



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
www.aotmit.gov.pl

**Zynyz (retifanlimab)
we wskazaniu:
do stosowania w monoterapii w leczeniu
pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów
z przerzutowym lub nawracającym
miejscowo zaawansowanym rakiem
z komórek Merkla (ang. *Merkel cell
carcinoma*, MCC) niekwalifikującym się do
leczenia chirurgicznego ani radioterapii.**

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2025

Nr: WS.425.1.2024.12

Data ukończenia: 03.02.2025 r.

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	1
WYKAZ SKRÓTÓW	4
PODSUMOWANIE	6
1 KLUCZOWE INFORMACJE	7
1.1. Przedmiot analizy	7
1.2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	7
1.3. Wielkość populacji docelowej.....	8
1.4. Ocena jakości dowodów naukowych	8
1.5. Ocena siły interwencji.....	9
1.6. Ocena ekonomiczna.....	10
1.7. Ocena niepewności wnioskowania	10
2 PRZEDMIOT ANALIZY	11
2.1 Informacje podstawowe	11
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	12
2.2.1. Przeciwwskazania.....	12
2.2.2. Diagnostyka	12
2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy.....	13
3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	14
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego	14
3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne	14
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	14
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	16
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	17
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	17
3.5 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich	17
3.6 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna	18
3.7 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	19
4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	21
4.1 Szacowanie wielkości populacji	21
4.1.1. Opis metodyki	21
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	21
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	22
5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	23
5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	23
5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych	23
5.3 Opis badań	24
5.4 Kryteria populacji docelowej.....	25

5.5	Ocena jakości badań	29
5.5.1.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE	29
5.5.2.	Opis komparatora	29
5.5.3.	Opis punktów końcowych	29
5.5.4.	Ocena innych elementów jakości badania	30
5.5.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	30
5.5.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania	30
5.6	Podsumowanie jakości materiału dowodowego	30
6	OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	32
6.1	Ocena skuteczności klinicznej	32
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania	36
6.3	Podsumowanie siły interwencji	40
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	43
7.1	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora	43
7.1.1.	Założenia	43
7.1.2.	Dane wejściowe	43
7.1.3.	Wyniki	43
7.2.	Model farmakoekonomiczny	44
7.2.1.	Metodyka	44
7.2.2.	Założenia	45
7.2.3.	Dane wejściowe	46
7.2.4.	Wyniki	46
7.3.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	48
7.4.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	49
7.5.	Podsumowanie oceny ekonomicznej	50
8.	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	51
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego	51
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>)	51
8.3.	Niepewność dodatkowych danych	51
8.4.	Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego	51
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	52
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	52
9.	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	53
9.1.	Populacja docelowa	53
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności	53
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne	53
10.	PIŚMIENNICTWO	54
11.	ZAŁĄCZNIKI	56
11.1.	Fragmenty EPAR	56

11.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	57
11.3. Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich.....	59
11.4. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych	65
11.5. Strategie wyszukiwania	65
11.6. Diagram selekcji publikacji	66
11.7. Strategia wyszukiwania HTA.....	67

WYKAZ SKRÓTÓW

AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AESI	zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. <i>adverse events of special interest</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa
aPTT	czas częściowej tromboplastyny
ASCO	(ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>)
AST	aminotransferaza asparaginianowa
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>chronic lymphocytic leukemia</i>)
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
DCR	wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>)
DOR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
ECOG	(ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	(ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
EQ-5D	kwestionariusz oceny poziomu jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia – 5 obszarów (ang. <i>EuroQoL - 5 dimensions</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
FACT-M	kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii przeciwnowotworowej – czerniaka (ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma</i>)
FAERS	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
ft3	wolna trijodotyronina
ft4	wolna tyroksyna
GFR	klirens kreatyniny
Hb	hemoglobina
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
IgG4	immunoglobuliny typu G4
INR	znormalizowany czas protrombinowy
IRC	Niezależny Komitet Oceniający (ang. <i>Independent Review Committee</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LY	lata życia (ang. <i>life years</i>)
MCC	rak z komórek Merkla (ang. <i>Merkel cell carcinoma</i>)
MCPyV	poliomawirus związanypro z komórkami Merkla (ang. <i>Merkel cell polyomavirus</i>)
NBP	Narodowy Bank Polski
NCCN	(ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NE	nie osiągnięto (ang. <i>not reached</i>)

NR	nie do oszacowania (ang. <i>not estimable</i>)
ORR	wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>)
PD	choroba postępująca (ang. <i>progressive disease</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PLT	płytki krwi
PR	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
PRO	wyniki raportowane przez pacjentów (ang. <i>patient reported outcomes</i>)
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
PT	czas protrombionowy
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SD	choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>)
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i>)
TSH	hormon tyreotropowy
ULN	górną granicę normy (ang. <i>upper limit normal</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

PODSUMOWANIE

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna
 - Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce w przedmiotowym wskazaniu: awelumab oraz chemioterapia (m.in. cisplatyna, cyklofosfamid). Awelumab jest dostępny w ramach programu lekowego jedynie dla pacjentów z przerzutowym MCC.
 - Za najbardziej odpowiedni komparator do ocenianej technologii, dla pacjentów z przerzutowym MCC, w warunkach polskich, przyjęto produkt leczniczy Bavencio (awelumab). Dla pacjentów z miejscowo zaawansowanym MCC za najbardziej odpowiedni komparator przyjęto chemioterapię.
2. Siła interwencji
 - Skuteczność (zaawansowany MCC vs. przerzutowy MCC):
 - Dane dla OS wysoce cenzurowane i niedojrzałe, nie osiągnięto mediany dla OS w żadnej z badanych grup. Wskaźniki przeżycia całkowitego większe w grupie z zaawansowanym MCC niż w przerzutowym MCC.
 - Analiza jakości życia na podstawie EQ-5D-5L oraz FACT-M wykazała względnie stabilne wyniki w okresie leczenia dla obu badanych grup.
 - ORR w badanych grupach: ok. 54% (kolejno 60% vs. 52,7%); mediana DOR dla obu grup łącznie: ok. 25 miesięcy.
 - Dane dla PFS wysoce cenzurowane; mediana PFS w grupie zaawansowanego MCC nie została osiągnięta, natomiast w grupie przerzutowego MCC wyniosła 11,2 miesiąca.
 - Bezpieczeństwo (grupa MCC):
 - TEAEs odnotowano u ok. 90% pacjentów; najczęściej: zmęczenie, świąd, biegunka, bóle stawów.
 - SAEs odnotowano u ok. 26% pacjentów; najczęściej: zmęczenie, COVID-19, infekcje układu moczowego, zapalenie płuc, migotanie przedsionków oraz bóle kości).
 - 3 zgony uznano za związane z podawanym lekiem; wśród przyczyn wymieniono: zapalenie naczyń limfatycznych spowodowane nowotworem złośliwym, progresję MCC i CLL oraz hiperprogresję guza.
3. Jakość dowodów naukowych (badanie POD1UM-201)
 - Jakość badania oceniono wg narzędzia NICE na 6/8 punktów.
 - Do głównych ograniczeń badania należy:
 - fakt, że jest ono jednoramienne;
 - wysoce cenzurowane i niedojrzałe dane dla OS;
 - niewielka liczba pacjentów w grupie z miejscowo zaawansowanym MCC (N=10).
4. Wielkość populacji docelowej
 - Nowe przypadki rocznie: 15 (10–20).
 - Szacowana populacja w pierwszym roku: 10 (5–10).
 - Szacowana populacja w drugim roku (i w okresie stabilnym): 35 (20–50).

1 KLUCZOWE INFORMACJE

1.1. Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Zynyz (retifanlimab) jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z przerzutowym lub nawracającym miejscowo zaawansowanym rakiem z komórek Merkla (MCC), niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii.

Oceniana substancja czynna (retifanlimab) jest przeciwciałem monoklonalnym IgG, które wiąże się z receptorem PD-L1, znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego, i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2, tym samym nasilając aktywność limfocytów T.

Mechanizm działania ocenianej technologii jest zbliżony do mechanizmu substancji czynnej awelumab (Bavencio), która stanowi przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko ligandowi PD-L1. Substancja ta jest refundowana w Polsce w ramach programu lekowego: „Leczenie raka z komórek Merkla awalumabem (ICD-10: C44)”.

Lek Zynyz posiada status leku sierocego. Badania wymagane do diagnostyki i monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

1.2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak z komórek Merkla (ang. *Merkel cell carcinoma*, MCC) jest zagrażającą życiu chorobą rzadką, stanowiącą <1% wszystkich nowotworów złośliwych skóry, o agresywnym przebiegu oraz złym rokowaniu w zaawansowanym stadium. MCC dotyka głównie pacjentów w podeszłym wieku oraz tych z obniżoną odpornością. Czynniki ryzyka raka z komórek Merkla obejmują ponadto ekspozycję na promieniowanie UV, jasny typ karnacji, płęć męską oraz zakażenie poliomawirusem (ang. *Merkel cell polyomavirus*, MCPyV) – około 80% przypadków MCC związanych jest z zakażeniem wirusem MCPyV.

MCC zwykle objawia się niespecyficzną, rumieniową zmianą w miejscach narażonych na działanie promieni słonecznych. Zmiany mogą szybko rosnąć i dawać przerzuty – najpierw do skóry i/lub węzłów chłonnych (występujące u ok. 25% pacjentów w chwili rozpoznania), a następnie rozprzestrzeniają się zazwyczaj do płuc, nadnerczy, trzustki, wątroby, mózgu i kości (odległe przerzuty dotyczą ok. 10% pacjentów w chwili rozpoznania). Nawroty (ponowne pojawienie się lub znaczny postęp choroby) są częste (~40%) i często nieuleczalne. Wskaźniki 5-letniego przeżycia są niskie i wynoszą ok. 35% u chorych z zajęciem węzłów chłonnych oraz jedynie 14% w przypadku wystąpienia przerzutów odległych.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej dla pacjentów z przerzutowym lub nawracającym miejscowo zaawansowanym rakiem z komórek Merkla niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii w leczeniu pierwszego rzutu zalecają immunoterapię z zastosowaniem retifanlimabu, awelumabu, pembrolizumabu lub niwolumabu oraz udział w badaniach klinicznych. W przypadku niepowodzenia immunoterapii lub gdy jest ona przeciwwskazana, wytyczne wskazują na możliwość zastosowania chemioterapii (związki platyny, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, cyklofosfamid), zwracając jednak uwagę na jej mniejszą skuteczność i większą toksyczność w porównaniu do leków immunoterapeutycznych.

Substancja czynna retifanlimab nie była wcześniej oceniana przez Agencję. Przedmiotem oceny AOTMiT we wskazaniu: leczenie raka z komórek Merkla była jedna substancja czynna – awelumab. Zasadność finansowania ze środków publicznych leku opiniowano dwukrotnie, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych oraz w ramach programu lekowego. W obu przypadkach oceny dotyczyły bardziej ogólnej, poszerzonej w stosunku do ocenianej, populacji, tj. odpowiednio pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla oraz pacjentów z rakiem z komórek Merkla, bez uwzględnienia stopnia zaawansowania choroby. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dwukrotnie pozytywnie zaopiniował finansowanie produktu leczniczego zawierającego awelumab.

W Polsce aktualnie refundowane opcje terapeutyczne dla pacjentów z przedmiotowego wskazania stanowi chemioterapia oraz dla chorych z przerzutowym MCC – awelumab dostępny w programie lekowym B.117: „Leczenie raka z komórek Merkla awalumabem (ICD-10 C44)”.

W opinii Zarządu Stowarzyszenia Pomocy Chorym na Mięśniaki i Czerniaki Sarcoma, główne obciążenie dla pacjenta, wynikające z obecnie stosowanych terapii (awelumab) jest związane m.in. z regularnymi wizytami w szpitalu, przerwami w życiu zawodowym oraz działaniami niepożądanymi. Wśród oczekiwanych korzyści

związanych z zastosowaniem leku Zynyz wskazano natomiast wydłużenie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji wśród pacjentów z MCC. Zarząd Stowarzyszenia podkreśla, że lek Zynyz powinien być dostępny dla pacjentów z rakiem z komórek Merkla, ponieważ jest podawany rzadziej niż aktualnie dostępna opcja (awelumab) oraz prawdopodobnie wiąże się z takim samym lub dłuższym przeżyciem całkowitym oraz przeżyciem wolnym od progresji.

Biorąc pod uwagę dostępne opcje terapeutyczne w Polsce oraz aktualne zalecenia dotyczące leczenia przerzutowego lub nawracającego miejscowo zaawansowanego raka z komórek Merkla niekwalifikującego się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii, za najbardziej odpowiedni komparator dla leku Zynyz w grupie chorych z przerzutowym MCC uznano awelumab. Należy podkreślić, iż oba te leki należą do grupy inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego anty-PD-1 i anty-PD-L1, a więc wykazują podobny mechanizm działania. Ponieważ kryteria włączenia do leczenia awelumabem w programie lekowym nie obejmują chorych z nawracającym, miejscowo zaawansowanym MCC, dla tej grupy pacjentów dostępną refundowaną opcją jest chemioterapia (m.in. cisplatylna i cyklofosfamid).

Oszacowane przez AOTMiT przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 13,80. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 9,25, a w przypadku przyjętego komparatora (awelumab) 11,01 – zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wyniosłyby 1,76, co stanowi 13% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej. Uzyskane wyniki należy interpretować z dużą ostrożnością m.in. z uwagi na niedojrzałość dostępnych danych dotyczących przeżycia dla ocenianej technologii (na dzień ukończenia raportu mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta). Ponadto, dane dla retifanlimabu i awelumabu wykorzystane do analizy pochodzą z dwóch badań klinicznych, a więc analizowane populacje definiowane były różnymi kryteriami włączenia do badań.

1.3. Wielkość populacji docelowej

Oszacowana liczba nowych przypadków wyniosła 15 (10–20) osób rocznie. Zgodnie z ChPL Zynyz pacjentów należy leczyć do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności maksymalnie przez dwa lata. W związku z powyższym założono, że czas terapii pacjentów z MCC wyniesie maksymalnie 24 miesiące, zatem należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnym roku. Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 10 (5–10) osobo-lat. W trakcie trzeciego roku przewiduje się nastąpienie okresu stabilnego, w którym populacja docelowa wyniesie ok. 35 (20–50) osobo-lat.

Wykonane oszacowanie obarczone jest jednak niepewnością związaną z odsetkiem pacjentów teoretycznie kwalifikujących się do leczenia, którzy w rzeczywistości otrzymają ocenianą technologię. Należy podkreślić, że założenie dotyczące podziału pacjentów, którzy przyjmą ocenianą technologię lub awelumab jest założeniem niedokładnym, ponieważ wskazanie dotyczące leku Zynyz obejmuje również chorych z miejscowo zaawansowanym MCC, których nie obejmuje program lekowy dla awelumabu. Ponadto przyjęto, że rak z komórek Merkla stanowi 1% nieczerniakowych nowotworów skóry. Otrzymane wyniki są zatem przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

W związku z brakiem dokładniejszych danych, powyższe oszacowania przyjęto jako możliwie najlepsze i możliwe do zastosowania dla analizowanej technologii medycznej.

1.4. Ocena jakości dowodów naukowych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Zynyz oceniano w wieloośrodkowym badaniu II fazy POD1UM-201. Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest fakt, iż jest to badanie jednoramienne.

Dodatkowym ograniczeniem jest wysoki poziom cenzurowania wyników dotyczących przeżycia całkowitego (OS), które dodatkowo są niedojrzałe, oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS). Do ograniczeń należy również fakt, iż mediana wieku populacji badania (71 lat) była niższa niż mediana zachorowań (76 lat).

Ograniczeniem danych do modelowania jest brak grupy kontrolnej. Krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

1.5. Ocena siły interwencji

Podsumowanie skuteczności

Główne dane do oceny skuteczności produktu leczniczego Zynyz pochodzą z badania rejestracyjnego POD1UM-201, w którym retifanlimab był podawany pacjentom z zaawansowanym MCC (N=10) lub przerzutowym MCC (N=91) w dawce 500 mg co 4 tygodnie.

Wyniki OS w obu grupach pacjentów były niedojrzałe i charakteryzowały się wysokim stopniem cenzurowania (67,3%). Mediana OS nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup. Analiza jakości życia na podstawie kwestionariuszy EQ-5D-5L oraz FACT-M wykazała względnie stabilne wyniki w okresie leczenia dla obu badanych grup pacjentów.

Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ORR) wyniósł w grupie zaawansowanego MCC 60,0% (95% CI: 26,2; 87,8), a w grupie przerzutowego MCC 52,7% (95% CI: 42,0; 63,3) przy medianie DOR wynoszącej 25,3 (95% CI: 14,19; NE) miesiąca. Wynik DCR w grupie zaawansowanego MCC wyniósł 80% (95% CI: 44,4; 97,5), z kolei w grupie przerzutowego MCC 57,1% (95% CI: 46,3; 67,5).

Wyniki PFS charakteryzowały się wysokim poziomem cenzurowania (43,6%). Mediana PFS w grupie zaawansowanego MCC nie została osiągnięta (95% CI: 1,84; NE), natomiast mediana PFS w grupie przerzutowego MCC wyniosła 11,17 miesiąca (95% CI: 6,57; 23,95).

Należy jednak zwrócić uwagę na dużą dysproporcję liczby pacjentów w obu grupach (kolejno: N=10 vs. N=91). Wyniki punktów końcowych dla wszystkich pacjentów z MCC charakteryzowały się wysokim stopniem cenzurowania, a samo badanie było badaniem jednoramiennym otwartej próby. Do pełnego wnioskowania o skuteczności badanego leku niezbędne jest zatem badanie RCT.

Podsumowanie bezpieczeństwa

Główne dane do oceny bezpieczeństwa pochodzą z badania rejestracyjnego POD1UM-201 oraz 4 badań klinicznych: INCMGA 0012-101, INCMGA 0012-104, INCMGA 0012-202 oraz INCMGA 0012-203. Pacjentów podzielono na dwie grupy: MCC (N=107) oraz nie-MCC (N=345), a wyniki zestawiono z danymi uzyskanymi dla całej populacji All Cancer (wszyscy uczestnicy z guzami litymi), w której zawierały się obie powyższe grupy pacjentów (N=452).

Ogólna częstość występowania TEAE (MCC: 89,7% vs. All Cancer: 94,5%), TEAE związanych z leczeniem (67,3% vs. 66,6%), ciężkich TEAE (26,2% vs. 36,5%), TEAE związanych z leczeniem ≥ 3 . stopnia (31,8% vs. 44,7%) oraz śmiertelnych TEAE (3,7% vs. 5,5%) była nieco niższa u pacjentów z MCC w porównaniu z większą populacją pacjentów niezależnie od typu nowotworu (All Cancer). Może to wynikać z faktu, że pacjenci z MCC mieli lepsze wyjściowe wyniki sprawności i byli w mniejszym stopniu wcześniej poddani terapii ogólnoustrojowej.

Najczęstsze działania niepożądane były porównywalne w populacji MCC i populacji z innymi typami guza. W obu grupach (MCC vs. nie-MCC) najczęściej zgłaszano zmęczenie (22,4% vs. 22,6%), świąd (20,6% vs. 14,5%), biegunkę (17,8% vs. 18,8%) i bóle stawów (15,9% vs. 12,5%). Anemia występowała wielokrotnie częściej w grupie nie-MCC w porównaniu do grupy MCC (kolejno: 18,6% vs. 4,7%).

W populacji All Cancer oraz w grupach MCC i nie-MCC najczęściej występujące TEAEs ≥ 3 stopnia obejmowały kolejno: anemię (6,2% vs. 1,9% vs. 7,5%), zapalenie płuc (2,0% vs. 1,9% vs. 2,0%), zmęczenie oraz hiponatremię (po 1,8% vs. 1,9% vs. 1,7% każde). SAE obserwowano częściej w grupie nie-MCC w porównaniu do grupy MCC (39,7% vs. 26,2%). W grupie MCC najczęściej występowały: zmęczenie i COVID-19 (po 2,8% każde) oraz infekcje układu moczowego, zapalenie płuc, migotanie przedsionków i bóle kości (po 1,9% każde).

Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. *adverse events of special interest*, AESI) obejmowały przede wszystkim związane z układem odpornościowym: endokrynopatie, reakcje skórne, zapalenie wątroby i zapalenie płuc.

W populacji All Cancer jeden przypadek śmiertelnej, śródmiąższowej choroby płuc uznano za związany z leczeniem. Wśród 4 przypadków zgonów spowodowanych TEAE w grupie MCC, 3 zostały uznane przez badacza za związane z badanym lekiem. Jeden pacjent z przerzutami do płuc zmarł z powodu zapalenia naczyń limfatycznych spowodowanego nowotworem złośliwym (zapalenie uznano za manifestację hiperprogressji choroby wywołanej leczeniem). Przyczyną zgonu drugiego pacjenta była progresja MCC oraz przewlekłej białaczki limfocytowej, która przed leczeniem była stabilna i nie wymagała leczenia, z kolei u trzeciego uczestnika stwierdzono hiperprogressję guza.

Analiza bezpieczeństwa wykazała wyższą częstość występowania TEAE, SAE oraz TEAE związanych z leczeniem ≥ 3 stopnia w grupie nie-MCC w porównaniu do grupy MCC. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt,

że populacja pacjentów z MCC była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, dlatego w praktyce klinicznej toksyczność związana z przyjmowaniem badanej interwencji może być wyższa. Co więcej, dane dotyczące profilu bezpieczeństwa pochodzą z otwartych, niekontrolowanych badań, co stanowi główne ograniczenie w ocenie przyczynowości i interpretacji wyników dotyczących stosowania retifanlimabu u pacjentów z MCC.

1.6. Ocena ekonomiczna

Oszacowany efekt zdrowotny w postaci przeżycia (lata życia, ang. *life years*, LY) w horyzoncie dożywotnim wyniósł:

- w wariancie pesymistycznym: **1,9** LY;
- w wariancie oczekiwanym: **2,5** LY;
- w wariancie optymistycznym: **3,3** LY.

Oszacowany koszt roczny leku Zynyz wyniósł ok. 760 tys. PLN (w wariancie minimalnym ok. 610 tys. PLN, a w wariancie maksymalnym ok. 920 tys. PLN).

Oszacowano również różnicę rocznych kosztów pomiędzy lekiem Zynyz a lekiem uznanym przez analityków Agencji za jego najbardziej odpowiedni komparator dla pacjentów z przerzutowym MCC – awelumabem, która wyniosła około 380 tys. PLN na korzyść komparatora. W obliczeniach nie uwzględniono ewentualnych mechanizmów RSS.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA, nie odnaleziono żadnych analiz HTA ani rekomendacji refundacyjnych dla leku Zynyz.

W wyniku wyszukiwania wolnotekstowego analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Zynyz odnaleziono jedną analizę (poster konferencyjny) z Włoch. W publikacji autorstwa Ghetti G. z 2024 r. wykonano skorygowane porównanie pośrednie danych klinicznych pochodzących z dwóch badań rejestracyjnych dla retifanlimabu oraz awelumabu. Koszty całkowite w założonym horyzoncie dożywotnim wyniosły ok. 161,6 tys. EUR (\approx ok. 690,6 tys. PLN) w przypadku leku Zynyz i ok. 149,3 tys. EUR (\approx 638 tys. PLN) przy założeniu leczenia awelumabem. Oszacowano, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), w przypadku retifanlimabu, wynosi ok. 5 tys. EUR (\approx 21,4 tys. PLN). Stwierdzono, że retifanlimab można uznać za efektywną kosztowo opcję dla włoskich pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (mMCC) bez wcześniejszych terapii systemowych.

1.7. Ocena niepewności wnioskowania

Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (jednoramienne badanie rejestracyjne prowadzone metodą otwartej próby, wysoki poziom cenzurowania danych dotyczących OS i PFS) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii.

Wymienione ograniczenia mogą także wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Zynyz 25 mg/ml roztwór do infuzji; fiolka 20 ml; nr GTIN: brak
Substancja czynna	Retifanlimab
Oceniane wskazanie	Zynyz jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z przerzutowym lub nawracającym miejscowo zaawansowanym rakiem z komórek Merkla (ang. <i>Merkel cell carcinoma</i> , MCC) niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii. Kod ICD-10: C44 – Inne nowotwory złośliwe skóry Kod ICD-11: 2C34 – Rak neuroendokryny skóry Kod ORPHA: 79140 – Rak neuroendokryny skóry
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Brak
Dawkowanie	Zalecana dawka to 500 mg retifanlimabu co 4 tygodnie podawana w infuzji dożylniej przez 30 minut. Leczenie należy kontynuować aż do progresji choroby lub objawów nieakceptowalnej toksyczności maksymalnie przez 2 lata.
Droga podania	Infuzja dożylna
Mechanizm działania	Retifanlimab jest przeciwciałem monoklonalnym immunoglobuliny G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem-1 programowanej śmierci (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Połączenie ligandów PD-L1 i PD-L2 z receptorem PD-1, znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego, powoduje hamowanie funkcji limfocytów T, takich jak proliferacja, wydzielanie cytokin i aktywność cytotoksyczna. Blokując receptor PD-1, lek nasila aktywność limfocytów T, a tym samym zwiększa zdolność układu odpornościowego do niszczenia komórek nowotworowych.
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PD-L1 (białko 1/ligand 1 programowanej śmierci komórek), kod ATC: L01FF10.
Status leku sierocego	Tak Lek Zynyz został uznany za lek sierocy w leczeniu raka z komórek Merkla w Unii Europejskiej, w dniu 13.01.2023 r. Nr oznaczenia UE: EU/3/22/2743
Warunki dopuszczenia do obrotu	Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego lek Zynyz jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza konieczność okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie (ang. <i>Periodic safety update report</i> , PSURs) dla tego produktu leczniczego w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
Data dopuszczenia do obrotu	Data dopuszczenia do obrotu: 19.04.2024 r. Nr dopuszczenia do obrotu w UE: EU/1/24/1800/001
Podmiot odpowiedzialny	Incyte Biosciences Distribution B.V. Paasheuvelweg 25 1105 BP Amsterdam Holandia

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: ChPL Zynyz https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/zynyz-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 6.05.2024]; EPAR Zynyz https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zynyz-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 6.05.2024].

Substancja czynna leku Zynyz (retifanlimab) jest przeciwciałem monoklonalnym immunoglobuliny G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem PD-1 i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2, a w konsekwencji nasila aktywność limfocytów T. Mechanizm działania ocenianej technologii jest zbliżony do mechanizmu substancji czynnej awelumab (Bavencio), która stanowi przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko ligandowi PD-L1. Substancja ta jest refundowana w Polsce w ramach programu lekowego: „Leczenie raka z komórek Merkla awalumabem (ICD-10: C44)”. Produkt leczniczy Bavencio jest przeznaczony do stosowania w pierwszej linii leczenia w przypadku braku wcześniejszego leczenia systemowego lub w drugiej i kolejnych liniach w przypadku progresji po wcześniejszym leczeniu systemowym raka z komórek Merkla.

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: sodu octan trójwodny (E262), kwas octowy (lodowaty) (E260), sacharozę, polisorbat 80 (E433).

Komentarz analityków

W nawiązaniu do informacji zawartych w ChPL Zynyz należałoby wspomnieć, że immunoglobuliny ludzkie IgG4 przenikają przez łożysko, dlatego retifanlimab może być przenoszony z organizmu matki na rozwijający się płód. Nie można zatem wykluczyć szkodliwego wpływu produktu leczniczego Zynyz na płód, a w związku z tym nie zaleca się jego stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji. Ludzkie IgG przenikają również do mleka matki w ciągu pierwszych kilku dni po urodzeniu, wkrótce potem ich stężenie obniża się. W konsekwencji, w tym krótkim okresie nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego piersią niemowlęcia. Należy rozważyć, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać/wstrzymać podawanie retifanlimabu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki. Później retifanlimab może być stosowany w okresie karmienia piersią, jeśli jest to klinicznie konieczne.

Należy również unikać stosowania działających ogólnoustrojowo kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem stosowania retifanlimabu, z wyjątkiem fizjologicznych dawek kortykosteroidów działających ogólnoustrojowo (≤ 10 mg/dobę prednizonu lub odpowiednika), ze względu na potencjalne zakłócanie przez nie aktywności farmakodynamicznej i skuteczności retifanlimabu

Ponadto, leczenie retifanlimabem może zwiększać ryzyko odrzucenia u biorców przeszczepu narządów litych. U tych pacjentów należy rozważyć korzyści z leczenia retifanlimabem w porównaniu z ryzykiem ewentualnego odrzucenia narządu. Śmiertelne i inne poważne powikłania mogą również wystąpić u pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT). Należy u nich uważnie rozważyć korzyści w porównaniu z ryzykiem.

2.2.2. Diagnostyka

2.2.2.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Zynyz, diagnostyka przy kwalifikacji do leczenia retifanlimabem powinna obejmować:

- pełną morfologię krwi;
- próby wątrobowe oraz stężenie bilirubiny;
- testy czynności tarczycy tj. TSH, fT3 i fT4;
- wykonanie testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym.

Komentarz analityków

Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Zynyz, w opinii analityków (po konsultacji z ekspertami klinicznymi), diagnostyka przy kwalifikacji do leczenia powinna również obejmować:

- *wykonanie testu na obecność ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV).*

2.2.2.2 Monitorowanie

Zgodnie z ChPL Zynyz pacjentów należy monitorować pod kątem:

- objawów i oznak reakcji niepożądanych związanych z układem odpornościowym; skład biochemiczny krwi, w tym próby wątrobowe i testy czynności tarczycy, należy oceniać na początku leczenia i okresowo w trakcie leczenia;
- objawów przedmiotowych i podmiotowych immunologicznego zapalenia płuc; podejrzenie immunologicznego zapalenia płuc należy potwierdzić za pomocą obrazowania radiograficznego i wyeliminować inne przyczyny;
- objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia jelita grubego na tle immunologicznym;
- nieprawidłowych wyników badań wątroby przed rozpoczęciem i okresowo w trakcie leczenia, zgodnie ze wskazaniami na podstawie oceny klinicznej; w przypadku zapalenia wątroby stopnia 1. monitorowanie

prób wątrobowych powinno być zwiększone do dwóch razy w tygodniu, aż wyniki testów czynnościowych wątroby powrócą do stanu wyjściowego;

- nieprawidłowych wyników badań czynności tarczycy przed rozpoczęciem i okresowo w trakcie leczenia oraz pod kątem stężenia kortyzolu, zgodnie ze wskazaniami na podstawie objawów i (lub) zmniejszania stężenia hormonu tyreotropowego;
- objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia przysadki mózgowej;
- objawów przedmiotowych i podmiotowych niewydolności nadnerczy;
- hiperglikemii oraz objawów przedmiotowych i podmiotowych cukrzycy zgodnie ze wskazaniami na podstawie oceny klinicznej;
- zmian w czynnościach nerek przy zastosowaniu modyfikacji leczenia retifanlimabem oraz kortykosteroidami;
- objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji skórnych;
- objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych związanych z układem immunologicznym;
- objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji związanych z infuzją; u pacjentów, u których wcześniej wystąpiły klinicznie istotne reakcje na infuzje białek terapeutycznych, należy rozważyć zastosowanie premedykacji obejmującej leki przeciwgorączkowe i (lub) leki przeciwhistaminowe;
- dowodów powikłań związanych z przeszczepem; należy rozważyć korzyści w porównaniu z ryzykiem leczenia przeciwciałem blokującym PD-1/PD-L1 przed lub po allogenicznym przeszczepie HSCT.

2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Zynyz (retifanlimab) jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z przerzutowym albo nawracającym miejscowo zaawansowanym rakiem z komórek Merkla (MCC), niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii.

Oceniana substancja czynna (retifanlimab) jest przeciwciałem monoklonalnym IgG, które wiąże się z receptorem PD-L1, znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego, i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2, tym samym nasilając aktywność limfocytów T.

Mechanizm działania ocenianej technologii jest zbliżony do mechanizmu substancji czynnej awelumab (Bavencio), która stanowi przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko ligandowi PD-L1. Substancja ta jest refundowana w Polsce w ramach programu lekowego: „Leczenie raka z komórek Merkla awalumabem (ICD-10: C44)”.

Lek Zynyz posiada status leku sierociego. Badania wymagane do diagnostyki i monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne¹

ICD-10: C44 – inne nowotwory złośliwe skóry

ICD-11: 2C34 – rak neuroendokrynnny skóry (ang. *cutaneous neuroendocrine carcinoma*)

Kod ORPHA: 79140 – rak neuroendokrynnny skóry

Rak z komórek Merkla (ang. *Merkel cell carcinoma*, MCC) jest zagrażającą życiu chorobą rzadką, stanowiącą <1% wszystkich nowotworów złośliwych skóry, o agresywnym przebiegu oraz złym rokowaniu w zaawansowanym stadium. Przybliżona roczna zapadalność wynosi 0,13 na 100 000 osób w Europie.

MCC dotyczy głównie pacjentów w podeszłym wieku (mediana zachorowań wynosi 76 lat²) oraz tych z obniżoną odpornością. Czynniki ryzyka raka z komórek Merkla obejmują ponadto ekspozycję na promieniowanie UV, jasny typ karnacji, płeć męską oraz zakażenie poliomawirusem (ang. *Merkel cell polyomavirus*, MCPyV) – około 80% przypadków MCC związanych jest z zakażeniem wirusem MCPyV.

Rak z komórek Merkla jest nowotworem immunogennym. Ekspresja PD-L1 na powierzchni komórek nowotworowych i limfocytów naciekających guz występuje w około połowie próbek guza MCC.

MCC zwykle objawia się niespecyficzną, rumieniową zmianą w miejscach narażonych na działanie promieni słonecznych. Zmiany mogą szybko rosnąć i dawać przerzuty – najpierw do skóry i/lub węzłów chłonnych (występujące u ok. 25% pacjentów w chwili rozpoznania), a następnie rozprzestrzeniają się zazwyczaj do płuc, nadnerczy, trzustki, wątroby, mózgu i kości (odległe przerzuty dotyczą ok. 10% pacjentów w chwili rozpoznania²). Nawroty (ponowne pojawienie się lub znaczny postęp choroby) są częste (~40%) i często nieuleczalne. Wskaźniki 5-letniego przeżycia są niskie i wynoszą ok. 35% u chorych z zajęciem węzłów chłonnych oraz jedynie 14% w przypadku wystąpienia przerzutów odległych.

Leczenie chirurgiczne i/lub radioterapia wskazane są w przypadku choroby występującej miejscowo. Pacjenci z przerzutowym, nawrotowym, nieresekcyjnym MCC wymagają leczenia systemowego w celu uzyskania kontroli choroby. Według danych publikacji, przy zastosowaniu chemioterapii nie wykazano korzyści w zakresie przeżycia u pacjentów z MCC (Cassler 2016, Hughes 2014, Lebbe 2015, NCCN 2017, Voog 1999). Ponadto chemioterapia wiąże się z ryzykiem wystąpienia poważnej toksyczności, szczególnie u starszych pacjentów.

Immunoterapia stanowi obiecujące podejście do leczenia zaawansowanego / przerzutowego MCC. Do leków z tej kategorii należą m.in.: awelumab (inhibitor PD-L1) oraz pembrolizumab (inhibitor PD-1). Terapie anty-PD-(L)1 są obecnie zalecane jako leczenie pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego / przerzutowego MCC.

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://ascopubs.org/jco/special/guidelines>);

¹ EPAR Zynyz https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zynyz-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 06.05.2024].

² Merkel-cell carcinoma: *ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*, European Society For Medical Oncology (ESMO), 2024, Europa, [https://www.esmooopen.com/article/S2059-7029\(24\)00745-2/fulltext](https://www.esmooopen.com/article/S2059-7029(24)00745-2/fulltext) [dostęp: 06.05.2024].

-
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 06.05.2024 r., a zaktualizowano 13.01.2025 r. Odnaleziono 3 dokumenty wytycznych. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. do stosowania w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z przerzutowym lub nawracającym miejscowo zaawansowanym rakiem z komórek Merkla niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.2.

Podsumowanie

Substancja czynna retifanlimab stosowana w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub nawracającym miejscowo zaawansowanym rakiem z komórek Merkla, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii, została uwzględniona w wytycznych NCCN z 2023 roku oraz ESMO z 2024 roku. Wytyczne polskie (PTOK 2021) ukazały się przed zarejestrowaniem ocenianej technologii.

Wytyczne NCCN 2023 wymieniają immunoterapię z wykorzystaniem przeciwciał anti-PD-1 oraz anti-PD-L1 (kategoria 2A wg NCCN) jako preferowaną metodę leczenia pacjentów z chorobą przerzutową oraz lokalnie zaawansowaną, w przypadku gdy przeprowadzenie operacji i radioterapii nie jest możliwe. Jako zalecane terapie wskazano pembrolizumab, ocenianą technologię retifanlimab, awelumab oraz niwolumab. Wytyczne rekomendują ponadto udział pacjentów w badaniach klinicznych. W przypadku, gdy terapia anti-PD-1 lub anti-PD-L1 jest przeciwwskazana lub gdy wystąpiła progresja choroby w jej trakcie, zaleca się chemioterapię (kategoria 2A wg NCCN), ipilimumab w monoterapii lub z niwolumabem (kategoria 2A wg NCCN), analog somatostatyny (jeśli wynik testu na obecność receptora somatostatyny jest pozytywny, kategoria 2B), pazopanib (kategoria 2B) lub talimogen laherparepwek (kategoria 2B).

Również wg wytycznych ESMO 2024 leki immunoterapeutyczne, takie jak awelumab (III, A) pembrolizumab (III, A) retifanlimab (III, A) i niwolumab (III, A) są zalecane w leczeniu pierwszego rzutu nieoperacyjnego/przerzutowego MCC. Wytyczne jako opcję leczenia wskazują również udział w badaniach klinicznych. Chemioterapia (II,B), jako terapia mniej skuteczna i bezpieczna, rekomendowana jest w przypadku niepowodzenia immunoterapii lub gdy jest ona przeciwwskazana.

Polskie rekomendacje PTOK 2021 również zalecają stosowanie inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego anti-PD-1 i anti-PD-L1 jako leczenie z wyboru w przerzutowym MCC (II, 1) (awelumab, pembrolizumab). W wytycznych zwraca się uwagę, iż brakuje obiektywnych danych, które potwierdzałyby wpływ chemioterapii cytotoksycznej na przeżycia całkowite chorych. Jako opcję terapeutyczną wskazuje się również włączenie chorego do badania klinicznego.

Wnioski

Według wytycznych alternatywną opcją leczenia we wskazaniu dla leku Zynyz jest immunoterapia z zastosowaniem awelumabu, pembrolizumabu lub niwolumabu oraz udział w badaniach klinicznych. W przypadku niepowodzenia immunoterapii lub gdy jest ona przeciwwskazana, wytyczne wskazują na możliwość zastosowania chemioterapii (związki platyny, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, cyklofosfamid), zwracając jednak uwagę na jej mniejszą skuteczność i większą toksyczność w porównaniu do leków immunoterapeutycznych.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

W wyniku przeszukiwania wcześniejszych ocen AOTMiT dotyczących leczenia pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z przerzutowym lub nawracającym miejscowo zaawansowanym rakiem z komórek Merkla niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii, zidentyfikowano następujące rekomendacje Prezesa AOTMiT i stanowiska Rady Przejrzystości (Tabela 2).

Tabela 2. Rekomendacje Agencji dotyczące wskazania: rak z komórek Merkla (ICD-10: C44) obejmującego populację w ocenianym wskazaniu

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
Awelumab				
128/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 209/2019 z dnia 08.07.2019 roku	Przerzutowy rak z komórek Merkla (ICD-10: C44) – w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/128/ORP/U_26_265_190708_o_209_BAVENCIO_avelumab_RDTL.pdf	Rada przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Bavencio (awelumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka z 20 mg/ml, we wskazaniu: przerzutowy rak z komórek Merkla (ICD-10: C44). „Głównym argumentem przemawiającym za zasadnością finansowania leku Bavencio (awelumab) w leczeniu przerzutowego raka z komórek Merkla jest jego skuteczność.”
	Opinia Prezesa AOTMiT nr 53/2019 z dnia 11.07.2019 roku	Przerzutowy rak z komórek Merkla (ICD-10: C44) – w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/128/REK/Rdtl_53_2019_Bavencio.pdf	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Bavencio (awelumab) we wskazaniu przerzutowy rak z komórek Merkla (ICD-10: C44) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych u pacjentów, u których nie ma możliwości zastosowania chemioterapii.
215/2019	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 108/2019 z dnia 02.12.2019 roku	Rak z komórek Merkla (ICD-10 C44) – w ramach programu lekowego.	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/215/SRP/U_48_498_191202_s_108_Bavencio_avelumab_w_ref_zacz.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Bavencio (awelumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. po 10 ml, EAN: 04054839462153, w ramach programu lekowego „Leczenie raka z komórek Merkla awelumabem (ICD-10 C44)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. „Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego: należy jednoznacznie wskazać, w której linii leczenia jest możliwe zastosowanie leku. Kryteria wyłączenia powinny uwzględniać jednoczesne stosowanie chemioterapii lub ukierunkowanych leków molekularnych.”
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 106/2019 z dnia 04.12.2019 roku	Rak z komórek Merkla (ICD-10 C44) – w ramach programu lekowego.	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/215/REK/RP_106_2019_Bavencio_zaczerniona.pdf	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Bavencio (awelumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka z komórek Merkla awelumabem (ICD-10 C44)” pod warunkiem pogłębienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz wprowadzeniu dodatkowego mechanizmu uzależnionego od uzyskiwanych efektów.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie

Substancja czynna retifanlimab nie była wcześniej oceniana przez Agencję. Przedmiotem oceny AOTMiT była jedna substancja czynna – awelumab. Zasadność finansowania ze środków publicznych leku opiniowano dwukrotnie, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych oraz w ramach programu lekowego. W obu przypadkach oceny dotyczyły bardziej ogólnej, poszerzonej w stosunku do ocenianej, populacji, tj. odpowiednio

pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla oraz pacjentów z rakiem z komórek Merkla. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dwukrotnie pozytywnie zaopiniował finansowanie produktu leczniczego zawierającego awelumab.

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
 - immunoterapia (awelumab, pembrolizumab);
 - chemioterapia (związki platyny);
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - immunoterapia (awelumab, pembrolizumab, retifanlimab, niwolumab);
 - udział w badaniach klinicznych;
 - chemioterapia (m.in. związki platyny, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, 5-fluorouracyl, cyklofosfamid, topotekan);
 - analog somatostatyny (jeśli wynik testu na obecność receptora somatostatyny jest pozytywny);
 - pazopanib;
 - talimogen laherparepwek.
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: brak.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2024 r.³ we wskazaniu: do stosowania w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z przerzutowym lub nawracającym miejscowo zaawansowanym rakiem z komórek Merkla niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii, refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak;
- w ramach programu lekowego B.117: „Leczenie raka z komórek Merkla awelumabem (ICD-10: C44)”:
 - awelumab;
- w ramach chemioterapii: bleomycyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, metotreksat.

3.5 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich

Wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych i 1 stowarzyszenia pacjentów. Otrzymano 1 odpowiedź od Stowarzyszenia Pomocy Chorym na Mięsaaki i Czerniaki Sarcoma, którą szczegółowo przedstawiono w załączniku 11.3. Poniżej podsumowano otrzymane informacje oraz najważniejsze wnioski z otrzymanej opinii.

Podsumowanie

Według Zarządu Stowarzyszenia Pomocy Chorym na Mięsaaki i Czerniaki Sarcoma pacjenci z rakiem komórek Merkla doświadczają szeregu objawów, które mogą wpływać na ich codzienne życie, w tym m.in. bólu, obrzęków, krwawień i ograniczenia ruchomości, jeśli guz znajduje się w pobliżu stawów. Zaznaczono, że osoby po przeszczepach narządów oraz cierpiące na choroby autoimmunologiczne są bardziej narażone na progresję choroby.

W opinii wskazano, że w leczeniu chorych stosuje się awelumab (immunoterapię) podawany we wlewach dożylnych co dwa tygodnie. Immunoterapia przedłuża życie pacjentów, a w niektórych przypadkach może prowadzić do wyleczenia zaawansowanego stadium raka z komórek Merkla. Za główne obciążenie dla pacjenta,

³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2024 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> [dostęp: 13.01.2025].

wynikające z obecnie stosowanej terapii, wskazano m.in. regularne wizyty w szpitalu, przerwy w życiu zawodowym oraz działania niepożądane. Podkreślono, że pomimo, iż immunoterapie mogą prowadzić do poważnych działań niepożądanych związanych z uszkodzeniem różnych narządów w organizmie, zdecydowana większość pacjentów ocenia swoją jakość życia jako dobrą, a ścisła obserwacja i kontakt z onkologiem mają kluczowe znaczenie podczas stosowania terapii.

Wśród oczekiwanych korzyści związanych z zastosowaniem retifanlimabu wymieniono wydłużenie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji wśród pacjentów z MCC. Zwrócono także uwagę na fakt, że choć retifanlimab wykazuje ogólną, wysoką skuteczność, to u niemal połowy pacjentów może nie przynieść oczekiwanych rezultatów. Odsetek pacjentów z odległymi przerzutami, którzy przeżywają ponad 5 lat, wynosi 20%. Zarząd Stowarzyszenia podkreśla jednak, że lek Zynyz powinien być dostępny dla pacjentów z rakiem z komórek Merkla, ponieważ jest stosowany raz na cztery tygodnie (awelumab jest podawany częściej – raz na dwa tygodnie) i prawdopodobnie wiąże się z tak samo dobrym lub dłuższym przeżyciem całkowitym oraz przeżyciem wolnym od progresji co awelumab.

3.6 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

W Tabeli 3 przedstawiono wyniki oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej wyrażonej jako utracone lata życia związane z chorobą. W ramach analizy obliczono, jaką część przewidywanej dla populacji generalnej długości życia zyskuje pacjent w związku z zastosowaniem ocenianej interwencji.

Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 13,80. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 9,25, a w przypadku przyjętego komparatora (awelumab) 11,01. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wyniosłyby 1,76, co stanowi 13% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej. Uzyskane wyniki należy interpretować jednak z dużą ostrożnością m.in. z uwagi na niedojrzałość dostępnych danych dotyczących przeżycia dla ocenianej technologii (na dzień ukończenia raportu mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta). Ponadto, dane dla retifanlimabu i awelumabu wykorzystane do analizy pochodzą z dwóch badań klinicznych, a więc analizowane populacje definiowane były różnymi kryteriami włączenia do badań.

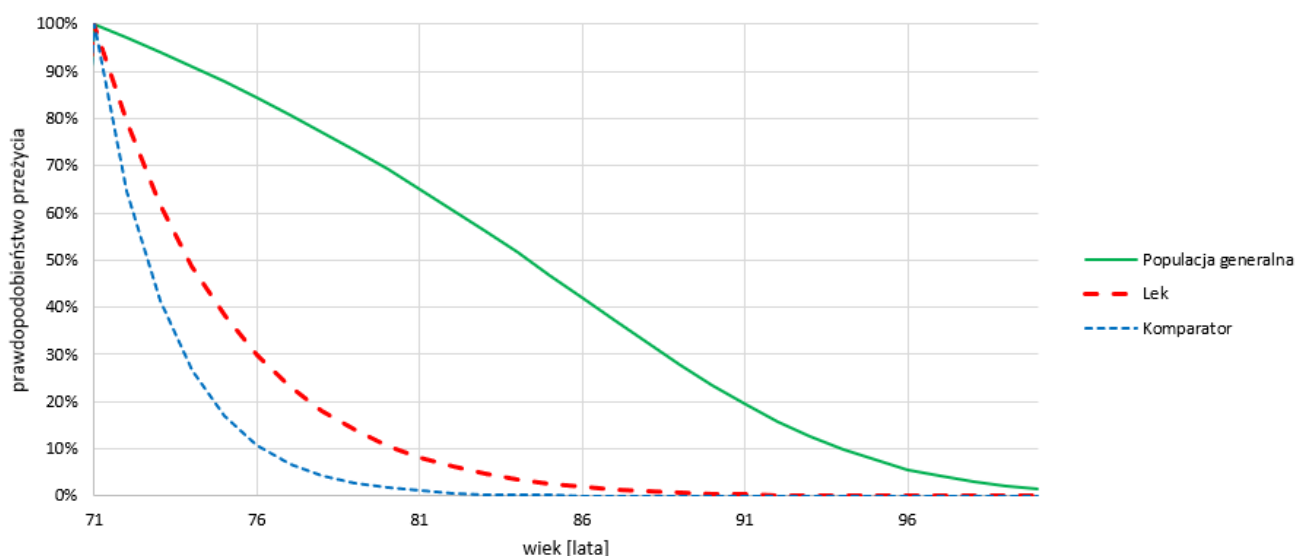
Z uwagi dla brak danych dotyczących przeżycia całkowitego dla populacji z nawracającym, miejscowo zaawansowanym MCC przyjmującej dostępny, aktualnie refundowany komparator (chemioterapia), odstąpiono od modelowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej dla tej grupy pacjentów.

Tabela 3. Wynik analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej w grupie przerzutowego MCC (UN)

Parametr	Populacja generalna	Oceniana technologia	Komparator (awelumab)
Przewidywane lata życia (LY)	13,80	4,55	2,79
Utracone lata życia związane z chorobą	ND	9,25	11,01
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji	ND	1,76	ND
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)	ND	13%	ND

ND – nie dotyczy.

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.



Wykres 1. Wykres prawdopodobieństwa przeżycia dla populacji generalnej, ocenianej interwencji i wybranego komparatora

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

3.7 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak z komórek Merkla (ang. *Merkel cell carcinoma*, MCC) jest zagrażającą życiu chorobą rzadką, stanowiącą <1% wszystkich nowotworów złośliwych skóry, o agresywnym przebiegu oraz złym rokowaniu w zaawansowanym stadium. MCC dotyka głównie pacjentów w podeszłym wieku oraz tych z obniżoną odpornością. Czynniki ryzyka raka z komórek Merkla obejmują ponadto ekspozycję na promieniowanie UV, jasny typ karnacji, płęć męską oraz zakażenie poliomawirusem (ang. *Merkel cell polyomavirus*, MCPyV) – około 80% przypadków MCC związanych jest z zakażeniem wirusem MCPyV.

MCC zwykle objawia się niespecyficzną, rumieniową zmianą w miejscach narażonych na działanie promieni słonecznych. Zmiany mogą szybko rosnąć i dawać przerzuty – najpierw do skóry i/lub węzłów chłonnych (występujące u ok. 25% pacjentów w chwili rozpoznania), a następnie rozprzestrzeniają się zazwyczaj do płuc, nadnerczy, trzustki, wątroby, mózgu i kości (odległe przerzuty dotyczą ok. 10% pacjentów w chwili rozpoznania. Nawroty (ponowne pojawienie się lub znaczny postęp choroby) są częste (~40%) i często nieuleczalne. Wskaźniki 5-letniego przeżycia są niskie i wynoszą ok. 35% u chorych z zajęciem węzłów chłonnych oraz jedynie 14% w przypadku wystąpienia przerzutów odległych.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej dla pacjentów z przerzutowym lub nawracającym miejscowo zaawansowanym rakiem z komórek Merkla niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii w leczeniu pierwszego rzutu zalecają immunoterapię z zastosowaniem retifanlimabu, awelumabu, pembrolizumabu lub niwolumabu oraz udział w badaniach klinicznych. W przypadku niepowodzenia immunoterapii lub gdy jest ona przeciwwskazana, wytyczne wskazują na możliwość zastosowania chemioterapii (związki platyny, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, cyklofosfamid), zwracając jednak uwagę na jej mniejszą skuteczność i większą toksyczność w porównaniu do leków immunoterapeutycznych.

Substancja czynna retifanlimab nie była wcześniej oceniana przez Agencję. Przedmiotem oceny AOTMiT we wskazaniu: leczenie raka z komórek Merkla była jedna substancja czynna – awelumab. Zasadność finansowania ze środków publicznych leku opiniowano dwukrotnie, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych oraz w ramach programu lekowego. W obu przypadkach oceny dotyczyły bardziej ogólnej, poszerzonej w stosunku do ocenianej, populacji, tj. odpowiednio pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla oraz pacjentów z rakiem z komórek Merkla, bez uwzględnienia stopnia zaawansowania choroby. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dwukrotnie pozytywnie zaopiniował finansowanie produktu leczniczego zawierającego awelumab.

W Polsce aktualnie refundowane opcje terapeutyczne dla pacjentów z przedmiotowego wskazania stanowi chemioterapia oraz dla chorych z przerzutowym MCC – awelumab dostępny w programie lekowym B.117: „Leczenie raka z komórek Merkla awelumabem (ICD-10 C44)”.

W opinii Zarządu Stowarzyszenia Pomocy Chorym na Mięśniaki i Czerniaki Sarcoma, główne obciążenie dla pacjenta, wynikające z obecnie stosowanych terapii (awelumab) jest związane m.in. z regularnymi wizytami w szpitalu, przerwami w życiu zawodowym oraz działaniami niepożądanymi. Wśród oczekiwanych korzyści związanych z zastosowaniem leku Zynyz wskazano natomiast wydłużenie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji wśród pacjentów z MCC. Zarząd Stowarzyszenia podkreśla, że lek Zynyz powinien być dostępny dla pacjentów z rakiem z komórek Merkla, ponieważ jest podawany rzadziej niż aktualnie dostępna opcja (awelumab) oraz prawdopodobnie wiąże się z takim samym lub dłuższym przeżyciem całkowitym oraz przeżyciem wolnym od progresji.

Biorąc pod uwagę dostępne opcje terapeutyczne w Polsce oraz aktualne zalecenia dotyczące leczenia przerzutowego lub nawracającego miejscowo zaawansowanego raka z komórek Merkla niekwalifikującego się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii, za najbardziej odpowiedni komparator dla leku Zynyz w grupie chorych z przerzutowym MCC uznano awelumab. Należy podkreślić, iż oba te leki należą do grupy inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego anty-PD-1 i anty-PD-L1, a więc wykazują podobny mechanizm działania. Ponieważ kryteria włączenia do leczenia awelumabem w programie lekowym nie obejmują chorych z nawracającym, miejscowo zaawansowanym MCC, dla tej grupy pacjentów dostępną refundowaną opcją jest chemioterapia (m.in. cisplatyna i cyklofosfamid).

Komentarz analityków

Według ChPL Bavencio, awelumab wskazany jest do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla. Do badania rejestracyjnego technologii włączono jedynie pacjentów z przerzutową postacią (IV stadium) MCC, którzy nie byli wcześniej leczeni systemowo lub po niepowodzeniu poprzedniej chemioterapii systemowej.

Oszacowane przez AOTMiT przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 13,80. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 9,25, a w przypadku przyjętego komparatora (awelumab) 11,01 – zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wyniosłyby 1,76, co stanowi 13% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej. Uzyskane wyniki należy interpretować z dużą ostrożnością m.in. z uwagi na niedojrzałość dostępnych danych dotyczących przeżycia dla ocenianej technologii (na dzień ukończenia raportu mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta). Ponadto, dane dla retifanlimabu i awelumabu wykorzystane do analizy pochodzą z dwóch badań klinicznych, a więc analizowane populacje definiowane były różnymi kryteriami włączenia do badań.

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Oceniane wskazanie dotyczy osób dorosłych z przerzutowym lub nawracającym miejscowo zaawansowanym rakiem z komórek Merkla. Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie zachorowalności na raka skóry typu nieczerniakowego (ang. *non-melanoma skin cancer*) z 2022 r. i prognozowanej zapadalności na lata 2025 – 2040 z bazy Globocan⁴ oraz danych dotyczących zachorowań na inne nowotwory złośliwie skóry (ICD-10: C44) w latach 2012-2021 zaczerpniętych z KRN (Krajowego Rejestru Nowotworów)⁵, które następnie odpowiednio ekstrapolowano oraz interpolowano. W poniższej tabeli zestawiono otrzymane liczby zachorowań.

Tabela 4. Przewidywana liczba nowych zachorowań na raka skóry typu nieczerniakowego na podstawie danych z Globocan oraz zachorowań na inne nowotwory złośliwie skóry na podstawie danych z KRN

Lata	KRN	Globocan
2022	12 167	6 849
2023	11 467	6 852
2024	10 603	6 906
2025	9 559	7 004

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Ze względu na duże rozbieżności danych, liczbę zachorowań otrzymaną na podstawie KRN przyjęto za górną granicę, a na podstawie Globocan za dolną granicę. W publikacji Shalhout S. (2021)⁶ zawarto informację, że rak z komórek Merkla stanowi <1% nieczerniakowych nowotworów skóry. Na tej podstawie przyjęto założenie, że MCC będzie stanowił 1% nieczerniakowych nowotworów skóry, co uznano za wariant maksymalny. Dodatkowo założono również, że w grupie pacjentów z MCC 40%⁷ chorych będzie miało przerzutowego lub nawracającego raka z komórek Merkla.

Ze względu na brak danych, w poniższym oszacowaniu nie uwzględniono natomiast pacjentów z nawracającym lub miejscowo zaawansowanym MCC niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii.

W Polsce pacjenci z przerzutowym rakiem z komórek Merkla mogą skorzystać z jednej opcji leczenia dostępnej w ramach programu lekowego B.117: „Leczenie raka z komórek Merkla awelumabem (ICD-10 C44)”. Na podstawie tych informacji liczbę pacjentów podzielono na 2, zakładając, że część chorych weźmie udział w powyższym programie lekowym, a 1/2 pacjentów przyjmie lek Zynyz. Poniżej przedstawiono liczbę nowych zachorowań w latach 2022-2025 z uwzględnieniem powyższych założeń.

Tabela 5. Oszacowana liczba pacjentów z przerzutowym lub nawracającym MCC

Lata	Dolna granica	Górna granica	Średnia
2022	14	25	20
2023	14	23	19
2024	14	21	18
2025	14	20	17

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 15 (10–20).

Liczba osób leczonych rocznie: 15 (10–20).

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: 35 (20–50) osobo-lat.

⁴ Opracowanie na podstawie danych z Globocan <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en> [dostęp: 20.06.2024].

⁵ Opracowanie na podstawie danych z KRN <https://onkologia.org.pl/pl> [dostęp: 20.06.2024].

⁶ Shalhout S. Z. i in., *Immunotherapy for Non-melanoma Skin Cancer*. Current Oncology Reports. 2021; 23: 125.

⁷ Averbuch I. i in., *Avelumab for the treatment of locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma — A multicenter real-world experience in Israel*. Cancer Medicine. 2023; 11: 12065-12070.

Szacowana populacja w pierwszym roku: 10 (5–10) osobo-lat.

Szacowana populacja w drugim roku: 30 (20–40) osobo-lat.

Szacowana populacja w trzecim roku (i w okresie stabilnym): 35 (20–50) osobo-lat.

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Oszacowana liczba nowych przypadków wyniosła 15 (10–20) osób rocznie. Zgodnie z ChPL Zynyz pacjentów należy leczyć do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności maksymalnie przez dwa lata. W związku z powyższym założono, że czas terapii pacjentów z MCC wyniesie maksymalnie 24 miesiące, zatem należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnym roku. Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 10 (5–10) osobo-lat. W trakcie trzeciego roku przewiduje się nastąpienie okresu stabilnego, w którym populacja docelowa wyniesie ok. 35 (20–50) osobo-lat.

Wykonane oszacowanie obarczone jest jednak niepewnością związaną z odsetkiem pacjentów teoretycznie kwalifikujących się do leczenia, którzy w rzeczywistości otrzymają ocenianą technologię. Należy podkreślić, że założenie dotyczące podziału pacjentów, którzy przyjmą ocenianą technologię lub awelumab jest założeniem niedokładnym, ponieważ wskazanie dotyczące leku Zynyz obejmuje również chorych z miejscowo zaawansowanym MCC, których nie obejmuje program lekowy dla awelumabu. Ponadto przyjęto, że rak z komórek Merkla stanowi 1% nieczerniakowych nowotworów skóry. Otrzymane wyniki są zatem przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

W związku z brakiem dokładniejszych danych, powyższe oszacowania przyjęto jako możliwie najlepsze i możliwe do zastosowania dla analizowanej technologii medycznej.

Komentarz analityków:

W analizie weryfikacyjnej Agencji dotyczącej wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Bavencio (awelumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka z komórek Merkla awelumabem (ICD-10 C44)” przedstawiono oszacowania ekspertów dotyczące liczebności populacji⁸. Dr hab. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek oceniła, że liczba nowych przypadków raka z komórek Merkla w Polsce wyniesie ok. 10-12/rok. Oszacowanie to dotyczyło jednak węższej od ocenianej populacji pacjentów z przerzutowym MCC, niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego w ramach I oraz II linii leczenia (po wcześniejszym leczeniu systemowym).

Dodatkowo, wg Portalu Statystyki NFZ⁹, w okresie od 01.2022 r. do 12.2022 r., 40 pacjentów było leczonych awelumabem w ramach programu lekowego „Leczenie raka z komórek Merkla awelumabem”.

⁸ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Bavencio (awelumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka z komórek Merkla awelumabem (ICD-10 C44)”, Analiza weryfikacyjna, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/215/AWA/215_AWA_OT_4331.53.2019_Bavencio_BIP.pdf [dostęp: 20.06.2024].

⁹ <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrogPrograms?search=true&S.Province=&S.DateFrom=2022-01&S.DateTo=2022-12&S.DrugProgram=LEKI+W+PROGRAMIE+LEKOWYM++LECZENIE+RAKA+Z+KOM%C3%93REK+MERKLA+AWELUMABEM&S.ActiveSubstance=&S.AgeGroup=&S.Gender=> [dostęp: 08.08.2024].

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Informacje dotyczące badań klinicznych z zastosowaniem substancji retifanlimab przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.4.

Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania badań klinicznych oceniających technologię medyczną Zynyz (retifanlimab), w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov, odnaleziono jedno badanie: NCT03599713, będące badaniem rejestracyjnym. Badanie przeprowadzane było m.in. w Polsce.

5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących leku Zynyz (retifanlimab) we wskazaniu: do stosowania w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z przerzutowym lub nawracającym miejscowo zaawansowanym rakiem z komórek Merkla (ang. *Merkel cell carcinoma*, MCC), niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 9.05.2024 r. roku, a zaktualizowano w dniu 14.01.2025 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.5. Strategie wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 6. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	dorośli pacjenci z przerzutowym lub nawracającym miejscowo zaawansowanym rakiem z komórek Merkla, niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	retifanlimab	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, brak publikacji pełnotekstowych, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

5.3 Opis badań

Do przeglądu systematycznego nie włączono żadnych pierwotnych badań z randomizacją. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania rejestracyjnego produktu leczniczego Zynyz.

Tabela 7. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p>POD1UM-201 (NCT03599713)</p> <p>Typ badania Interwencyjne</p> <p>Źródło finansowania Incyte Corporation</p>	<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • II fazy; • nierandomizowane; • otwartej próby; • jednoramienne; • wielośrodkowe (w tym Polska). <p>Hipoteza: eksploracyjna – brak formalnej hipotezy. Założono wykluczenie ORR na poziomie 30% lub niższym w oparciu o dolną granicę szacowanego 95% CI.</p> <p>Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ostatnia data odcięcia danych: 10.03.2023 r. 	<p>Do badania włączono dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem z komórek Merkla (<i>ang. Merkel cell carcinoma, MCC</i>). Spośród 107 pacjentów, 101 pacjentów nie otrzymywało chemioterapii, a 6 pacjentów było opornych na chemioterapię.</p> <p>Badani otrzymywali 500 mg retifanlimabu w postaci infuzji dożylną co 4 tygodnie, przez maksymalnie 2 lata.</p> <p>Charakterystyka pacjentów z MCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety stanowiły 31,8%, a mężczyźni 68,2%; • 78,5% stanowiła rasa biała; • średnia wieku wynosiła 70,7 lat (mediana 71 lat); • ECOG: <ul style="list-style-type: none"> o 0: N=73%; o 1: N=27%; • zakażenie poliomawirusem (<i>ang. Merkel cell polyomavirus, MCPyV</i>): 72,9%. <p>Liczba pacjentów: Łącznie: N=107</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak wcześniejszej chemioterapii (N=101): <ul style="list-style-type: none"> o zaawansowany MCC: N=10; o przerzutowy MCC: N=91. • Oporność na chemioterapię: N=6. 	<p>Interwencja: retifanlimab 500 mg IV co 4 tygodnie.</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (<i>ang. objective response rate, ORR</i>). <p>Pozostałe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (<i>ang. overall survival, OS</i>); • zamiany w wynikach kwestionariusza oceny poziomu jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia – 5 obszarów (<i>ang. EuroQoL – 5 dimensions</i>), EQ-5D) i kwestionariusza funkcjonalnej oceny terapii przeciwnowotworowej - czerniaka (<i>ang. Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma, FACT-M</i>); • przeżycie wolne od progresji (<i>ang. progression free survival, PFS</i>); • czas trwania odpowiedzi (<i>ang. duration of response, DOR</i>); • wskaźnik kontroli choroby (<i>ang. disease control rate, DCR</i>); • liczba, częstotliwość, czas trwania i nasilenie zdarzeń niepożądanych (<i>ang. adverse events, AEs</i>).

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Zynyz https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zynyz-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 8.05.2024], <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03599713?cond=merkel%20cell%20carcinomw%20wyjla&intr=%20Retifanlimab&rank=1>, [dostęp: 8.05.2024].

5.4 Kryteria populacji docelowej

Tabela 8. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Zynyz

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Podpisana świadoma zgoda.	Brak odniesienia w ChPL.
Wiek \geq 18 lat.	4.1 Wskazania do stosowania „Produkt leczniczy ZYNYZ jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów (...).”
Rozpoznanie MCC z odległymi przerzutami lub nawracającą, zaawansowaną chorobą lokoregionalną, niepodlegającą leczeniu chirurgicznemu lub radioterapii.	4.1 Wskazania do stosowania „Produkt leczniczy ZYNYZ jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z przerzutowym lub nawracającym miejscowo zaawansowanym rakiem z komórek Merkla (ang. <i>Merkel cell carcinoma</i> , MCC) niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii.”
Stan sprawności wg ECOG od 0 do 1.	Brak odniesienia w ChPL.
Mierzalna choroba zgodnie z RECIST v1.1. Zmiany nowotworowe zlokalizowane w uprzednio napromienianym obszarze lub w obszarze poddanym innej terapii lokoregionalnej powinny być wybierane jako zmiany docelowe tylko w przypadku wykazania progresji w takich zmianach.	Brak odniesienia w ChPL.
Dostępność tkanki nowotworowej (świeżej lub archiwalnej) do centralnego przeglądu patologicznego.	Brak odniesienia w ChPL.
<p>Gotowość do unikania ciąży lub ojcostwa w oparciu o poniższe kryteria.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mężczyźni muszą wyrazić zgodę na podjęcie odpowiednich środków ostrożności w celu uniknięcia ojcostwa (z co najmniej 99% pewnością) od badania przesiewowego do 6 miesięcy po ostatniej dawce badanego leczenia oraz muszą powstrzymać się od oddawania nasienia w tym okresie. • Kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego w surowicy podczas badań przesiewowych i przed podaniem pierwszej dawki w Dniu 1. oraz muszą wyrazić zgodę na podjęcie odpowiednich środków ostrożności w celu uniknięcia ciąży (z co najmniej 99% pewnością) od badania przesiewowego do 120 dni po ostatniej dawce badanego leczenia. <p>*Dozwolone metody, które mają co najmniej w 99% skuteczności w zapobieganiu w zapobieganiu ciąży powinny zostać przekazane uczestnikom, którzy muszą potwierdzić ich zrozumienie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety niebędące w wieku rozrodczym (tj. chirurgicznie bezpłodne z histerektomią i/lub obustronną ooforektomią lub \geq 12-miesięcznym brakiem miesiączki i w wieku co najmniej 50 lat) kwalifikują się do udziału w badaniu. 	4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację <u>Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja</u> „Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia retifanlimabem i co najmniej do 4 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki retifanlimabu.” <u>Ciąża</u> „(...) Produkt leczniczy ZYNYZ nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.”

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
Wcześniejsza terapia systemowa MCC, w tym chemioterapia i wcześniejsza terapia ukierunkowana na PD-1 lub PD-L1.	4.1 Wskazania do stosowania „Produkt leczniczy ZYNYZ jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu (...)”
Leczenie lekami przeciwnowotworowymi lub udział w innym interwencyjnym badaniu klinicznym w ciągu 21 dni przed pierwszym podaniem badanego leku.	Brak odniesienia w ChPL.
Brak powrotu do zdrowia w stopniu ≤ 1 lub wyjściowym po toksycznych skutkach wcześniejszej terapii (z wyjątkiem niedokrwistości niewymagającej transfuzji i łysienia dowolnego stopnia) i/lub powikłań po wcześniejszej interwencji chirurgicznej w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem badanego leczenia.	Brak odniesienia w ChPL.
Radioterapia zastosowana w ciągu 2 tygodni od podania pierwszej dawki badanego leku lub radioterapia na obszar klatki piersiowej w dawce > 30 Gy w ciągu 6 miesięcy od podania pierwszej dawki badanego leczenia.	Brak odniesienia w ChPL.
Znane przerzuty do OUN i/lub nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Uwaga: Pacjenci z wcześniej leczonymi przerzutami do mózgu mogą uczestniczyć w badaniu pod warunkiem, że ich stan jest stabilny (bez dowodów progresji w badaniach obrazowych przez co najmniej 28 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku), a wszelkie objawy neurologiczne powróciły do stanu wyjściowego oraz nie ma dowodów na nowe lub powiększające się przerzuty do mózgu lub obrzęk ośrodkowego układu nerwowego. Nie wymagali oni również stosowania steroidów przez co najmniej 14 dni przed pierwszą dawką badanego leku.	Brak odniesienia w ChPL.
Jakikolwiek znany dodatkowy nowotwór złośliwy, który postępuje lub wymaga aktywnego leczenia, lub historia innego nowotworu złośliwego w ciągu 3 lat od rozpoczęcia badania, z wyjątkiem wyleczonego raka podstawnokomórkowego lub kolczystokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, powierzchownego raka pęcherza moczowego, śródnapłonkowego nowotworu gruczołu krokowego, raka szyjki macicy lub innego nieinwazyjnego lub indolentnego nowotworu złośliwego, lub nowotworów, od których uczestnik był wolny przez > 1 rok po zakończonym leczeniu.	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjenci z określonymi wartościami laboratoryjnymi podczas badań przesiewowych: <ul style="list-style-type: none"> • $PLT < 100 \times 10^9/L$; • $Hb < 9 \text{ g/dL}$; • $ANC < 1,5 \times 10^9/L$; • $ALT > 2,5 \times ULN$ lub $> 5 \times ULN$ w przypadku pacjentów z przerzutami do wątroby; • $AST > 2,5 \times ULN$ lub $> 5 \times ULN$ w przypadku pacjentów z przerzutami do wątroby; • bilirubina $\geq 1,5 \times ULN$ chyba, że bilirubina skoniugowana jest $\leq ULN$ (poziom bilirubiny skoniugowanej powinien być sprawdzony tylko, jeśli całkowita bilirubina przekracza ULN). Jeśli nie ma instytucjonalnego poziomu ULN, wówczas obniżenie stężenia bilirubiny powinno być na poziomie $< 40\%$ bilirubiny całkowitej; • $GFR < 30 \text{ mL/min}$; • INR lub $PT > 1,5 \times ULN$; • $aPTT > 1,5 \times ULN$. 	4.2 Dawkowanie i sposób podawania <u>Zaburzenia czynności nerek</u> „(...) Brak wystarczających danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $< 30 \text{ ml/min}$) i brak danych dotyczących pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, dlatego nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.” <u>Zaburzenia czynności wątroby</u> „(...) Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i nie ma danych dotyczących stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.”
Dowody na śródmiąższową chorobę płuc lub aktywne, niezakaźne zapalenie płuc.	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania <u>Zapalenie płuc na tle immunologicznym</u>

Badanie rejestracyjne	ChPL
	„(...) Podejrzanie immunologicznego zapalenia płuc należy potwierdzić za pomocą obrazowania radiograficznego i wyeliminować inne przyczyny. Pacjenci powinni być leczeni przy zastosowaniu modyfikacji leczenia retifanimabem i kortykosteroidami.”
<p>Pacjenci z upośledzoną czynnością serca lub klinicznie istotną chorobą serca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Choroba serca klasy III lub IV według <i>New York Heart Association</i>, w tym istniejąca wcześniej klinicznie istotna arytmia komorowa, zastoinowa niewydolność serca lub kardiomiopatia. • Niestabilna dławica piersiowa ≤ 6 miesięcy przed udziałem w badaniu. • Ostry zawał mięśnia sercowego ≤ 6 miesięcy przed udziałem w badaniu. • Inne klinicznie istotne choroby serca (tj. niekontrolowane nadciśnienie tętnicze ≥ 3. stopnia, labilne nadciśnienie tętnicze w wywiadzie lub słabe przestrzeganie nadciśnienia tętniczego lub słaba zgodność ze schematem leczenia przeciwnadciśnieniowego). Toksyczność związana z wcześniejszym leczeniem musi ustąpić do poziomu wyjściowego lub ≤ stopnia 1. 	Brak odniesienia w ChPL.
Aktywna choroba autoimmunologiczna wymagająca ogólnoustrojowej immunosupresji przekraczającej fizjologiczne dawki podtrzymujące kortykosteroidów.	Brak odniesienia w ChPL.
Przewlekła lub aktywna choroba zakaźna wymagająca ogólnoustrojowego leczenia antybiotykami, lekami przeciwgrzybiczymi lub przeciwwirusowymi.	Brak odniesienia w ChPL.
Znane aktywne zapalenie wątroby typu A, B lub C lub aktywne infekcje wymagające ogólnoustrojowych antybiotyków.	Brak odniesienia w ChPL.
<p>Otrzymanie żywej szczepionki w ciągu 28 dni od planowanego rozpoczęcia badanej terapii.</p> <p>Uwaga: Przykłady żywych szczepionek obejmują między innymi: odrę, świnkę, różyczkę, ospę wietrzną/ półpaśca, żółtą gorączkę, wściekliznę, <i>Bacillus Calmette-Guérin</i> i szczepionkę przeciw durowi brzuszemu.</p> <p>Szczepionki przeciwko grypie sezonowej do wstrzykiwań są zazwyczaj szczepionkami zawierającymi zabite wirusy i są dozwolone, natomiast donosowe szczepionki przeciw grypie są żywymi szczepionkami atenuowanymi i nie są dozwolone.</p>	Brak odniesienia w ChPL.
Bieżące stosowanie niedozwolonych leków.	Brak odniesienia w ChPL.
Znana nadwrażliwość na inne przeciwciała monoklonalne, której nie można kontrolować standardowymi środkami (np. za pomocą leków przeciwhistaminowych i kortykosteroidów).	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjent nie jest w stanie lub jest mało prawdopodobne, w opinii badacza, aby przestrzegał wymagań protokołu.	Brak odniesienia w ChPL.
Ciąża lub karmienie piersią.	<p>4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację</p> <p><u>Ciąża</u></p> <p>„(...) Produkt leczniczy ZYNYZ nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.”</p> <p><u>Karmienie piersią</u></p> <p>„(...) Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać/wstrzymać podawanie retifanimabu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki. Później retifanimab może być stosowany w okresie karmienia piersią, jeśli jest to klinicznie konieczne.”</p>
Jakikolwiek stan, który w ocenie badacza przeszkadzałby w pełnym udziale w badaniu, w tym w podawaniu badanego leku/leczenia i uczestniczeniu w wymaganych wizytach oraz stwarza znaczące ryzyko dla pacjenta lub zakłóca interpretację danych z badania.	Brak odniesienia w ChPL.

Badanie rejestracyjne	ChPL
Historia przeszczepów narządów, w tym allogenicznych przeszczepów komórek macierzystych.	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania <u>Działania niepożądane związane z przeszczepem</u> „(...) Leczenie retifanlimabem może zwiększać ryzyko odrzucenia u biorców przeszczepu narządów litych. U tych pacjentów należy rozważyć korzyści z leczenia retifanlimabem w porównaniu z ryzykiem ewentualnego odrzucenia narządu.” „(...) Należy rozważyć korzyści w porównaniu z ryzykiem leczenia przeciwciałem blokującym PD-1/PD-L1 przed lub po allogenicznym przeszczepie HSCT.”
Znana alergia lub nadwrażliwość na którykolwiek składnik badanego preparatu.	4.3 Przeciwwskazania „Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (...)”
Pacjenci, o których wiadomo, że są nosicielami wirusa HIV, chyba że spełnione są wszystkie poniższe kryteria: <ul style="list-style-type: none"> • Liczba CD4+ \geq 300 μL. • Niewykrywalne miano wirusa. • Otrzymywanie wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej. 	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania <u>Pacjenci wyłączeni z programu klinicznego</u> „(...) Wyłączono również pacjentów z niekontrolowanym zakażeniem HIV (liczba CD4+ < 300 komórek/ μ L, wykrywalna wiremia wirusa lub pacjent nie otrzymuje wysoce aktywnej terapii przeciwretrowirusowej).”

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Zynyz https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zynyz-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 8.05.2024], <https://clinicaltrials.gov/ct2/home> [dostęp: 8.05.2024], <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 8.05.2024] i ChPL Zynyz https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/zynyz-epar-product-information_pl.pdf, [dostęp: 8.05.2024].

Podsumowanie:

Zarówno w badaniu rejestracyjnym, jak i w ChPL kryterium rozpoczęcia terapii produktem leczniczym Zynyz był przerzutowy lub nawracający, miejscowo zaawansowany rak z komórek Merkla, niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii. Również w ChPL jak i w badaniu kryterium wykluczenia stanowiła wcześniejsza terapia systemowa. Kryteria kwalifikacji oraz wykluczenia opisane są szerzej w badaniu rejestracyjnym niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Z badania zostali wykluczeni m.in. pacjenci z przerzutami do OUN i/lub nowotworowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych; z początkowym stanem sprawności według klasyfikacji Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) \geq 2; z jakimkolwiek nowotworem złośliwym, który postępuje lub wymaga aktywnego leczenia, lub historią innego nowotworu złośliwego w ciągu 3 lat od rozpoczęcia badania z wyjątkami; z upośledzoną czynnością serca lub klinicznie istotną chorobą serca; z aktywną chorobą autoimmunologiczną; z aktywną chorobą zakaźną oraz z pacjenci zapaleniem wątroby typu A, B lub C oraz niekontrolowanym zakażeniem HIV. Należy podkreślić, iż z badania generalnie wykluczano pacjentów z immunosupresją, choć pacjenci tacy mają wyższe ryzyko rozwoju MCC (nie wykluczano pacjentów z nieaktywnym zakażeniem HIV, jednak tylko jeden pacjent HIV-pozytywny został włączony do badania). Mechanizm działania leku Zynyz wymaga sprawnego układu immunologicznego, a więc wymienione kryteria mogą wpływać na przenoszalność wyników pacjentów z badania rejestracyjnego na wyniki pacjentów włączonych do terapii na podstawie ChPL.

Z badania wykluczono również pacjentów z historią przeszczepów, w tym również z przeszczepem allo-HSCT. Wg ChPL nie stanowi to przeciwwskazania do stosowania leku, jednak zwraca się uwagę, iż leczenie retifanlimabem może zwiększać ryzyko odrzucenia – u pacjentów po przeszczepach zaleca się rozważenie korzyści ze stosowania leku w porównaniu z ryzykiem. W ChPL Zynyz, w przeciwieństwie do badania rejestracyjnego, karmienie piersią nie jest całkowitym przeciwwskazaniem do przyjęcia retifanlimabu.

5.5 Ocena jakości badań

5.5.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z wykorzystaniem skali NICE. Poniżej przedstawiono ocenę głównego badania rejestracyjnego POD1UM-201.

Tabela 7 Ocena jakości badania wg NICE

Oceniana domena	Wynik oceny
Czy badanie było wieloośrodkowe?	TAK
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	NIE
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
Czy badanie było prospektywne?	TAK
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	NIE
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	TAK

Wnioski:

Jakość badania rejestracyjnego POD1UM-201 oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 6/8 pkt.

5.5.2. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym nie zastosowano komparatora.

5.5.3. Opis punktów końcowych

Badanie POD1UM-201:

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
 - Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) – drugorzędowy punkt końcowy; zdefiniowany jako czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
- Przeżycia wolnego od progresji:
 - Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS); drugorzędowy punkt końcowy – zdefiniowany jako czas od rozpoczęcia terapii do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
- Jakości życia:
 - Zamiany w wynikach kwestionariuszy EQ-5D i FACT-M podczas okresu leczenia oraz korelacje wyników HR-PRO z odpowiedziami guza.
- Wyleczenia:
 - Brak punktów końcowych związanych z wyleczeniem.
- Zastępczych punktów końcowych:
 - Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR); pierwszorzędowy punkt końcowy – zdefiniowany jako odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią (całkowita odpowiedź [ang. *complete response*, CR] lub częściowa odpowiedź [ang. *partial response*, PR]), zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST v1.1), określonymi przez niezależny

centralny przegląd radiograficzny (ang. *independent central radiographic review*, ICR) u pacjentów nieleczonych chemioterapią z zaawansowanym / przerzutowym MCC.

- Czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR); drugorzędowy punkt końcowy – zdefiniowany jako czas od początkowej obiektywnej odpowiedzi (CR lub PR, która została potwierdzona zgodnie z RECIST v1.1) do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, określonym przez ICR.
- Wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR); drugorzędowy punkt końcowy zdefiniowany jako odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią lub stabilną chorobą (ang. *stable disease*, SD) trwającą co najmniej 6 miesięcy.
- Bezpieczeństwa:
 - Liczba, częstotliwość, czas trwania i ciężkości zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*, AEs) zbadane przy użyciu CTCAE v5.0; badań laboratoryjnych, parametrów życiowych i EKG.

5.5.4. Ocena innych elementów jakości badania

- Brak informacji odnoszących się do bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Zynyz.
- Protokół badania był siedmiokrotnie zmieniany przed ostatnią datą odcięcia danych (10.03.2023 r.). Ogólna częstość występowania odchyłeń od protokołu była wysoka (93,5% w całej populacji), głównie z powodu pominięcia oceny lub oceny wykonanej poza zaplanowanym oknem czasowym.
- Sześciu uczestników w populacji bezpieczeństwa (N=107) miało istotne klinicznie odchylenia w protokole. W opisie badania rejestracyjnego oraz w protokole z tego badania nie zawarto informacji o przyczynach ww. odchyłeń.

5.5.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Badanie II fazy.
- Badanie jednoramienne.
- Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji.
- Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi.
- Dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS) są wysoce cenzurowane.
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych. Należy zaznaczyć, iż z badania generalnie wykluczano chorych z immunosupresją, choć pacjenci tacy mają wyższe ryzyko rozwoju MCC (nie wykluczano pacjentów z nieaktywnym zakażeniem HIV, jednak tylko jeden pacjent HIV-pozytywny został włączony do badania). Stosunek korzyści do ryzyka w tej podgrupie pacjentów pozostaje niepewny.
- Nieliczna populacja pacjentów w badaniu (N=101).
- Nieliczna grupa pacjentów z miejscowo zaawansowanym MCC w badaniu (N=10).
- Mediana wieku populacji badania (71 lat) była niższa niż mediana zachorowań (76 lat).

5.5.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Głównym ograniczeniem jest brak grupy kontrolnej w badaniu rejestracyjnym – uniemożliwia to obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego.
- Krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

5.6 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Zynyz oceniano w wieloośrodkowym badaniu II fazy POD1UM-201. Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest fakt, iż jest to badanie jednoramienne.

Dodatkowym ograniczeniem jest wysoki poziom cenzurowania wyników dotyczących przeżycia całkowitego (OS), które dodatkowo są niedojrzałe, oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS). Do ograniczeń należy również fakt, iż mediana wieku populacji badania (71 lat) była niższa niż mediana zachorowań (76 lat).

Ograniczeniem danych do modelowania jest brak grupy kontrolnej. Krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Analizę skuteczności wykonano w oparciu o wyniki jednoramiennego badania rejestracyjnego (POD1UM-201). Obserwowano łącznie 107 dorosłych pacjentów, z których 101 nie miało wcześniejszej chemioterapii. Uczestników tych podzielono na dwie grupy: zaawansowany MCC (N=10) oraz przerzutowy MCC (N=91), którzy otrzymywali 500 mg retifanlimabu w cyklach co 4 tygodnie. Mediana czasu trwania leczenia wszystkich pacjentów wynosiła 10,3 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 24,8 miesiąca).

Badanie wspierające I fazy (POD1UM-101) dotyczyło przede wszystkim ustalenia odpowiedniej dawki badanego leku, dlatego odstąpiono od jego opisu.

Wyniki poniższych punktów końcowych zostały przedstawione dla daty odcięcia danych 10.03.2023 r.

Przeżycie całkowite (OS)

W momencie odcięcia danych (10.03.2023 r.) 32,7% pacjentów zmarło, a 67,3% żyło i zostało ocenianych w ostatnim znanym dniu przeżycia. Mediana OS nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup. Wskaźniki OS dla wszystkich pacjentów łącznie (N=101) w miesiącach 6, 12, 24, 36 i 48 wynosiły odpowiednio 0,88 (95% CI: 0,80; 0,93), 0,79 (95% CI: 0,69; 0,86), 0,68 (95% CI: 0,58; 0,76), 0,65 (95% CI: 0,54; 0,74) i 0,65 (95% CI: 0,54; 0,74). Należy zauważyć, iż dane wskaźniki przeżycia całkowitego były większe w grupie z zaawansowanym MCC niż w grupie z przerzutowym MCC. Mediana czasu obserwacji w grupie zaawansowanego MCC wyniosła 29,6 miesiąca (zakres: 3,4-37,6), natomiast w grupie przerzutowego MCC 22,8 miesiąca (zakres: 0,7-48,1). Poniżej w tabeli przedstawiono podsumowanie danych dotyczących przeżycia całkowitego oraz wykres Kaplana-Meiera.

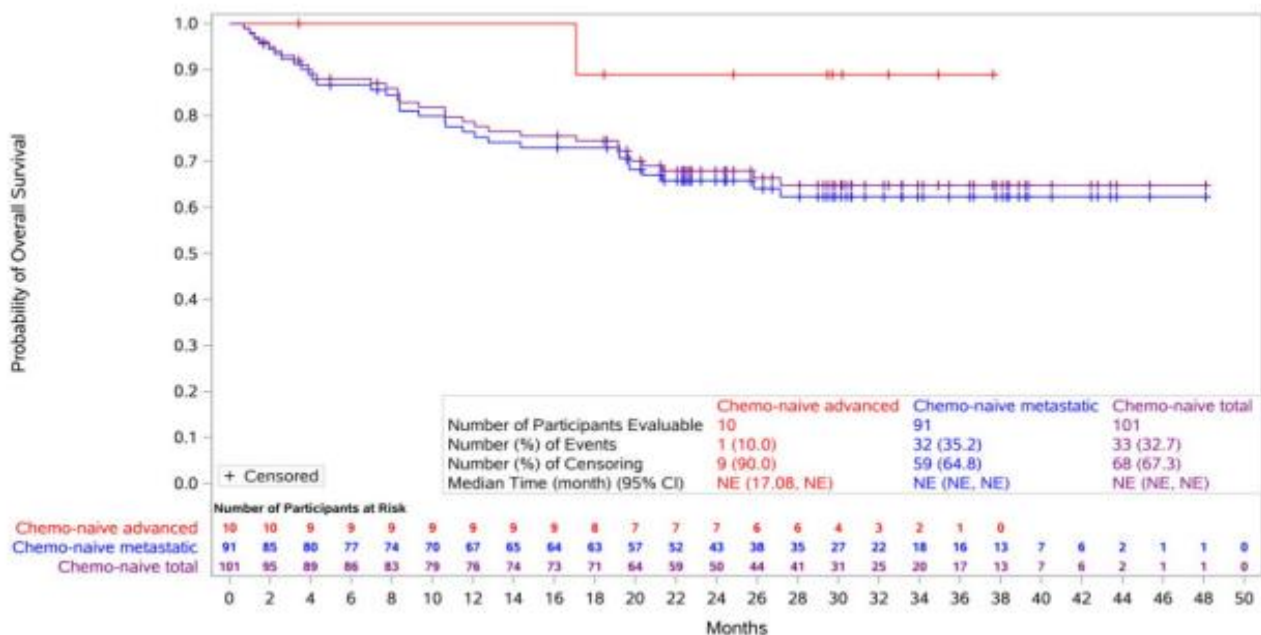
Tabela 9. Podsumowanie wyników OS dla pacjentów z MCC

	Zaawansowany MCC (N=10)	Przerzutowy MCC (N=91)	Łącznie (N=101)
Liczba pacjentów (%)			
Śmierć	1 (10,0)	32 (35,2)	33 (32,7)
Cenzurowanie	9 (90,0)	59 (64,8)	68 (67,3)
Mediana OS (miesiące) (95%CI)	NR (17,08; NE)	NR (NE; NE)	NR (NE; NE)
6-miesięczny wskaźnik OS (95%CI)	1,00 (1,00; 1,00)	0,87 (0,78; 0,92)	0,88 (0,80; 0,93)
12-miesięczny wskaźnik OS (95%CI)	1,00 (1,00; 1,00)	0,76 (0,66; 0,84)	0,79 (0,69; 0,86)
24-miesięczny wskaźnik OS (95%CI)	0,89 (0,43; 0,98)	0,66 (0,55; 0,75)	0,68 (0,58; 0,76)
36-miesięczny wskaźnik OS (95%CI)	0,89 (0,43; 0,98)	0,62 (0,51; 0,72)	0,65 (0,54; 0,74)
48-miesięczny wskaźnik OS (95%CI)	NR (NE; NE)	0,62 (0,51; 0,72)	0,65 (0,54; 0,74)
Okres obserwacji (miesiące)			
Mediana	29,6	22,8	24,0
Minimum; maximum	3,4; 37,6	0,7; 48,1	0,7; 48,1

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

NE – nie do oszacowania (ang. *not estimable*)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Assessment report Zynyz https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zynyz-epar-public-assessment-report_en.pdf s. 119 [dostęp: 20.05.2024].



Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS (ang. *overall survival*); pacjenci z MCC bez wcześniejszej chemioterapii

Źródło: EPAR, Assessment report Zynyz https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zynyz-epar-public-assessment-report_en.pdf s.119.

Jakość życia

Średnie i mediany wyników kwestionariuszy EQ-5D-5L¹⁰ oraz FACT-M¹¹ były względnie stabilne w okresie leczenia dla obu badanych grup pacjentów. Zakres wartości wyników FACT-M wynosił od 0 do 172. Kwestionariusz EQ-5D-5L obejmuje ocenę pięciu pozycji (poruszanie się, samoobsługa, zwykłe czynności, ból/dyskomfort i lęk/depresja) za pomocą pięciu poziomów nasilenia. Odpowiedzi na te pozycje są przekształcane w pojedynczą miarę użyteczności zdrowotnej przy użyciu wag opartych na preferencjach (zazwyczaj specyficznych dla danego kraju). Wartość maksymalna wynosi 1 i oznacza pełne zdrowie, natomiast 0 zgon. Wartości poniżej 0 oznaczają stan gorszy od śmierci¹². Dla Polski możliwy zakres wartości kwestionariusza EQ-5D-5L wynosi od -0,523 do 1,000¹³.

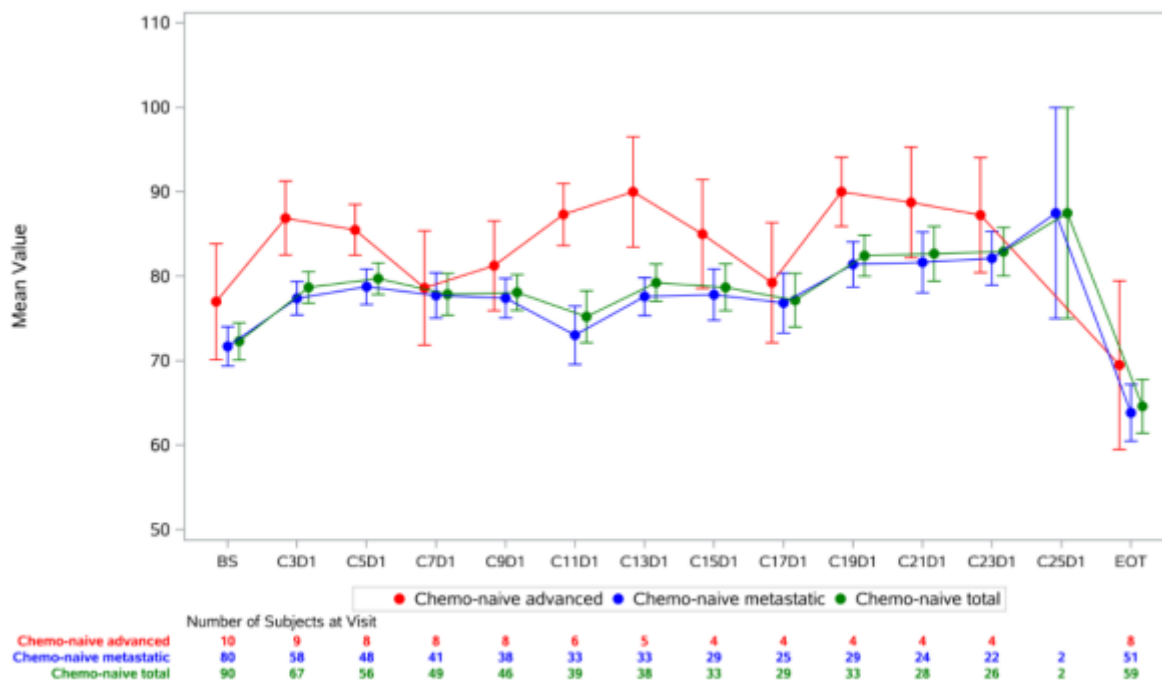
W obu kwestionariuszach wyższy wynik wskazuje na lepszy stan zdrowia. Poniżej przedstawiono wykresy średnich uzyskanych wyników.

¹⁰ <https://euroqol.org/wp-content/uploads/2023/11/EQ-5D-5LUserguide-23-07.pdf> [dostęp: 20.05.2024].

¹¹ <https://www.facit.org/measures/fact-m> [dostęp: 20.05.2024].

¹² <https://euroqol.org/information-and-support/resources/value-sets/> [dostęp: 08.08.2024].

¹³ Golicki et al., *Interim EQ-5D-5L Value Set for Poland: First Crosswalk Value Set in Central and Eastern Europe*, Value in Health Regional Issues, Volume 4, 2014, Pages 19-23, ISSN 2212-1099, <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2014.06.001> [dostęp: 08.08.2024].



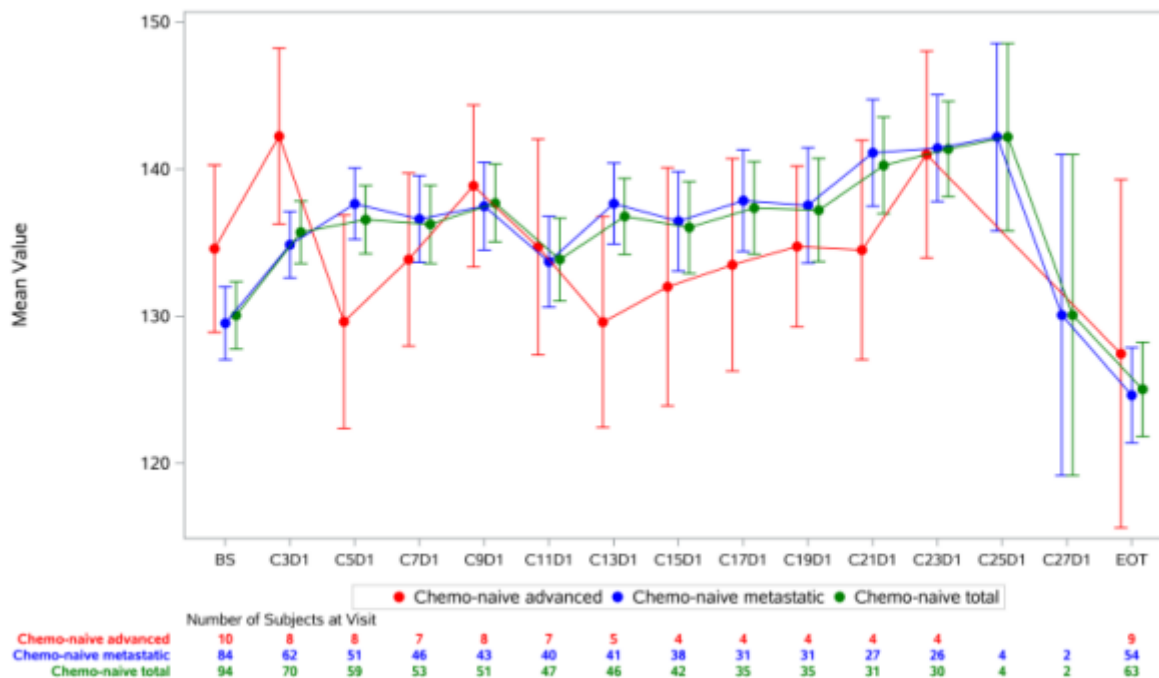
Rysunek 2. Średnia i błąd standardowy wyniku EQ-5D-5L (populacja nieleczona chemioterapią, z możliwością oceny bezpieczeństwa)

BS – wartość wyjściowa (ang. *baseline*)

CxDx – Cykl x Dzień x

EOT – zakończenie leczenia (ang. *end of treatment*)

Źródło: EPAR, Assessment report Zynyz https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zynyz-epar-public-assessment-report_en.pdf s.121.



Rysunek 3. Średnia i błąd standardowy wyniku FACT-M (populacja nieleczona chemioterapią, z możliwością oceny bezpieczeństwa)

BS – wartość wyjściowa (ang. *baseline*)

CxDx – Cykl x Dzień x

EOT – zakończenie leczenia (ang. *end of treatment*)

Źródło: EPAR, Assessment report Zynyz https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zynyz-epar-public-assessment-report_en.pdf s.122.

Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ORR) oraz wskaźnik kontroli choroby (DCR)

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wyników pierwszorzędnego punktu końcowego (ORR) oraz drugorzędowego punktu końcowego (DCR) dla uczestników badania POD1UM-201.

Tabela 10. Podsumowanie potwierdzonych odpowiedzi u pacjentów bez wcześniejszej chemioterapii na podstawie oceny IRC (ang. *independent review committee*) i w oparciu o kryteria RECIST v1.1 (data odcięcia danych: 10.03.2023)

	Zaawansowany MCC	Przerzutowy MCC	Pacjenci łącznie
Liczba pacjentów	10	91	101
Kategoria odpowiedzi, n (%)			
Odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i> , CR)	3 (30,0)	14 (15,4)	17 (16,8)
Częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i> , PR)	3 (30,0)	34 (37,4)	37 (36,6)
Choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i> , SD)	3 (30,0)	13 (14,3)	16 (15,8)
Choroba postępująca (ang. <i>progressive disease</i> , PD)	1 (10,0)	20 (22,0)	21 (20,8)
Brakujące dane	0	10 (11,0)	10 (9,9)
Obiektywna odpowiedź ^b , n (%)	6 (60,0)	48 (52,7)	54 (53,5)
95% CI ^c dla ORR	26,2; 87,8	42,0; 63,3	43,3; 63,5
Wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i> , DCR ^d), n (%)	8 (80,0)	52 (57,1)	60 (59,4)
95% CI ^c dla DCR	44,4; 97,5	46,3; 67,5	49,2; 69,1

^b Uznano, że pacjent odpowiada na leczenie, jeśli uzyskał on potwierdzoną ogólną odpowiedź CR lub PR po wizycie kontrolnej aż do pierwszej PD lub rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej.

^c Przedziały ufności obliczono w oparciu o dokładną metodę dla rozkładów dwumianowych.

^d Wskaźnik kontroli choroby zdefiniowano jako odsetek uczestników z potwierdzoną ogólną odpowiedzią (CR lub PR) podczas dowolnej wizyty po rozpoczęciu leczenia lub SD (bez CR/PD), trwającą co najmniej 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia do pierwszej PD lub nowej terapii przeciwnowotworowej.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Assessment report Zynyz https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zynyz-epar-public-assessment-report_en.pdf s. 114 [dostęp: 20.05.2024].

Czas trwania odpowiedzi (DOR)

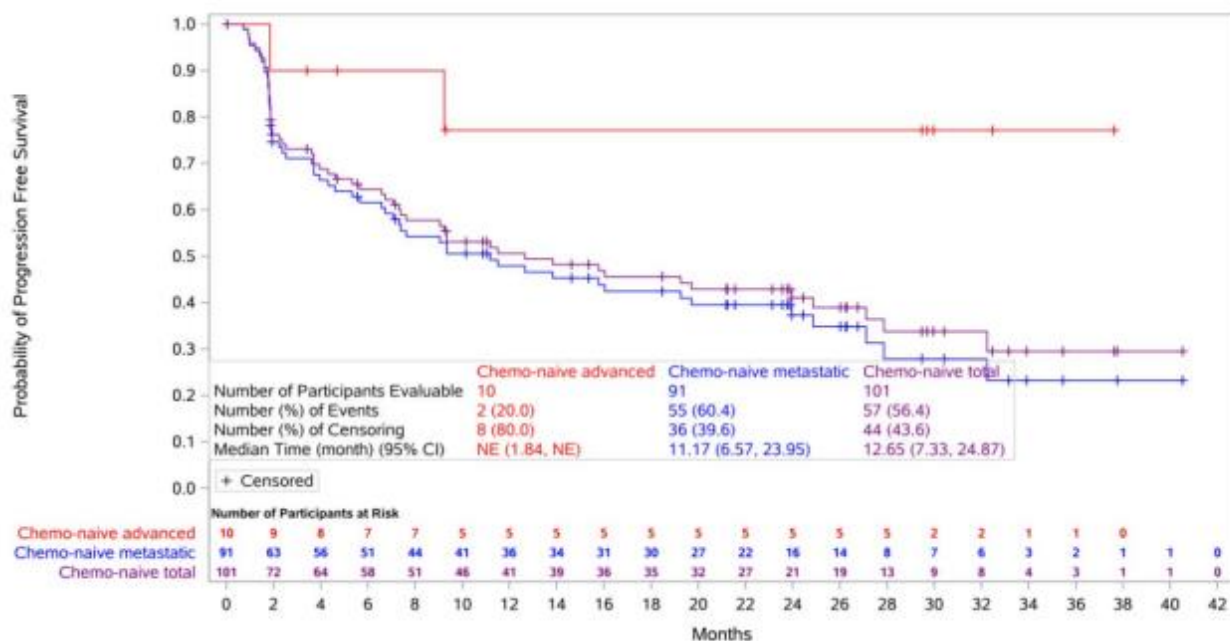
Wyniki dla DOR charakteryzowały się wysokim poziomem cenzurowania, wynoszącym 59,3%. Cenzurze podlegali pacjenci w dniu ostatniej adekwatnej oceny guza przed odcięciem danych lub przed nową terapią przeciwnowotworową.

Mediana DOR dla obu grup łącznie wyniosła 25,26 miesiąca (95% CI: 14,19; NE), przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 17,6 miesiąca (zakres: 1,1-38,7).

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Wyniki dla PFS w obu badanych grupach charakteryzowały się wysokim poziomem cenzurowania – 43,6%. Jeśli u pacjentów nie zaobserwowano zgonu lub progresji choroby przed odcięciem danych lub nową terapią przeciwnowotworową, byli oni traktowani jako ocenzeni w momencie ostatniej adekwatnej oceny guza lub przed rozpoczęciem nowej terapii przeciwnowotworowej. Powody ocenienia pacjentów obejmowały: kontynuację badania (27 pacjentów), rozpoczęcie nowego leczenia przeciwnowotworowego (7 pacjentów), zgon lub progresję choroby po ≥ 2 nieodebranych ocenach (5 pacjentów), zakończenie lub przerwanie badania (3 pacjentów) oraz brak ważnych ocen odpowiedzi po linii podstawowej (2 pacjentów).

Mediana PFS w grupie zaawansowanego MCC nie została osiągnięta (95% CI: 1,84; NE) przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 19,4 miesiąca (zakres: 1,8-37,6), z kolei mediana PFS w grupie przerzutowego MCC wyniosła 11,17 miesiąca (95% CI: 6,57; 23,95) przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 7,4 miesiąca (zakres: 0,0-40,5).



Rysunek 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS (ang. *progression free survival*) na podstawie oceny IRC (ang. *independent review committee*) i w oparciu o kryteria RECIST v1.1 (pacjenci z MCC bez wcześniejszej chemioterapii)
 Źródło: EPAR, Assessment report Zynyz https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zynyz-epar-public-assessment-report_en.pdf s.118.

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

Analiza bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym na podstawie EPAR

Dane dotyczące bezpieczeństwa zostały połączone dla badania rejestracyjnego POD1UM-201 oraz 4 innych badań klinicznych: INCMGA 0012-101, INCMGA 0012-104, INCMGA 0012-202 oraz INCMGA 0012-203.

Główna populacja wszystkich nowotworów (N=452) obejmowała wszystkich uczestników z guzami litymi (w tym z MCC), którzy otrzymali retifanlimab w proponowanej dawce 500 mg co 4 tygodnie (All Cancer 500 mg Q4W). Została ona podzielona na dwie grupy: MCC (N=107), do której włączono uczestników z rakiem z komórek Merkla oraz nie-MCC (N=345), do której zakwalifikowano pacjentów z pozostałymi guzami litymi poza MCC. Mediana czasu trwania obserwacji dla populacji All Cancer 500 mg Q4W wyniosła 7,59 miesiąca (zakres: 0,3-30,0), a dla grupy MCC 12,06 miesiąca (zakres: 0,3-27,0).

Przedstawione dane dotyczą daty odcięcia danych 10.03.2023 r.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę i odsetek uczestników, którzy doświadczyli zdarzeń niepożądanych w badaniu rejestracyjnym POD1UM-201 oraz 5 badaniach wspierających.

Tabela 11. Ogólny profil bezpieczeństwa

Kategoria	MCC (N=107); n (%)	Nie-MCC (N=345); n (%)	All Cancer 500 mg Q4W (N=452); n (%)
Jakiegokolwiek TEAE	96 (89,7)	331 (95,9)	427 (94,5)
Ciężkie TEAE	28 (26,2)	137 (39,7)	165 (36,5)
TEAE związane z leczeniem	72 (67,3)	229 (66,4)	301 (66,6)
TEAE związane z leczeniem \geq 3 stopnia	34 (31,8)	168 (48,7)	202 (44,7)
TEAE prowadzące opóźnienia podania dawki leku	38 (35,5)	102 (29,6)	140 (31,0)
TEAE prowadzące do przerwania leczenia (ang. <i>interruption</i>)	40 (37,4)	104 (30,1)	144 (31,9)
TEAE prowadzące do trwałego przerwania leczenia (ang. <i>discontinuation</i>)	22 (20,6)	44 (12,8)	66 (14,6)
TEAE prowadzące do śmierci	4 (3,7)	21 (6,1)	25 (5,5)

TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-Emergent Adverse Event*)

Źródło: EPAR Zynyz https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zynyz-epar-public-assessment-report_en.pdf, s. 135 [dostęp: 21.05.2024].

Ogólna częstość występowania TEAE, TEAE związanych z leczeniem, ciężkich TEAE, TEAE związanych z leczeniem ≥ 3 . stopnia oraz śmiertelnych TEAE była nieco niższa u pacjentów z MCC w porównaniu z większą populacją pacjentów niezależnie od typu nowotworu (All Cancer 500mg). Może to wynikać z faktu, że pacjenci z MCC mieli lepsze wyjściowe wyniki sprawności i byli w mniejszym stopniu wcześniej poddani terapii ogólnoustrojowej.

Najczęściej zgłaszanymi TEAEs w populacji All Cancer 500 mg Q4W były: osłabienie (22,6%), biegunka (18,6%), świąd (15,9%) oraz anemia (15,3%). Z kolei w grupach MCC oraz nie-MCC były to kolejno: zmęczenie (22,4% vs. 22,6%), świąd (20,6% vs. 14,5%), biegunka (17,8% vs. 18,8%) i bóle stawów (15,9% vs. 12,5%). Anemia występowała wielokrotnie częściej w grupie nie-MCC w porównaniu do grupy MCC (kolejno: 18,6% vs. 4,7%).

W populacji All Cancer 500 mg Q4W oraz w grupach MCC najczęściej występujące TEAEs ≥ 3 stopnia obejmowały kolejno: anemię (6,2% vs. 1,9%), zapalenie płuc (2,0% vs. 1,9%), zmęczenie oraz hiponatremię (po 1,8% vs. 1,9% każde).

Ciężkie zdarzenia niepożądane/zgony/inne istotne zdarzenia

Najczęściej obserwowanymi, ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi (ang. *serious adverse events*, SAE) w populacji All Cancer 500 mg Q4W były: infekcje układu moczowego (2,4%), zapalenie płuc (2,2%), anemia (1,5%) oraz ból brzucha, zmęczenie i sepsa (po 1,3% każde). Z kolei w grupie MCC najczęściej występowały: zmęczenie i COVID-19 (po 2,8% każde) oraz infekcje układu moczowego, zapalenie płuc, migotanie przedsionków i bóle kości (po 1,9% każde).

W trakcie trwania badań odnotowano łącznie 213 (47,1%) zgonów w populacji All Cancer 500 mg Q4W, w tym 33 (30,8%) zgony w grupie MCC. W populacji All Cancer jeden przypadek śmiertelnej śródmiąższowej choroby płuc uznano za związany z leczeniem. Z kolei zgon z powodu niewydolności nerek został uznany przez badacza za niezwiązany z retifanlimabem. Wśród 4 przypadków zgonów spowodowanych TEAE w grupie MCC, 3 zostały uznane przez badacza za związane z badanym lekiem. U jednego pacjenta z przerzutami do płuc, stwierdzonymi na początku badania, w 11. dniu wykonano tomografię komputerową, która wykazała zapalenie naczyń limfatycznych spowodowanych nowotworem złośliwym. Zapalenie uznano za manifestację hiperprogresji choroby wywołanej leczeniem. Pacjent odmówił dalszej oceny i zmarł w dniu 38. Drugi pacjent z MCC chorował również na przewlekłą białaczkę limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukemia*, CLL), zdiagnozowaną 4 lata wcześniej, która była stabilna i nie wymagała leczenia. W dniu trzeciego leczenia retifanlimabem pacjent był hospitalizowany z powodu postępującej pancytopenii spowodowanej progresją CLL. Leczenie retifanlimabem zostało przerwane, a pacjent zmarł w 97. dniu z powodu postępującej choroby, zarówno MCC, jak i CLL. U ostatniego pacjenta stwierdzono hiperprogresję guza uznaną za prawdopodobnie związaną z badanym lekiem. Nie przeprowadzono jednak sekcji zwłok zmarłego, w celu potwierdzenia dokładnej przyczyny śmierci.

Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. *adverse events of special interest*, AESI) obejmowały przede wszystkim związane z układem odpornościowym: endokrynopatie, reakcje skórne, zapalenie wątroby i zapalenie opłucnej.

Informacje z ChPL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas stosowania retifanlimabu wystąpiły działania niepożądane na tle układu immunologicznego. Większość z nich, w tym ciężkie reakcje, ustąpiły po rozpoczęciu odpowiedniej terapii medycznej lub odstawieniu badanego leku.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zmęczenie (35,4%), wysypka (18,8%), biegunka (18,6%), niedokrwistość (16,2%), świąd (15,9%), bóle stawów (13,3%), zaparcia (13,3%), nudności (13,3%), gorączka (13,1%) i zmniejszony apetyt (12,6%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Podane poniżej częstości są oparte na wszystkich zgłaszanych działaniach niepożądanych leku, niezależnie od oceny związku przyczynowego przeprowadzanej przez badacza.

Kategorie częstości definiuje się następująco:

- bardzo często ($\geq 1/10$);
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$);
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$);
- nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 12. Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych retifanlimabem (N = 452)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość wszystkich stopni	Częstość 3.-4. stopnia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często Niedokrwistość ^a	Często Niedokrwistość ^a
Zaburzenia endokrynologiczne	Często Niedoczynność tarczycy Nadczynność tarczycy Niezbyt często Niedoczynność nadnerczy Zapalenie tarczycy ^b Zapalenie przysadki mózgowej Cukrzyca typu 1 ^c	Niezbyt często Niedoczynność nadnerczy Zapalenie przysadki mózgowej Cukrzyca typu 1 ^c
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często Zmniejszone łaknienie	Niezbyt często Zmniejszone łaknienie
Zaburzenia układu nerwowego	Często Parestezje Niezbyt często Polineuropatia ^d Radikulopatia Paraliż strun głosowych	Niezbyt często Polineuropatia ^d Radikulopatia
Zaburzenia oka	Niezbyt często Zapalenie błony naczyniowej oka ^e Zapalenie rogówki	Niezbyt często Zapalenie błony naczyniowej oka ^e
Zaburzenia serca	Niezbyt często Zapalenie osierdzia Zapalenie mięśnia sercowego	Niezbyt często Zapalenie mięśnia sercowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często Immunologiczne zapalenie płuc ^f	Niezbyt często Immunologiczne zapalenie płuc ^f
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często Biegunka Nudności Zaparcia Często Zapalenie jelita grubego ^g Niezbyt często Zapalenie trzustki	Niezbyt często Biegunka Zapalenie trzustki Zapalenie jelita grubego ^g
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często Uszkodzenie komórek wątroby Zapalenie wątroby ^h Niezbyt często Hiperbilirubinemia Zapalenie dróg żółciowych	Niezbyt często Zapalenie wątroby ^h Uszkodzenie komórek wątroby Zapalenie dróg żółciowych Hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często Wysypka ⁱ Świąd	Często Wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często Ból stawów Niezbyt często Zapalenie stawów ^j Zapalenie mięśni Eozynofilowe zapalenie powięzi Polimialgia reumatyczna	Niezbyt często Ból stawów Zapalenie stawów ^j Zapalenie mięśni Eozynofilowe zapalenie powięzi
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość wszystkich stopni	Częstość 3.-4. stopnia
	Ostre uszkodzenie nerek Niewydolność nerek Niezbyt często Zapalenie cewkowo-śródmiąższowe nerek	Ostre uszkodzenie nerek Zapalenie cewkowo-śródmiąższowe nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często Zmęczenie ^k Gorączka	Często Zmęczenie ^k Niezbyt często Gorączka
Badania diagnostyczne	Często Zwiększenie aktywności aminotransferaz ^l Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Zwiększenie aktywności amylazy Zwiększenie aktywności lipazy Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi Zwiększenie stężenia we krwi hormonu tyreotropowego Niezbyt często Zmniejszenie stężenia we krwi hormonu tyreotropowego	Często Zwiększenie aktywności aminotransferaz ^l Niezbyt często Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi Zwiększenie aktywności lipazy Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Zwiększenie aktywności amylazy
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często Reakcja związana z infuzją ^m	Niezbyt często Reakcja związana z infuzją ^m

^a Obejmuje niedokrwistość, niedokrwistość z niedoboru żelaza, niedokrwistość w chorobie nowotworowej i niedokrwistość z niedoboru witaminy B12

^b Obejmuje zapalenie tarczycy i autoimmunologiczne zapalenie tarczycy

^c Obejmuje cukrzycową kwasotę ketonową

^d Obejmuje polineuropatię i polineuropatię demielinizacyjną

^e Obejmuje zapalenie błony naczyniowej oka i zapalenie tęczówki

^f Obejmuje immunologiczne zapalenie płuc, śródmiąższową chorobę płuc, organizujące się zapalenie płuc i nacieki płuc

^g Obejmuje zapalenie jelita grubego i zapalenie jelit o podłożu immunologicznym

^h Obejmuje zapalenie wątroby i zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

ⁱ Obejmuje wysypkę, wysypkę grudkowo-plamkową, wysypkę rumieniową, wysypkę ze świądem, zapalenie skóry, łuszczycę, wysypkę plamkową, wysypkę grudkową, rogowacenie liszajowate, wysypkę krostkową, zapalenie skóry pęcherzowe, zespół erytrodyzesteji podeszwowo-dłoniowej, toksyczną martwicę rozplywną naskórka i toksyczne wykwity skórne

^j Obejmuje zapalenie stawów i zapalenie wielostawowe

^k Obejmuje astenię i męczliwość

^l Obejmuje zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej

^m Obejmuje nadwrażliwość na lek i reakcje związane z infuzją

Źródło: ChPL Zynyz https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/zynyz-epar-product-information_pl.pdf, s. 14. [dostęp: 21.05.24 r.].

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)¹⁴, na dzień 13.01.2025 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Zynyz.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)¹⁵ na dzień 13.01.2025 r. odnotowano informację na temat bezpieczeństwa stosowania substancji czynnej retifanlimab. Zidentyfikowano 3 przypadki ciężkich działań niepożądanych (w tym 2 śmiertelne). Dotyczyły one najczęściej:

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (3).

W bazie EudraVigilance¹⁶ do dnia 13.01.2025 r. odnotowano 37 przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem substancji czynnej retifanlimab, z których najwięcej dotyczyło:

- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (20),
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (16),
- infekcji i zarażeń (12),

¹⁴ <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa6> [dostęp: 13.01.2025].

¹⁵ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f71c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 13.01.2025].

¹⁶ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 13.01.2025].

- zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych (9),
- zaburzeń układu nerwowego (6),
- zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (6),
- zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (6),
- zaburzeń naczyniowych (6).

W bazie VigiAccess¹⁷ prowadzonej przez WHO, w dniu 13.01.2025 r. odnotowano 39 przypadków działań niepożądanych leku Zynyz, z których najwięcej dotyczyło:

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (15);
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (13);
- zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (10);
- infekcji i zakażeń (8);
- zaburzeń metabolizmu i odżywiania (6),
- zaburzeń układu nerwowego (6).

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Podsumowanie skuteczności

Główne dane do oceny skuteczności produktu leczniczego Zynyz pochodzą z badania rejestracyjnego POD1UM-201, w którym retifanlimab był podawany pacjentom z zaawansowanym MCC (N=10) lub przerzutowym MCC (N=91).

Wyniki OS w obu grupach pacjentów były niedojrzałe i charakteryzowały się wysokim stopniem cenzorowania (67,3%). Mediana OS nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup. Analiza jakości życia na podstawie kwestionariuszy EQ-5D-5L oraz FACT-M wykazała względnie stabilne wyniki w okresie leczenia dla obu badanych grup pacjentów.

Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ORR) był wysoki i wyniósł z grupy zaawansowanego MCC 60,0% (95% CI: 26,2; 87,8), a w grupie przerzutowego MCC 52,7% (95% CI: 42,0; 63,3) przy medianie DOR wynoszącej 25,3 (95% CI: 14,19; NE) miesiąca. Wynik DCR w grupie zaawansowanego MCC wyniósł 80% (95% CI: 44,4; 97,5), z kolei w grupie przerzutowego MCC 57,1% (95% CI: 46,3; 67,5).

Wyniki PFS charakteryzowały się wysokim poziomem cenzorowania (43,6%). Mediana PFS w grupie zaawansowanego MCC nie została osiągnięta (95% CI: 1,84; NE), natomiast mediana PFS w grupie przerzutowego MCC wyniosła 11,17 miesiąca (95% CI: 6,57; 23,95).

Należy jednak zwrócić uwagę na dużą dysproporcję liczby pacjentów w obu grupach (kolejno: N=10 vs. N=91). Wyniki punktów końcowych dla wszystkich pacjentów z MCC charakteryzowały się wysokim stopniem cenzorowania, a samo badanie było badaniem jednoramiennym otwartej próby. Do pełnego wnioskowania o skuteczności badanego leku niezbędne jest zatem badanie RCT.

Komentarz analityków

Zgodnie z analizą refundowanych opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce dla pacjentów w przedmiotowym wskazaniu, za najbardziej odpowiedni komparator dla leku Zynyz uznano awelumab (Bavencio). Według szczegółowych kryteriów kwalifikacji do leczenia awelumabem w programie lekowym, z terapii mogą skorzystać pacjenci z przerzutowym rakiem z komórek Merkla niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego.

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wybranych wyników skuteczności ocenianej interwencji oraz wybranego komparatora. Wyniki związane z terapią awelumabem u pacjentów z przerzutowym MCC uzyskano z ChPL produktu leczniczego Bavencio¹⁸, a także strony ClinicalTrials¹⁹. Z uwagi na brak szczegółowych danych opisujących skuteczność dostępnego w Polsce komparatora (chemioterapia) dla populacji z nawracającym, miejscowo zaawansowanym MCC, odstąpiono od zestawienia wyników dla tej grupy pacjentów.

¹⁷ <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 13.01.2025].

¹⁸ ChPL Bavencio, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 12.06.2024].

¹⁹ *Avelumab in Participants With Merkel Cell Carcinoma (JAVELIN Merkel 200)*, NCT02155647, <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02155647?term=Javelin%20Merkel&rank=1&tab=results> [dostęp: 12.06.2024].

Tabela 13. Wybrane wyniki związane ze skutecznością leczenia retifanlimabem oraz awelumabem

Punkt końcowy	Parametry	Przerzutowy MCC	Część B (1L)*
Badanie		POD1UM-201	JAVELIN Merkel 200
Liczba pacjentów		91	116
OS	Okres obserwacji [mies.]	Mediana 22,8	Mediana 54,3
	Mediana [mies.] (95% CI)	NR	20,3 (12,4; 42,0)
PFS	Okres obserwacji [mies.]	Mediana 7,4	≥15 miesięcy
	Mediana [mies.] (95% CI)	11,17 (6,57; 23,95)	4,1 (1,4; 6,1)
ORR	Okres obserwacji [mies.]	Data odcięcia danych: 10.03.2023 r.	≥15 miesięcy
	[%] (95% CI)	52,7 (42,0; 63,3)	39,7 (30,7; 49,2)
DOR	Okres obserwacji [mies.]	Mediana 17,6	≥15 miesięcy
	Mediana [mies.] (95% CI)	25,26 (14,19; NE)	18,2 (11,3; NE)

*pacjenci z przerzutowym MCC, którzy nie otrzymali wcześniej leczenia i zostali określani jako „naive”

NR – nie osiągnięto (ang. not reached)

NE – nie do oszacowania (ang. not estimable)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Przedstawione powyżej dane mogą sugerować korzystniejsze wyniki dla ocenianej technologii względem awelumabu. Należy jednak zwrócić uwagę na niepewności wnioskowania związane z ograniczeniami powyższego zestawienia wyników, takimi jak różny czas obserwacji, niedojrzałe dane dotyczące OS dla retifanlimabu w badaniu POD1UM-201 oraz różne kryteria włączenia do badań.

Podsumowanie bezpieczeństwa

Główne dane do oceny bezpieczeństwa pochodzą z badania rejestracyjnego POD1UM-201 oraz 4 badań klinicznych: INCMGA 0012-101, INCMGA 0012-104, INCMGA 0012-202 oraz INCMGA 0012-203. Pacjentów podzielono na dwie grupy: MCC (N=107) oraz nie-MCC (N=345), a wyniki zestawiono z danymi uzyskanymi dla całej populacji All Cancer (wszyscy uczestnicy z guzami litymi), w której zawierały się obie powyższe grupy pacjentów (N=452).

Ogólna częstość występowania TEAE (MCC: 89,7% vs. All Cancer: 94,5%), TEAE związanych z leczeniem (67,3% vs. 66,6%), ciężkich TEAE (26,2% vs. 36,5%), TEAE związanych z leczeniem ≥ 3. stopnia (31,8% vs. 44,7%) oraz śmiertelnych TEAE (3,7% vs. 5,5%) była nieco niższa u pacjentów z MCC w porównaniu z większą populacją pacjentów niezależnie od typu nowotworu (All Cancer). Może to wynikać z faktu, że pacjenci z MCC mieli lepsze wyjściowe wyniki sprawności i byli w mniejszym stopniu wcześniej poddani terapii ogólnoustrojowej.

Najczęstsze działania niepożądane były porównywalne w populacji MCC i populacji z innymi typami guza. W obu grupach (MCC vs. nie-MCC) najczęściej zgłaszano zmęczenie (22,4% vs. 22,6%), świąd (20,6% vs. 14,5%), biegunkę (17,8% vs. 18,8%) i bóle stawów (15,9% vs. 12,5%). Anemia występowała wielokrotnie częściej w grupie nie-MCC w porównaniu do grupy MCC (kolejno: 18,6% vs. 4,7%).

W populacji All Cancer oraz w grupach MCC i nie-MCC najczęściej występujące TEAEs ≥ 3 stopnia obejmowały kolejno: anemię (6,2% vs. 1,9% vs. 7,5%), zapalenie płuc (2,0% vs. 1,9% vs. 2,0%), zmęczenie oraz hiponatremię (po 1,8% vs. 1,9% vs. 1,7% każde). SAE obserwowano częściej w grupie nie-MCC w porównaniu do grupy MCC (39,7% vs. 26,2%). W grupie MCC najczęściej występowały: zmęczenie i COVID-19 (po 2,8% każde) oraz infekcje układu moczowego, zapalenie płuc, migotanie przedsionków i bóle kości (po 1,9% każde).

Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. *adverse events of special interest*, AESI) obejmowały przede wszystkim związane z układem odpornościowym: endokrynopatie, reakcje skórne, zapalenie wątroby i zapalenie opłucnej.

W populacji All Cancer jeden przypadek śmiertelnej, śródmiąższowej choroby płuc uznano za związany z leczeniem. Wśród 4 przypadków zgonów spowodowanych TEAE w grupie MCC, 3 zostały uznane przez badacza za związane z badanym lekiem. Jeden pacjent z przerzutami do płuc zmarł z powodu zapalenia naczyń limfatycznych spowodowanego nowotworem złośliwym (zapalenie uznano za manifestację hiperprogressji choroby wywołanej leczeniem). Przyczyną zgonu drugiego pacjenta była progresja MCC oraz przewlekłej białaczki limfocytowej, która przed leczeniem była stabilna i nie wymagała leczenia, z kolei u trzeciego uczestnika stwierdzono hiperprogressję guza.

Analiza bezpieczeństwa wykazała wyższą częstość występowania TEAE, SAE oraz TEAE związanych z leczeniem ≥ 3 stopnia w grupie nie-MCC w porównaniu do grupy MCC. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że populacja pacjentów z MCC była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, dlatego w praktyce klinicznej toksyczność związana z przyjmowaniem badanej interwencji może być wyższa. Co więcej, dane dotyczące profilu bezpieczeństwa pochodzą z otwartych, niekontrolowanych badań, co stanowi główne ograniczenie w ocenie przyczynowości i interpretacji wyników dotyczących stosowania retifanlimabu u pacjentów z MCC.

Komentarz analityków

Jeden z 3 zgonów, które zostały uznane przez badacza za związane z badanym lekiem był spowodowany hiperprogresją guza u pacjenta. Należy podkreślić, że ze względu na charakter badania (brak RCT) znaczenie tego zjawiska nie może być prawidłowo ocenione.

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.1.1. Założenia

- Oszacowanie wykonano zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL ocenianej technologii: „Zalecana dawka to 500 mg retifanlimabu co 4 tygodnie podawana w infuzji dożylniej przez 30 minut. Leczenie powinno być kontynuowane aż do progresji choroby lub objawów nieakceptowalnej toksyczności maksymalnie przez 2 lata.”
- Oszacowano roczny koszt terapii lekiem Zynyz oraz koszt w maksymalnym możliwym czasie terapii wg ChPL.
- W kosztach terapii uwzględniono koszt leku Zynyz, nie uwzględniono kosztów dodatkowych.
- Koszt leku Zynyz pozyskano ze strony internetowej²⁰.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej, czyli dolary amerykańskie na złote polskie, użyto średniego kursu NBP z dnia 21.05.2024 roku.

7.1.2. Dane wejściowe

Tabela 14. Dane wejściowe

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 USD [PLN]	3,9175	Tabela nr 098/A/NBP/2024 z dnia 2024-05-21
Dawka zalecana leku Zynyz na podanie [mg]	500	ChPL Zynyz
Cykl leczenia [dni]	28	ChPL Zynyz
Liczba podań w cyklu leczenia [szt.]	1	ChPL Zynyz
Cena retifanlimabu za 1 mg [PLN]	117,56	https://www.drugs.com/price-guide/zynyz

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

7.1.3. Wyniki

Poniżej zaprezentowano oszacowanie rocznych kosztów terapii lekiem Zynyz, zgodnie z dawkowaniem leków opisanym w ChPL.

Tabela 15. Oszacowanie rocznych kosztów terapii

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Cena za mg [PLN]	Koszt na rok [PLN]
1	2	3	4	5	6	7=2×4×5×6
Zynyz						
retifanlimab	500	28	1	13	117,56	764 126

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Poniżej przedstawiono także koszt leczenia ocenianą technologią w maksymalnym możliwym czasie terapii.

Tabela 16. Oszacowanie kosztów interwencji w maksymalnym możliwym czasie terapii [24 miesiące]

Wariant	Koszt [PLN]
24 miesiące	1 528 252

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

²⁰ <https://www.drugs.com/price-guide/zynyz> [dostęp: 22.05.2024].

Komentarz analityków

Ze względu na brak komparatora w głównym badaniu rejestracyjnym POD1UM-201, analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu zestawienia kosztów leczenia ocenianą interwencją oraz opcją terapeutyczną wybraną jako jej najbardziej odpowiedni komparator w warunkach polskich.

Po przeanalizowaniu wytycznych klinicznych oraz skuteczności dostępnych w Polsce schematów leczenia pacjentów chorych na raka z komórek Merkla, za właściwy komparator do ocenianej technologii, dla pacjentów z przerzutowym MCC, w warunkach polskich uznano terapię z wykorzystaniem awelumabu. Oszacowano roczny koszt terapii komparatorem i porównano go z kosztem ocenianej technologii.

Ponieważ kryteria włączenia do leczenia awelumabem w programie lekowym nie obejmują chorych z nawracającym, miejscowo zaawansowanym MCC, dla tej grupy pacjentów za najbardziej odpowiedni komparator w stosunku do ocenianej technologii przyjęto chemioterapię i odstąpiono od liczenia kosztów terapii dla tej grupy pacjentów.

Założenia dla komparatora:

- Oszacowanie kosztów awelumabu wykonano zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Bavencio²¹ i ceną zawartą w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2024 r³. Niższe oszacowania nie uwzględniają więc ewentualnych mechanizmów RSS.
- Terapia jest refundowana w ramach programu lekowego: „Leczenie raka z komórek Merkla awelumabem (ICD-10 C44)”.
- Obliczono roczny koszt terapii oraz koszt terapii z zastosowaniem przyjętego komparatora.

Poniżej przedstawiono zestawienie oszacowanych kosztów leczenia ocenianą technologią i wybranym komparatorem.

Tabela 17. Oszacowanie rocznych kosztów komparatora

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Cena za mg [PLN]	Koszt na rok [PLN]
1	2	3	4	5	6	7=2×4×5×6
Bavencio						
awelumab	800	14	1	26	18,66	388 128

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 18. Oszacowanie różnicy rocznych kosztów interwencji i wyłonionego w warunkach polskich komparatora

Wariant	Lek [PLN]	Komparator [PLN]	Różnica [PLN]
Minimalny (-20% ceny Zynyz)	611 301	388 128	223 173
Średni	764 126	388 128	375 998
Maksymalny (+20% ceny Zynyz)	916 952	388 128	528 924

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Roczny koszt terapii awelumabem wyniósł ok. 400 tys. PLN. Różnica rocznych kosztów pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem wyniosła ok. 375 tys. PLN na korzyść komparatora.

7.2. Model farmakoekonomiczny

7.2.1. Metodyka

1. Definicje:

Wartość obszaru pod przebiegiem krzywej Kaplana-Meiera reprezentowana jest wartością RMST, która stanowi odzwierciedlenie ograniczonego średniego czasu przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu definiowanego jako czas odcięcia (ang. *truncation time*, *tau*). Natomiast obszar powyżej krzywej Kaplana-Meiera reprezentuje ograniczony średni czas utracony (RMTL).

²¹ https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 22.05.2024].

RMST (ang. *restricted mean survival time*) można interpretować jako średni czas przeżycia wolny od zdarzeń do określonego punktu czasowego τ . W odróżnieniu od mediany przeżycia, przedstawiającej czas przeżycia w danym punkcie czasowym, RMST przedstawia czas przeżycia do danego punktu czasowego.

2. Dane wejściowe do oszacowania analizy RMST:

- Wykres źródłowy, tj. wykres Kaplana-Meiera reprezentujący ramię interwencji obrazujący przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival, PFS*) u pacjentów w badaniu POD1UM-201.
- Dane dotyczące liczby osób narażonych na ryzyko (tabela „*number at risk*”) dla każdego punktu czasowego dostępnego w badaniu źródłowym.

3. Metodyka:

- Analizę przeprowadzono w środowisku R (R Version 4.1.2/RStudio).
- Analizę wykonano na podstawie drugorzędowego punktu końcowego badania rejestracyjnego POD1UM-201, tj. przeżycie wolne od progresji (PFS). Analiza została przeprowadzona dla wszystkich pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej chemioterapii.
- W analizie, na etapie rekonstrukcji, został odtworzony przebieg krzywych KaplanaMeiera reprezentujących prawdopodobieństwo przeżycia wraz z przedziałami ufności (95% CI).
- Wielkość efektu interwencji została przedstawiona jako obszar pod przebiegiem odtworzonych krzywych Kaplana-Meiera. Uzyskaną miarą była oszacowana wartość ograniczonego średniego czasu przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu czasowego (RMST).

4. Etapy procesu:

I. Rekonstrukcja danych

W procesie została zastosowana procedura rekonstrukcji danych IPD (ang. *individual patient data*). Procedura odczytu i rekonstrukcji indywidualnych danych pacjenta została przeprowadzona z wykorzystaniem programu *WebPlotDigitizer v.4.6*²². Jest to metoda odtworzenia pierwotnych danych IPD z wykresu źródłowego krzywych przeżycia Kaplana-Meiera. Uzyskane dane IPD posłużyły do oszacowania ograniczonego średniego czasu przeżycia RMST.

II. Ekstrapolacja

W celu oszacowania efektu leczenia wykraczającego poza horyzont wynikający z badania została przeprowadzona parametryczna ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu pakietu *survHE*²³. Do przeprowadzenia ekstrapolacji funkcji przeżycia w celu zapewnienia jak najlepszego dopasowania rozkładu został zastosowany rozkład log-normalny, o najmniejszej wartości kryterium informacyjnego Akaikego (ang. *Akaike Information Criterion, AIC*).

7.2.2. Założenia

- Na podstawie analizy danych z badania rejestracyjnego POD1UM-201, przyjęto model oparty na przeżyciu wolnym od progresji (PFS).
- W związku z brakiem komparatora przyjęto założenie, że terapia ta stanowi ostatnią linię leczenia. W grupie hipotetycznego komparatora nieleczonych choroba postępuje w sposób ciągły, czyli PFS wynosi 0. Założono, że okres PFS w grupie leku badanego oznacza czas wstrzymania postępu choroby, co stanowi wartość zysku zdrowotnego.
- Założono, że w grupie hipotetycznego komparatora nie następuje zatrzymanie choroby – PFS=0 i LY=0.
- Przy takich założeniach PFS=LY.
- Oszacowań dokonano dla horyzontu dożywotniego
- Na podstawie wykresu Kaplana-Meiera z badania rejestracyjnego, przy pomocy pakietu *IPDfromKM* w środowisku R, odczytano prawdopodobieństwo PFS w wybranych punktach czasowych.
- Założono, że różnice pomiędzy populacją badaną i populacją polską nie powinny istotnie wpływać na wyniki oszacowań dotyczących skuteczności leczenia czy utraconych lat życia.
- W ramach analizy wrażliwości oszacowano minimalny i maksymalny koszt terapii, z uwzględnieniem +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii.

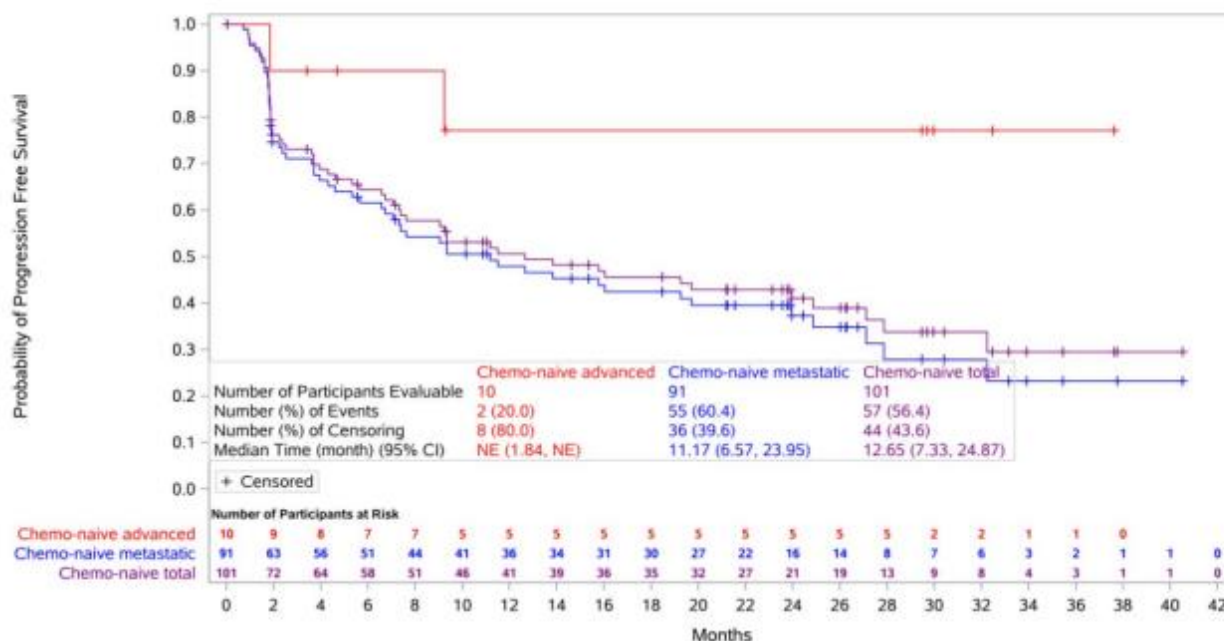
²² A. Rohatgi, WebPlotDigitizer, Version: 4.6, 05.2024 r. <https://automeris.io/WebPlotDigitizer> [dostęp: 28.05.2024].

²³ Baio G (2020). “*survHE: Survival Analysis for Health Economic Evaluation and Cost-Effectiveness Modeling.*” *Journal of Statistical Software*, *95*(14), 1-47. doi: 10.18637/jss.v095.i14.

- W modelowaniu nie uwzględniano dyskонтowania kosztów.
- Założenia dotyczące oszacowania kosztów terapii i komparatora zostały przedstawione w rozdziale 7.1.

7.2.3. Dane wejściowe

Zgodnie z przyjętymi założeniami, opisanymi w rozdziale 7.2.2, dokonano procedury odczytu i rekonstrukcji danych z wykresu Kaplana-Meiera dla wyników PFS badania rejestracyjnego POD1UM-201, który został przedstawiony poniżej.



Rysunek 5. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS (ang. *progression free survival*) na podstawie oceny IRC (ang. *independent review committee*) i w oparciu o kryteria RECIST v1.1 (pacjenci z MCC bez wcześniejszej chemioterapii)
 Źródło: EPAR, Assessment report Zynyz https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zynyz-epar-public-assessment-report_en.pdf s.118 [dostęp: 28.05.2024].

7.2.4. Wyniki

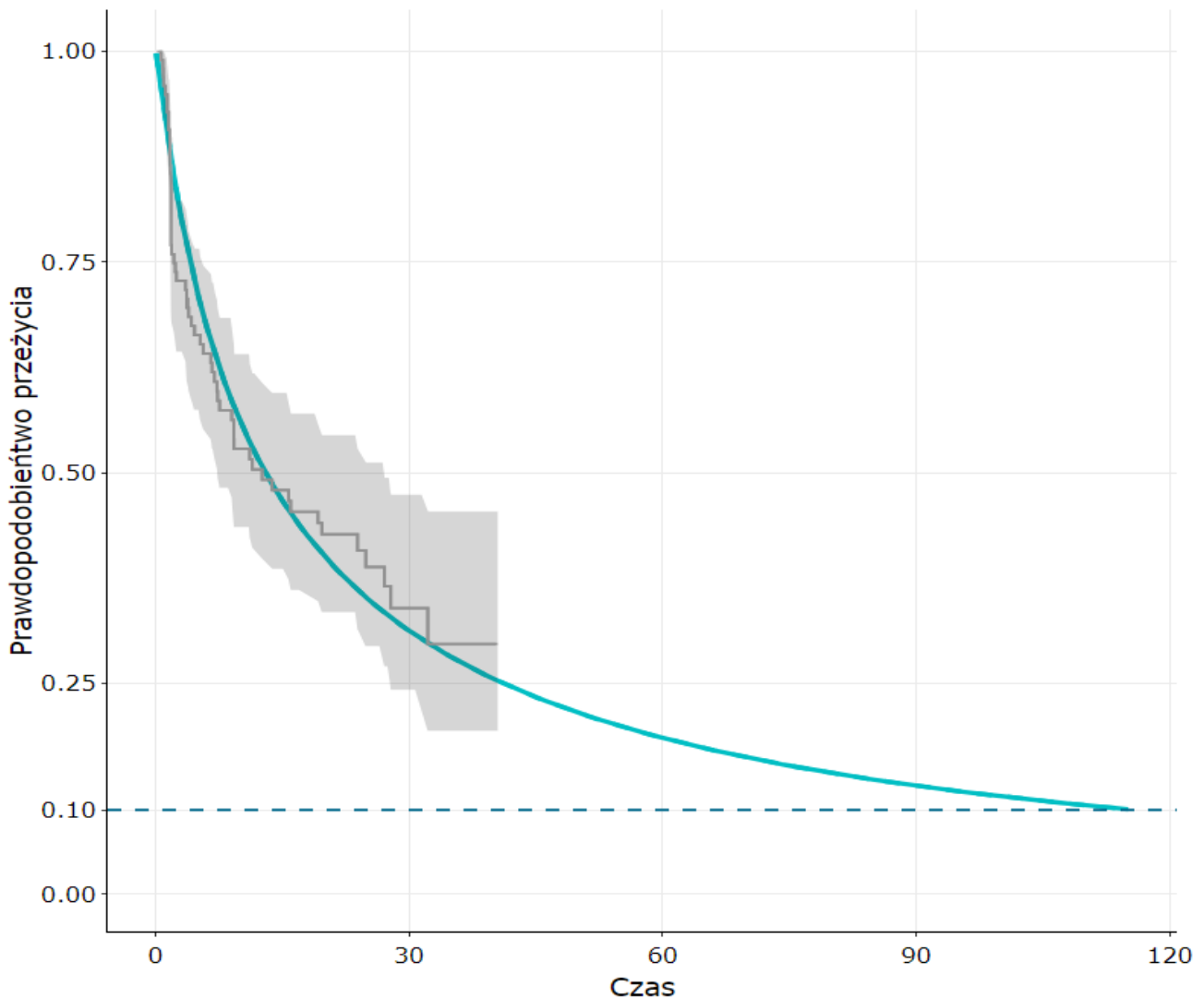
Analiza kliniczna

Tabela 19. Wartości RMST oraz LY w horyzoncie dożywnym ($\tau=116$) przy zastosowaniu rozkładu logN

	RMST	0.95 LCI	0.95 UCI
RMST [msc]	30,3	22,6	39,29
LY [lata]	2,52	1,88	3,27

Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych IPD.

Poniżej przedstawiono ekstrapolację funkcji przeżycia przy użyciu rozkładu log-normalnego.



Wykres 2. Ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu rozkładu log-normalnego

Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych IPD.

Przyjęcie wszystkich wyżej wymienionych założeń będzie przeszacowywać wyniki i należy spodziewać się w warunkach rzeczywistych mniejszej efektywności klinicznej wyrażonej w QALY niż oszacowana w niniejszym modelu (wersja optymistyczna i wyrażona w LY).

Podsumowanie

Oszacowany efekt zdrowotny w postaci przeżycia (lata życia, ang. *life years*, LY) w horyzoncie dożywotnim wyniósł:

- w wariancie oczekiwanym: **2,5** LY;
- w wariancie optymistycznym: **3,3** LY;
- w wariancie pesymistycznym: **1,9** LY.

Przyjęcie wszystkich wyżej wymienionych założeń będzie przeszacowywać wyniki i należy spodziewać się w warunkach rzeczywistych mniejszej efektywności klinicznej wyrażonej w QALY niż oszacowana w niniejszym modelu (wersja optymistyczna i wyrażona w LY).

Ze względu na brak dowodów naukowych wskazujących na wyższość ocenianej interwencji (główne badanie rejestracyjne POD1UM-201 było badaniem jednoramiennym) analitycy Agencji zdecydowali o odstąpieniu od wykonania analizy efektywności kosztów w niniejszym opracowaniu. Oszacowany przez AOTMiT roczny koszt terapii lekiem Zynyz wyniósł w wariancie minimalnym ok. 610 tys. PLN, a w wariancie maksymalnym ok. 920 tys. PLN.

7.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej produktu leczniczego Zynyz we wskazaniu do stosowania w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z przerzutowym lub nawracającym miejscowo zaawansowanym rakiem z komórek Merkla, niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 22.05.2024, zaktualizowano w dniu 14.01.2025 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.7.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Zynyz, retifanlimab, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Zynyz. W wyniku przeszukania wolnotekstowego odnaleziono natomiast poster konferencyjny z 2024 r.²⁴ Charakterystykę metodyki oraz wyniki odnalezionej publikacji przedstawiono w tabeli poniżej.

²⁴ Ghetti G, Porta C, Povero M., *Retifanlimab vs Avelumab in patients with metastatic merkel cell carcinoma: a cost-utility analysis in Italy.* 2024, https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2024/isporeurope24ghettiee65poster145574-pdf.pdf?sfvrsn=2b1108f1_0 [dostęp: 14.01.2025].

Tabela 20. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy												
Ghetti 2024 Link	<p>Populacja: pacjenci z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (ang. <i>metastatic Merkel cell carcinoma</i>, mMCC), którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii systemowej.</p> <p>Typ analizy: CUA.</p> <p>Modele symulacji kosztów:</p> <ul style="list-style-type: none"> Model przeżycia oparty na 3 stanach: bez progresji, po progresji i śmierć. <p>Na podstawie wcześniejszego zgłoszenia do NICE, zastosowano podejście „czas do śmierci” dla wartości użytkowych i stany zdefiniowano jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> „więcej niż 266 dni do śmierci”; „35-266 dni do śmierci”; „mniej niż 35 dni do śmierci”. <ul style="list-style-type: none"> Deterministyczna analiza wrażliwości. Probabilistyczna analiza wrażliwości. Koszty i korzyści zdrowotne były dyskontowane o 3% rocznie. <p>Horizont czasowy: dożywotni.</p> <p>Źródła danych klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dane z badania rejestracyjnego dla retifanlimabu – POD1UM-201. Dane z badania rejestracyjnego dla awelumabu – JAVELIN Merkel 200. 	<ul style="list-style-type: none"> Retifanlimab vs awelumab 	<p>Koszty całkowite w horyzoncie dożywotnim:</p> <ul style="list-style-type: none"> retifanlimab – 161,6 tys. EUR; awelumab – 149,3 tys. EUR. <p>Tabela 1. Podsumowanie oszacowanych efektów zdrowotnych i ICER dla retifanlimabu i awelumabu</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Retifanlimab</th> <th>Awelumab</th> <th>ICER</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LYs</td> <td>6,39</td> <td>3,42</td> <td>4,1 tys. EUR/LY</td> </tr> <tr> <td>QALYs</td> <td>5,11</td> <td>2,68</td> <td>5,0 tys. EUR/QALY</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wnioski:</p> <p>Retifanlimab wykazał większą skuteczność w porównaniu z awelumabem (6,39 vs 3,42 LY i 5,11 vs 2,68 QALY) przy dodatkowym koszcie wynoszącym 12 228 EUR.</p> <p>Retifanlimab można uznać za efektywną kosztowo opcję dla włoskich pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (mMCC) bez wcześniejszych terapii systemowych.</p> <p>Uwagi i ograniczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Brak bezpośrednich badań porównawczych między retifanlimabem i awelumabem oznacza, że wyniki analizy mają jedynie charakter orientacyjny i nie można na ich podstawie wyciągać wniosków dotyczących rzeczywistych wyników klinicznych. 		Retifanlimab	Awelumab	ICER	LYs	6,39	3,42	4,1 tys. EUR/LY	QALYs	5,11	2,68	5,0 tys. EUR/QALY
	Retifanlimab	Awelumab	ICER												
LYs	6,39	3,42	4,1 tys. EUR/LY												
QALYs	5,11	2,68	5,0 tys. EUR/QALY												

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie strony internetowej podanej w powyższej tabeli.

Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania wolnotekstowego analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Zynyz odnaleziono jedną analizę (poster konferencyjny) z Włoch. W publikacji autorstwa Ghetti G. z 2024 r. wykonano skorygowane porównanie pośrednie danych klinicznych pochodzących z dwóch badań rejestracyjnych dla retifanlimabu oraz awelumabu. Koszty całkowite w założonym horyzoncie dożywotnim wyniosły ok. 161,6 tys. EUR (≈ ok. 690,6 tys. PLN) w przypadku leku Zynyz i ok. 149,3 tys. EUR (≈ 638 tys. PLN) przy założeniu leczenia awelumabem. Oszacowano, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), w przypadku retifanlimabu, wynosi ok. 5 tys. EUR (≈ 21,4 tys. PLN). Stwierdzono, że retifanlimab można uznać za efektywną kosztowo opcję dla włoskich pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (mMCC) bez wcześniejszych terapii systemowych.

7.4. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Zynyz (retifanlimab) we wskazaniu do stosowania w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z przerzutowym lub nawracającym miejscowo zaawansowanym rakiem z komórek Merkla, niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>

-
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>
 - Francja – <http://www.has-sante.fr/>
 - Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
 - Niemcy – <https://www.g-ba.de/>
 - Australia – <http://www.health.gov.au>
 - Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
 - Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 22.05.2024 r., a zaktualizowano w dniu 14.01.2025 r., przy zastosowaniu słowa kluczowego Zynyz i retifanlimab. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla badanego produktu leczniczego.

7.5. Podsumowanie oceny ekonomicznej

Oszacowany efekt zdrowotny w postaci przeżycia (lata życia, ang. *life years*, LY) w horyzoncie dożywotnim wyniósł:

- w wariancie pesymistycznym: **1,9** LY;
- w wariancie oczekiwanym: **2,5** LY;
- w wariancie optymistycznym: **3,3** LY.

Oszacowany koszt roczny leku Zynyz wyniósł ok. 760 tys. PLN (w wariancie minimalnym ok. 610 tys. PLN, a w wariancie maksymalnym ok. 920 tys. PLN).

Oszacowano również różnicę rocznych kosztów pomiędzy lekiem Zynyz a lekiem uznanym przez analityków Agencji za jego najbardziej odpowiedni komparator dla pacjentów z przerzutowym MCC – awelumabem, która wyniosła około 380 tys. PLN na korzyść komparatora. W obliczeniach nie uwzględniono ewentualnych mechanizmów RSS.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA, nie odnaleziono żadnych analiz HTA ani rekomendacji refundacyjnych dla leku Zynyz.

W wyniku wyszukiwania wolnotekstowego analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Zynyz odnaleziono jedną analizę (poster konferencyjny) z Włoch. W publikacji tej przedstawiono skorygowane porównanie pośrednie danych klinicznych pochodzących z dwóch badań rejestracyjnych dla retifanlimabu oraz awelumabu. Koszty całkowite w założonym horyzoncie dożywotnim wyniosły ok. 161,6 tys. EUR (\approx ok. 690,6 tys. PLN) w przypadku leku Zynyz i ok. 149,3 tys. EUR (\approx 638 tys. PLN) przy założeniu leczenia awelumabem. Oszacowano, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), w przypadku retifanlimabu, wynosi ok. 5 tys. EUR (\approx 21,4 tys. PLN). Stwierdzono, że retifanlimab można uznać za efektywną kosztowo opcję dla włoskich pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (mMCC) bez wcześniejszych terapii systemowych.

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Badanie II fazy.
- Badanie jednoramienne.
- Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji.
- Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi.
- Dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS) są wysoce cenzurowane.
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych. Należy zaznaczyć, iż z badania generalnie wykluczano uczestników z immunosupresją, choć pacjenci tacy mają wyższe ryzyko rozwoju MCC (nie wykluczano pacjentów z nieaktywnym zakażeniem HIV, jednak tylko jeden pacjent HIV-pozytywny został włączony do badania). Stosunek korzyści do ryzyka w tej podgrupie pacjentów pozostaje niepewny.
- Nieliczna grupa pacjentów z miejscowo zaawansowanym MCC w badaniu (N=10).
- W badaniu uwzględniono 6 pacjentów po chemioterapii pomimo kryterium wykluczenia wcześniejszej terapii systemowej.
- Mediana wieku populacji badania (71 lat) była niższa niż mediana zachorowań (76 lat).
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie.

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie było przeprowadzane w warunkach polskich (pozostałe ośrodki badawcze znajdowały się w Stanach Zjednoczonych, Australii, Kanadzie, Czechach, Francji, Niemczech, Węgrzech, Włoszech, Hiszpanii, Szwajcarii oraz w Wielkiej Brytanii).
- Rasa biała stanowiła 78,5%.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

- Brak informacji odnoszących się do bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Zynyz.
- Protokół badania był siedmiokrotnie zmieniany przed ostatnią datą odcięcia danych (10.03.2023 r.). Ogólna częstość występowania odchyłeń od protokołu była wysoka (93,5% w całej populacji), głównie z powodu pominięcia oceny lub oceny wykonanej poza zaplanowanym oknem czasowym.
- Sześciu uczestników w populacji bezpieczeństwa (N=107) miało istotne klinicznie odchylenia w protokole. W opisie badania rejestracyjnego oraz w protokole z tego badania nie zawarto informacji o przyczynach ww. odchyłeń.
- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana liczba nowych przypadków (15) rocznie jest oszacowaniem niedokładnym.

8.4. Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego

- Badanie rejestracyjne leku Zynyz jest badaniem jednoramiennym, niedostarczającym danych porównawczych do oceny korzyści wynikających z zastosowania leku.
- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podanego leku.
- Koszt terapii lekiem Zynyz w maksymalnym możliwym czasie leczenia (24 miesiące) oszacowano na około 1,5 mln PLN.

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

- W modelu uwzględniono prawdopodobieństwa przeżycia w wybranych punktach czasowych, określone w procesie rekonstrukcji danych IPD zgodnie z metodologią opisaną w rozdziale 7.2.1. Należy brać pod uwagę niepewności związane z odczytem danych w powyższym procesie.
- Do analizy włączono wyniki dla PFS uzyskane w grupie pacjentów z MCC bez wcześniejszej chemioterapii, które charakteryzowały się wysokim poziomem cenzurowania (43,6%).
- Nie uwzględniono działań niepożądanych oraz zmian jakości życia w trakcie terapii.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

- Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (jednoramienne badanie rejestracyjne prowadzone metodą otwartej próby, wysoki poziom cenzurowania danych dotyczących OS i PFS) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii.
- Wymienione ograniczenia mogą także wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem z komórek Merkla niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii.

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) – zdefiniowany jako czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
- Zamiany w wynikach kwestionariuszy EQ-5D i FACT-M.
- Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR) – zdefiniowany jako odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią (całkowita odpowiedź [ang. *complete response*, CR] lub częściowa odpowiedź [ang. *partial response*, PR]), zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST v1.1), określonymi przez niezależny centralny przegląd radiograficzny (ang. *independent central radiographic review*, ICR) u pacjentów nieleczonych chemioterapią z zaawansowanym / przerzutowym MCC.
- Czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR); drugorzędowy punkt końcowy – zdefiniowany jako czas od początkowej obiektywnej odpowiedzi (CR lub PR, która została potwierdzona zgodnie z RECIST v1.1) do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, określonym przez ICR.
- Wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR) – zdefiniowany jako odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią lub stabilną chorobą (ang. *stable disease*, SD) trwającą co najmniej 6 miesięcy.
- Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS) – zdefiniowany jako czas od rozpoczęcia terapii do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zgodnie z ustaleniami ICR.

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

Zalecana dawka to 500 mg retifanlimabu co 4 tygodnie podawana w infuzji dożylniej przez 30 minut. Korzyści zdrowotne w populacji pacjentów z MCC (zaawansowany / przerzutowy):

- oczekiwane wydłużenie czasu przeżycia całkowitego OS;
- brak obniżenia jakości życia w stosunku do stanu wyjściowego lub jego polepszenie;
- wskaźnik odpowiedzi obiektywnych: oczekiwany ORR [%]: min. 60 / 52;
- oczekiwane wydłużenie przeżycia wolnego od progresji: oczekiwana mediana PFS [miesiące]: 11 (dla przerzutowego MCC);
- czas trwania odpowiedzi na leczenie: oczekiwana mediana DOR [miesiące]: 25;
- wskaźnik kontroli choroby: oczekiwany DCR [%]: min. 80 / 57.

10. PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
Clinical Trials NCT03599713	A Study of INCMGA0012 in Metastatic Merkel Cell Carcinoma (POD1UM-201), NCT03599713 https://clinicaltrials.gov/study/NCT03599713?cond=merkel%20cell%20carcinomw%20wyjla&intr=%20Retifanlima&rank=1 [dostęp: 8.05.2024].
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
PTOK 2021	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), 2021, Polska, http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_21_Raki_skory_20211110.pdf [dostęp: 13.01.2025].
ESMO 2024	Merkel-cell carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, European Society For Medical Oncology (ESMO), 2024, Europa, https://www.esmooopen.com/article/S2059-7029(24)00745-2/fulltext [dostęp: 13.01.2025].
NCCN 2023	National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2023, Stany Zjednoczone, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mcc.pdf [dostęp: 13.01.2025].
Pozostałe publikacje	
AOTMiT 53/2019	OP Rekomendacja Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 53/2019 z dnia 11.07.2019 roku, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/128/REK/Rdtl_53_2019_Bavencio.pdf .
AOTMiT 106/2019	RP Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 106/2019 z dnia 04.12.2019 roku, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/215/REK/RP_106_2019_Bavencio_zaczerniona.pdf .
AOTMiT 209/2019	ORP Opinia Rady Przejrzystości nr 209/2019 z dnia 8.07.2019 roku, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/128/ORP/U_26_265_190708_o_209_BAVENCIO_avelumab_RDTL.pdf .
AOTMiT 108/2019	SRP Stanowisko Rady Przejrzystości nr 108/2019 z dnia 02.12.2019 roku, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/215/SRP/U_48_498_191202_s_108_Bavencio_avelumab_w_ref_zacz.pdf .
Averbuch 2023	Averbuch I. i in., Avelumab for the treatment of locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma — A multicenter real-world experience in Israel. Cancer Medicine. 2023; 11: 12065-12070, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10278518/ [dostęp: 20.06.2024].
AWA Bavencio	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Bavencio (avelumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka z komórek Merkla awelumabem (ICD-10 C44)”, Analiza weryfikacyjna, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/215/AWA/215_AWA_OT_4331.53.2019_Bavencio_BIP.pdf [dostęp: 20.06.2024].
ChPL Bavencio	Charakterystyka Produktu Leczniczego Bavencio, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 12.06.2024].
ChPL Zynyz	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zynyz, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/zynyz-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 6.05.24].
Clinical Trials	https://clinicaltrials.gov/ct2/home , [dostęp: 8.05.2024].
Clinical Trials NCT02155647	Avelumab in Participants With Merkel Cell Carcinoma (JAVELIN Merkel 200), NCT02155647, https://clinicaltrials.gov/study/NCT02155647?term=Javelin%20Merkel&rank=1&tab=results [dostęp: 12.06.2024].
EPAR Bavencio	EPAR Bavencio, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 22.05.2024].
EPAR Zynyz	EPAR Zynyz, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zynyz-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 6.05.2024].
EQ-5D-5L	https://euroqol.org/wp-content/uploads/2023/11/EQ-5D-5LUserguide-23-07.pdf [dostęp: 20.05.2024].
EudraVigilance	EudraVigilance Database, https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html [dostęp: 13.01.2025].
Euroqol	https://euroqol.org/information-and-support/resources/value-sets/ [dostęp: 08.08.2024].
FACT-M	https://www.facit.org/measures/fact-m [dostęp: 20.05.2024].
FDA	FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f71c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis [dostęp: 13.01.2025].
Ghetti 2024	Ghetti G, Porta C, Povero M., Retifanlimab vs Avelumab in patients with metastatic merkel cell carcinoma: a cost-utility analysis in Italy. 2024, https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2024/isporeurope24ghettiee65poster145574-pdf.pdf?sfvrsn=2b1108f1_0 [dostęp: 14.01.2025].
Globocan	Globocan, https://gco.iarc.fr/tomorrow/en [dostęp: 17.06.2024].
Golicki 2014	Golicki et al., Interim EQ-5D-5L Value Set for Poland: First Crosswalk Value Set in Central and Eastern Europe, Value in Health Regional Issues, Volume 4, 2014, Pages 19-23, ISSN 2212-1099, https://doi.org/10.1016/j.vhri.2014.06.001 [dostęp: 08.08.2024].
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów, http://onkologia.org.pl/ [dostęp: 17.06.2024].

Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17.06.2024 https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r [dostęp: 18.06.2024].
Shalhout S. 2021	Shalhout S. Z. i in., <i>Immunotherapy for Non-melanoma Skin Cancer</i> . <i>Current Oncology Reports</i> . 2021; 23: 125, https://link.springer.com/article/10.1007/s11912-021-01120-z [dostęp: 20.06.2024].
Statystyki NFZ	https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms?search=true&S.Province=&S.DateFrom=2022-01&S.DateTo=2022-12&S.DrugProgram=LEKI+W+PROGRAMIE+LEKOWYM++LECZENIE+RAKA+Z+KOM%C3%93REK+MERKLA+AWELUMABEM&S.ActiveSubstance=&S.AgeGroup=&S.Gender= [dostęp: 08.08.2024].
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa6 [dostęp: 13.01.2025].
WHO, VigiAccess	WHO VigiAccess Database, https://vigiaccess.org/ [dostęp: 13.01.2025].

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. Fragmenty EPAR

Disease or condition

The proposed indication is in the treatment of adult patients with metastatic or recurrent locally advanced Merkel cell carcinoma (MCC).

Epidemiology and risk factors, screening tools/prevention

Merkel cell carcinoma is an aggressive, life-threatening, cutaneous malignancy with a poor outcome when advanced. The disease primarily affects old and/or immunosuppressed patients (Stockfleth 2023; Gauci 2022). Merkel cell carcinoma is a rare disease (<1% of all cutaneous malignancies; Gauci 2022). The approximate annual incidence is 0.13 per 100,000 persons in Europe (van der Zwan 2013). The annual incidence is increasing in multiple countries at a faster rate than other solid tumours (Fondain 2018; Zaar 2016). RARECARENet estimates 1172 new patients with MCC across Europe in 2013, for an estimated prevalence of 1.3 per 100,000 persons, or 6513 cases. The annual incidence of MCC worldwide is ranging between 0.10 and 1.6 per 100,000 persons (Spada 2022).

Risk factors for MCC include old age, UV exposure, white skin type, male sex, immunosuppression and MCPyV infection (Gauci 2022). Hence, elderly, fair-skinned individuals with a history of chronic sun exposure have the highest risk of developing MCC (Dellambra 2021, Gauci 2022, Harms 2016, Paulson 2018).

The 5-year survival rates are poor; 35% for those with nodal involvement and only 14% for metastatic disease (Harms 2016, Trinidad 2019).

Biologic features

Merkel cell carcinoma is an immunogenic tumour. Cell surface expression of PD-L1 by tumour cells and tumour infiltrating lymphocytes is present in approximately half of MCC tumour specimens (Lipson 2013). Approximately 80% of MCCs are associated with Merkel cell polyomavirus (MCPyV) infection. The MCPyV DNA integrates in the host cell genome, resulting in persistent expression of MCPyV T antigens (Feng 2008). Peripheral blood and tumours from most patients with MCPyV-positive MCC contain MCPyV-specific T cells (Lipson 2013). PD-1, as well as Tim-3, are frequently highly expressed on MCPyV-specific T cells and MCC-infiltrating lymphocytes (Afanasiev 2013). MCCs that are not MCPyV-positive are associated with UV exposure, which results in DNA damage and multiple oncogenic mutations that may generate neoantigens for immune recognition (Goh 2009, Harms 2015, Knepper 2019, Wong 2015).

Clinical presentation and diagnosis

Presentation of MCC is usually with a nonspecific, erythematous lesion in sun-exposed areas. Lesions may grow and metastasize quickly; 26% to 36% of patients present with lymph node involvement, and 6% to 16% of patients present with distant metastatic disease. MCC metastasizes first to lymph nodes and spread is typically to lung, adrenal glands, pancreas, liver, brain, and bones (Dellambra 2021). Recurrence (reappearance or considerable progression of disease) is common (~40%) and often incurable (Bhatia 2011, McEvoy 2022).

Diagnosis is based on incisional tumor biopsy. Merkel cell carcinoma generally consists of a solid nodular lesion in the dermis and subcutis. Immunohistochemistry is required for diagnosis, and MCC is characterized by expression of both epithelial markers, such as cytokeratin 20 with a characteristic paranuclear dot-like staining and also AE1/AE3 and CAM5.2, and by expression of neuroendocrine markers such as neuron-specific enolase, synaptophysin, CD56, and chromogranin A (more specific for MCC; Gauci 2022). Evidence for an associated MCPyV infection can be identified in the majority of patients (Lipson 2013).

Management

Surgery and/or radiation therapy are indicated and, potentially, curative for local-regional disease (Bhatia2011). Historically, metastatic MCC has been treated with chemotherapy regimens similar to those used for small cell lung cancer. Platinum-based chemotherapy provides high initial response rates that are of short duration. According to relevant publications, no survival advantage has ever been demonstrated for chemotherapy in this disease (Cassler 2016, Hughes 2014, Lebbe 2015, NCCN 2017, Voog 1999). Management of patients with recurrent, locally advanced, unresectable MCC is also challenging (Becker 2017). Similar to distant metastatic disease, patients with recurrent, unresectable MCC require systemic therapy to achieve disease control. Chemotherapy is also associated with risk of severe toxicity and toxic death, particularly among older patients.

Immunotherapy is a promising new approach to treatment of advanced/metastatic MCC. Updated results from a study with the PD-L1 inhibitor, avelumab, showed an ORR of 39.7% in chemotherapy-naïve participants (D'Angelo 2021) and 32% in participants with chemotherapy-refractory metastatic disease, most of which were durable (Kaufman 2016). Responses occurred in patients with both PD-L1-positive and negative tumours and were independent of Merkel cell polyomavirus status. Recently, updated results from a study of pembrolizumab, a PD-1 inhibitor, in participants with advanced MCC were published. In this Phase 2 trial, the objective response rate was 56% in participants with distant metastatic or recurrent, locoregional MCC not amenable to definitive surgery or radiation therapy (Nghiem 2021). Bavencio (avelumab) has been granted marketing authorisation by the European Commission for the treatment of MCC. The FDA has granted approval to Bavencio (avelumab), Keytruda (pembrolizumab), and Zynyz (retifanlimab), for the treatment of MCC.

Anti-PD-(L)1 therapies are currently recommended as first-line treatment for locally advanced/metastatic MCC (Gauci 2022). While the prognosis has improved with the introduction of immunotherapy, an unmet medical need remains in the absence of curative therapies.

11.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 21. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: u dorosłych pacjentów z przerzutowym lub nawracającym miejscowo zaawansowanym rakiem z komórek Merkla niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2021 Polska http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTO_K_tom1_21_Raki_skory_2_0211110.pdf</p>	<p>Zalecenia zostały opublikowane przed rejestracją ocenianej technologii.</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku zaawansowanej choroby leczenie z założenia ma charakter paliatywny. U chorych w zadowalającym stanie ogólnym należy rozważyć rozpoczęcie paliatywnego leczenia systemowego, chociaż brakuje obiektywnych danych, które potwierdzałyby wpływ takiego leczenia (chemioterapii cytotoksycznej) na przeżycia całkowite tych chorych, z wyjątkiem immunoterapii. Chemioterapia – najczęściej stosowane schematy terapeutyczne obejmują wielolekową chemioterapię z użyciem cisplatyny, doksorubicyny i winkrystyny lub etopozydu, jak również 5-fluorouracylu czy cyklofosfamidu Obecne rekomendacje zalecają stosowanie inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego anti-PD-1 i anti-PD-L1 z wyboru w leczeniu przerzutowego MCC (II, 1) (avelumab [II, 1], pembrolizumab). U pacjentów z chorobą uogólnioną należy rozważyć możliwość włączenia chorego do badania klinicznego. <p>Jakość naukowych dowodów:</p> <p>I – dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego (RCT) o wysokiej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań RCT bez istotnej heterogeniczności;</p> <p>II – małe badania RCT lub duże badania RCT z ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań RCT z istotną heterogenicznością;</p> <p>III – prospektywne badania kohortowe;</p> <p>IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne;</p> <p>V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</p> <p>Siła zaleceń:</p> <p>1 – zalecenie oparte na materiale dowodowym wysokiej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednomyslność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego;</p> <p>2A – zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednomyslność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego;</p> <p>2B – zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto umiarkowany poziom konsensusu zespołu eksperckiego.</p>
<p>European Society For Medical Oncology (ESMO) 2024 Europa https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029(24)00745-2/fulltext</p>	<p>Management of inoperable/metastatic disease</p> <p>Administration of immunotherapy in the first-/second-line settings is recommended (if there is no contraindication for immunotherapy). Chemotherapy, palliative radiotherapy, best supportive care or participation in clinical trials should be considered based on the clinical situation.</p> <ul style="list-style-type: none"> Patients should receive individualised multimodality treatment in referral centres for rare skin cancers with access to clinical trials [III, B]. Immunotherapeutic agents, such as avelumab (III, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4; FDA and EMA approved), pembrolizumab (III, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3; FDA approved, not EMA approved), retifanlimab (III, A; FDA and EMA approved) and nivolumab (III, A; not EMA or FDA approved), are recommended as first- and second-line treatments if no contraindications exist. In cases of inoperable/disseminated disease, first-line treatment with an anti-PD-(L)1 antibody is suggested as it is more effective and safer than ChT [II, B]. In patients with contraindications or after failure of immunotherapy, palliative RT and/or ChT may be options, but their impact on OS is uncertain [III, B].

	<p>Poziomy dowodów:</p> <p>I – Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości pod względem metodologicznym (niski potencjał błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności.</p> <p>II – Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością.</p> <p>III – Prospektywne badania kohortowe.</p> <p>IV – Retrospektywne badania kohortowe lub badania typu case-control.</p> <p>V – Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</p> <p>Stopnie rekomendacji:</p> <p>A – Mocne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane.</p> <p>B – Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane.</p> <p>C – Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem lub negatywnymi skutkami (zdarzenia niepożądane, koszty itp.), opcjonalnie.</p> <p>D – Umiarkowane dowody na skuteczność lub niekorzystne wyniki, ogólnie niezalecane.</p> <p>E – Silne dowody na nieskuteczność lub niekorzystne wyniki, nigdy niezalecane.</p>
<p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2023 Stany Zjednoczone https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mcc.pdf</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Local disease N0, recurrent locally advanced (if curative surgery and curative RT not feasible):</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ preferred regimens: pembrolizumab, retifanlimab; ○ other recommended regimens: avelumab. • <i>Regional disease N+, recurrent regional disease (if curative surgery and curative RT not feasible):</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ preferred regimens: clinical trial, pembrolizumab, retifanlimab; ○ other recommended regimens: avelumab • <i>Disseminated disease M1:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ preferred regimens: clinical trial, avelumab, nivolumab, pembrolizumab, retifanlimab; ○ useful in certain circumstances (if anti-PD-L1 or anti-PD-1 therapy is contraindicated or disease has progressed on anti-PD-L1 or anti-PD-1 monotherapy): <ul style="list-style-type: none"> – carboplatin ± etoposide; – cisplatin ± etoposide; – cyclophosphamide, doxorubicin (or epirubicin), and vincristine (CAV); – ipilimumab ± nivolumab; – topotecan; – octreotide long acting release (LAR) (somatostatin analog therapy if somatostatin receptor testing is positive) (category 2B); – pazopanib (category 2B); – talimogene laherparepvec (T-VEC) (category 2B). <p>Kategorie dowodów i konsensusu NCCN: wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kategorie dowodów i konsensusu NCCN <p><u>Kategoria 1</u> – w oparciu o dowody wysokiego poziomu, istnieje zgodność NCCN, że interwencja jest odpowiednia.</p> <p><u>Kategoria 2A</u> – w oparciu o dowody niższego poziomu, istnieje zgodność NCCN, że interwencja jest odpowiednia.</p> <p><u>Kategoria 2B</u> – w oparciu o dowody niższego poziomu, istnieje konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia.</p> <p><u>Kategoria 3</u> – w oparciu o dowolny poziom dowodów, istnieje znacząca rozbieżność opinii NCCN, że interwencja jest odpowiednia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kategorie preferencji NCCN <p>Preferowane interwencje – interwencje oparte na najwyższej skuteczności, bezpieczeństwie i dowodach; oraz, w stosownych przypadkach, przystępnej cenie.</p> <p>Inne zalecane interwencje – inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub oparte na mniej dojrzałych danych lub znacznie mniej przystępne cenowo przy podobnych wynikach.</p> <p>Przydatne w pewnych okolicznościach – inne interwencje, które mogą być stosowane w wybranych populacjach pacjentów (określone w zaleceniu).</p>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.3. Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich

Upzejmie proszę o udzielenie odpowiedzi na poniższe pytania.

Informacje podstawowe

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Proszę podać nazwę organizacji.	Stowarzyszenie Pomocy Chorym na Mięśniaki i Czerniaki Sarcoma
2.	Proszę o podanie obszarów zdrowotnych, których dotyczy działalność organizacji.	a) wspierania leczenia chorób nowotworowych, w szczególności mięsaków (SARCOMA) oraz czerniaków (MELANOMA), z zachowaniem światowych standardów, b) zapewniania wszelkiej pomocy medycznej i prawnej chorym na mięśniaki lub czerniaki i ich rodzinom, c) udzielania pomocy społecznej chorym na mięśniaki lub czerniaki, znajdującym się w bardzo trudnej sytuacji materialnej, d) wspierania ochrony praw chorych na mięśniaki lub czerniaki i ich rodzin, e) przybliżenia społeczeństwu problematyki związanej z chorobami nowotworowymi, a zwłaszcza mięsakami i czerniakami, f) promowanie rozwoju sportu i aktywności fizycznej jako ważnej sfery życia dostępnej dla wszystkich środowisk, grup społecznych oraz wiekowych, w tym dla osób z niepełnosprawnościami.
3.	Jak wielu członków liczy organizacja?	60
4.	Proszę o informację, czy organizacja należy do zrzeszenia innych organizacji międzynarodowych (jeśli tak, to do jakiego).	Sarcoma Patient Advocacy Global Network; Union for International Cancer Control (UICC),

Wpływ choroby na życie u pacjentów z przerzutowym lub nawracającym miejscowo zaawansowanym rakiem z komórek Merkla

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Jak przerzutowy lub nawracającym miejscowo zaawansowany rak z komórek Merkla wpływa na codzienne życie pacjenta? (np. objawy, utrata zdolności do pracy, utrata pewności siebie przy wychodzeniu z domu, niezdolność do prowadzenia pojazdów, wykluczenie społeczne, skutki emocjonalne i psychologiczne, tj. strach, niepokój, niepewność, samotność/izolacja, czynności, które pacjenci uważają za trudne lub niewykonalne, wsparcie wymagane do codziennego życia (fizyczne lub emocjonalne).	Guz powoduje ból, obrzęk, krwawienia, ograniczenie ruchomości (jeśli znajduje się w pobliżu stawów), a także trudności w funkcjonowaniu społecznym, szczególnie gdy lokalizuje się go np. na twarzy czy szyi. Taka sytuacja często prowadzi do izolacji społecznej i utrudnia utrzymanie relacji towarzyskich czy zawodowych. Utrata pewności siebie, w połączeniu z lękiem o przebieg choroby i skuteczność leczenia, sprawia, że pacjenci z MCC są narażeni na stany depresyjne oraz poczucie osamotnienia.
2.	Proszę o wskazanie pacjentów najbardziej dotkniętych jednostką chorobową (np. mężczyźni/kobiety, dzieci, grupy etniczne).	Rak z komórek Merkla dotyka przede wszystkim osoby starsze, osoby o jasnej karnacji oraz pacjentów z osłabionym układem odpornościowym.
3.	Proszę o wskazanie wyzwań w zarządzaniu przedmiotową chorobą, gdy pacjenci cierpią również na inne schorzenia.	Osoby po przeszczepach narządów czy cierpiące na choroby autoimmunologiczne wymagające leczenia immunosupresyjnego są jeszcze bardziej narażone na progresję. U pacjentów, zwłaszcza starszych, z chorobami współistniejącymi wymagana jest współpraca różnych specjalistów, takich jak onkolodzy,

		dermatolog, immunolog, kardiolog czy nefrolog, co może być dość trudne, ale możliwe.
4.	Jakie są inne problemy/potrzeby pacjentów z przerzutowym lub nawracającym miejscowo zaawansowanym rakiem z komórek Merkla (np. dostępność do rehabilitacji, wsparcia psychologicznego, leczenia bólu, wsparcia żywieniowego, itp.).	Problem z dostępem do profesjonalnego wsparcia w zakresie rehabilitacji, leczenia bólu oraz opieki psychoonkologicznej jest dobrze znany w onkologii i nie omija również pacjentów z zaawansowanym rakiem z komórek Merkla.

Doświadczenie z obecnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi

L p.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Proszę wskazać główne terapie/technologie medyczne obecnie stosowane przez pacjentów w tym schorzeniu i sposób ich stosowania (postać farmaceutyczna, miejsce terapii (domu, szpital, itp.), dawka, częstotliwość terapii i łatwość dostępu).	Awelumab – wlew iv - stosowana dawka to 800 mg awelumabu podawanego dożylnie w czasie 60 minut. Preparat powinien być podawany co 2 tygodnie. Wlew w ramach jednodniowej wizyty w szpitalu. Wymaga premedykacji.
2.	Proszę określić wpływ obecnie dostępnych terapii na najbardziej dotkliwe aspekty choroby (np. objawy, poprawa oddychania, polykania, chodzenia, zdolność do ubierania się, pracy, uczenia się, kontaktów towarzyskich)	<p>Awelumab, jako inhibitor PD-L1, wykazuje działanie immunoterapeutyczne, które przede wszystkim wpływa na przedłużenie życia i zapobiega progresji choroby u pacjentów z zaawansowanym rakiem z komórek Merkla.</p> <p>Jego wpływ na najbardziej dotkliwe aspekty choroby można podsumować następująco:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Objawy choroby: Awelumab, poprzez zmniejszenie wielkości guzów lub spowolnienie ich wzrostu, może pośrednio łagodzić objawy wynikające z nacisku guzów na tkanki, takie jak ból czy trudności w oddychaniu lub polykaniu. • Funkcjonowanie fizyczne: Poprawa wynikająca z opanowania progresji choroby może pozytywnie wpłynąć na zdolność poruszania się, ubierania czy wykonywania codziennych czynności. • Zdolność do pracy i kontaktów towarzyskich: Zmniejszenie objawów i ogólne ustabilizowanie stanu zdrowia może poprawić jakość życia, umożliwiając pacjentom większe zaangażowanie w życie zawodowe i społeczne, choć ograniczenia wynikające z choroby i leczenia mogą nadal występować. <p>Immunoterapia może również prowadzić prawdopodobnie do wyleczenia chorych na zaawansowanego raka z komórek Merkla.</p>
3.	Proszę wymienić	Awelumab przedłuża przeżycie, dając pacjentom cenny czas, który mogą wykorzystać na realizację osobistych celów, takich jak wychowywanie dzieci czy pomoc w opiece nad

	najważniejsze korzyści płynące z obecnie stosowanych terapii.	wnukami, czerpanie radości z bycia wśród bliskich i przyjaciół oraz kontynuowanie pracy zawodowej w zakresie, jaki pozwala na to życie z chorobą. Link do opracowania Bavencio (awelumab) we wskazaniu: przerzutowy rak z komórek Merkla(ICD-10:C44: https://bjp.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/128/RPT/OT.422.45.2019_Bavencio_Avelumab_03.07.2019_BIP.pdf
4.	Proszę wskazać obciążenia, jakie obecnie stosowane terapie nakładają na codzienne życie pacjenta (np. wpływ na różnych etapach choroby, przerwa w pracy, wizyty w klinice w celu otrzymania podawanych leków, trudności w korzystaniu z technologii, wyzwania związane z powrotem do zdrowia po leczeniu, konieczność rehabilitacji, wizyty w klinice w celu wykonania zabiegów i badań).	<ul style="list-style-type: none"> • Wizyty w szpitalu: Awelumab jest podawany w formie infuzji dożyłnej co dwa tygodnie, co wymaga regularnych wizyt w ośrodku medycznym. Dla pacjentów mieszkających w odległych miejscowościach lub mających ograniczony dostęp do transportu może to stanowić istotne wyzwanie logistyczne. • Przerwa w pracy: Zaawansowanie choroby i jej przebieg, a także związane z tym częste wizyty w klinice, mogą wiązać się z koniecznością przerwy w pracy, a w niektórych przypadkach nawet z jej utratą. • Skutki uboczne leczenia: Mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak zmęczenie, nudności czy reakcje immunologiczne, które mogą wpływać na zdolność pacjenta do wykonywania codziennych czynności i pracy. • Rehabilitacja i powrót do zdrowia: W przypadku wystąpienia poważniejszych działań niepożądanych lub osłabienia organizmu, pacjenci mogą potrzebować wsparcia rehabilitacyjnego, co dodatkowo obciąża ich czas i zasoby. • Monitorowanie stanu zdrowia: Regularne badania kontrolne i diagnostyczne, takie jak tomografia komputerowa czy badania krwi, są niezbędne do monitorowania efektów leczenia, co wymaga dodatkowych wizyt w klinice.
5.	Proszę wymienić działania niepożądane obecnie stosowanych terapii, które są trudne do tolerowania przez pacjentów.	<p>Działania niepożądane mogą obejmować takie objawy jak zmęczenie, kaszel, nudności czy swędzenie. Mimo to, zdecydowana większość pacjentów ocenia swoją jakość życia jako dobrą podczas stosowania terapii. Co istotne, w przeciwieństwie do starszych metod chemioterapii, nowoczesne leczenie rzadko prowadzi do takich skutków ubocznych jak wypadanie włosów, intensywne nudności, wymioty czy podatność na infekcje.</p> <p>Jednak immunoterapie w ogóle mogą czasami powodować poważne, zagrażające życiu skutki uboczne, związane z atakiem immunologicznym na narządy ciała. Obejmują one zapalenie okrężnicy (biegunka), zapalenie wątroby (uszkodzenie wątroby), zapalenie płuc (zapalenie płuc), zmiany hormonalne, uszkodzenie nerwów itp. Ścisła obserwacja i kontakt z onkologiem prowadzącym leczenie ma kluczowe znaczenie dla uniknięcia poważnych skutków niepożądanych.</p> <p>Link do witryny merkelcell.org i artykułu: https://merkelcell.org/treatment/immunotherapy/</p>
6.	Proszę wskazać	Długoterminowe stosowanie może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych a także wpływać na pozostałe aspekty życia opisane w punkcie 4 tego działu.

	obawy/ zagrożenia/ obciążenia dotyczące długotermino- wego stosowania aktualnie dostępnych opcji terapeutyczn- ych.	
7.	Jeśli obecna terapia jest produktem leczniczym, jakie są wyzwania związane z przyjmowaniem go zgodnie z zaleceniami lub w jaki sposób modyfikowane jest dawkowanie? (np. dzielenie dawek w celu uniknięcia działań niepożądanych lub pominięcie dawek z powodu wystąpienia działań niepożądanych).	W razie istotnych powikłań zalecane jest zakończenie terapii awelumabem.

Oczekiwania dotyczące ocenianej technologii medycznej Zynyz (retifanlimab)

Lp	Pytanie	Odpowiedź
1.	Dla osób bez doświadczenia w stosowaniu Zynyz, jakie są ogólne oczekiwania wobec nowych terapii/technologii medycznych?	Wydłużenie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby.
2.	Proszę wymienić korzyści, których oczekują pacjenci z zastosowania	

Lp	Pytanie	Odpowiedź
	<p>ocenianej technologii w aspekcie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przebiegu choroby, • objawów, • bólu, • stopnia niepełnosprawności, • zdrowia psychicznego, • jakości życia, • łatwości stosowania, • miejsca terapii, • innych aspektów. 	<p>Poprawy wszystkich wymienionych korzyści.</p>
3.	<p>Proszę wymienić obawy/ zagrożenia odczuwane przez pacjentów, związane z zastosowaniem ocenianej technologii w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aspektów choroby, dla których oceniane leczenie jest nieskuteczne lub może pogorszyć przebieg choroby; • Wszelkich trudności związanych z przyjmowaniem leczenia (np. zastrzyki zamiast tabletek, wszelkie szkolenia potrzebne do korzystania z urządzeń medycznych, ryzyko związane z nieprawidłowym stosowaniem); • Wszelkich działań niepożądanych (ich rodzaj i liczba, jak często występują, jak długo trwają, jak poważne są). Proszę opisać. 	<p>Badanie (POD1UM-201) oceniające skuteczność działania retifanlimabu wykazało klinicznie znaczącą aktywność w pełnej kohorcie pacjentów bez chemioterapii z zaawansowanym lub przerzutowym MCC. Leczenie retifanlimabem miało akceptowalny i możliwy do opanowania profil bezpieczeństwa we wszystkich podgrupach pacjentów, w tym u osób starszych. W oparciu o te wyniki, retifanlimab podawany co 4 tygodnie stanowi nową opcję leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym MCC.</p> <p>Odsyłamy do:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Link do witryny Onclive.com (artykuł o zatwierdzeniu retifanlimabu przez FDA: https://www.onclive.com/view/fda-approves-retifanlimab-for-metastatic-or-recurrent-locally-advanced-merkel-cell-carcinoma) • Link do posteru przygotowanego na ESMO 2023 z badania POD1UM-201 https://www.incyte.com/document/Poster/ESMO%202023_Grigani_PO1UM-201%20(MCC%20Full%20Population).pdf • Link do badania porównującego działanie awelumabu z retifanlimabem: https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2024/isporeurope24ghettie65poster145574-pdf.pdf?sfvrsn=2b1108f1_0 <p>Obawy i zagrożenia związane z zastosowaniem Retifanlimabu:</p> <p>Aspekty choroby, dla których oceniane leczenie jest nieskuteczne lub może pogorszyć jej przebieg</p> <ul style="list-style-type: none"> • Choć Retifanlimab wykazuje wysoką skuteczność to u niemal połowy pacjentów może nie przynieść oczekiwanych rezultatów. <p>Trudności związane z przyjmowaniem leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retifanlimab jest podawany w formie infuzji dożylnych co cztery tygodnie, co może być wyzwaniem dla niektórych pacjentów, którzy preferowaliby doustne formy leczenia. Regularne wizyty w ośrodkach medycznych mogą być obciążeniem, szczególnie dla osób starszych lub mieszkających w dużej odległości od placówek medycznych. • Leczenie nie wymaga skomplikowanego sprzętu medycznego, co stanowi istotną zaletę. Niemniej jednak podanie leku w warunkach domowych jest niemożliwe, gdyż wymaga przeprowadzenia przez wykwalifikowany personel medyczny posiadający odpowiednie przeszkolenie.

Lp	Pytanie	Odpowiedź
.	<p>jakie działania niepożądane osoby chore są skłonne zaakceptować lub tolerować, a które byłyby trudne do zaakceptowania a lub tolerowania i dlaczego;</p> <ul style="list-style-type: none"> Wszelkich skutków finansowych dla chorych lub ich rodzin (np. koszty dojazdów do szpitala, koszty zatrudnienia opiekuna, itp.); Innych obaw niewymienionych powyżej. 	<p>Działania niepożądane</p> <ul style="list-style-type: none"> Retifanlimab ma akceptowalny profil bezpieczeństwa. Działania niepożądane są zazwyczaj łagodne lub umiarkowane i obejmują: <ul style="list-style-type: none"> Zmęczenie Nudności Kaszel Swędzenie Rzadkie reakcje związane z infuzją (IRRs) Większość działań niepożądanych jest krótkotrwała i możliwa do opanowania. Ciężkie reakcje immunologiczne są rzadkie. <p>Skutki finansowe (koszty pośrednie)</p> <ul style="list-style-type: none"> Dla osób mieszkających w rejonach oddalonych od dużych miast, dostęp do transportu publicznego może być niewystarczający. Podobnie, osoby z ograniczeniami fizycznymi lub w trudnej sytuacji życiowej (np. starsze, z niewystarczającymi zasobami finansowymi) mogą mieć utrudniony dostęp do prywatnego transportu. To problem, w którym doraźnie pomagają także organizacje pozarządowe poprzez refundację części lub całości kosztów. Dla pacjentów starszych w zaawansowanym stadium choroby może być konieczne zatrudnienie opiekuna lub wsparcie bliskich, co wiąże się z dodatkowymi kosztami dla rodzin.

Doświadczenie z ocenianą technologią medyczną Zynyz (retifanlimab)

Proszę wymienić pozytywne i negatywne skutki stosowania leczenia, zgłaszane przez pacjentów przyjmujących Zynyz.

Choć Retifanlimab wykazuje wysoką skuteczność to u niemal połowy pacjentów może nie przynieść oczekiwanych rezultatów. Odsetek pacjentów z odległymi przerzutami (M1), którzy przeżywają ponad 5 lat, wynosi 20%.

Dodatkowe informacje

Proszę o podanie wszelkich dodatkowych informacji, które mogą być pomocne dla analityków Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

W naszej opinii Retifanlimab stanowi wartościową opcję leczniczą dla chorych na raka z komórek Merkla i powinien być dla nich dostępny, co więcej nie zwiększa populacji chorych leczonych systemowo. Jest stosowany raz na 4 tygodnie i daje prawdopodobnie tak samo dobre lub nawet dłuższe przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji choroby niż awelumab.

11.4. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych

Tabela 22. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących retifanlimabu

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
TAK	A Phase 2 Study of INCMGA0001 2 in Participants With Metastatic Merkel Cell Carcinoma (POD1UM-201) (NCT03599713)	II	Aktywne, nie rekrutujące	pierwsza – brak wcześniejszego leczenia systemowego	25.02.2019	21.01.2022	28.06.2024	107	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03599713?cond=merkel%20cell%20carcinoma&wyjla&intr=%20Retifanlimab&rank=1	3.05.2023

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 8.05.2024].

11.5. Strategie wyszukiwania

Tabela 23. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Zynyz w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 14.01.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	retifanlimab	31
#2	Zynyz	0
#3	#1 OR #2	31
#4	"carcinoma, merkel cell" OR "merkel cell carcinoma" OR "merkel cell tumor" OR "tumor, merkel cell" OR "merkel cell cancer" OR "cell cancer, merkel" OR "merkel tumors" OR "MCC"	794
#5	metastatic OR advanced	108 472
#6	#3 AND #4 AND #5	0

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 24. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Zynyz w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 14.01.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 225 698
#2	retifanlimab	23
#3	Zynyz	4
#4	#2 OR #3	23
#5	"carcinoma, merkel cell" OR "merkel cell carcinoma" OR "merkel cell tumor" OR "tumor, merkel cell" OR "merkel cell cancer" OR "merkel tumors" OR "MCC"	14 320
#6	metastatic OR advanced	2 952 220
#7	#1 AND #4 AND #5 AND #6	1

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

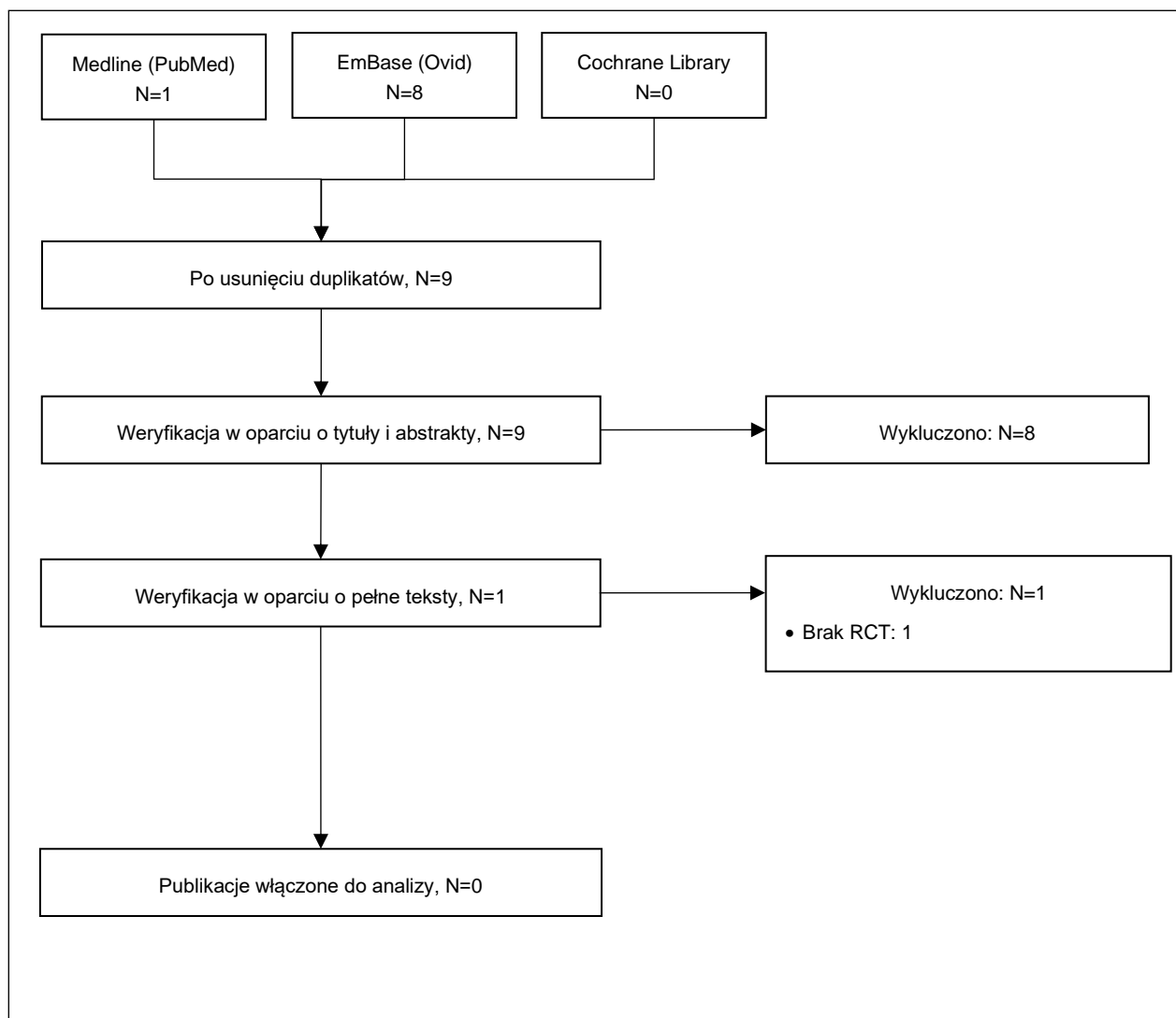
Tabela 25. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Zynyz w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 14.01.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"random*".af.	2 431 687

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#2	randomized controlled trial.af.	1 110 681
#3	controlled clinical trial.af.	474 148
#4	placebo.af.	548 894
#5	clinical trials.af.	556 314
#6	(retifanlimab).af.	245
#7	Zynyz.af.	8
#8	#6 OR #7	245
#9	(carcinoma, merkel cell OR merkel cell carcinoma OR merkel cell tumor OR tumor, merkel cell OR merkel cell cancer OR merkel tumors OR MCC).af.	23 435
#10	(metastatic OR advanced).af.	1 789 780
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	3 175 368
#12	#8 AND #9 AND #10 AND #11	8

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.6. Diagram selekcji publikacji



Rysunek 6. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dla leku Zynyz

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.7. Strategia wyszukiwania HTA

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 15.01.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 864 643
#2	(Zynyz) OR (retifanlimab)	23
#3	(#1) AND (#2)	0

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.