabem u chorych na zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry stanowiłoby rozwiązanie spójne z obowiązującymi zasadami prowadzenia programów lekowych oraz zgodne z dostępnymi danymi klinicznymi. Możliwość czasowego przerwania leczenia, przy zachowaniu opcji jego wznowienia w przypadku progresji choroby, może przynieść istotne korzyści kliniczne, w tym ograniczenie częstości działań niepożądanych oraz poprawę jakości życia pacjentów, a jednocześnie przyczynić się do racjonalnego i efektywnego wykorzystania zasobów systemu ochrony zdrowia, przynosząc wymierne korzyści zarówno pacjentom, jak i płatnikowi publicznemu.	

Analizowana zmiana	Opinie ekspertów – zasadność zmian	
	prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski Przewodniczący Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Onkologicznego	
BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU		
Kontrola podczas obserwacji chorych, u których leczenie cemiplimabem zostało czasowo zawieszone 1) badanie przedmiotowe i podmiotowe oraz inne badania w zależności od sytuacji klinicznej; 2) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej we krwi; 3) oznaczenie stężenia aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej we krwi; 4) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 5) oznaczenie stężenia glukozy we krwi; 6) badania obrazowe w zależności od wskazań klinicznych. Kontrolę pacjenta przeprowadza się: 1) w okresie do 3 lat od zawieszenia: co 3 – 4 miesiące; 2) w okresie kolejnych 3 lat: co 6 – 8 miesięcy; 3) w okresie po 6 latach od zawieszenia: raz w roku, do końca życia, ale tylko badania wymienione w punktach od 1 do 10.	Nie widzę wskazań do oceny badań laboratoryjnych, pozostałbym jedynie przy ocenie badań obrazowych czy fotograficznej.	Konieczne jest – podczas obserwacji po przerwaniu leczenia cemiplimabem – wykonywanie badań obrazowych oraz badania podmiotowego i przedmiotowego w rytmie określonym obok, natomiast pozostałe badania powinny być wykonywane w zależności od stanu klinicznego.

Tabela 6. Opinie ekspertów klinicznych – pozostałe pytania dotyczące zmian z zapisach programu lekowego B.125.

Pytanie z formularza	Opinie ekspertów – zasadność zmian	
	prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski Przewodniczący Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Onkologicznego	**prof. dr hab. n. med. Maciej Jerzy Krzakowski** Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z wprowadzeniem proponowanych zmian dla ocenianej technologii?	*Nie widzę*	*Nie dotyczy.*
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii po wprowadzeniu proponowanych zmian?	*Tylko chorzy z długotrwałą odpowiedzią na leczenie*	*Większe korzyści powinny dotyczyć chorych z długotrwałymi odpowiedziami.*
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają z proponowanego, czasowego zawieszenia terapii?	*Chorzy bez odpowiedzi na leczenie cemiplimabem*	*Korzyści nie będą dotyczyć chorych, u których nie uzyskano obiektywnej odpowiedzi.*
Proszę o wskazanie u jakiego odsetka chorych leczonych cemiplimabem w programie B.125 w chorobie zaawansowanej będzie możliwość zawieszenia terapii po okresie minimum 12 miesięcy u chorych, u których uzyskano korzyść kliniczną?	*40-50%*	*Odsetek – wspomnianych w pytaniu chorych – wyniesie około 40%.*
Proszę o wskazanie, przez jaki średni czas terapia cemiplimabem będzie zawieszona? U jakiego odsetka chorych, u których terapię zawieszono nastąpi powrót do terapii cemiplimabem po wystąpieniu progresji?	*Większość chorych ponad rok, prawdopodobnie do końca życia*	*Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że średni czas zawieszenia leczenia będzie mieścił się w granicach 16-24 miesięcy.*
Czy znane są Państwu dowody naukowe dotyczące wyników zdrowotnych pacjentów, którzy byliby ponownie leczeni cemiplimabem po progresji, która wystąpiła w trakcie zawieszenia terapii zgodnie z proponowanymi zmianami w programie?	*Tak jak podano wyżej*	*Wyniki badań obserwacyjnych.*
Biorąc po uwagę zapisy programu, które umożliwiają powrót do leczenia cemiplimabem, w przypadku wystąpienia progresji, o ile pacjent nie spełnia kryteriów wyłączenia z programu oraz nie zachodzą inne przeciwwskazania do leczenia cemiplimabem, czy wg Państwa powtórne leczenie cemiplimabem należy traktować jako kontynuację pierwotnej linii leczenia, czy już jako kolejną linię leczenia?	*Kontynuacja pierwotnej linii leczenia*	*Ponowne leczenie cemiplimabem będzie kontynuacją.*
Czy znane są Państwu dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.) inne niż ww., które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?	*Jw.*	*Wyniki badań obserwacyjnych.*
Inne uwagi	*-*	*Nie zgłaszam.*

5. Wskazanie dowodów naukowych

5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania cemiplimabu, w leczeniu raka kolczystokomórkowego skóry z przerzutami lub w stadium miejscowo-zaawansowanym, przy braku kwalifikacji do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii, w schemacie zgodnym z proponowanym zmianami w programie.

Wyszukiwanie przeprowadzono 08.10.2026 r.

Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 9.1 raportu.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy.

Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z histologicznie potwierdzoną obecnością raka kolczystokomórkowego skóry z przerzutami lub w stadium miejscowo-zaawansowanym, przy braku kwalifikacji do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego.	Inna niż w kryteriach włączenia (np. kwalifikacja do radykalnego leczenia chirurgicznego).
Interwencja	Schemat dawkowania cemiplimabu zgodny z proponowanymi zmianami w programie lekowym. tj. z możliwością czasowego zawieszenia terapii cemiplimabem u pacjentów długotrwale leczonych, u których uzyskano trwałą odpowiedź na leczenie, z jednoczesnym zachowaniem możliwości ponownego włączenia terapii w przypadku progresji choroby.	Schematy leczenia neadjuwantowego, czy terapii adjuwantowej.
Komparator	Cemiplimab stosowany zgodnie z zapisami obecnie funkcjonującego programu B.125. tj. bez możliwości czasowego zawieszenia terapii; leczenie prowadzone jest do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.	-
Punkty końcowe	Przeżycie całkowite Przeżycie bez progresji choroby Przeżycie bez progresji choroby podczas kolejnej linii leczenia Obiektywny wskaźnik odpowiedzi Punkty końcowe chorobowości Punktu końcowe raportowane przez pacjenta Punkty końcowe dotyczące oceny jakości życia związanej ze zdrowiem Bezpieczeństwo	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki.
Typ badań	Przeglądy systematyczne z i bez metaanalizy; Badania kliniczne, kliniczno-obserwacyjne i RWE. W przypadku nieodnalezienia ww. badań, dopuszczono możliwość włączenia publikacji niższej jakości. Publikacje pełnotekstowe.	-
Inne	Przedstawiono informacje o zastosowanym schemacie dawkowania cemiplumabu, kryteriach zakończenia terapii. W języku polskim lub angielskim	W języku innym niż polski i angielski

5.2. Opis badań włączonych do analizy

Do analizy włączono siedem prac opisujących wyniki leczenia pacjentów raka kolczystokomórkowego skóry z przerzutami lub w stadium miejscowo-zaawansowanym, u których przerywano terapię z powodu uzyskania odpowiedzi na leczenie:

- **Banerjee 2026** – retrospektywne badanie dotyczące zastosowania cemiplimabu w leczeniu nieoperacyjnego raka kolczystokomórkowego skóry: doświadczenia ośrodka referencyjnego;
- **Bennett 2026** – retrospektywne badanie kohortowe, gdzie przedstawiono długoterminowe wyniki obserwacji pacjentów z zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry leczonych cemiplimabem w badaniu EMPOWER-CSCC-1;

- **Boutros 2024** – gdzie retrospektywnie przeanalizowano dane pacjentów z potwierdzonym histopatologicznie miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem kolczystokomórkowym skóry (cSCC), leczonych cemiplimabem pod kątem wczesnego zakończenia leczenia cemiplimabem
- **Brett 2026** – gdzie opisano końcową analizę wyników długoterminowych w grupach 1, 2 i 3 oraz analizę pierwotną grupy 6, leczonej stałą dawką cemiplimabu, otwartego badanie fazy 2 dotyczącego stosowania cemiplimabu pacjentów z zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry (EMPOWER-CSCC-1).
- **Fung 2026** – oceniające skuteczność i toksyczność terapii cemiplimabem u pacjentów z zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry w warunkach środowiskowej praktyki onkologicznej (Community Oncology Practice);
- **Khelef 2024** - dotyczące czasu trwania leczenia cemiplimabem u pacjentów z zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie: badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej;
- **Verkerk 2024** – w którym cemiplimab stosowano w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka kolczystokomórkowego skóry: prospektywne dane z praktyki klinicznej z programu DRUG Access Protocol.

Dodatkowo przedstawiono wyniki badania rejestracyjnego (EMPOWER-CSCC-1, badanie 1540) na podstawie ChPL Libtayo.

5.3. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

5.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 8. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka
Banerjee 2026 Źródło finansowania: Nie wskazano Przedstawiono konflikty interesów autorów	Pacjenci włączeni do badania cierpieli na nieoperacyjnego raka kolczystokomórkowego skóry i w związku z tym nie kwalifikowali się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii. Do głównych wskazań do zastosowania cemiplimabu zamiast leczenia chirurgicznego lub radioterapii należały: wznowa miejscowa, miejscowo zaawansowana choroba obejmująca struktury głębokie, zaawansowane zajęcie węzłów chłonnych oraz przerzuty odległe. Do badania włączono pacjentów spełniających powyższe kryteria oraz następujące kryteria kwalifikacji do leczenia cemiplimabem, prowadzonego od listopada 2018 r. do marca 2023 r. w jednym ośrodku referencyjnym trzeciego stopnia: • wiek ≥18 lat; • potwierdzony histopatologicznie cSCC z nawrotem lokoregionalnym po leczeniu chirurgicznym lub radioterapii albo potwierdzona histopatologicznie zaawansowana lub przerzutowa choroba uznana za nieoperacyjną; • stan sprawności 0–2 według skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Wszyscy włączeni pacjenci otrzymywali cemiplimab w dawce 350 mg we wlewie dożylnym co 3 tygodnie. Leczenie kontynuowano do uzyskania całkowitej odpowiedzi, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub progresji choroby, maksymalnie przez 2 lata lub 35 cykli. Pacjenci byli poddawani regularnym wizytom kontrolnym, zazwyczaj co 3 tygodnie, przed każdym kolejnym cyklem leczenia. Monitorowanie działań niepożądanych prowadzono zgodnie z Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), wersja 4.0, opracowanymi przez National Cancer Institute. Odpowiedź na leczenie oceniano zgodnie z kryteriami Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST), wersja 1.1. Od wszystkich pacjentów uzyskano pisemną świadomą zgodę. Szczegółowe dane dotyczące charakterystyki demograficznej pacjentów, cech histopatologicznych oraz danych klinicznych zebrano retrospektywnie. Pierwszorzędowym celem badania była ocena odsetka obiektywnych odpowiedzi (ORR). Cele drugorzędowe obejmowały ocenę przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), przeżycia całkowitego (OS) oraz szczegółową analizę zdarzeń niepożądanych (AE). PFS i OS oszacowano metodą Kaplana-Meiera, wykorzystując oprogramowanie Python 3.9.
Bennett 2026 Źródło finansowania: Regeneron Pharmaceuticals	Przeprowadzono wieloośrodkowy, retrospektywny przegląd wszystkich pacjentów z zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry (CSCC), leczonych cemiplimabem w Australii w ramach badania EMPOWER-CSCC-1 (wyłącznie grupy 1–3). Badacze z uczestniczących australijskich ośrodków zidentyfikowali pacjentów włączonych do grup 1–3 badania EMPOWER-CSCC-1. Pacjentów z grup 4–6 wykluczono ze względu na relatywnie krótki okres obserwacji w tych kohortach, który uniemożliwiał odpowiednią ocenę długoterminowej trwałości odpowiedzi na leczenie.

Badanie	Metodyka
Przedstawiono konflikty interesów autorów	Badacze dokonali przeglądu dokumentacji medycznej i uzupełnili standaryzowany formularz gromadzenia danych w bazie REDCap. Zebrane dane obejmowały: wyjściową charakterystykę demograficzną pacjentów, lokalizację i rozległość choroby, czas trwania leczenia cemiplimabem, ocenę odpowiedzi na leczenie, dane dotyczące przeżycia w okresie obserwacji. Ponieważ akceptowalny profil bezpieczeństwa cemiplimabu został już wcześniej ustalony, w ramach tego badania nie gromadzono dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa. <u>Wyniki</u> Uprzednio zdefiniowanymi punktami końcowymi były: DoR, PFS oraz OS. DoR definiowano jako czas od pierwszego stwierdzenia odpowiedzi na leczenie, tj PR lub CR. PFS definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, które zdarzenie wystąpiło jako pierwsze. OS definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu z dowolnej przyczyny. Odpowiedź na leczenie oceniano zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 lub zmodyfikowanymi kryteriami odpowiedzi klinicznej Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). W okresie, w którym badania obrazowe wykonywano zgodnie z protokołem badania, dane dotyczące oceny odpowiedzi pozyskiwano z dokumentacji pacjentów wprowadzonej do bazy danych badania. Po zakończeniu okresu obserwacji wymaganego protokołem badania ocenę przeprowadzali badacze w poszczególnych ośrodkach, zgodnie ze standardową praktyką kliniczną, stosując kryteria RECIST 1.1 lub zmodyfikowane kryteria odpowiedzi klinicznej WHO. Opublikowane wcześniej wyniki badania EMPOWER-CSCC-1 przedstawiały końcową analizę odsetka obiektywnych odpowiedzi (ORR), ocenianego w ramach centralnej oceny dla całego międzynarodowego badania. Niniejsza publikacja przedstawia natomiast wyniki badania stanowiącego przedłużenie obserwacji, przeprowadzonego wśród wszystkich uczestniczących ośrodkach australijskich. Wszystkie dane dotyczące ORR w badaniu fazy przedłużonej oparto na ocenie lokalnej przeprowadzanej w poszczególnych ośrodkach. <u>Analiza statystyczna</u> Dane demograficzne oraz dane dotyczące leczenia przedstawiono z wykorzystaniem statystyki opisowej. Punkty końcowe typu czas do wystąpienia zdarzenia analizowano metodą Kaplana-Meiera, a 95% przedziały ufności (CI) oszacowano z zastosowaniem transformacji log-log. Datą odcięcia danych do analizy był 9 kwietnia 2024 r.
Boutros 2024 <u>Źródło finansowania</u> Nie wskazano Przedstawiono konflikty interesów autorów	Przeprowadzono retrospektywny przegląd danych wszystkich pacjentów z potwierdzonym histopatologicznie miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem kolczystokomórkowym skóry, leczonych cemiplimabem w ośrodku autorów w okresie od 19 sierpnia 2019 r. do 8 sierpnia 2022 r. Datą odcięcia danych dla okresu obserwacji był 31 grudnia 2022 r. Badanie uzyskało zgodę lokalnej komisji bioetycznej. Cemiplimab stosowano u pacjentów, którzy na podstawie decyzji zespołu wielodyscyplinarnego nie kwalifikowali się do radykalnego leczenia chirurgicznego ani radioterapii. Odpowiedź kliniczną oceniano: radiologicznie, zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, lub klinicznie, zgodnie z kryteriami WHO. Sposób ponownej oceny choroby był indywidualnie dostosowywany do pacjenta, z uwzględnieniem lokalizacji guza, jego powierzchniowego szerzenia się w obrębie skóry lub głębokiego naciekania otaczających tkanek, możliwości wykonania badania z zastosowaniem jodowego środka kontrastowego oraz współpracy pacjenta. W zależności od tych czynników pacjentów monitorowano za pomocą: tomografii komputerowej (CT), rezonansu magnetycznego (MRI) lub dokumentacji fotograficznej zmian klinicznych. Zmiany oceniane klinicznie uznawano za mierzalne, jeżeli ich powierzchniowy wymiar w obrębie skóry, w postaci guzków i/lub wyczuwalnych palpacyjnie węzłów chłonnych, wynosił co najmniej 10 mm średnicy. Pacjentów poddawano badaniu klinicznemu podczas każdego cyklu leczenia cemiplimabem. Wizyty kontrolne oraz badania obrazowe przeprowadzano zgodnie z praktyką kliniczną, z uwzględnieniem indywidualnej charakterystyki pacjenta i jego współpracy, co 4–6 miesięcy, również po zakończeniu leczenia cemiplimabem.
Brett 2026 <u>Źródło finansowania</u> Regeneron Pharmaceuticals, Inc., i Sanofi. Przedstawiono konflikty interesów autorów	Otwarte, obserwacyjne, nierandomizowane, wielokohortowe badaniu fazy II (NCT02760498) pacjentów z zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry leczono cemiplimabem w ośrodkach w Australii, Niemczech i Stanach Zjednoczonych (grupy 1–3) oraz w Australii, Brazylii, Francji, Niemczech, Grecji, Włoszech i Hiszpanii (grupa 6). Schematy leczenia przedstawiały się następująco: • grupy 1 i 2: cemiplimab w dawce 3 mg/kg dożylnie co 2 tygodnie, w schemacie zależnym od masy ciała, przez okres do 96 tygodni; • grupa 3: pacjenci z przerzutowym CSCC (mCSCC), z przerzutami do węzłów chłonnych lub przerzutami odległymi, otrzymywali cemiplimab w stałej dawce 350 mg dożylnie co 3 tygodnie (Q3W) przez okres do 54 tygodni; • grupa 6: cemiplimab w stałej dawce 350 mg dożylnie co 3 tygodnie (Q3W) przez okres do 108 tygodni. Szczegółowy schemat badania został opisany we wcześniejszych publikacjach. Protokół badania oraz jego zmiany zostały zatwierdzone przez komisje bioetyczne działające przy uczestniczących ośrodkach. Badanie przeprowadzono zgodnie z zasadami Deklaracji Helsińskiej oraz wytycznymi Dobrej Praktyki Klinicznej Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji (ICH-GCP). Wszyscy pacjenci przed włączeniem do badania udzielili pisemnej świadomej zgody na udział.

Badanie	Metodyka
	Punkty końcowe i ocena skuteczności Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), definiowany jako suma całkowitych odpowiedzi (CR) i częściowych odpowiedzi (PR), ocenianych w ramach niezależnej centralnej oceny (ICR) w każdej z grup. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: ORR oceniany przez badaczy (INV); CR według ICR; czas trwania odpowiedzi (DOR); przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); przeżycie całkowite (OS). DOR, PFS i OS oceniano zarówno według ICR, jak i przez badaczy (INV). Ocena bezpieczeństwa obejmowała zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAE) oraz zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (irTEAE). Nasilenie TEAE klasyfikowano zgodnie z kryteriami National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), wersja 4.03. Ocenę guza przeprowadzano pod koniec każdego cyklu oceny leczenia: co 8 tygodni w grupach 1 i 2; co 9 tygodni w grupach 3 i 6. Po zakończeniu leczenia ocenę guza przeprowadzano po 8, 16 i 28 tygodniach, a następnie co 4 miesiące przez 1 rok. Po tym okresie pacjentów obserwowano wyłącznie pod kątem statusu przeżycia, bez obowiązkowych wizyt kontrolnych ani ocen guza. W grupach 1–3 oraz w grupie 6 analizy skuteczności i bezpieczeństwa obejmowały wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę cemiplimabu. Wyniki dotyczące skuteczności oparto na wszystkich zgromadzonych danych. Dodatkowo przeprowadzono analizy wrażliwości post hoc dla PFS i DOR, ograniczone do okresu, w którym protokół wymagał wykonywania badań obrazowych. Okres ten obejmował: maksymalnie 96 tygodni leczenia w grupach 1 i 2; maksymalnie 54 tygodnie leczenia w grupie 3; maksymalnie 108 tygodni leczenia w grupie 6; a następnie do około 1,5 roku obserwacji po zakończeniu leczenia lub do wystąpienia progresji choroby.
Fung 2025 Źródło finansowania NIH grant 5U10CA035421; Kirk Kerkorian School of Medicine at the UNLV Przedstawiono konflikty interesów autorów	Wszystkich pacjentów leczonych cemiplimabem przez jednego onkologa (WS) zidentyfikowano poprzez przeszukanie bazy danych iKnowMed Database (IKM-G2, McKesson, Woodlands, Teksas, USA). Dokumentację medyczną każdego pacjenta przeanalizowano indywidualnie, a istotne dane wyodrębniono i zapisano w arkuszu kalkulacyjnym zabezpieczonym hasłem (Microsoft Excel v16.86, Redmond, Waszyngton, USA). Do analizy włączono pacjentów z rozpoznaniem raka kolczystokomórkowego skóry, którzy otrzymali więcej niż jedną dawkę cemiplimabu. Każdemu pacjentowi przypisano arbitralnie nadany, unikalny numer identyfikacyjny (UPN, unique patient number). Pacjenci z rakiem kolczystokomórkowym i podstawnokomórkowym lub pacjenci, którzy otrzymywali cemiplimab z innych wskazań (tj. z powodu raka podstawnokomórkowego lub raka płuca), zostali wykluczeni z analizy. Rejestrowane dane dotyczące charakterystyki pacjentów obejmowały wiek w momencie rozpoczęcia leczenia, płeć, rasę, choroby współistniejące oraz przyczyny immunosupresji. Gromadzono również dane dotyczące charakterystyki nowotworu, w tym lokalizacji guza pierwotnego oraz wcześniejszego leczenia (leczenie chirurgiczne, radioterapia lub inne metody leczenia). Odnotowywano także, czy pacjenci byli leczeni z powodu miejscowo zaawansowanego nowotworu, wieloogniskowego CSCC lub choroby przerzutowej. Schematy leczenia Wszyscy pacjenci otrzymywali cemiplimab w stałej dawce 350 mg dożylnie (IV) co 3 tygodnie. Rejestrowano datę rozpoczęcia leczenia, czas trwania terapii, liczbę podanych dawek oraz wszelkie działania toksyczne związane ze stosowaniem cemiplimabu. U niektórych pacjentów występowały przerwy w leczeniu, m.in. z powodu zmian w ubezpieczeniu, chorób współistniejących lub czasowej utraty z obserwacji (lost to follow-up). W przypadku tych pacjentów analizę leczenia prowadzono od momentu ponownego rozpoczęcia terapii. Pacjentów, którzy otrzymywali radioterapię jednocześnie z cemiplimabem, analizowano oddzielnie. Ocena odpowiedzi na leczenie O ile było to możliwe, do oceny obiektywnej odpowiedzi na leczenie cemiplimabem stosowano metody ilościowe. Zmiany nowotworowe mierzono za pomocą tomografii komputerowej (CT), rezonansu magnetycznego (MRI) lub pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z tomografią komputerową (PET/CT). Odpowiedź na leczenie oceniano zgodnie z kryteriami RECIST 1.1: CR definiowano jako całkowite ustąpienie wszystkich zmian; PR definiowano jako >30% zmniejszenie sumy wymiarów zmian ocenianych jako zmiany docelowe; PD stwierdzano w przypadku >20% zwiększenia sumy wymiarów zmian nowotworowych lub pojawienia się nowych zmian przerzutowych; SD definiowano jako stan, w którym zmiany nowotworowe nie spełniały kryteriów CR, PR ani PD. Analiza statystyczna Podstawowe statystyki opisowe obliczono z wykorzystaniem arkusza kalkulacyjnego Excel. W celu oceny przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) przeprowadzono analizę metodą Kaplana-Meiera. PFS dla terapii indukcyjnej obliczano od rozpoczęcia początkowego leczenia inhibitorem punktu kontrolnego (CKI) do daty nawrotu lub progresji choroby.
Khelef 2024 Brak zewnętrznych źródeł finansowania Przedstawiono konflikty interesów autorów	Celem badania była ocena, w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, czasu trwania leczenia cemiplimabem u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem kolczystokomórkowym skóry (cSCC), którzy uzyskali całkowitą odpowiedź (CR). Zebrano dane pacjentów leczonych w ramach programu wczesnego dostępu do cemiplimabu (od sierpnia 2018 r. do października 2019 r.), dla których zaktualizowano dane z okresu obserwacji, a także dane pacjentów leczonych w ramach programu prowadzonego po zakończeniu ATU w Szpitalu Uniwersyteckim w Dijon.

Badanie	Metodyka
Verkerk 2024 Źródło finansowania: Sanofi Przedstawiono konflikty interesów autorów	DRUG Access Protocol (DAP) jest prospektywnym, otwartym, nierandomizowanym protokołem, w ramach którego gromadzone są dane z rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa. Pacjenci są włączani do wielu równoległych kohort, z których każda jest zdefiniowana przez dopuszczony do obrotu lek przeciwnowotworowy oczekujący na objęcie refundacją. W tej kohorcie zastosowano pragmatyczny, spersonalizowany model refundacji, podobny do modelu stosowanego wcześniej w kohortach z zakresu onkologii precyzyjnej w Holandii. Koszty pierwszych 16 tygodni leczenia cemiplimabem pokrywał podmiot odpowiedzialny poprzez udzielanie płatnikom rabatu. Następnie, w przypadku uzyskania korzyści klinicznej (CB, clinical benefit) w 16. tygodniu, koszty dalszego leczenia cemiplimabem były refundowane przez płatników, przy jednoczesnym kontynuowaniu gromadzenia danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa. Protokół jest realizowany zgodnie z wytycznymi Dobrej Praktyki Klinicznej (GCP) oraz zasadami etycznymi Deklaracji Helsińskiej dotyczącymi prowadzenia badań medycznych. Od wszystkich włączonych pacjentów uzyskano pisemną świadomą zgodę. Organy właściwe w zakresie ochrony zdrowia wyznaczyły sześć ośrodków do udziału w DAP. Przed rozpoczęciem włączania pacjentów i przekazywania ich danych każdy uczestniczący ośrodek uzyskał lokalną zgodę swojej rady dyrektorów/zarządu. Pacjenci Do badania kwalifikowano dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry (laCSCC), u których radykalne leczenie chirurgiczne lub radykalna radioterapia nie były możliwe lub przestały być możliwe, zgodnie z oceną lekarza prowadzącego, a także pacjentów z przerzutowym cSCC. Pacjentów włączano w uczestniczących ośrodkach na terenie całej Holandii. Warunkiem kwalifikacji była możliwość oceny choroby zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), przy czym pacjenci musieli mieć: chorobę mierzalną, tj. obecność zmian możliwych do ilościowej oceny i kwalifikujących się jako zmiany docelowe, lub chorobę możliwą do oceny, tj. obecność wyłącznie zmian niedocelowych. Ponadto, w ocenie lekarza prowadzącego, pacjenci musieli wykazywać akceptowalną wydolność narządową. W razie potrzeby lekarze prowadzący mogli skorzystać z konsultacji panelu ekspertów w zakresie immunoterapii cSCC, który wspierał podejmowanie decyzji dotyczących kwalifikacji pacjentów oraz postępowania klinicznego. Do analiz skuteczności i bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę cemiplimabu. Procedury zgodne z protokołem Pacjenci otrzymywali cemiplimab dożylnie w dawce 350 mg co 3 tygodnie do momentu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności. Ocenę odpowiedzi na leczenie przeprowadzano przed rozpoczęciem leczenia oraz po 16 tygodniach od jego rozpoczęcia, zgodnie z harmonogramem określonym w ramach spersonalizowanego modelu refundacji. U pacjentów kontynuujących leczenie po pierwszej ocenie odpowiedzi kolejne oceny przeprowadzano co 12 tygodni. Po konsultacji z panelem ekspertów w zakresie immunoterapii cSCC zdecydowano, że u pacjentów utrzymujących korzyść z leczenia po 24 tygodniach terapii można rozważyć przerwanie leczenia. U tych pacjentów, w przypadku wystąpienia progresji radiologicznej lub klinicznej, dopuszczano ponowne rozpoczęcie leczenia cemiplimabem, pod warunkiem że pacjent nadal spełniał wszystkie kryteria kwalifikacji. Punkty końcowe Pierwszorzędowe punkty końcowe obejmowały: odsetek obiektywnych korzyści klinicznych (CBR), korzyść kliniczną ocenianą przez lekarza (CB), najlepszą całkowitą odpowiedź na leczenie (BOR), odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) oraz bezpieczeństwo. Obiektywną korzyść kliniczną (CB) definiowano jako uzyskanie całkowitej odpowiedzi (CR), częściowej odpowiedzi (PR) lub stabilizacji choroby (SD) zgodnie z kryteriami RECIST v1.1, ocenianych po 16 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Bezpieczeństwo oceniano na podstawie częstości występowania: zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) stopnia ≥3 oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE), które wystąpiły do 30 dni po podaniu ostatniej dawki leku. Wszystkie zdarzenia niepożądane (AE) oceniano według Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), wersja 5.0. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: czas trwania odpowiedzi (DoR), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), czas do ustania korzyści klinicznej (CB), przeżycie całkowite (OS). DoR obliczano od daty pierwszego stwierdzenia odpowiedzi na leczenie do daty pierwszego stwierdzenia progresji choroby lub wycofania pacjenta z badania z powodu progresji choroby albo zgonu. Dane pacjentów pozostających przy życiu bez progresji choroby cenzorowano w dniu ostatniej oceny guza. PFS obliczano analogicznie, przy czym okres obserwacji liczono od daty rozpoczęcia leczenia. Analiza statystyczna Charakterystykę pacjentów, odpowiedź guza na leczenie oraz zdarzenia niepożądane (AE) podsumowano z wykorzystaniem statystyki opisowej. Dokładne 95% przedziały ufności (CI) dla odsetka korzyści klinicznych (CBR) oraz odsetka obiektywnych odpowiedzi (ORR) obliczono metodą Cloppera-Pearsona.Zależności między korzyścią kliniczną (CB) a charakterystyką wyjściową pacjentów oceniano z zastosowaniem: dokładnego testu Fishera dla zmiennych kategorycznych, testu Wilcoxona dla zmiennych ciągłych, testu zależności liniowej (linear-by-linear association test) dla zmiennych porządkowych. Wartości $p < 0,05$ uznawano za statystycznie istotne. Metodę Kaplana-Meiera zastosowano do oszacowania: czasu trwania leczenia, czasu trwania

Badanie	Metodyka
	odpowiedzi (DoR), przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), czasu do ustania korzyści klinicznej (CB), przeżycia całkowitego (OS). Do oszacowania czasu trwania obserwacji zastosowano odwróconą metodę Kaplana-Meiera (reverse Kaplan-Meier). Datą odcięcia danych dla niniejszej analizy był 27 września 2023 r. Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono z wykorzystaniem programu R w wersji 4.2.0.

5.3.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Banerjee 2026

Od listopada 2018 r. do marca 2023 r. w ośrodku referencyjnym III stopnia cemiplimabem leczono 31 pacjentów z nieoperacyjnym rakiem kolczystokomórkowym skóry. Mediana okresu obserwacji wyniosła 13 miesięcy. Czterech (12,9%) pacjentów ukończyło pełny, 2-letni okres leczenia. Dziewięciu (29,0%) pacjentów nadal otrzymywało cemiplimab w momencie zakończenia badania w marcu 2023 r., a czas trwania leczenia od jego rozpoczęcia wynosił od 2 do 11 miesięcy. Dziesięciu (32,3%) pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych (AE), natomiast 5 (16,1%) zakończyło leczenie z powodu zgonu. Dwóch (6,5%) pacjentów przerwało leczenie z powodu pandemii COVID-19, a 1 (3,2%) z powodu progresji choroby.

Skuteczność

Spośród 31 pacjentów objętych badaniem korzystne wyniki kliniczne stwierdzono: u 20 (64,5%) z odpowiedzią całkowitą (CR), a u 6 (19,4%) z odpowiedzią częściową (PR). Łącznie odpowiedź na leczenie cemiplimabem uzyskano u 26 pacjentów, co odpowiadało ORR wynoszącemu 83,9% (95% CI: 66,3–94,6%). U 2 (6,5%) pacjentów wystąpiła progresja choroby, natomiast 3 (9,7%) pacjentów zmarło, zanim możliwa była ocena odpowiedzi na cemiplimab.

Po medianie okresu obserwacji wynoszącej 13 miesięcy mediany PFS i OS nie zostały osiągnięte, co wskazuje na skuteczność cemiplimabu w leczeniu nieoperacyjnego cSCC.

W badanej kohorcie 2-letni PFS wyniósł 57,5% (95% CI: 33,9–75,5%), a 2-letni OS 70,6% (95% CI: 46,5–85,4%). W odniesieniu do PFS największe spadki krzywej obserwowano na początku obserwacji oraz około 23. miesiąca, natomiast w przypadku OS największy spadek zaobserwowano około 38. miesiąca. Klinicznie u pacjentów odpowiadających na cemiplimab obserwowano niemal całkowitą regresję wcześniej dużych, owrzodziałych i egzofitycznych zmian cSCC, co było zgodne z wynikami obserwowanymi w innych badaniach.

Bezpieczeństwo

U 24/31 (77,4%) pacjentów podczas leczenia wystąpiły zdarzenia niepożądane. U 10 (32,3%) pacjentów konieczne było przerwanie leczenia z powodu AE, obejmujących m.in. zapalenie mięśnia sercowego, trzepotanie przedsionków, zapalenie płuc, zapalenie nerek, nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych oraz zapalenie stawów.

Do innych istotnych działań niepożądanych należały: niewydolność nadnerczy (3/31; 9,7%), zmęczenie (3/31; 9,7%), biegunka (2/31; 6,5%) oraz cukrzyca typu 1 (1/31; 3,2%). Wyniki te podkreślają znaczenie uważnego monitorowania pacjentów podczas stosowania cemiplimabu w zaawansowanym cSCC.

Bennett 2026

Łącznie 54 pacjentów z miejscowo zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem kolczystokomórkowym skóry w Australii leczono cemiplimabem w grupach 1–3 badania EMPOWER-CSCC-1. Wszystkich pacjentów uwzględniono w analizie.

Mediana wieku wynosiła 71 lat, a 91% pacjentów stanowili mężczyźni (n = 49). U 70% pacjentów (n = 38) guz pierwotny CSCC był zlokalizowany w obrębie głowy i szyi. Większość pacjentów miała przerzutowy CSCC i została włączona do grupy 1 (n = 24; 44%) lub grupy 3 (n = 22; 41%). Niewielki odsetek pacjentów włączono do kohorty z chorobą miejscowo zaawansowaną, tj. grupy 2 (n = 8; 15%).

Pierwszy pacjent w Australii rozpoczął leczenie cemiplimabem w sierpniu 2016 r., a ostatni w kwietniu 2018 r. Mediana czasu leczenia w analizowanej kohorcie wynosiła 19 miesięcy (zakres: 0–24 miesiące).

Łącznie 32 pacjentów (59%) ukończyło zaplanowane leczenie cemiplimabem, natomiast u 22 pacjentów (41%) leczenie zakończono przedwcześnie: u 16 pacjentów (30%) z powodu progresji choroby, u 2 pacjentów (4%) z powodu toksyczności, u 4 pacjentów (7%) z innych przyczyn.

Mediana czasu obserwacji wyniosła 77 miesięcy (rozstęp międzykwartylowy 72–86 miesięcy), licząc od rozpoczęcia leczenia. Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) w całej populacji wyniósł 72% (39/54). Najlepszą uzyskaną odpowiedzią była całkowita odpowiedź (CR) u 12 pacjentów (22%), częściowa odpowiedź (PR) u 27 (50%), stabilizacja choroby (SD) u 4 (7%) oraz progresja choroby (PD) u 11 pacjentów (20%).

Wśród 39 pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, mediana czasu trwania odpowiedzi (DoR) nie została osiągnięta (NR; 95% CI: 55,2 miesiąca–NR), a szacowany odsetek pacjentów pozostających w odpowiedzi po 5 latach wynosił 65% (95% CI: 47–78) (ryc. 1). Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosła 56,4 miesiąca (95% CI: 19,2 miesiąca–NR), a szacowany 5-letni odsetek PFS wynosił 48% (95% CI: 34–61). Mediana przeżycia całkowitego (OS) dla wszystkich pacjentów nie została osiągnięta (NR; 95% CI: 52,8 miesiąca–NR), natomiast szacowany 5-letni odsetek OS wynosił 60% (95% CI: 45–72) (ryc. 2).

Zaobserwowano liczbowo wyższy ORR u pacjentów z Australii niż raportowany w całej populacji badania EMPOWER-CSCC-1 w grupach 1–3 (72% vs 54,4% według oceny badaczy). Aby wykluczyć wpływ potencjalnego błędu systematycznego związanego z oceną badaczy lub zmianę odsetka odpowiedzi wynikającą z dłuższego okresu obserwacji, przeanalizowano wskaźniki odpowiedzi dla 54 australijskich pacjentów na podstawie pierwotnej bazy danych EMPOWER-CSCC-1, wykorzystując ocenę centralną. Analiza potwierdziła, że ORR u australijskich pacjentów był rzeczywiście wyższy: wynosił 72% według oceny badaczy oraz 59,3% według oceny centralnej.

Spośród 39 pacjentów, którzy początkowo odpowiedzieli na leczenie cemiplimabem, u 10 wystąpiła progresja choroby. Najlepszą wcześniejszą odpowiedzią była CR u 2/10 oraz PR u 8/10 pacjentów. Osiem z tych przypadków progresji wystąpiło w ciągu 3 lat od rozpoczęcia leczenia. U pięciu pacjentów progresja wystąpiła podczas trwającego leczenia cemiplimabem, przy medianie czasu do progresji wynoszącej 12 miesięcy, natomiast u pozostałych pięciu progresja wystąpiła po zakończeniu leczenia o z góry określonym czasie trwania. Spośród tych ostatnich u dwóch pacjentów progresja wystąpiła w ciągu 4 miesięcy od zakończenia leczenia cemiplimabem, a u trzech kolejnych odpowiednio po 16, 17 i 35 miesiącach.

Spośród pacjentów z grupy 3, 13 z 22 (60%) ukończyło zaplanowany cykl leczenia cemiplimabem. Sześciu pacjentów ukończyło 96 tygodni leczenia, z czego u pięciu nie wystąpiła progresja choroby. Siedmiu pacjentów ukończyło krótszy, 54-tygodniowy okres leczenia cemiplimabem, a u pięciu z nich do daty odcięcia danych nie odnotowano progresji.

Czterech pacjentów otrzymało ponowny cykl leczenia cemiplimabem z powodu progresji choroby po zakończeniu pierwotnego leczenia w ramach badania EMPOWER-CSCC-1. U 3 z tych 4 pacjentów ponowne leczenie rozpoczęto z powodu progresji w tej samej lokalizacji choroby, która była monitorowana w badaniu EMPOWER-CSCC-1, pomimo ukończenia zaplanowanego cyklu terapii cemiplimabem: 96 tygodni u dwóch pacjentów i 54 tygodnie u jednego pacjenta. Czas od zakończenia pierwszego cyklu cemiplimabu do progresji u tych trzech pacjentów wynosił odpowiednio 16, 17 i 35 miesięcy.

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

Boutros 2024

Łącznie 48 pacjentów rozpoczęło leczenie cemiplimabem od 19 sierpnia 2019 r. Mediana wieku wynosiła 82 lata, a większość pacjentów była w dobrym stanie sprawności według skali ECOG, wynoszącym 0–1; tylko jeden pacjent miał ECOG 2. Pacjenci włączeni do serii przypadków byli ogólnie w dobrym stanie fizycznym również na podstawie domen oceny geriatrycznej. Mediana wyniku w zmodyfikowanej skali Katza oceniającej podstawowe czynności życia codziennego (ADL) wynosiła 5 punktów na maksymalnie 6.

Jednocześnie u 12 pacjentów (25%) stwierdzono społeczne, ekonomiczne lub psychologiczne cechy wskazujące na zespół kruchości (frailty). U około 25% pacjentów w wywiadzie występowała istotna immunosupresja związana z: nowotworem hematologicznym (n=7), przeszczepieniem narządu litego (n=1), przewlekłym leczeniem immunosupresyjnym z powodu choroby autoimmunologicznej (n=2), zakażeniem HIV (n=1).

Około 40% pacjentów było wcześniej leczonych chirurgicznie (n=21), natomiast 15% otrzymywało wcześniej radioterapię (n=6). Łącznie czterech pacjentów poddano wcześniej zarówno leczeniu chirurgicznemu, jak i radioterapii. Dwóch pacjentów było wcześniej leczonych kapecytabiną: jeden z nich przeszedł również leczenie chirurgiczne, natomiast drugi otrzymywał wcześniej radioterapię.

Skuteczność

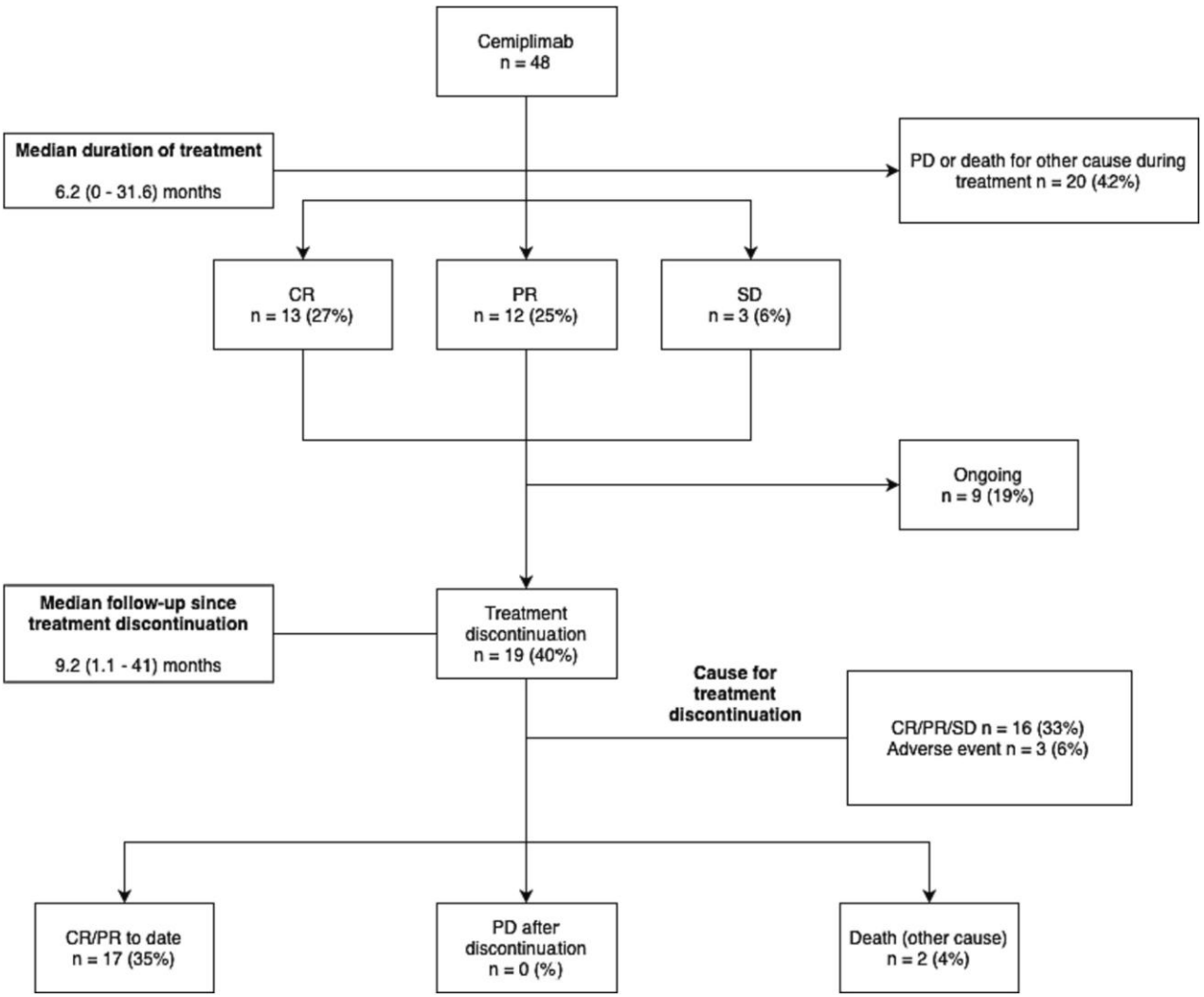
W momencie odcięcia danych 9 pacjentów nadal otrzymywało leczenie, 17 pacjentów żyło i nie otrzymywało już leczenia, a 22 pacjentów zmarło. Mediana czasu leczenia cemiplimabem wyniosła 6,2 miesiąca (zakres: 0–31,6). Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 68%, a odsetek kontroli choroby (DCR) 78%. Mediana czasu do uzyskania częściowej odpowiedzi (PR) wyniosła 2,8 miesiąca (0,6–19,1).

Mediana czasu do uzyskania całkowitej odpowiedzi (CR) wyniosła miesiące: 6,7 miesiące (2,2–19,1). Mediana czasu trwania leczenia po uzyskaniu CR wyniosła 3,4 miesiące (–2,9–9,9). Ujemna wartość oznacza, że CR uzyskano już po zakończeniu leczenia (2 przypadki).

Trzech pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego. U wszystkich uzyskano odpowiedź na leczenie, jednak u jednego pacjenta zdarzenie niepożądane zakończyło się zgonem.

Spośród pacjentów, u których nie wystąpiła progresja choroby (PD; n=28), dziewięciu nadal otrzymywało cemiplimab w momencie odcięcia danych, natomiast u 19 pacjentów leczenie zakończono definitywnie. Przyczynami zakończenia leczenia były zdarzenia niepożądane (n=3) oraz decyzja pacjenta lub lekarza po uzyskaniu stabilizacji choroby, częściowej odpowiedzi lub całkowitej odpowiedzi (n=16). Szczegóły przedstawiono na rycinie poniżej.

Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 9,2 miesiąca (1,1–41) u żadnego z pacjentów, którzy wcześniej zakończyli leczenie, nie wystąpił nawrót choroby.



Rycina 1. Wyniki leczenia pacjentów - Rozkład pacjentów [Boutros 2024]

Brett 2026

Łącznie do grup 1–3 oraz grupy 6 włączono 360 pacjentów z zaawansowanym CSCC (grupa 1: n=59; grupa 2: n=78; grupa 3: n=56; grupa 6: n=167). 358 pacjentów otrzymało ≥1 dawkę cemiplimabu; dwóch pacjentów z grupy 6 nie rozpoczęło leczenia. Dane dla połączonych grup 1–3 zostały opublikowane wcześniej. W grupie 6 mediana wieku wynosiła 76,0 lat, 77,8% pacjentów stanowili mężczyźni, a u 67,7% pierwotna lokalizacja nowotworu znajdowała się w obrębie głowy i szyi. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka pacjentów z cSCC w grupach 1, 2, 3 i 6 [Brett 2026]

	Group 1 (mCSCC) 3 mg/kg Q2W (*n* = 59)	Group 2 (laCSCC) 3 mg/kg Q2W (*n* = 78)	Group 3 (mCSCC) 350 mg Q3W (*n* = 56)	Group 6 (laCSCC and mCSCC) 350 mg Q3W (*n* = 167)
Age, median (range), years	71.0 (38-93)	74.0 (45-96)	71.0 (38-90)	76.0 (40-94)
Male, *n* (%)	54 (91.5)	59 (75.6)	48 (85.7)	130 (77.8)
ECOG PS, *n* (%)				
0	23 (39.0)	38 (48.7)	25 (44.6)	67 (40.1)
1	36 (61.0)	40 (51.3)	31 (55.4)	98 (58.7)
Missing	0	0	0	2 (1.2)
Primary CSCC site: head and neck, *n* (%)	38 (64.4)	62 (79.5)	31 (55.4)	113 (67.7)
mCSCC, *n* (%)	59 (51.3)	0	56 (48.7)	100 (59.9)
laCSCC, *n* (%)	0	78 (100)	0	67 (40.1)
Patients with cemiplimab as first-line therapy, *n* (%)	26 (44.1)	66 (84.6)	36 (64.3)	132 (79.0)
Patients with prior cancer-related systemic therapy, *n* (%)*	33 (55.9)	12 (15.4)	20 (35.7)	5 (3.0)
Duration of exposure to cemiplimab, median (range), weeks	65.00 (2.0-100.6)	49.45 (2.0-105.1)	48.00 (2.6-109.3)	35.7 (0.9-86.9)
Number of cemiplimab doses administered, median (range)	32.0 (1-48)	24.0 (1-48)	15.5 (1-36)	11.0 (1-29)

CSCC, Cutaneous squamous cell carcinoma; *ECOG PS*, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; *laCSCC*, locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma; *mCSCC*, distant or nodal metastatic cutaneous squamous cell carcinoma; *Q2W*, every 2 weeks; *Q3W*, every 3 weeks.

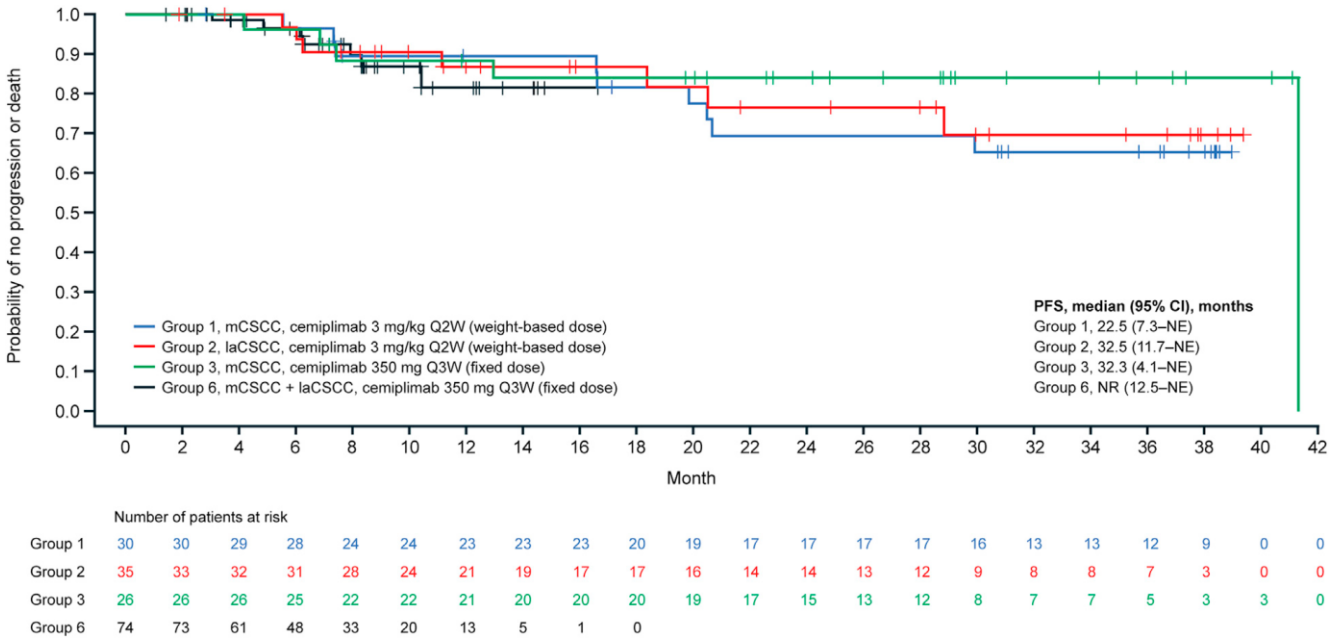
Mediana okresu obserwacji w grupach 1–3 wyniosła 42,5 miesiąca (zakres: 0,6–65,9 miesiąca). Okres obserwacji obejmował również obserwację przeżycia po zakończeniu wymaganych protokołem ocen obrazowych. W grupie 6 mediana czasu ekspozycji na leczenie wyniosła 35,7 tygodnia (zakres: 0,9–86,9 tygodnia). Mediana liczby podanych dawek wyniosła 11 (zakres: 1–29; tabela I), natomiast mediana okresu obserwacji wyniosła 8,7 miesiąca (n=165; zakres: 0–19,5 miesiąca).

Skuteczność

Odpowiedź guza na leczenie cemiplimabem, oceniana przez niezależny centralny zespół oceniający (ICR). ORR w grupie 6 wyniósł 44,8% (95% CI: 37,1–52,8) i był porównywalny z ORR wynoszącym 47,2% (95% CI: 39,9–54,4) w połączonych grupach 1–3. Mediana czasu do uzyskania całkowitej odpowiedzi (CR) u pacjentów z grupy 6 (n=9) wyniosła 4,17 miesiąca (zakres: 2,0–14,5) i była krótsza niż wśród pacjentów z grup 1–3 (n=33), u których wyniosła 11,30 miesiąca (zakres: 1,8–22,8).

W porównaniu z wcześniejszą analizą połączonych grup 1–3 z wydłużonym okresem obserwacji, w której ORR w grupie 3 wynosił 42,9% (95% CI: 29,7–56,8), wynik ten uległ poprawie. W końcowej analizie danych dla grupy 3 ORR wyniósł 46,4% (95% CI: 33,0–60,3), natomiast wartości ORR dla grup 1 i 2 pozostały zgodne z wcześniej raportowanymi.

W grupie 6 mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosła 14,7 miesiąca (95% CI: 10,4–NE). Mediany PFS w grupach 1–3 były zasadniczo zbliżone, a łączna mediana dla tych grup wyniosła 22,1 miesiąca (95% CI: 10,4–32,3). Szczegóły przedstawiono na rycinie poniżej.



Rycina 2. Wykres K-M dla PFS dla pacjentów z CSCC w grupach 1, 2, 3 i 6 [Brett 2026]

Mediana przeżycia całkowitego (OS) w grupie 6 nie została osiągnięta (NR) (95% CI: 17,6 miesiąca–NE); nie została również osiągnięta dla łącznie analizowanych grup 1–3 (95% CI: 56,0 miesiąca–NE).

Chociaż medianę OS osiągnięto w grupach 1 i 3 analizowanych oddzielnie i wyniosła ona odpowiednio 57,7 miesiąca (95% CI: 29,3–NE) oraz 48,4 miesiąca (95% CI: 29,5–NE), to w grupie 2 obejmującej pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry (laCSCC), otrzymujących dawkowanie zależne od masy ciała, mediana OS nie została osiągnięta (95% CI: 58,3 miesiąca–NE).

W grupie 2 szacowane prawdopodobieństwo przeżycia po 48 miesiącach wynosiło 73,5% (95% CI: 60,6–82,8).

Wśród pacjentów z grupy 6 szacowane 12-miesięczne prawdopodobieństwo utrzymywania się odpowiedzi (DOR) wynosiło 80,2% (95% CI: 62,1–90,3). W grupach 1–3 wynosiło ono 87,2% (95% CI: 78,1–92,7) po 12 miesiącach oraz 74,1% (95% CI: 63,0–82,3) po 24 miesiącach.

Bezpieczeństwo

Grupa 6

W grupie 6 zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) wystąpiły u 98,8% (163/165) pacjentów, którzy otrzymali ≥1 dawkę cemiplimabu. Najczęstszymi TEAE dowolnego stopnia (≥10%) były zmęczenie, biegunka i świąd. TEAE stopnia ≥3 zgłoszono u 75 pacjentów (45,5%); najczęściej występowały nadciśnienie tętnicze (3,6%) i zapalenie płuc (3,6%).

Dwudziestu trzech pacjentów (13,9%) przerwało leczenie z powodu TEAE dowolnego stopnia, natomiast TEAE prowadzące do zgonu odnotowano w 14 przypadkach (8,5%) w grupie 6. Żadnego ze zgonów nie uznano za związanego z leczeniem cemiplimabem.

Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem były związane z: zdarzeniami związanymi z COVID-19 (n = 2), innymi zakażeniami (n = 4), nagłym zgonem bez bliższego określenia, bez wykonania sekcji zwłok (n = 2), zawałem mięśnia sercowego, krwawieniem z przewodu pokarmowego, zatorowością płucną, ostrą białaczką szpikową, pogorszeniem stanu psychicznego w trakcie analgezji morfiną kontrolowanej przez pacjenta oraz obrzęku płuc, zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych o prawdopodobnie zakaźnej etiologii (po n = 1 dla każdego z pozostałych zdarzeń).

Według oceny badacza (INV) u 16 pacjentów (9,7%) wystąpiło co najmniej jedno związane z układem immunologicznym TEAE (irTEAE) stopnia ≥3. Najczęstszym z nich była niedoczynność nadnerczy (1,2%).

Grupy 1–3

W grupach 1–3 TEAE wystąpiły u 99,5% (192/193) pacjentów, którzy otrzymali ≥1 dawkę cemiplimabu. Najczęstszymi TEAE dowolnego stopnia (≥10%) były zmęczenie, biegunka i nudności.

W grupach 1–3 TEAE stopnia ≥3 zgłoszono u 95 pacjentów (49,2%). Najczęstszym TEAE stopnia ≥3 było nadciśnienie tętnicze (4,7%).

Łącznie we wszystkich trzech grupach leczenia 20 pacjentów (10,4%) przerwało leczenie z powodu TEAE dowolnego stopnia. W porównaniu z wcześniejszymi doniesieniami nie wystąpiły żadne nowe TEAE prowadzące do zgonu.

Według oceny badacza w grupach 1, 2 i 3 odpowiednio 8 (13,6%), 15 (19,2%) i 6 (10,7%) pacjentów doświadczyło ≥1 irTEAE stopnia ≥3. W grupach 1–3 najczęstszymi irTEAE stopnia ≥3 (≥1%) były: zapalenie płuc typu pneumonitis – 3,1%, autoimmunologiczne zapalenie wątroby – 1,6%, zapalenie jelita grubego – 1,0%, biegunka – 1,0%.

Fung 2025

Zidentyfikowano 36 pacjentów leczonych cemiplimabem z powodu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka kolczystokomórkowego skóry (CSCC) w ośrodku autorów. Populacja badana, obejmująca 26 mężczyzn i 10 kobiet, miała medianę wieku wynoszącą 76,9 ± 10,6 roku. W grupie znajdowało się 35 pacjentów rasy kaukaskiej i 1 pacjent pochodzenia latynoskiego.

U sześciu pacjentów podejrzewano, że immunosupresja mogła przyczyniać się do agresywnego wzrostu CSCC. Potencjalne przyczyny immunosupresji obejmowały przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL; n=1), indolentnego chłoniaka nieziarniczego (NHL; n=2), leczone przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (n=1), zakażenie HIV (n=1) oraz leczenie azatiopryną w skojarzeniu z ustekinumabem z powodu zapalenia jelita grubego (n=1).

Łącznie 29 pacjentów przeszło wcześniej chirurgiczną resekcję, po której doszło do progresji choroby, natomiast 7 pacjentów nie było wcześniej leczonych chirurgicznie. U tych siedmiu pacjentów występowała choroba przerzutowa lub CSCC nienadający się do resekcji chirurgicznej. 26 pacjentów nie otrzymywało wcześniej radioterapii w obrębie aktualnej lokalizacji guza. Czterech pacjentów poddano innym formom leczenia miejscowego.

Skuteczność

Mediana okresu obserwacji w całej grupie pacjentów leczonych cemiplimabem wyniosła 32,9 ± 18,4 miesiąca, przy zakresie od 3,7 do 61,1 miesiąca. Mediana liczby podanych dawek cemiplimabu wyniosła 8 (SD ±6,3; zakres: 2–39), natomiast mediana czasu leczenia cemiplimabem wyniosła 5,2 miesiąca (±5,6 miesiąca).

U 22/36 pacjentów (61,1%) uzyskano całkowitą remisję, u 10 (27,8%) częściową odpowiedź, u 3 (8,3%) stabilizację choroby, natomiast u 1 pacjenta (2,8%) wystąpiła progresja choroby. W całej grupie nie określono mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS).

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

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

Autorzy przeprowadzili również analizę eksploracyjną kilku istotnych, powtarzających się scenariuszy klinicznych dotyczących pacjentów z CSCC. U 9 pacjentów występowała zbyt duża liczba zmian, aby możliwe było leczenie chirurgiczne, zazwyczaj były to dziesiątki lub setki zmian, których nie można było już skutecznie leczyć standardowymi metodami.

U 10 pacjentów w momencie rozpoznania występowała choroba przerzutowa, obejmująca łącznie 13 lokalizacji przerzutów. U sześciu spośród tych pacjentów stwierdzono przerzuty z pierwotnego CSCC głowy i szyi do wewnątrzprzyuszniczej tkanki limfatycznej.

W innej podgrupie, obejmującej 5 pacjentów, do leczenia miejscowo-regionalnie zaawansowanej choroby dołączono jednoczasową radioterapię po tym, jak neoadjuwantowe leczenie cytoredukcyjne cemiplimabem nie doprowadziło do uzyskania odpowiedzi klinicznej.

Khelef 2024

Do badania włączono łącznie 46 pacjentów. Kryteria kwalifikacji obejmowały rozpoznanie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego cSCC, leczenie cemiplimabem niezależnie od linii terapii oraz zakończenie leczenia cemiplimabem z powodu uzyskania całkowitej odpowiedzi (CR). Ze względu na rzeczywisty charakter badania (real-world study) nie stosowano ujednoliconych kryteriów zakończenia terapii ani standaryzowanych kryteriów CR.

Większość pacjentów stanowili mężczyźni (n=37; 80%), a mediana wieku wynosiła 81 lat [75–87]. U większości chorych guz pierwotny był zlokalizowany w obrębie głowy i szyi (n=40; 87%). Ośmiu pacjentów (17%) miało obniżoną odporność, w tym pięciu chorowało na przewlekłą białaczkę limfocytową. U ponad połowy pacjentów (59%) występowała choroba przerzutowa.

Skuteczność

Mediana czasu leczenia wyniosła 11,2 miesiąca [6,4–12,8], natomiast mediana czasu do uzyskania CR wyniosła 6,1 miesiąca [3,1–8,8]. Po uzyskaniu CR leczenie kontynuowano przez medianę 3,1 miesiąca [1,7–6]. Po medianie okresu obserwacji wynoszącej 17 miesięcy CR utrzymywała się u wszystkich pacjentów.

Autorzy porównali czas trwania leczenia w analizowanej grupie z czasem leczenia w badaniach cemiplimabu fazy I i II oraz we francuskim badaniu sieci Carepi. Analizowano wyłącznie dane pacjentów, którzy uzyskali CR. W omawianym badaniu całkowity czas leczenia wyniósł 11,2 miesiąca, a po uzyskaniu CR terapię prowadzono jeszcze przez 3,1 miesiąca. Okresy te były porównywalne z raportowanymi w wymienionych wcześniej badaniach.

W analizowanej populacji nie odnotowano nawrotów choroby po medianie obserwacji wynoszącej 17 miesięcy. Na podstawie tych wyników autorzy proponują kontynuowanie cemiplimabu przez co najmniej 3 miesiące po uzyskaniu CR, a następnie zakończenie leczenia.

Verkerk 2024

W okresie od lutego 2021 r. do grudnia 2022 r. do centralnego zespołu DAP zgłoszono 176 przypadków pacjentów z miejscowo zaawansowanym (laCSCC) lub przerzutowym rakiem kolczystokomórkowym skóry (mCSCC) w celu rozważenia leczenia cemiplimabem. Spośród nich 25 pacjentów nie rozpoczęło leczenia, głównie z powodu niespełnienia kryteriów kwalifikacji (8/25; 32,0%).

Łącznie 151 pacjentów spełniło kryteria kwalifikacji i rozpoczęło leczenie cemiplimabem. Mediana wieku pacjentów w tej kohorcie z rzeczywistej praktyki klinicznej wynosiła 78 lat (IQR: 72–83), a 20/151 (13,2%) pacjentów miało stan sprawności ECOG ≥2. Siedmiu pacjentów (4,6%) przebyło przeszczepienie nerki, natomiast u 17 (11,3%) w wywiadzie stwierdzono chorobę autoimmunologiczną.

Skuteczność

Spośród 151 włączonych pacjentów 118 (78,1%) miało na początku badania mierzalną chorobę, natomiast u pozostałych 33 (21,9%) choroba była jedynie możliwa do oceny. Łącznie u 53 pacjentów uzyskano potwierdzoną odpowiedź częściową (PR) lub całkowitą (CR), co odpowiadało ORR wynoszącemu 35,1% (95% CI: 27,5–43,3) w całej populacji. Wśród pacjentów z mierzalną chorobą, u których możliwe było uzyskanie zarówno PR, jak i CR, potwierdzoną PR lub CR stwierdzono u 48 pacjentów, a ORR wyniósł 40,7% (95% CI: 31,7–50,1). Spośród ośmiu pacjentów, u których BOR stanowiła niepotwierdzona PR, u jednego po dacie odcięcia danych nadal możliwe było potwierdzenie PR, natomiast u pozostałych siedmiu doszło do progresji choroby (PD) lub zgonu.

U 82 z 151 pacjentów uzyskano potwierdzoną CR, PR lub SD utrzymującą się przez ≥16 tygodni, co odpowiadało obiektywnemu wskaźnikowi korzyści klinicznej (CBR) wynoszącemu 54,3% (95% CI: 46,0–62,4). Korzyść kliniczną według oceny lekarza stwierdzono u 90 pacjentów, co odpowiadało CBR wynoszącemu 59,6% (95% CI: 51,3–67,5). Lepszy stan sprawności według ECOG był istotnie związany zarówno z obiektywnie ocenianą korzyścią kliniczną, jak i korzyścią ocenianą przez lekarza (odpowiednio p = 0,043 i p = 0,012). Choroby autoimmunologiczne, stosowanie kortykosteroidów, w tym deksametazonu i prednizonu, ani innych leków immunosupresyjnych nie miały statystycznie istotnego wpływu na korzyść kliniczną (CB) ani odpowiedź obiektywną (OR). Obecność nowotworów hematologicznych była natomiast istotnie związana z brakiem zarówno obiektywnie ocenianej CB, jak i CB ocenianej przez lekarza (odpowiednio p = 0,022 i p = 0,007).

Rozbieżność między obiektywnym CBR a CBR ocenianym przez lekarza wynikała z niezgodności między pomiarami według RECIST v1.1 a oceną lekarza u 8 pacjentów (5,3%). Dwóch pacjentów (25,0%) nie można było ocenić według RECIST v1.1, w związku z czym nie mogli zostać zaklasyfikowani jako odnoszący korzyść kliniczną zgodnie z obiektywną definicją, mimo że korzyść taką stwierdził lekarz. W pozostałych sześciu przypadkach (75,0%) występowała rzeczywista rozbieżność: według RECIST v1.1 u pacjentów doszło do PD w ciągu 16 tygodni, natomiast w ocenie lekarza odnosili oni korzyść kliniczną. PD wynikała z pojawienia się powiększonych węzłów chłonnych u czterech pacjentów oraz jednoznacznej progresji zmian niedocelowych u dwóch pacjentów.

Czas trwania odpowiedzi i przeżycie

Mediana czasu leczenia wyniosła 26,0 tygodni (95% CI: 21,3–32,1). Zarówno wśród pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią obiektywną, jak i wszystkich pacjentów z odpowiedzią obiektywną, mediana czasu trwania odpowiedzi (DoR) nie została osiągnięta do daty odcięcia danych. Po 24 miesiącach od pierwszego stwierdzenia

odpowiedzi nadal utrzymywała się ona u 65,2% (95% CI: 41,0–100) pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią oraz u 58,0% (95% CI: 36,1–93,2) wszystkich pacjentów z odpowiedzią.

Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 15,2 miesiąca, mediana PFS wyniosła 12,2 miesiąca (95% CI: 7,0–NR), a mediana OS 24,2 miesiąca (95% CI: 18,8–NR). Prawdopodobieństwo PFS i OS po 24 miesiącach wynosiło odpowiednio 39,9% (95% CI: 40,4–52,4) i 52,8% (95% CI: 43,4–64,2). Mediana czasu do zakończenia korzyści klinicznej wyniosła 17,2 miesiąca (95% CI: 11,2–NR).

W momencie odcięcia danych 14 pacjentów nadal otrzymywało leczenie, natomiast kolejnych 44 pacjentów (29,1%) pozostawało na przerwie w leczeniu po co najmniej 24 tygodniach terapii, przy utrzymującej się korzyści klinicznej. W tej grupie u dwóch pacjentów wystąpiła PD po odpowiednio 6,8 i 12,8 miesiąca. Żaden z nich nie wznowił leczenia cemiplimabem. Prawdopodobieństwo pozostawania bez progresji po 12 i 18 miesiącach przerwy w leczeniu wynosiło odpowiednio 94,1% (95% CI: 83,6–100) oraz 80,7% (95% CI: 58,3–100). Główną przyczyną trwałego zakończenia leczenia była progresja choroby, dotycząca 54 z 93 pacjentów (58,1%), którzy zakończyli terapię.

Bezpieczeństwo

Łącznie u 45 spośród 151 pacjentów (29,8%) wystąpiło 68 zdarzeń niepożądanych (AE) stopnia ≥3. Spośród wszystkich AE stopnia ≥3, 42 (61,8%) stanowiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) i wystąpiły u 28 ze 151 pacjentów (18,5%).

Najczęściej zgłaszanym TRAE było odrzucenie przeszczepionej nerki (n=4; 9,5%). Wszyscy czterej pacjenci wymagali nefrektomii przeszczepionej nerki i rozpoczęcia dializoterapii. Innymi często zgłaszanymi TRAE były nadciśnienie tętnicze (n=3; 4,8%) oraz zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT) (n=3; 4,8%).

Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem wystąpiły u trzech pacjentów (2%). Jeden pacjent niespodziewanie zmarł podczas snu z nieznanej przyczyny; zdarzenie to uznano za niezwiązane z leczeniem. U innego pacjenta wystąpiła neutropenia stopnia 4., prawdopodobnie związana z leczeniem. Pacjent ten chorował również na przewlekłą białaczkę limfocytową, która prawdopodobnie przyczyniła się do wystąpienia tego AE w następstwie nacieczenia szpiku kostnego. Leczenie cemiplimabem przerwano i zastosowano duże dawki kortykosteroidów, jednak pacjent zmarł w następstwie tego zdarzenia.

Ostatnie zdarzenie niepożądane zakończone zgonem dotyczyło pacjenta, u którego wystąpiły urojenia stopnia 5., prawdopodobnie związane z leczeniem. Potencjalnymi przyczynami urojeń były hipokalcemia, zakażenie lub zapalenie mózgu o podłożu immunologicznym. Pacjent otrzymał suplementację wapnia oraz kortykosteroidy, jednak jego stan szybko się pogorszył i pacjent zmarł.

Łącznie 15 pacjentów (9,9%) przerwało leczenie z powodu AE. Nie odnotowano żadnych podejrzewanych niespodziewanych ciężkich działań niepożądanych (SUSAR).

5.3.3. Wyniki badania rejestracyjnego na podstawie ChPL Libtayo

Skuteczność i bezpieczeństwo cemiplimabu u pacjentów z mCSCC (z przerzutami do węzłów chłonnych lub odległymi) lub laCSCC, którzy nie kwalifikowali się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii, były oceniane w badaniu klinicznym R2810-ONC-1540 (badanie 1540, EMPOWER-CSCC-1). Badanie 1540 jest wieloośrodkowym badaniem fazy 2, prowadzonym metodą otwartej próby, do którego włączono 193 pacjentów z mCSCC lub laCSCC w grupach od 1 do 3, przy czym mediana łącznego czasu obserwacji wynosiła 15,7 miesiąca. Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 18,5 miesiąca w grupie pacjentów z mCSCC (grupa 1) otrzymujących dawkę 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie (Q2W), 15,5 miesiąca w grupie pacjentów z laCSCC (grupa 2) otrzymujących dawkę 3 mg/kg mc. (Q2W), 17,3 miesiąca w grupie pacjentów z mCSCC (grupa 3) otrzymujących dawkę 350 mg co 3 tygodnie (Q3W). W dodatkowej kohorcie 165 pacjentów z zaawansowanym CSCC (mCSCC i laCSCC) otrzymujących dawkę 350 mg Q3W, mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 8,7 miesiąca (grupa 6).

Z udziału w badaniach klinicznych wykluczano pacjentów z następujących powodów: choroba autoimmunologiczna, która wymagała leczenia ogólnego lekami immunosupresyjnymi w okresie ostatnich 5 lat; w wywiadzie przeszczep litego narządu; nieinfekcyjne zapalenie płuc w wywiadzie w okresie ostatnich 5 lat; wcześniejsze leczenie anty PD-1/PD-L1 lub innymi inhibitorami immunologicznego punktu kontrolnego; czynne zakażenie wymagające leczenia, w tym stwierdzone zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub czynne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C; przewlekła białaczka limfocytowa (ang. chronic lymphocytic leukemia, CLL); przerzuty do mózgu lub ocena stanu sprawności (ang. performance score, PS) wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥2.

W badaniu 1540 pacjenci otrzymywali cemiplimab dożylnie do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub ukończenia zaplanowanego leczenia [dawką 3 mg/kg mc. Q2W przez 96 tygodni (grupa 1 oraz 2) lub 350 mg Q3W przez 54 tygodnie (grupa 3)]. Jeżeli u pacjentów z miejscowo zaawansowanym nowotworem uzyskiwano wystarczającą odpowiedź na leczenie, zezwalano na wykonanie radykalnego zabiegu chirurgicznego. Oceny odpowiedzi ze strony nowotworu były wykonywane co 8 lub 9 tygodni (odpowiednio u pacjentów otrzymujących dawkę 3 mg/kg mc. Q2W lub 350 mg Q3W). Pierwszorzędowym punktem końcowym w zakresie skuteczności badania 1540 był potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response ra te, ORR) oceniany w niezależnym centralnym przeglądzie (ang. independent central review, ICR). U pacjentów z mCSCC bez widocznych na zewnątrz zmian docelowych ORR ustalano na podstawie kryteriów oceny odpowiedzi w leczeniu guzów litych RECIST 1.1 (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST). U pacjentów z widocznymi na zewnątrz zmianami docelowymi (laCSCC i mCSCC) ORR ustalano na podstawie złożonego punktu końcowego obejmującego ocenę w ICR danych radiologicznych (RECIST 1.1) i cyfrowych zdjęć medycznych (kryteria WHO). Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym były czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response, DOR) wg ICR. Inne drugorzędowe punkty końcowe zawierały ORR i DOR wg oceny badacza (ang. investigator assessment, IA), przeżycie bez progresji choroby (ang. progression free survival, PFS) wg ICR i IA, przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS), odsetek odpowiedzi całkowitych (ang. complete response rate, CR) wg ICR i zmiana wyników oceny punktów końcowych ocenianych przez pacjenta wg kwestionariusza jakości życia obejmującego 30 pytań (EORTC QLQ-C30) Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka (ang. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC).

W analizie skuteczności u 193 pacjentów z zaawansowanym CSCC uczestniczących w badaniu 1540 (grupy od 1 do 3), u 115 występował mCSCC i u 78 – laCSCC. Mediana ich wieku wynosiła 72 lata (zakres: od 38 do 96 lat): siedemdziesięciu ośmiu pacjentów (40,4%) było w wieku 75 lub więcej lat, 66 pacjentów (34,2%) było w wieku od 65 do mniej niż 75 lat, a 49 pacjentów (25,4%) było w wieku mniej niż 65 lat. Ogółem 161 pacjentów (83,4%) było płci męskiej, a 187 pacjentów (96,9%) było rasy białej; ich PS wg ECOG wynosiła 0 (44,6%) i 1 (55,4%). Trzydzieści trzy i 7/10 procent (33,7%) pacjentów otrzymało przynajmniej 1 wcześniejszy kurs ogólnego leczenia przeciwnowotworowego, 81,3% pacjentów zostało wcześniej poddanych operacji związanej z nowotworem, a 67,9% pacjentów zostało wcześniej poddanych radioterapii. Wśród pacjentów z mCSCC u 76,5% występowały przerzuty odległe, a u 22,6% jedynie przerzuty do węzłów chłonnych. Wyniki dotyczące skuteczności oparte na analizie końcowej badania 1540 (grupy od 1 do 3) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Wyniki dotyczące skuteczności – badanie 1540 – przerzutowy CSCC w podziale na grupy dawkowania, miejscowo zaawansowany CSCC [ChPL Libtayo]

Punkty końcowe w zakresie skuteczności	**mCSCC cemiplimab: 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie (grupa 1) (N=59)** ICR	**laCSCC cemiplimab: 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie (grupa 2) (N=78)** ICR	**mCSCC cemiplimab: 350 mg co 3 tygodnie (grupa 3) (N=56)** ICR
Potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)[a]			
ORR	50,8%	44,9%	46,4%
95% CI dla ORR	(37,5, 64,1)	(33,6, 56,6)	(33,0, 60,3)
Odpowiedź całkowita (ang. complete response, CR)[b]	20,3%	12,8%	19,6%
Odpowiedź częściowa (ang. partial response, PR)	30,5%	32,1%	26,8%
Stabilizacja choroby (ang. stable disease, SD)	15,3%	34,6%	14,3%
Progresja choroby (ang. progressive disease, PD)	16,9%	12,8%	25,0%

Czas trwania odpowiedzi (DOR)			
Mediana[c] (miesiące) (95% CI)	NR (20,7, NE)	41,9 (20,5, 54,6)	41,3 (40,8, 46,3)
Zakres (miesiące)	2,8-38,9	1,9–54,6	4,2-46,3
Pacjenci z DOR ≥6 miesięcy, %	93,3%	88,6%	96,2%
Czas do uzyskania odpowiedzi (ang. time to response, TTR)			
Mediana (miesiące) zakres (min.:maks.)	1,9 (1,7, 21,8)	2,1 (1,8, 8,8)	2,1 (2,0, 22,8)
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)[a, c]			
6 miesięcy (95% CI)	66,4% (52,5, 77,1)	72,4% (60,1, 81,5)	60,7% (46,7, 72,1)
12 miesięcy (95% CI)	53,8% (40,0, 65,8)	60,8% (47,8, 71,5)	53,4% (39,5, 65,4)
Przeżycie całkowite (OS)[a, c]			
12 miesięcy (95% CI)	81,3% (68,7, 89,2)	91,8% (82,6, 96,2)	72,5% (58,6, 82,5)

CI: przedział ufności (ang. confidence interval); ICR: niezależny przegląd centralny; NR: nie osiągnięto (ang. not reached); NE: brak oceny (ang. not evaluable)

a. W grupach 1, 2 i 3 mediany czasu trwania obserwacji wynosiły odpowiednio 18,5, 15,5 i 17,3 miesiąca.

b. Obejmuje to wyłącznie pacjentów z całkowitym wygojeniem wcześniejszych zmian skórnych; u pacjentów z laCSCC w badaniu 1540 było wymagane wykonanie biopsji w celu potwierdzenia CR.

c. Na podstawie wartości oszacowanych metodą Kaplana-Meiera.

Skuteczność a status PD-L1

Aktywność kliniczną obserwowano niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 w obrębie guza

6. Wpływ zmian na budżet płatnika publicznego

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

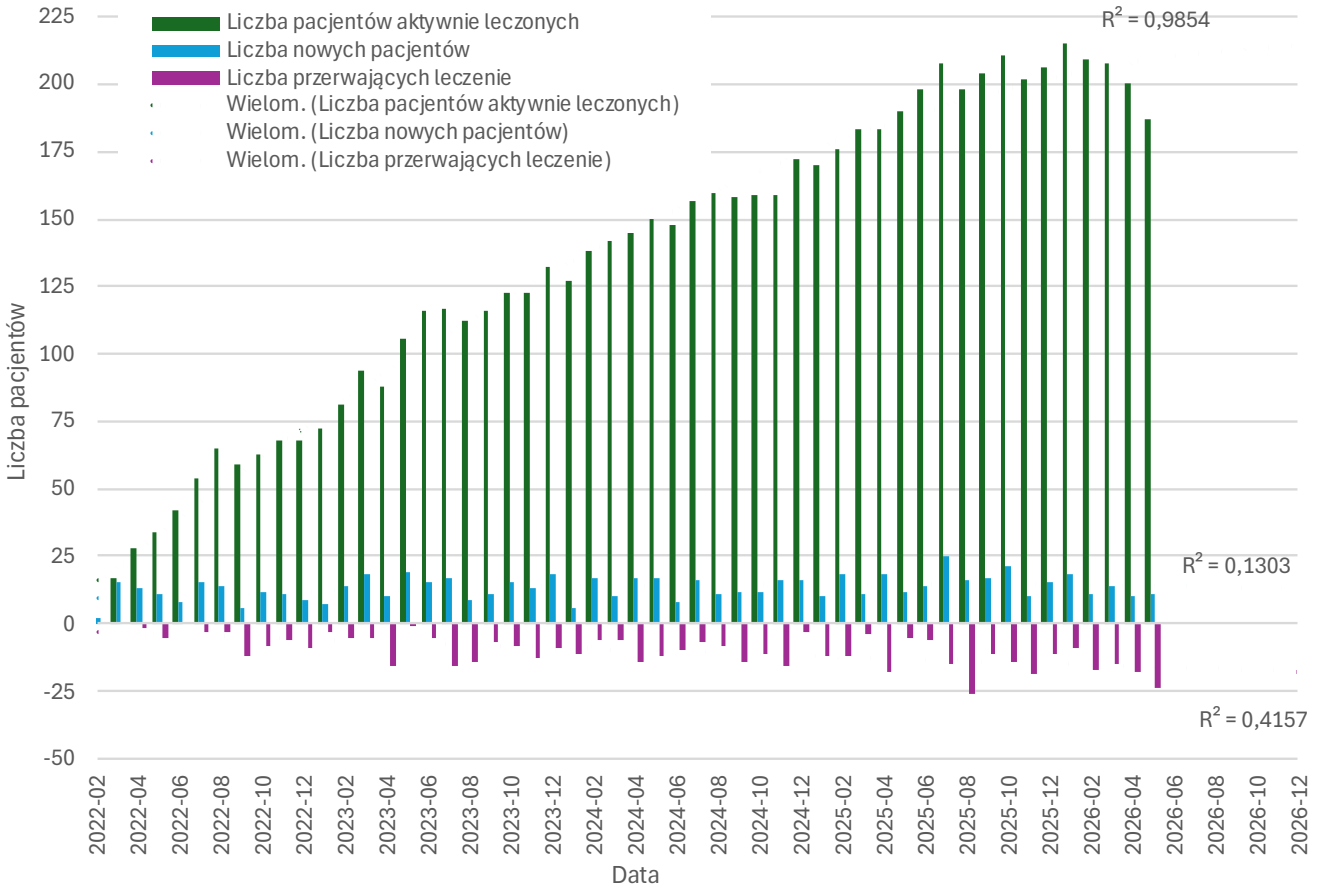
Zgodnie z udostępnionymi Agencji poprzez raport MERL danymi Centrum e-Zdrowia w 2025 r. w programie lekowym B.125. leczonych było łącznie 353 pacjentów. W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie liczby pacjentów oraz kosztów refundacji produktu leczniczego od początku refundacji w roku 2022 do czerwca 2026 r.

Tabela 11. Realizacja programu lekowego B.125 w latach 2021-2026 (opracowanie Agencji na podstawie danych CeZ)

Parametr	2022	2023	2024	2025	2026*
Liczba pacjentów; w tym:	116	235	283	353	265
• **nowych pacjentów w danym roku**	116	166	158	187	64
Rozliczony koszt programu [mln PLN]; w tym:	8,02	19,40	27,08	32,24	10,69
• **koszt cemiplimabu [mln PLN]**	7,51	17,91	24,73	29,48	9,68
• **koszt świadczeń [mln PLN]**	0,52	1,48	2,35	2,76	1,01

*Dane obejmują okres od stycznie do czerwca 2026 roku.

Na poniższym wykresie przedstawiono dodatkowo dynamikę zmian liczby chorych w programie lekowym w interwałach miesięcznych.



Rysunek 1. Realizacja programu lekowego B.125 - liczba chorych aktywnie leczonych w programie wraz z liniami trendu prognozy do końca 2026 roku (opracowanie Agencji na podstawie danych CeZ)

Zgodnie z przedstawionymi danymi liczba chorych w programie lekowym od czerwca 2025 do maja 2026 r. wskazuje na ustabilizowanie, tj. liczba pacjentów włączanych do terapii cemiplimabem w ciągu miesiąca wynosiła średnio ok. 15 chorych, podobnie jak liczba chorych przerywających terapię.

6.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce

W ramach analizy wpływu proponowanych zmian na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce, w pierwszej kolejności na podstawie uzyskanych opinii ekspertów klinicznych, zidentyfikowano zmiany, które mają największy potencjalny wpływ na wydatki płatnika, a także przeanalizowano dokumentację refundacyjną dla produktu leczniczego Libtayo.

Zgodnie z przeanalizowanym materiałem, największy wpływ na zmiany budżetowe niesie ze sobą:

- średni czas przerwy w stosowaniu produktu leczniczego
- koszt produktu leczniczego i jego podania;
- zakres i częstotliwość monitorowania skuteczności w okresie przerwania terapii.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego średni czas zawieszenia terapii u większości chorych wyniesie ponad rok, z możliwością zawieszenia prawdopodobnie do końca życia. Dowody kliniczne uwzględnione we wcześniejszej części raportu częściowo potwierdzają powyższe stwierdzenie, stąd też w oszacowaniach uwzględniono przerywanie terapii u chorych na stałe, z możliwością przywrócenia chorych do terapii (co będzie obniżało oszacowane różnice inkrementalne – nie estymowano dodatkowo kosztów powrotu pacjentów na pierwotną linię leczenia ze względu na brak danych klinicznych lub z praktyki rzeczywistej o częstości takich powrotów).

Koszty w modelu określono na podstawie:

- decyzji refundacyjnej R250631174(K)/81W dla produktu leczniczego Libtayo;
- Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (96/2026/DGL), przyjęto hospitalizację związaną z wykonaniem programu;
- Wyceny produktów jednostkowych na podstawie Informatora o umowach zawartych z NFZ (https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search) na realizację programu lekowego B.125. (1,94 PLN/pkt.)

Zużycie produktu określono na podstawie aktualnej ChPL Libtayo (350 mg Q3W).

W kwestii kosztów badań wykonywanych w ramach programu należy wskazać, iż proponowane zmiany dotyczą głównie częstotliwości monitorowania, natomiast zakres badań zasadniczo pozostaje bez zmian. W pierwszych trzech latach od wstrzymania podawania produktu leczniczego częstość jest nieznacznie niższa niż dla aktualnie wykonywanych badań związanych z monitorowaniem skuteczności terapii – kontrola co 3-4 miesiące po przerwaniu oraz kontrola co 9-12 tyg. (3 cykle) w trakcie stosowania. W kolejnych okresach, między 4. a 6. rokiem, kontrola ma być przeprowadzana co 6-8 miesięcy a po sześciu latach – raz w roku (wskazano na ograniczenie do wybranych badań). Z uwagi na przyjęty horyzont analizy (3 lata) główny efekt proponowanej zmiany będzie obserwowany poza prognozą.

Aktualna możliwość rozliczania świadczeń wysokokosztowych (diagnostyka obrazowa) osobno względem ryczałtu diagnostycznego pozwala na modyfikację częstości monitorowania w pierwszych 3 latach z czterech badań obrazowych (po 2 TK i MRI) do dwóch (po jednym), co uwzględniono w modelu jako założenie arbitralne na podstawie załączonej propozycji programu lekowego. W oszacowaniach uwzględniono koszt MRI jednej okolicy anatomicznej innej niż kręgosłup bez wzmocnienia kontrastowego oraz średni koszt badań TK trzech lub więcej okolic anatomicznych produktu bez wzmocnienia kontrastowego i ze wzmocnieniem kontrastowym. Koszt dokumentacji fotograficznej uwzględniono w ryczałcie diagnostycznym.

Dodatkowo, aby proponowana zmiana generowała ewentualne oszczędności dla płatnika, zaleca się dodatkowo określić ryczałt diagnostyczny odpowiednio dla okresu od 4 do 6 roku oraz od 7 roku od zaprzestania terapii, co leży poza oceną farmakoekonomiczną.

Modelowanie

Do oceny wykorzystano zmodyfikowany model analizy wpływu na budżet dla produktu leczniczego Libtayo w leczeniu zaawansowanego/przerzutowego, kolczystokomórkowego raka skóry[4] , który skorygowano o aktualną liczbę chorych w programie lekowym, koszty produktu leczniczego, a także częstotliwość i wycenę świadczeń.

[4] https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6943-201-2020-zlc [dostęp: 29.10.2026 r.]

W modelu wykorzystano oryginalne założenie o długości terapii szacowanej względem krzywej czasu do przerwania leczenia.



Rysunek 2. Zależność krzywej PFS i czasu trwania leczenia po dopasowaniu o kryteria wyłączenia z programu lekowego [AE Libtayo 2020]

Populacja w modelu

Ze względu na zakres proponowanych zmian oraz funkcjonowanie tzw. populacji zastanej, tj. chorych spełniających kryteria modyfikacji schematu leczenia aktualnie korzystających z programu lekowego B.125, uwzględniono 3-letni horyzont analizy, w którym w pierwszym roku zmiana dotyczy wyłącznie populacji zastanej, natomiast w kolejnych dwóch latach zmiana dotyczy zarówno chorych dotychczas korzystających z programu jak i nowowłączanych w pierwszym roku modelu. Przyjęto tez, że chorzy z populacji zastanej będą spełniali kryteria wstrzymania terapii na przełomie całego roku, a nie w pierwszym miesiącu, co jest założeniem arbitralnym, mającym na celu uwzględnienie stałego napływu chorych spełniających kryterium.

Tabela 12. Populacja w modelu - oszacowanie Agencji na podstawie danych NFZ, opinii ekspertów oraz danych literaturowych

Wyszczególnienie	2027	2028	2029
Populacja zastana	60	-	-
Populacja nowowłączana	182	200 (+10% vs 2027)	220 (+10% vs 2028)

Tabela 13. Zestawienie kosztów uwzględnionych w analizie (opracowanie Agencji)

Wyszczególnienie	Jednostka miary	Wartość [PLN]	Współczynnik korygujący	Koszt miesięczny [PLN]
Substancja czynna				
Cemiplimab	za 1 mg	[redacted]	350 mg Q3W	[redacted]
Podanie leku				
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	Jedno świadczenie	497,90	1,94	1 391,39
Monitorowanie skuteczności				
Diagnostyka w programie leczenia pacjentów chorych na kolczystokomórkowego raka skóry	Ryczałt roczny	1 610,16	1,94	260,31
MRI badanie jednej okolicy anatomicznej innej niż kręgosłup bez wzmocnienia kontrastowego	Jedno świadczenie	290,23		93,84 **

TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego		238,14		95,09 *,**
TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym		350,07		
* wartość średnia z badań TK ** wartości przy uwzględnieniu 4 badań obrazowych w ciągu roku				

Wyniki analizy wpływu na budżet

W poniższej tabeli przedstawiono wariant z zachowaniem istniejącego finansowania leku, wariant nowy, tj. przerwanie leczenia oraz modyfikacja schematu monitorowania obrazowego, a także wynik inkrementalny oszacowań.

Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet [w PLN] (opracowanie Agencji)

Wyszczególnienie	2027	2028	2029
Scenariusz istniejący [PLN]			
Koszt leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt podania	1 603 172	3 037 880	3 854 630
Ryczałt diagnostyczny	299 930	568 343	721 144
Koszt monitorowania obrazowego	217 692	412 509	523 414
Łącznie	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy [PLN]			
Koszt leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt podania	1 205 692	2 061 894	2 268 083
Ryczałt diagnostyczny	299 930	568 343	721 144
Koszt monitorowania obrazowego	190 705	346 245	415 696
Łącznie	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wyniki inkrementalne [PLN]			
Koszt leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt podania	-397 481	-975 986	-1 586 546
Ryczałt diagnostyczny	-	-	-
Koszt monitorowania obrazowego	-26 987	-66 264	-107 717
Łączne	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami w przypadku chorych spełniających kryteria przerwania leczenia, w horyzoncie analizy wygenerowane zostaną oszczędności budżetowe w wysokości ok. [redacted] w roku I, ok. [redacted] w roku II oraz ok. [redacted] w roku III. Głównym czynnikiem obniżającym koszt programu lekowego będzie niższy koszt terapii cemiplimabem, stwierdzono również istotny wpływ ograniczenia kosztów podania.

Koszt monitorowania obrazowego związany jest z oszczędnościami wynoszącymi od. 27 tys. w roku I do ok. 108 tys. w roku III analizy. Koszt ryczałtu diagnostycznego, ze względu na brak odmiennej wyceny, nie ulegnie zmianie.

Ograniczenia

Przeprowadzona analiza wpływu na budżet związana jest z ograniczeniami, tj. z przyjęciem arbitralnych założeń, przeprowadzoną prognozą liczby chorych włączanych do programu lekowego, stabilnością cen w horyzoncie 3-letnim, a także niepewnością dot. przyszłego rynku terapii w programie lekowym B.125. W obliczeniach nie uwzględniono także prawdopodobnego powrotu części chorych na terapię, co może ograniczyć oszczędności przedstawione w opracowaniu.

Należy także podkreślić, [redacted] Stąd też decyzja o wstrzymaniu terapii nie powinna mieć charakteru wyłącznie ograniczającego wydatki, tylko powinna wynikać z celów terapeutycznych, w tym zarządzania działaniami niepożądanymi lub jakością życia chorego.

7. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia

Na zlecenie Ministra Zdrowia, Agencja przeprowadziła ocenę zasadności zmiany programu lekowego B.125. „Leczenie pacjentów chorych na kolczystokomórkowego raka skóry (ICD-10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92)".

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

W trakcie realizacji przez Agencję zlecenia, opinię w sprawie zasadności zmian w programie lekowym B.125. przedłożyło dwóch ekspertów klinicznych (prof. dr hab. n. med. Piotra Rutkowskiego - Przewodniczący Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Onkologicznego oraz prof. dr hab. n. med. Maciej Jerzy Krzakowski - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej).

W ramach opracowania przedstawiono komentarz analityków do proponowanych zmian w programie lekowym, a także proponowane zmiany zestawiono z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi, badaniami zidentyfikowanymi w ramach przeglądu systematycznego, odpowiednią charakterystyką produktu leczniczego oraz opiniami ekspertów. Przedstawiono także potencjalny wpływ wprowadzenia zmian na wydatki płatnika publicznego.

Problem zdrowotny

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

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

Rak płaskonabłonkowy skóry występuje najczęściej w odsłoniętych okolicach ciała: na twarzy, plecach, ramionach i górnej wardze. Wyróżnia się wiele postaci morfologicznych: najczęściej spotyka się rogowaciejącą, łuszczącą się zmianę, często owrzodzoną i pokrytą strupem; może też przybierać postać guzka, owrzodzenia, grudki, płaskiego lub wyniosłego nacieku, lub zmiany przypominającej teleangiektazję. Rak płaskonabłonkowy zazwyczaj rośnie powoli, ale nacieka okoliczne tkanki i tworzy przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych oraz w narządach odległych.

Ocena zmian w programie lekowym

Poniżej w tabeli zestawiono zasadność zmian w PL B.125. względem wytycznych klinicznych, ChPL Libtayo, opiniami ekspertów klinicznych z dodatkowym komentarzem analityków Agencji.

Tabela 15. Skrótowa tabela podsumowująca zasadność zmian w PL B.125. względem wytycznych klinicznych, ChPL Libtayo, opinii ekspertów z dodatkowym komentarzem analityków Agencji

Analizowana zmiana	Wytyczne kliniczne	Informacje na podstawie ChPL	Opinie ekspertów	Komentarz analityka Agencji
Dopuszczenie możliwości zawieszenia terapii choroby zaawansowanej cemiplimabem po okresie minimum 12 miesięcy trwania terapii u chorych, u których uzyskano korzyść kliniczną.	W wytycznych: Europaen consensus 2026, NCCN 2026 NIO 2024, PTD 2024, PTOK 2022, SIOG 2023 nie odniesiono się do schematu leczenia proponowanego wraz ze zmianami. W wytycznych SITC 2022 wskazano, iż brak jest danych dotyczących optymalnego czasu trwania leczenia inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego) u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową. Niemniej jednak zazwyczaj zaleca się kontynuowanie terapii przez co najmniej 1–2 lata, z możliwością jej zakończenia po pewnym czasie w przypadku uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie.	Zmiana niezgodna z ChPL Libtayo. W dokumencie wskazano, iż zalecana dawka cemiplimabu stosowana w miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym raku kolczystokomórkowym (płaskonabłonkowym) skóry, to 350 mg co 3 tygodnie (Q3W), podawana we wlewie dożylnym przez 30 minut. Leczenie można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.	Zmiana zasadna, analogicznie do rozwiązania stosowanego w programie B.59. Dostępne dane obserwacyjne wskazują, że wcześniejsze zakończenie leczenia u pacjentów odpowiadających na terapię nie wiąże się z pogorszeniem rokowania, a odpowiedź może utrzymywać się długotrwale; ponadto w przypadku progresji ponowne zastosowanie immunoterapii może być skuteczne. Takie rozwiązanie może ograniczyć ekspozycję na leczenie i ryzyko działań niepożądanych oraz sprzyjać racjonalnemu wykorzystaniu zasobów płatnika publicznego. Eksperci dodatkowo wskazują, iż powtórne leczenie cemiplimabem należy traktować jako kontynuację pierwotnej linii leczenia.	Wskazana w proponowanych zapisach obopólna, udokumentowana decyzja i zgoda zarówno lekarza jak i pacjenta na zawieszenie terapii, powinna być potwierdzono wypełnieniem formularza świadomej zgody na zastosowanie terapii lekiem poza wskazaniami rejestracyjnym, biorąc pod uwagę niezgodność proponowanego zapisu z ChPL Libtayo.
Kontrola podczas obserwacji chorych, u których leczenie cemiplimabem zostało czasowo zawieszone	Wytyczne nie odnoszę bezpośrednio do kontroli podczas obserwacji chorych, u których leczenie cemiplimabem zostało czasowo zawieszone. Ogółem wskazuje się, iż częstotliwość monitorowania powinna być uzależniona od ryzyka potencjalnego nawrotu. Wśród wymienianych badań wskazuje się na: badanie dermatologiczne i dermoskopowe, badanie przedmiotowe, USG, czy CT, MRI, PET/CT. Dodatkowo zaznacza się konieczność samokontroli pacjenta.	W ChPL Libtayo nie odniesiono się do kwestii monitorowania pacjentów w trakcie zawieszenia terapii choroby zaawansowanej cemiplimabem po okresie minimum 12 miesięcy trwania terapii u chorych, u których uzyskano korzyść kliniczną.	Eksperci wskazują na konieczność wykonywania badań obrazowych oraz badania podmiotowego i przedmiotowego w zaproponowanym schemacie, natomiast pozostałe badania powinny być wykonywane w zależności od stanu klinicznego.	W kwestii zaproponowanego schematu badań wykonywanych podczas obserwacji chorych, u których leczenie cemiplimabem zostało czasowo zawieszone, wytyczne kliniczne (pośrednio, gdyż w dokumentach odniesiono się do kwestii monitorowania terapii po zakończonym leczeniu) oraz eksperci kliniczni podkreślają istotność badań przedmiotowych i obrazowych. Dodatkowo, dla badań kontrolnych przeprowadzonych w okresie po 6 latach od zawieszenia terapii, w proponowanych zapisach odniesiono się do zakresu większej liczby badań (1-10), niż wymieniona w dokumencie (wymieniono 6 rodzajów badań).

Wskazanie dowodów naukowych

Do analizy włączono siedem prac opisujących wyniki leczenia pacjentów raka kolczystokomórkowego skóry z przerzutami lub w stadium miejscowo-zaawansowanym, u których przerywano terapię z powodu uzyskania odpowiedzi na leczenie:

- **Banerjee 2026** – retrospektywne badanie dotyczące zastosowania cemiplimabu w leczeniu nieoperacyjnego raka kolczystokomórkowego skóry: doświadczenia ośrodka referencyjnego;
- **Bennett 2026** – retrospektywne badanie kohortowe, gdzie przedstawiono długoterminowe wyniki obserwacji pacjentów z zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry leczonych cemiplimabem w badaniu EMPOWER-CSCC-1 (badanie rejestracyjne dla ocenianego wskazania);
- **Boutros 2024** – gdzie retrospektywnie przeanalizowano dane pacjentów z potwierdzonym histopatologicznie miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem kolczystokomórkowym skóry (cSCC), leczonych cemiplimabem pod kątem wczesnego zakończenia leczenia cemiplimabem
- **Brett 2026** – gdzie opisano końcową analizę wyników długoterminowych w grupach 1, 2 i 3 oraz analizę pierwotną grupy 6, leczonej stałą dawką cemiplimabu, otwartego badanie fazy 2 dotyczącego stosowania cemiplimabu pacjentów z zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry (EMPOWER-CSCC-1).
- **Fung 2026** – oceniające skuteczność i toksyczność terapii cemiplimabem u pacjentów z zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry w warunkach środowiskowej praktyki onkologicznej (Community Oncology Practice);
- **Khelef 2024** - dotyczące czasu trwania leczenia cemiplimabem u pacjentów z zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie: badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej;
- **Verkerk 2024** – w którym cemiplimab stosowano w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka kolczystokomórkowego skóry: prospektywne dane z praktyki klinicznej z programu DRUG Access Protocol.

Banerjee 2026

Wszyscy włączeni pacjenci otrzymywali cemiplimab w dawce 350 mg we wlewie dożylnym co 3 tygodnie. Leczenie kontynuowano do uzyskania całkowitej odpowiedzi, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub progresji choroby, maksymalnie przez 2 lata lub 35 cykli.

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

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

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

Bennett 2026

Przeprowadzono wieloośrodkowy, retrospektywny przegląd wszystkich pacjentów z zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry (CSCC), leczonych cemiplimabem w Australii w ramach badania EMPOWER-CSCC-1 (wyłącznie grupy 1–3).

Spośród 39 pacjentów, którzy początkowo odpowiedzieli na leczenie cemiplimabem, u 10 wystąpiła progresja choroby. Najlepszą wcześniejszą odpowiedzią była CR u 2/10 oraz PR u 8/10 pacjentów. Osiem z tych przypadków progresji wystąpiło w ciągu 3 lat od rozpoczęcia leczenia. U pięciu pacjentów progresja wystąpiła podczas trwającego leczenia cemiplimabem, przy medianie czasu do progresji wynoszącej 12 miesięcy, natomiast u pozostałych pięciu progresja wystąpiła po zakończeniu leczenia o z góry określonym czasie trwania. Spośród tych ostatnich u dwóch pacjentów progresja wystąpiła w ciągu 4 miesięcy od zakończenia leczenia cemiplimabem, a u trzech kolejnych odpowiednio po 16, 17 i 35 miesiącach.

Czterech pacjentów otrzymało ponowny cykl leczenia cemiplimabem z powodu progresji choroby po zakończeniu pierwotnego leczenia w ramach badania EMPOWER-CSCC-1. U 3 z tych 4 pacjentów ponowne leczenie rozpoczęto z powodu progresji w tej samej lokalizacji choroby, która była monitorowana w badaniu EMPOWER-CSCC-1, pomimo ukończenia zaplanowanego cyklu terapii cemiplimabem: 96 tygodni u dwóch pacjentów i 54 tygodnie u jednego pacjenta. Czas od zakończenia pierwszego cyklu cemiplimabu do progresji u tych trzech pacjentów wynosił odpowiednio 16, 17 i 35 miesięcy.

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

Boutros 2024

W momencie odcięcia danych 9 pacjentów nadal otrzymywało leczenie, 17 pacjentów żyło i nie otrzymywało już leczenia, a 22 pacjentów zmarło. Mediana czasu leczenia cemiplimabem wyniosła 6,2 miesiąca (zakres: 0–31,6). Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 68%, a odsetek kontroli choroby (DCR) 78%. Mediana czasu do uzyskania częściowej odpowiedzi (PR) wyniosła 2,8 miesiąca (0,6–19,1).

Mediana czasu do uzyskania całkowitej odpowiedzi (CR) wyniosła miesiące: 6,7 miesiące (2,2–19,1). Mediana czasu trwania leczenia po uzyskaniu CR wyniosła 3,4 miesiące (–2,9–9,9). Ujemna wartość oznacza, że CR uzyskano już po zakończeniu leczenia (2 przypadki).

Trzech pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego. U wszystkich uzyskano odpowiedź na leczenie, jednak u jednego pacjenta zdarzenie niepożądane zakończyło się zgonem.

Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 9,2 miesiąca (1,1–41) u żadnego z pacjentów, którzy wcześniej zakończyli leczenie, nie wystąpił nawrót choroby.

Brett 2026

Łącznie do grup 1–3 i 6 włączono 360 pacjentów z zaawansowanym cSCC, z których 358 otrzymało ≥1 dawkę cemiplimabu. W grupie 6 mediana wieku wynosiła 76 lat, 77,8% stanowili mężczyźni, a u 67,7% guz pierwotny był zlokalizowany w obrębie głowy i szyi. Mediana obserwacji wyniosła 42,5 miesiąca w grupach 1–3 oraz 8,7 miesiąca w grupie 6.

Skuteczność: ORR w grupie 6 wyniósł 44,8% (95% CI: 37,1–52,8) i był zbliżony do wyniku dla połączonych grup 1–3 (47,2%; 95% CI: 39,9–54,4). Mediana PFS wyniosła odpowiednio 14,7 miesiąca i 22,1 miesiąca. Mediana OS nie została osiągnięta ani w grupie 6, ani w połączonych grupach 1–3. Szacowane 12-miesięczne prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi (DOR) wynosiło 80,2% w grupie 6 oraz 87,2% w grupach 1–3 (74,1% po 24 miesiącach).

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

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

Fung 2025

Zidentyfikowano 36 pacjentów leczonych cemiplimabem z powodu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka kolczystokomórkowego skóry (CSCC) w ośrodku autorów. Populacja badana, obejmująca 26 mężczyzn i 10 kobiet, miała medianę wieku wynoszącą 76,9 ± 10,6 roku. W grupie znajdowało się 35 pacjentów rasy kaukaskiej i 1 pacjent pochodzenia latynoskiego.

Mediana okresu obserwacji w całej grupie pacjentów leczonych cemiplimabem wyniosła 32,9 ± 18,4 miesiąca, przy zakresie od 3,7 do 61,1 miesiąca. Mediana liczby podanych dawek cemiplimabu wyniosła 8 (SD ±6,3; zakres: 2–39), natomiast mediana czasu leczenia cemiplimabem wyniosła 5,2 miesiąca (±5,6 miesiąca).

U 22/36 pacjentów (61,1%) uzyskano całkowitą remisję, u 10 (27,8%) częściową odpowiedź, u 3 (8,3%) stabilizację choroby, natomiast u 1 pacjenta (2,8%) wystąpiła progresja choroby. W całej grupie nie określono mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS).

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

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

Khelef 2024

Do badania włączono łącznie 46 pacjentów. Kryteria kwalifikacji obejmowały rozpoznanie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego cSCC, leczenie cemiplimabem niezależnie od linii terapii oraz zakończenie leczenia cemiplimabem z powodu uzyskania całkowitej odpowiedzi (CR). Ze względu na rzeczywisty charakter badania (real-world study) nie stosowano ujednoliconych kryteriów zakończenia terapii ani standaryzowanych kryteriów CR.

Mediana czasu leczenia wyniosła 11,2 miesiąca [6,4–12,8], natomiast mediana czasu do uzyskania CR wyniosła 6,1 miesiąca [3,1–8,8]. Po uzyskaniu CR leczenie kontynuowano przez medianę 3,1 miesiąca [1,7–6]. Po medianie okresu obserwacji wynoszącej 17 miesięcy CR utrzymywała się u wszystkich pacjentów.

Verkerk 2024

Mediana czasu leczenia wyniosła 26,0 tygodni (95% CI: 21,3–32,1). Zarówno wśród pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią obiektywną, jak i wszystkich pacjentów z odpowiedzią obiektywną, mediana czasu trwania odpowiedzi (DoR) nie została osiągnięta do daty odcięcia danych. Po 24 miesiącach od pierwszego stwierdzenia odpowiedzi nadal utrzymywała się ona u 65,2% (95% CI: 41,0–100) pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią oraz u 58,0% (95% CI: 36,1–93,2) wszystkich pacjentów z odpowiedzią.

Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 15,2 miesiąca, mediana PFS wyniosła 12,2 miesiąca (95% CI: 7,0–NR), a mediana OS 24,2 miesiąca (95% CI: 18,8–NR). Prawdopodobieństwo PFS i OS po 24 miesiącach wynosiło odpowiednio 39,9% (95% CI: 40,4–52,4) i 52,8% (95% CI: 43,4–64,2). Mediana czasu do zakończenia korzyści klinicznej wyniosła 17,2 miesiąca (95% CI: 11,2–NR).

Ograniczenia

Główne ograniczenia odnalezionych dowodów wynikają z braku badań z grupą kontrolną (w tym badan z randomizacją), w których oceniano by prospektywnie proponowany schemat leczenia, tj. możliwości czasowego zawieszenia terapii cemiplimabem u pacjentów długotrwale leczonych, u których uzyskano trwałą odpowiedź na leczenie, z schematem leczenia definiowanym przez obecnie przez funkcjonujący program lekowy, tj. leczenie kontynuowane do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Brak jest danych umożliwiających względną ocenę porównywanych schematów.

Odnaleziono dowody dotyczą badania rejestracyjnego EMPOWER-CSCC-1, które było badaniem fazy 2, prowadzonym metodą otwartej próby, do którego włączono 193 pacjentów z mCSCC lub laCSCC oraz badania retrospektywne. W badaniu EMPOWER-CSCC-1 najbardziej zbliżone dawkowanie do zaproponowanego przyjmowali pacjenci włączeni do grupy nr 3, gdzie cemiplimab podawano w dawce 350 mg co 3 tygodnie przez 54 tygodnie (część pacjentów mogła kontynuować terapii przez dłuższy czas). Schemat dawkowania w grupie nr 3 odbiega od proponowanego – nie przewidziano w nim możliwości zawieszenia terapii, bezwzględnie przyjęto czas terapii 54 tyg. niezależnie od wyników klinicznych uzyskiwanych przez pacjentów.

Pozostałe odnalezione prace dotyczą badań o niskiej wiarygodności, w których częściowo przedstawiono dane dotyczące schematu leczenia zgodnego z zaproponowanym. W pracach wskazywano na odmienne kryteria zaprzestania terapii niż oceniany lub ich opisy były niepełne. Dane dotyczące skuteczności klinicznej dotyczyły zazwyczaj subpopulacji włączonej do badania, bez informacji dotyczących charakterystyk pacjentów. Dane na temat bezpieczeństwa są ograniczone i dotyczyły ogółu analizowanych pacjentów.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami w przypadku chorych spełniających kryteria przerwania leczenia, w horyzoncie analizy wygenerowane zostaną oszczędności budżetowe w wysokości ok. [redacted] w roku I, ok. [redacted] w roku II oraz ok. [redacted] w roku III. Głównym czynnikiem obniżającym koszt programu

lekowego będzie niższy koszt terapii cemiplimabem, stwierdzono również istotny wpływ ograniczenia kosztów podania.

Koszt monitorowania obrazowego związany jest z oszczędnościami wynoszącymi od. 27 tys. w roku I do ok. 108 tys. w roku III analizy. Koszt ryczałtu diagnostycznego, ze względu na brak odmiennej wyceny, nie ulegnie zmianie.

Przeprowadzona analiza wpływu na budżet związana jest z ograniczeniami, tj. z przyjęciem arbitralnych założeń, przeprowadzoną prognozą liczby chorych włączanych do programu lekowego, stabilnością cen w horyzoncie 3-letnim, a także niepewnością dot. przyszłego rynku terapii w programie lekowym B.125. W obliczeniach nie uwzględniono także prawdopodobnego powrotu części chorych na terapię, co może ograniczyć oszczędności przedstawione w opracowaniu.

Należy także podkreślić, [redacted] Stąd też decyzja o wstrzymaniu terapii nie powinna mieć charakteru wyłącznie ograniczającego wydatki, tylko powinna wynikać z celów terapeutycznych, w tym zarządzania działaniami niepożądanymi lub jakością życia chorego.

8. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Banerjee 2026 Banerjee A, Murphy S, Gatfield E, Ince W, Fife K, Durrani A. Cemiplimab for Unresectable Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Experience From a Tertiary Center. Cutis. 2026 May;117(5):E6-E13. doi: 10.12788/cutis.1410. PMID: 42497336.

Bennett 2026 Bennett C, McLean LS, Lim AM, Bressel M, Guminski A, Hughes BGM, Bowyer SE, Stein B, Rischin D. Extended follow-up outcomes of patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma treated with cemiplimab on EMPOWER-CSCC-1: A retrospective cohort study. J Am Acad Dermatol. 2026 Apr;94(4):1151-1157. doi: 10.1016/j.jaad.2025.11.080. Epub 2025 Nov 29. PMID: 41319712.

Boutros 2024 Boutros A, Croce E, Tanda ET, Cecchi F, Arecco L, Genova C, Baldelli I, Lambertini M, Raposio E, Del Mastro L, Spagnolo F. Early discontinuation of cemiplimab in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma. J Geriatr Oncol. 2024 Mar;15(2):101640. doi: 10.1016/j.jgo.2023.101640. Epub 2023 Oct 3. PMID: 37798175.

Brett 2026 Hughes BGM, Guminski A, Bowyer S, Migden MR, Schmults CD, Khushalani NI, Chang ALS, Grob JJ, Lewis KD, Ansstas G, Day F, Ladwa R, Stein BN, Muñoz Couselo E, Meier F, Hauschild A, Schadendorf D, Basset-Seguin N, Modi B, Dalac-Rat S, Dunn LA, Flatz L, Mortier L, Guégan S, Heinzerling LM, Mehnert JM, Trabelsi S, Soria-Rivas A, Stratigos AJ, Ulrich C, Wong DJ, Beylot-Barry M, Bossi P, Bugés Sánchez C, Chandra S, Robert C, Russell JS, Silk AW, Booth J, Yoo SY, Seebach F, Lowy I, Fury MG, Rischin D. A phase 2 open-label study of cemiplimab in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (EMPOWER-CSCC-1): Final long-term analysis of groups 1, 2, and 3, and primary analysis of fixed-dose treatment group 6. J Am Acad Dermatol. 2025 Jan;92(1):68-77. doi: 10.1016/j.jaad.2024.06.108. Epub 2024 Sep 7. PMID: 39245360.

Fung 2025 Fung T, Samlowski W, Meoz R. Effectiveness and Toxicity of Cemiplimab Therapy for Advanced Cutaneous Squamous Cell Skin Cancer in a Community Oncology Practice. Cancers (Basel). 2025 Feb 27;17(5):823. doi: 10.3390/cancers17050823. PMID: 40075670; PMCID: PMC11899135.

Khelef 2024 Khelef K, Maubec E, Jeudy G, Bonniaud B, Pham-Ledard A, Herms F, Aubin F, Beneton N, Dinulescu M, Jannic A, Duval-Modeste A, Archier E, Berthin C, Grange F, Arnault J, Heidelberger V, Moncourier M, Mansard S, Brunet-Possenti F, Triller R, Pracht M, Dumas M, Lauche O, Mortier L, Bedane C, Dalac Rat S. Duration of treatment with cemiplimab in advanced cutaneous squamous cell carcinoma in complete response: Real-life study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2024 Jan;38(1):e71-e73. doi: 10.1111/jdv.19435. Epub 2023 Sep 23. PMID: 37595320.

Verkerk 2024 Verkerk K, Geurts BS, Zeverijn LJ, van der Noort V, Verheul HMW, Haanen JBAG, van der Veldt AAM, Eskens FALM, Aarts MJB, van Herpen CML, Jalving M, Gietema JA, Devriese LA, Labots M, Barjesteh van Waalwijk van Doorn-Khosrovani S, Smit EF, Bloemendal HJ. Cemiplimab in locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: prospective real-world data from the DRUG Access Protocol. Lancet Reg Health Eur. 2024 Mar 5;39:100875. doi: 10.1016/j.lanepe.2024.100875. PMID: 38464480; PMCID: PMC10924203.

Rekomendacje kliniczne

Europaen consensus 2026 Stratigos AJ, Dessinioti C, Garbe C, Lebbe C, Amaral T, Bataille V, Dreno B, Dummer R, Fargnoli MC, Forsea AM, Gebhardt C, Harwood CA, Hauschild A, Hoeller C, Kandolf-Sekulovic L, Kaufmann R, Kelleners-Smeets NW, Koelblinger P, Lallas A, Leiter U, Liopyris K, Del Marmol V, Moreno-Ramirez D, Pellacani G, Peris K, Saiag P, Tagliaferri L, Trakatelli M, Vieira R, Zalaudek I, Arenberger P, van Akkooi ACJ, Eggermont AMM, Lorigan P, Mandala M, Malvehy J; EADO; EDF; ESTRO; UEMS-DV; EORTC. European consensus-based interdisciplinary guideline for invasive cutaneous squamous cell carcinoma: Part 2. Treatment - update 2026. Eur J Cancer. 2026 Jul 26;243:116764. doi: 10.1016/j.ejca.2026.116764. Epub 2026 May 6. PMID: 42263355.

NCCN 2026 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Squamous Cell Skin Cancer Version 1.2027 - October 8, 2026.

NIO 2024 Rutkowski P, Dolecki K, Dudzisz-Śledź M, et al. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na raka skóry, 11.2024 r., Wersja 2,

PTD 2024 Lesiak A., Szepietowski J., Czuwara J., Kamińska-Winciorek G., Narbutt J., Reich A., Kiprian D., et al., Squamous cell carcinoma and Merkel cell carcinoma: diagnostic and therapeutic management – expert opinion of the Polish Dermatological Society, „Przegląd Dermatologiczny”, 2024, t.111, no. 6, pp. 395–410.

PTOK 2022	Rutkowski P, Owczarek W, Nejc D et al. Expert recommendation on diagnostic-therapeutic management in skin carcinomas. Oncol Clin Pract. DOI: 10.5603/OCP.2021.0032.
SIOG 2023	Rembielak A, Yau T, Akagunduz B, Aspeslagh S, Colloca G, Conway A, Danwata F, Del Marmol V, O'Shea C, Verhaert M, Zic R, Livesey D. Recommendations of the International Society of Geriatric Oncology on skin cancer management in older patients. J Geriatr Oncol. 2023 May;14(4):101502. doi: 10.1016/j.jgo.2023.101502. Epub 2023 Apr 19. PMID: 37080793.
SITC 2022	Silk AW, Barker CA, Bhatia S, Bollin KB, Chandra S, Eroglu Z, Gastman BR, Kendra KL, Kluger H, Lipson EJ, Madden K, Miller DM, Nghiem P, Pavlick AC, Puzanov I, Rabinowits G, Ruiz ES, Sondak VK, Tavss EA, Tetzlaff MT, Brownell I. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of nonmelanoma skin cancer. J Immunother Cancer. 2022 Jul;10(7):e004434. doi: 10.1136/jitc-2021-004434. PMID: 35902131; PMCID: PMC9341183.
Pozostałe publikacje	
ChPL Libtayo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Libtayo (cemiplimab). Data ostatniej aktualizacji: 10.12.2025 r. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 07.10.2026 r.]

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 08.10.2026 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	cemiplimab	786
#2	“cemiplimab" [Supplementary Concept]	231
#3	Libtayo	23
#4	#1 OR #2 OR #3	786
#5	"Cutaneous Squamous Cell Carcinoma"[Mesh]	2 301
#6	Cutaneous Squamous Cell Carcinoma ["cutaneous squamous cell carcinoma"[MeSH Terms] OR ("cutaneous"[All Fields] AND "squamous"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields]) OR "cutaneous squamous cell carcinoma"[All Fields]]	13 092
#7	“Squamous Cell Skin Cancer”	166
#8	“Squamous Cell Carcinoma of the Skin”	748
#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	13 758
#10	#4 AND #9	363

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania 08.10.2026 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	cemiplimab.ab,kf,ot,ti.	1 667
#2	exp cemiplimab/	3 689
#3	Libtayo.af.	169
#4	#1 OR #2 OR #3	3 799
#5	exp squamous cell skin carcinoma/	11 616
#6	Cutaneous Squamous Cell Carcinoma.ab,kf,ot,ti.	6891
#7	Squamous Cell Skin Cancer.ab,kf,ot,ti.	250
#8	Squamous Cell Carcinoma of the Skin.ab,kf,ot,ti.	1 283
#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	16 156
#10	#4 AND #9	924

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 08.10.2026 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(cemiplimab):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	294
#2	(Libtayo):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15
#3	MeSH descriptor: [Cutaneous Squamous Cell Carcinoma] explode all trees	47
#4	(Cutaneous Squamous Cell Carcinoma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	388
#5	(Squamous Cell Skin Cancer):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 097
#6	(Squamous Cell Carcinoma of the Skin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 279
#7	#1 OR #2	297
#8	#3 OR #4 OR #5 OR #6	1 472
#9	#7 AND #8	42

9.2. Proponowany program lekowy

Żółtym kolorem wyróżniono dodatkowe zapisy w zakresie schematu dawkowania leków i badań diagnostycznych w proponowanym projekcie programu lekowego B.125 względem treści programu B.125. zawartej w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 16 września 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2026 r.

Załącznik B.125.
LECZENIE PACJENTÓW CHORYCH NA KOLCZYSTOKOMÓRKOWEGO RAKA SKÓRY (ICD-10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Chorych na Raka Kolczystokomórkowego Skóry, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. W programie finansuje się leczenie immunologiczne *cemiplimabem*. 2. **Kryteria kwalifikacji** 1) histologicznie potwierdzona obecność raka kolczystokomórkowego skóry z przerzutami lub w stadium miejscowo-zaawansowanym, przy braku kwalifikacji do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii; 2) wiek ≥18 roku życia; 3) stopień sprawności 0 – 2 według skali ECOG; 4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL); 5) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 6) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;	**1. Dawkowanie** Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymanie leczenia, prowadzone zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) lub przyjętą praktyką kliniczną. Zalecana dawka *cemiplimabu* wynosi **350 mg** podawana co 3 tygodnie, we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. Dopuszcza się możliwość zawieszenia terapii choroby zaawansowanej cemiplimabem po okresie minimum 12 miesięcy trwania terapii u chorych, u których uzyskano korzyść kliniczną (stabilizacja choroby, częściowa lub całkowita odpowiedź wg RECIST) pod następującymi warunkami: 1) potwierdzenie korzyści klinicznej w kolejnym badaniu obrazowym wykonanym po co najmniej 4 tygodniach; 2) konsolidacja uzyskanej korzyści klinicznej 2 kolejnymi podaniami leku;	**3. Badania przy kwalifikacji** 1) histologiczne potwierdzenie raka kolczystokomórkowego skóry z przerzutami lub w stadium miejscowo-zaawansowanym nieresekcyjnym; 2) ocena sprawności w skali ECOG; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenie stężenia kreatyniny; 5) oznaczenie stężenia bilirubiny; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 8) oznaczenie TSH i FT4; 9) test na HCV, HBV; 10) test ciążowy z próbki krwi u kobiet w wieku rozrodczym (wynik ważny 4 dni); 11) ocena rozległości zmian w badaniu przedmiotowym całej skóry wraz z dokumentacją fotograficzną widocznych zmian (na zdjęciu widoczna skala); 12) badanie TK lub MR w przypadku wskazań klinicznych, dla oceny głębokości naciekania nowotworowego lub udokumentowania zmian przerzutowych, ocena RECIST 1.1;

7) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL; 8) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii, stwierdzonych przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL 9) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 3. **Określenie czasu leczenia w programie** Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. 4. **Kryteria wyłączenia z programu** 1) udokumentowana progresja choroby w trakcie stosowania leku, oceniana na podstawie złożonego punktu końcowego obejmującego obowiązujące kryteria RECIST i cyfrowe zdjęcia medyczne (kryteria WHO); 2) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą uniemożliwiającej kontynuację leczenia; 3) wystąpienie działań niepożądanych związanych z lekiem uniemożliwiających jego dalsze stosowanie; 4) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;	3) obopólna, udokumentowana decyzja i zgoda zarówno lekarza jak i pacjenta na zawieszenie terapii. W przypadku wystąpienia progresji istnieje możliwość powrotu do tego leczenia, o ile pacjent nie spełnia kryteriów wyłączenia z programu oraz nie zachodzą inne przeciwwskazania do leczenia cemiplimabem.	13) inne badania w razie wskazań klinicznych. Wstępne badania obrazowe lub dokumentacja fotograficzna muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. **4. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia** 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia kreatyniny; 3) oznaczenie stężenia bilirubiny; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 6) oznaczenie TSH i FT4; 7) test ciążowy z próbki krwi u kobiet w wieku rozrodczym (wynik ważny 4 dni); 8) inne badania w razie wskazań klinicznych. Badania wykonuje się przed każdym podaniem leku, nie rzadziej niż co 9 – 12 tygodni. **5. Badania w celu monitorowania skuteczności leczenia** 1) ocena kliniczna wraz z dokumentacją fotograficzną widocznych zmian (na zdjęciu musi być widoczna skala); 2) badania TK lub MR odpowiedniego obszaru; 3) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych. Badania wykonuje się nie rzadziej niż co 9 – 12 tyg. (3 cykle) oraz w chwili wyłączenia z programu, o ile wyłączenie z programu nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby. Do oceny zmian skórnych stosuje się złożony punkt końcowy – progresję choroby stwierdza się w przypadku: a) zwiększenia sumy najdłuższych wymiarów widocznych zmian o 20% lub b) pojawienia się nowej zmiany lub nowego owrzodzenia, które nie wykazuje cech gojenia do następnej wizyty kontrolnej.

5) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego zgodnie z aktualnie obowiązującą ChPL lub aktualną wiedzą medyczną; 6) związane z leczeniem pogorszenie stanu sprawności o 1 lub 2 stopnie, w zależności od wartości przy kwalifikacji, ale maksymalnie do wartości 3 wg skali ECOG; 7) okres ciąży lub karmienia piersią; 8) brak współpracy chorego z lekarzem prowadzącym: a) niestosowanie się do zaleceń (uchylanie się od wykonywania badań laboratoryjnych), b) niestosowanie się do zaleconego schematu dawkowania; c) brak współpracy w monitorowaniu leczenia (niezgłaszanie się na wizyty kontrolne).		Ocena odbywa się w oparciu o aktualne kryteria RECIST i cyfrowe zdjęcia medyczne (kryteria WHO). W przypadku zwiększania się zmian widocznych na dokumentacji zdjęciowej i jednoczesnym braku możliwości wykazania progresji zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST, rozpoznanie progresji pozostaje do decyzji Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego. Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia Zespół Koordynacyjny określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym: a) całkowitą (CR) lub częściową odpowiedz (PR) na leczenie, b) stabilizację (SD) lub progresję choroby (PD), c) całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS). Dane gromadzone są w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych i analizowane przez Zespół Koordynacyjny, który podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku. **6. Kontrola podczas obserwacji chorych, u których leczenie cemiplimabem zostało czasowo zawieszone** 4) badanie przedmiotowe i podmiotowe oraz inne badania w zależności od sytuacji klinicznej; 5) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej we krwi; 6) oznaczenie stężenia aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej we krwi; 7) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 8) oznaczenie stężenia glukozy we krwi; 9) badania obrazowe w zależności od wskazań klinicznych. Kontrolę pacjenta przeprowadza się: 1) w okresie do 3 lat od zawieszenia: co 3 – 4 miesiące; 2) w okresie kolejnych 3 lat: co 6 – 8 miesięcy; 3) w okresie po 6 latach od zawieszenia: raz w roku, do końca życia, ale tylko badania wymienione w punktach od 1 do 10.

		7. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.