



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Bavencio (awelumab)
we wskazaniu:
przerzutowy rak z komórek Merkla
(ICD-10: C44)
Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych

Nr: OT.422.45.2019

Data ukończenia: 3 lipca 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nazwa wnioskodawcy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Merck Serono Europe Limited).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Merck Serono Europe Limited o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Merck Serono Europe Limited

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. Z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

Allo-HSCT	allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AJCC	Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka (ang. American Joint Committee on Cancer)
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CR	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response)
DR	trwała odpowiedź na leczenie (ang. durable response)
EADO	European Association of Dermato-Oncology
EDF	European Dermatology Forum
EORTC	European Organization of Research and Treatment of Cancer
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
IERC	niezależna komisja oceniająca (ang. independent endpoint review committee)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MCC	rak z komórek Merkla (ang. Merkel cell carcinoma)
MCPyV	poliomawirus komórek Merkla (ang. Merkel cell polyomavirus)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	ang. National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
n.o.	nie do oszacowania
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PD	progresja choroby (ang. progressive disease)
PD-1	receptor programowanej śmierci 1 (ang. programmed death receptor 1)
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. programmed death-ligand 1)
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. progression free survival)
PR	odpowiedź częściowa (ang. partial response)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowej
RECIST	kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)
SD	stabilna choroba (ang. stable disease)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Podsumowanie	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	9
4. Problem decyzyjny	10
4.1. Problem zdrowotny.....	10
4.2. Technologia wnioskowana	13
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	13
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	13
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją	15
6. Analiza kliniczna	17
6.1. Opis metodyki.....	17
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu	17
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	17
6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy	19
6.3. Wyniki.....	21
6.3.1. Analiza skuteczności	21
6.3.1.1. Analiza skuteczności awelumabu	21
6.3.1.2. Analiza skuteczności pembrolizumabu.....	23
6.3.2. Analiza bezpieczeństwa	25
6.3.2.1. Analiza bezpieczeństwa awelumabu	25
6.3.2.2. Analiza bezpieczeństwa pembrolizumabu.....	28
6.3.3. Przebieg choroby u pacjentów pozbawionych aktywnego leczenia	29
7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	31
8. Konkurencyjność cenowa	32
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	34
10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej	35
11. Piśmiennictwo	39
12. Załączniki.....	40
12.1. Strategie wyszukiwania publikacji	40
12.2. Diagram selekcji badań awelumabu	43
12.3. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) ..	44

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

13.06.2019 r., znaki pisma: PLD.46434.2904.2019.1.AK

Wnioskowana technologia:

▪ Produkt leczniczy:

Bavencio (awelumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 20 mg/ml

▪ Wnioskowane wskazanie:

przerzutowy rak z komórek Merkla (ICD-10: C44)

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii:

██████████ / 3 mies. (30 fiolek á 20 mg/ml)

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 13.06.2019 r., znak PLD.46434.2904.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT 13.06.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Bavencio (awelumab) we wskazaniu: przerzutowy rak z komórek Merkla (ICD-10: C44), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Zgodnie z informacjami udostępnionymi przez Ministerstwo Zdrowia populacja docelowa obejmuje pacjentów wcześniej leczonych operacyjnie. Biorąc pod uwagę, iż obecnie w Polsce we wskazaniu rak z komórek Merkla (ICD-10: C44) dostępna w refundacji jest chemioterapia, której pacjent nie otrzymał, w ramach niniejszego raportu przyjęto, iż populacja docelowa będzie obejmowała pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla niekwalifikujących się do chemioterapii.

Ponadto po analizie wskazania rejestracyjnego leku Bavencio oraz populacji z badania rejestracyjnego przyjęto, iż wskazanie rak przerzutowy z komórek Merkla dotyczy wyłącznie pacjentów z IV stadium choroby wg AJCC (występowanie przerzutów do odległych narządów, a nie wyłącznie do regionalnych węzłów chłonnych).

Problem zdrowotny

Rak z komórek Merkla (MCC, ang. Merkel cell carcinoma) jest rzadko występującym nowotworem skóry o wysokiej złośliwości, wywodzącym się prawdopodobnie z komórek neuroendokrynych (komórek Merkla), które tworzą receptory dotyku w skórze. Zazwyczaj występuje w postaci cielistego, niebieskawego lub fioletowo-czerwonego guzka umiejscowionego na skórze twarzy, głowy, szyi, rzadziej na rękach lub nogach.

Dostępne piśmiennictwo wskazuje na zapadalność na MCC na poziomie 0,1-0,4/100 000 osób w krajach Unii Europejskiej, podczas gdy w Polsce ocenia się ją na poziomie 0,25-0,32/100 000 mieszkańców rocznie. Ryzyko zachorowania poniżej 50 roku życia jest bardzo niskie i rośnie znacznie między 50 a 65 rokiem życia. Ten rodzaj nowotworu złośliwego skóry występuje niemal czterdzieści razy rzadziej w porównaniu z czerniakiem złośliwym. W momencie rozpoznania rak przerzutowy występuje u 5-12% nowo zdiagnozowanych pacjentów. Na podstawie danych zebranych przez Komitet AJCC, 2-letnie przeżycie pacjentów z chorobą w IV stopniu zaawansowania nie przekracza 26%.

Technologie alternatywne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 publikacje wytycznych klinicznych: polskie PTOK 2018, amerykańskie NCCN 2019, europejskie EDF/EADO/EORTC 2015 oraz brytyjskie NICE 2018. Wytyczne wskazują, że aktualnie nie można wyznaczyć standardowego postępowania w przerzutowym MCC. Z uwagi, że większość stosowanych terapii ma charakter paliatywny, podkreśla się znaczenie włączania pacjentów do badań klinicznych. Zaleca się stosowanie immunoterapii w postaci inhibitorów PD-L1/PD-1, do których należą awelumab i pembrolizumab – uwzględnione w wytycznych polskich i amerykańskich NCCN oraz niwolumab wymieniany jedynie przez rekomendacje amerykańskie. W przypadku chemioterapii cytotoksycznej zwraca się uwagę na krótki okres utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, a radioterapię i leczenie chirurgiczne ogranicza się do wybranych grup chorych.

Biorąc pod uwagę informacje otrzymane od Ministerstwa Zdrowia o charakterystyce populacji docelowej, charakter zlecenia (ratunkowy dostęp do technologii lekowych), wytyczne kliniczne oraz status rejestracyjny potencjalnych komparatorów jako technologie alternatywne dla awelumabu w ocenianym wskazaniu (przerzutowy rak z komórek Merkla u chorych, u których nie można zastosować chemioterapii) przyjęto pembrolizumab oraz brak aktywnego leczenia z jednoczesnym stosowaniem najlepszej terapii wspomagającej (ang. best supportive care, BSC).

Skuteczność kliniczna

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno jednoramienne badanie dla awelumabu, przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (IV stopień), którzy nie otrzymali uprzednio leczenia systemowego (Javelin Merkel 200 B). Ponadto odnaleziono jedno jednoramienne badanie dla pembrolizumabu przeprowadzone w populacji zbliżonej do analizowanej (Keynote-17). Nie odnaleziono badań prezentujących wyniki zastosowania placebo/najlepszej terapii wspomagającej po wcześniejszej operacji w przerzutowym raku z komórek Merkla. Z tego względu w niniejszym raporcie w celach

poglądowych zdecydowano się przedstawić dane literaturowe nt. rokowania pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla, tzn. w IV stadium choroby wg kryteriów AJCC.

Opublikowane dane z badania Javelin Merkel 200 B przedstawiają wyniki wstępnej analizy uwzględniającej 39 pacjentów leczonych awelumabem (planowana liczba pacjentów w badaniu wynosi 112). W ramach analizy skuteczności uwzględniono 29 pacjentów z co najmniej 3-miesięcznym okresem obserwacji. Mediana obserwacji wyniosła 5,1 miesiąca (zakres 0,3-11,3 miesiąca), a mediana czasu trwania leczenia wyniosła 12 tygodni (zakres 2,0-49,9 tygodnia). Ocenę odpowiedzi na leczenie w powyższym badaniu przeprowadzono wg kryteriów RECIST v. 1.1. W badaniu Javelin Merkel 200 B przeżycie całkowite (OS) było przedmiotem oceny, jednak jak wskazali autorzy publikacji D'Angelo 2018, dopiero dłuższe dane z badania umożliwią przeprowadzenie właściwej analizy. Wyniki wstępnej analizy z badania wykazały, że 3-miesięczny odsetek przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w badanej populacji wyniósł 67% (95%CI: 48; 80), a mediana PFS wyniosła 9,1 miesiąca (zakres: 1,9-nie do oszacowania). Łącznie obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) uzyskało 62,1% pacjentów (95%CI: 42,3; 79,3), w tym 4 pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie (CR). Wśród 18 pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie odsetek odpowiedzi o czasie trwania co najmniej 3 miesiące wyniósł 93% (95%CI: 61; 99), natomiast odsetek odpowiedzi o czasie trwania co najmniej 6 miesięcy wyniósł 83% (95%CI: 49; 96). Mediana czasu trwania odpowiedzi nie była możliwa do oszacowania (zakres: 1,2-8,3 miesiąca).

W badaniu Keynote-17 wzięło udział 50 pacjentów leczonych pembrolizumabem z przerzutem odległym lub nawrotem lokoregionalnym MCC. Odsetek pacjentów w IV stopniu choroby wyniósł 86%. Mediana obserwacji wyniosła 14,9 miesiąca (zakres: 0,4-36,4+), a mediana czasu trwania leczenia wyniosła 6,6 miesiąca (zakres: 1-23,6). Ocenę odpowiedzi na leczenie w powyższym badaniu przeprowadzono wg kryteriów RECIST v. 1.1. Współczynnik przeżycia całkowitego (OS) po 24 miesiącach wyniósł 68,7%, mediana OS nie została osiągnięta (95% CI: 26 miesięcy; nie do oszacowania). Dla 50 pacjentów włączonych do badania współczynnik PFS po 24 miesiącach terapii wyniósł 48,3%, a mediana PFS wyniosła 16,8 miesięcy (95%CI: 4,6 miesiąca; nie do oszacowania). Łącznie obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) uzyskało 56% pacjentów (95%CI: 41, 70) spośród których, 12 pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) (95%CI: 13, 38). Czas trwania odpowiedzi na leczenie wśród 28 pacjentów, u których stwierdzono całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie wyniósł od 5,9 miesiąca do 34,5+ miesiąca (zakres). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta.

Mediana przeżycia u pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla, tj. IV stadium choroby wg kryteriów AJCC, u których nie były stosowane przeciwciała monoklonalne wynosi 9 miesięcy (Poulsen 2004). W opinii prof. Rutkowskiego przeżycie roczne takich pacjentów wynosi niespełna 20%. Wg publikacji Harms 2016 współczynnik pięcioletniego przeżycia pacjentów z przerzutami odległymi wynosi 13,5%. Autorzy publikacji Schadendorf 2017 podnoszą, że nie ma danych literaturowych, które pozwoliłyby określić jednoznacznie, czy chemioterapia paliatywna poprawia przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) lub przeżycie całkowite (OS) u pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla. Na podstawie badań retrospektywnych, OS po zastosowaniu chemioterapii paliatywnej było krótsze niż 10 miesięcy. Ze względu na braku wiarygodnych dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania najlepszej terapii wspomagającej przy braku aktywnego leczenia oraz braku dowodów jednoznacznie wskazujących na wyższość chemioterapii paliatywnej nad brakiem aktywnego leczenia wydaje się, że czas całkowitego przeżycia (OS) pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla stosujących najlepszą terapię wspomagającą przy braku aktywnego leczenia może wynosić mniej niż 10 miesięcy.

Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo terapii awelumabem w badaniu Javelin Merkel 200 B zostało ocenione na podstawie wyników dla 39 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ang. treatment-related adverse event, TRAE) dowolnego stopnia nasilenia odnotowano u 28 pacjentów (71,8%), w tym 8 pacjentów (20,5%) miało zdarzenia niepożądane stopnia 3. Nie wystąpiły TRAE stopnia 4. Sześciu pacjentów (15,4%) przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. W trakcie trwania badania zmarło 2 pacjentów. Żaden ze zgonów nie został uznany za związany z leczeniem. Najczęściej występującymi TRAE były zmęczenie (9/28) i reakcje związane z infuzją (9/28).

Informacje zawarte w ChPL (wyniki bezpieczeństwa na podstawie badań klinicznych z udziałem 1738 pacjentów) wskazują, iż do najczęstszych działań niepożądanych awelumabu należą: zmęczenie (32,4%), nudności (25,1%), biegunka (18,9%), zmniejszenie apetytu (18,4%), zaparcie (18,4%), działania niepożądane związane z infuzją (17,1%), zmniejszenie masy ciała (16,6%) i wymioty (16,2%). Dodatkowo ChPL Bavencio wskazuje na występowanie reakcji związanych z infuzją awelumabu oraz szereg działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego m.in. zapalenie płuc, zapalenie wątroby, zapalenie jelita grubego czy endokrynopatie. Co więcej w bazie WHO najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożadanymi awelumabu

były: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (146 przypadków), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (81 przypadków) oraz zaburzenia żołądka i jelit (70 przypadków). Ponadto na stronie EMA zidentyfikowano nowy sygnał zgłoszony poprzez system spontanicznych zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych leków dotyczący wystąpienia zapalenia trzustki w trakcie stosowania awelumabu.

W trakcie trwania badania dla pembrolizumabu Keynote-17 odnotowano jeden zgon związany z zastosowanym leczeniem, który wystąpił u pacjenta z rozszanym MCC i zdiagnozowanym przed włączeniem do badania migotaniem przedsionków. Łącznie podczas 36-miesięcznego okresu obserwacji w badaniu zmarło 16 pacjentów (32%). TRAE dowolnego stopnia nasilenia wystąpiły u 96% pacjentów (48 z 50 pacjentów). TREA o nasileniu stopnia 3. lub 4. odnotowano u 14 z 50 pacjentów (28%) i u 7 z nich doprowadziły do przerwania leczenia. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w trakcie trwania badania, innymi niż ciężkie były: zmęczenie (56%), anemia (32%), zaparcia (28%), infekcja górnych dróg oddechowych (28%), wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (22%), zmniejszenie apetytu (22%), hiperglikemia (22%), wysypka (22%), świąd (22%), kaszel (22%), biegunka (22%).

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych prof. Rutkowskiego i dr Jagielskiej przyjęto dwa warianty liczebności populacji docelowej – odpowiednio 15 i 50 osób rocznie. Wydatki związane z finansowaniem awelumabu w populacji docelowej wynoszą w zależności od wariantu: ok. ██████████ w przeliczeniu na 15 osób oraz ██████████ w przeliczeniu na 50 osób w horyzoncie 2,5 mies., odpowiednio ██████████ i ██████████ w horyzoncie 3 mies. oraz ██████████ i ██████████ w horyzoncie rocznym i są ██████████ z wydatkami związanymi z finansowaniem pembrolizumabu w tej grupie chorych przy uwzględnieniu kosztów leku Keytruda na podstawie obwieszczenia MZ oraz ██████████ względem kosztów związanych ze stosowaniem pembrolizumabu, uwzględniających dane z DGL. Z uwagi na brak szczegółowej definicji najlepszego leczenia wspomagającego stosowanego przy braku aktywnego leczenia odstąpiono od szacowania kosztów tego komparatora.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 13.06.2019 r., znak PLD.46434.2904.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT 13.06.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Bavencio (awelumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 20 mg/ml

we wskazaniu: przerzutowy rak z komórek Merkla (ICD-10: C44), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Zgodnie z informacjami udostępnionymi przez Ministerstwo Zdrowia populacja docelowa obejmuje pacjentów wcześniej leczonych operacyjnie. Biorąc pod uwagę, iż obecnie w Polsce we wskazaniu rak z komórek Merkla (ICD-10: C44) dostępna w refundacji jest chemioterapia, której pacjent nie otrzymał, w ramach niniejszego raportu przyjęto, iż populacja docelowa będzie obejmowała pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla niekwalifikujących się do chemioterapii (zapisy ustawy mówiącej o ratunkowym dostępie do technologii lekowych wskazują, że do tej terapii kwalifikują się pacjenci u których wykorzystano już wszystkie dostępne refundowane technologie medyczne).

Ponadto wnioskowane wskazanie zawęży populację do pacjentów z chorobą przerzutową. Jednakże nie definiuje czy są to przerzuty regionalne czy przerzuty odległe. Po analizie piśmiennictwa wydaje się, że w przypadku raka z komórek Merkla choroba przerzutowa oznacza występowanie przerzutów odległych. Dla przykładu w badaniu rejestracyjnym awelumabu (EMR100070-003, JAVELIN Merkel 200) jednym z kryteriów włączenia była choroba przerzutowa, a ponadto wskazano, że pacjenci z MCC bez przerzutów, którzy doświadczyli nawrotu choroby bądź nie kwalifikowali się do leczenia operacyjnego, nie byli włączani do badania. W badaniu wzięli udział wyłącznie pacjenci w stadium IV choroby (stadium M1 - przerzuty do odległych narządów, inne niż do regionalnych węzłów chłonnych), a lek Bavencio został zarejestrowany na podstawie powyższego badania w przerzutowym raku z komórek Merkla. Zgodnie z powyższym niniejsza analiza odnosi się głównie do raka z komórek Merkla w IV stopniu zaawansowania.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja

Rak z komórek Merkla (MCC, ang. Merkel cell carcinoma), inaczej nazywany neuroendokrynnym rakiem skóry, jest rzadko występującym nowotworem skóry o wysokiej złośliwości. Nowotwór ten wywodzi się prawdopodobnie z komórek neuroendokrynnych (komórek Merkla), znajdujących się w skórze, gdzie tworzą receptory dotyku. Występuje zazwyczaj w formie cielistego, niebieskawego lub fioletowo-czerwonego guzka najczęściej na skórze twarzy, głowy, szyi, rzadziej na rękach lub nogach; chociaż zmiany te mogą pojawić w każdym miejscu na ciele.

Przerzutowy rak z komórek Merkla w zleceniu MZ opisany jest kodem ICD-10: C44 – inne nowotwory złośliwe skóry. Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 z 2008 roku (rewizja dziesiąta) MCC nie ma przydzielonego oddzielnego kodu. Również w najnowszej wersji z 2016 r. nie ma oddzielnego kodu dla MCC. Kodem tym opisywane są również takie choroby jak płaskonabłonkowy rak skóry, a także rak podstawnokomórkowy skóry. Tym samym kod ten obejmuje chorych z szerszej populacji niż populacja wnioskowana.

Epidemiologia

Zgodnie z danymi z bazy RARECARE w latach 1995–2002 zapadalność na MCC w Europie wyniosła 0,13 na 100 000 osób. Dostępne piśmiennictwo wskazuje na zapadalność na MCC na poziomie 0,1-0,4/100 000 osób w krajach Unii Europejskiej, 0,2-0,4/100 000 osób w Europie, 0,79/100 000 osób w Stanach Zjednoczonych oraz 1,6/100 000 mieszkańców w Australii (duży związek z ekspozycją na promieniowanie ultrafioletowe). Zapadalność na MCC jest niska, w Polsce ocenia się ją na poziomie 0,25-0,32/100 000 mieszkańców rocznie. Ten rodzaj nowotworu złośliwego skóry występuje niemal czterdzieści razy rzadziej w porównaniu z czerniakiem złośliwym. W momencie rozpoznania rak przerzutowy występuje u 5-12% nowo zdiagnozowanych pacjentów.

Częstość występowania raka z komórek Merkla jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet, odpowiednio 1,5:1. Nowotwór ten zdecydowanie częściej występuje w rasie kaukaskiej w porównaniu do innych ras. Ryzyko zachorowania poniżej 50 roku życia jest bardzo niskie, i rośnie znacznie między 50 a 65 rokiem życia. Najczęstszą lokalizacją MCC jest skóra głowy i szyi (44-48% przypadków), skóra kończyn górnych (ok. 19% przypadków) i skóra kończyn dolnych (16-20% przypadków). Rzadko występuje w innych lokalizacjach np. błony śluzowe lub rozsiew MCC z nieznanego ogniska pierwotnego.

Etiologia i patogeneza

Etiologia neuroendokrynnego nowotworu skóry jest nieznana, choć istnieją dobrze zdefiniowane czynniki predysponujące do wystąpienia MCC. Spośród nich wymienia się takie czynniki jak:

- ekspozycja na promienie ultrafioletowe (UV);
- choroby przebiegające z upośledzeniem odporności, takie jak:
 - zakażenie HIV/AIDS (ryzyko wzrasta 11-krotnie);
 - immunosupresja po przeszczepieniu narządów (ryzyko wzrasta 5-krotnie);
 - przewlekła białaczka limfatyczna;
- niektóre infekcje wirusowe, spośród których największe znaczenie przypisuje się zakażeniu wirusem polioma (odmiana charakterystyczna dla MCC: poliomawirus raka Merkla).

Zgodnie z danymi z piśmiennictwa w około 20% przypadków głównym czynnikiem rozwoju nowotworu jest długotrwała ekspozycja na słońce. U pozostałych 80% osób stwierdza się obecność poliomawirusa komórek Merkla (MCPyV, ang. Merkel-cell polyomavirus), co w połączeniu z ekspozycją na słońce prawdopodobnie przyczynia się do rozwoju raka. Jednakże ten wirus u dużej części osób występuje również w nieagresywnej postaci choroby, niepowodującej żadnych problemów.

W około 50% przypadków rak z komórek Merkla powoduje ekspresję receptora programowanej śmierci 1 (PD-1, ang. programmed death-1) na limfocytach naciekających nowotwór oraz wykazuje ekspresję ligandu receptora programowanej śmierci 1 (PD-L1, ang. programmed death-ligand 1) na komórkach nowotworowych lub naciekających makrofagi (skoncentrowaną na wiodących krawędziach nowotworu).

Diagnostyka i objawy

Rak z komórek Merkla najczęściej ma postać dość szybko rosnącego guza lub twardego nacieku skóry, często w kolorze od czerwonego do fioletowego, rzadko występuje owrzodzenie. Czasem dochodzi do szybkiego szerzenia się nowotworu drogą lokalnych naczyń chłonnych, co prowadzi do powstania ognisk satelitarnych. U większości przypadków chorych na MCC nowotwór ten jest bezbolesny i brak jest innych objawów.

Diagnostyka MCC nastręcza wiele problemów. Początkowo guzy mogą być mylone ze zmianami łagodnymi np.: torbielą lub zapaleniem mieszków włosowych. Ponadto około 5% tych nowotworów pojawia się w miejscach utrudniających wykrycie na wczesnym etapie: jamie ustnej, nosowej i gardle.

Ze względu na niespecyficzne objawy rzadko kiedy diagnozę MCC stawia się przed wynikiem badania histopatologicznego. W patologicznym rozpoznaniu w różnicowaniu z innymi nowotworami drobnookrągłokomórkowymi pomocne są badania immunohistochemiczne. Typowym immunoprofilem raka z komórek Merkla jest CKAE1/AE3(+), CK20(+), CD56(+), synaptofizyna(+/-), chromogranina(+/-), NSE(+), LCA(-), TTF1(-), CDX2(-), p40(-).

W celu ustalenia stopnia zaawansowania niezbędne jest wykonanie badań przedmiotowych i obrazowych.

Klasyfikacja oceny zaawansowania nowotworów

Stopień zaawansowania choroby określa się na podstawie wyników biopsji guza pierwotnego, biopsji węzła wartowniczego i wyników badań obrazowych i laboratoryjnych. Do klasyfikacji stopni zaawansowania raka z komórek Merkla stosuje się system TNM opracowany przez *American Joint Committee on Cancer*, AJCC wersja 8. W systemie tym cecha T charakteryzuje rozmiar guza pierwotnego i głębokość naciekania warstw skóry oraz okolicznych tkanek, N wskazuje stopień rozsiewu do miejscowych węzłów chłonnych, natomiast M wskazuje na obecność bądź brak odległych przerzutów (rozsiew do odległych narządów poza miejscowymi węzłami chłonnymi). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Klasyfikacja stopni zaawansowania raka z komórek Merkla (2017r.)

Stopień	Opis
Guz pierwotny (T)	
TX	Pierwotny guz poza możliwością oceny
T0	Bez obecności pierwotnego guza (np. przerzuty węzłowe o nieznanym ognisku pierwotnym)
T_{is}	Rak <i>in situ</i>
T1	Maksymalna średnica guza do 2 cm
T2	Średnica guza w przedziale powyżej 2 cm i do 5 cm włącznie
T3	Maksymalna średnica guza ponad 5 cm
T4	Naciek nowotworu na kości, mięśnie, powięź lub chrząstkę
Regionalne węzły chłonne (N)	
NX	Regionalne węzły chłonne poza możliwością oceny
N0	Brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N1	Przerzuty do węzła/węzłów regionalnych
N1a (sn)	Mikroprzerzuty (wykryte w biopsji węzła wartowniczego)
N1a	Klinicznie niewyczuwalny przerzut stwierdzony w limfadenektomii
N1b	Makroprzerzuty (wykryte w badaniu klinicznym lub radiologicznym) potwierdzone mikroskopowo
N2	Przerzuty <i>in transit</i> bez przerzutów do węzłów chłonnych
N3	Przerzuty <i>in transit</i> z przerzutami do węzłów chłonnych
Przerzuty do odległych narządów (M)	
M0	Brak przerzutów
M1	Przerzuty do odległych narządów (inne niż do regionalnych węzłów chłonnych)
M1a	Przerzuty do skóry, tkanki podskórnej, węzłów chłonnych
M1b	Przerzuty do płuc
M1c	Pozostałe lokalizacje przerzutów

Tabela 2 Stopnie zaawansowania klinicznego/grupy prognostyczne

Stopień zaawansowania	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T2-T3	N0	M0
IIB	T4	N0	M0
IIIA	T0	N1b	M0
IIIA	Każde T	N1a(sn)/N1a	M0
IIIB	Każde T	N1b-N3	M0
IV	Każde T	Każde N	M1

System TNM obejmuje pięć stopni zaawansowania choroby:

Stopień 0 – guzy in situ (powierzchniowe zmiany bez naciekania poniżej poziomu naskórka, tj. najbardziej zewnętrzne warstwy skóry);

Stopień I i II – guzy bez potwierdzonego zajęcia miejscowych węzłów chłonnych; przy czym stopień I oznacza stosunkowo małe guzy niższego ryzyka, a II stopień oznacza większe guzy i/lub zmiany o wyższym ryzyku;

Stopień III – guzy z potwierdzonym rozsiewem wyłącznie do miejscowych węzłów chłonnych;

Stopień IV – przerzuty odległe, rozsiew komórek nowotworowych do narządów odległych poza miejscowymi węzłami chłonnymi.

Zgodnie ze zleceniem MZ wnioskowane wskazanie zawiera się w stopniu IV zaawansowana choroby wg klasyfikacji AJCC.

Leczenie

Leczenie raka z komórek Merkla zależy od stopnia zaawansowania nowotworu. U pacjentów o zaawansowaniu lokoregionalnym podstawą terapii jest leczenie chirurgiczne.

I i II stopień zaawansowania choroby

U pacjentów, u których brak jest wykrywalnych przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, należy rozważyć biopsję węzła wartowniczego oraz wycięcie blizny z zachowaniem szerokich marginesów (co najmniej 1-2 cm), ewentualnie skojarzone z radioterapią. Ryzyko powstania mikroprzerzutów wzrasta znacząco u chorych z pierwotnym ogniskiem o średnicy powyżej 1 cm.

III stopień zaawansowania choroby

U pacjentów z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych istnieją wskazania do wycięcia regionalnych węzłów chłonnych z uzupełniającą radioterapią (większość badań retrospektywnych wskazuje na poprawę przeżyć chorych po zastosowaniu radioterapii).

IV stopień zaawansowania choroby

W przypadku zaawansowanej choroby leczenie z założenia ma charakter paliatywny. U chorych, u który stan zdrowia pozwala, należy rozważyć chemioterapię (choć brak jest obiektywnych danych, potwierdzających wpływ takiego leczenia na przeżycie całkowite). Do najczęściej stosowanych należą: cisplatyna, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, 5-fluorouracyl czy cyklofosfamid. Zalecane jest zastosowanie inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego anty-PD-1 (pembrolizumab) i anty-PD-L1 (awelumab) w leczeniu przerzutowego MCC. Z uwagi na brak danych pozwalających określić standardy leczenia, zwłaszcza u pacjentów z chorobą uogólnioną, należy rozważyć możliwość włączenia chorego do badania klinicznego.

Rokowanie

Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są: wielkość pierwotnego guza, obecność przerzutów w momencie rozpoznania oraz zakres przerzutów do węzłów chłonnych. Dziesięcioletnie przeżycie chorych na MCC szacuje się średnio na ok. 57% (65% u kobiet, 50,5% u mężczyzn). W zależności od guza pierwotnego przeżycia 10-letnie wynoszą, dla nowotworów o średnicy 2 cm lub mniejszych – 61%, podczas gdy dla większych niż 2 cm 39%. Na podstawie danych zebranych przez Komitet AJCC, 2-letnie przeżycie pacjentów z chorobą w IV stopniu zaawansowania nie przekracza 26%.

Szczegółowe dane na temat rokowania pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla przedstawiono w rozdziale 6.3.3.

Źródło: Wytyczne PTOK 2018; opinia ekspercka, Poulsen 2004, <http://ecpc.org/mcc/pl>, Nighiem 2016, EMA Assessment report

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Bavencio, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fio ka à 20 mg/ml
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	Kod ATC jeszcze nie przydzielony Inne leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	Awelumab
Wnioskowane wskazanie	Przerzutowy rak z komórek Merkla (ICD-10: C44), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka produktu leczniczego Bavencio to 10 mg/kg m.c., podawana dożylnie przez 60 minut co 2 tygodnie.</p> <p>Leczenie powinien rozpoczynać i prowadzić lekarz doświadczony w leczeniu nowotworów.</p> <p>Należy kontynuować stosowanie produktu leczniczego Bavencio według zalecanego schematu dawkowania do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Pacjenci, u których wystąpi radiologiczna progresja choroby niezwiązana z ciężkim pogorszeniem stanu klinicznego, definiowanym jako wystąpienie nowych objawów lub pogorszenie obecnie występujących, u których nie obserwuje się zmiany w stopniu sprawności przez okres dłuższy niż dwa tygodnie i u których nie ma konieczności zastosowania leczenia ratującego życie, mogą kontynuować leczenie.</p> <p><u>Premedykacja</u></p> <p>Przed pierwszymi 4 infuzjami produktu leczniczego Bavencio pacjenci powinni otrzymać premedykację lekiem antyhistaminowym i paracetamolem. Jeśli czwarta infuzja zakończy się bez wystąpienia reakcji związanych z infuzją, premedykację przed kolejnymi dawkami można stosować według uznania lekarza.</p> <p><u>Modyfikacja leczenia</u></p> <p>Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki. W zależności od indywidualnej tolerancji i bezpieczeństwa stosowania konieczne może być odroczenie kolejnej dawki lub przerwanie leczenia.</p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat).</p>
Droga podania	Produkt leczniczy Bavencio jest przeznaczony wyłącznie do infuzji dożylniej. Nie wolno go podawać w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego ani bolusa. Lek jest podawany w infuzji dożylniej trwającej 60 minut.
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Awelumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciwko ligandowi receptora programowanej śmierci typu 1 (PD-L1). Awelumab wiąże się z PD-L1 i blokuje interakcję między PD-L1 a receptorem programowanej śmierci typu 1 (PD-L1) i receptorami B7.1. Prowadzi to do zniesienia działania hamującego PD-L1 na cytotoksyczne limfocyty T CD8+, powodując przywrócenie odpowiedzi przeciwnowotworowej limfocytów T.</p> <p>Wykazano również, że awelumab pobudza lizę pierwotnych komórek guza z udziałem komórek NK (ang. natural killer) – w mechanizmie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC).</p>

Źródło: ChPL Bavencio, zlecenie MZ

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 4. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego w Polsce

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Pierwsze dopuszczenie do obrotu: 18.09.2017, EMA.</p> <p>Lek otrzymał warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.*</p>
---	---

Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Bavencio jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (ang. Merkel cell carcinoma, MCC).
Status leku sierocego	Bavencio (awelumab) w leczeniu raka z komórek Merkla (nr decyzji: EU/3/15/1590, data wydania: 14.12.2015)
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Produkt leczniczy Bavencio został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.</p> <p><u>Konieczność przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu.</u></p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p>

Źródło: ChPL Bavencio

*Warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dotyczy rejestracji leku, który trafia w niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów na podstawie mniej kompleksowych danych niż zwykle wymagane. Dostępne dane muszą wskazywać, że korzyści leku przewyższają ryzyko, a wnioskodawca powinien być w stanie dostarczyć kompleksowe dane kliniczne w przyszłości.

Komentarz analityków:

Produkt leczniczy Bavencio jest dopuszczony do obrotu również w Stanach Zjednoczonych. Wskazania rejestracyjne w Stanach Zjednoczonych obejmują:

- leczeni przerzutowego raka z komórek Merkla dorosłych pacjentów oraz dzieci powyżej 12 r.ż.;^a
- leczenie pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym:
 - mających progresję choroby po oraz w trakcie chemioterapii opartej na platynie lub
 - mających progresję w ciągu 12 miesięcy od neoadjuwantowej lub adjuwantowej chemioterapii opartej na platynie;^a
- terapia pierwszej linii, w skojarzeniu z aksytynibem w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym.

Z powyższych wskazań te oznaczone literą „a” zostały zatwierdzone na drodze przyspieszonej rejestracji podjętej w oparciu o odsetek odpowiedzi po zastosowaniu awelumabu oraz czasu trwania odpowiedzi. Dalsza zgoda na dopuszczenie do obrotu leku Bavencio w tych wskazaniach może być uzależnione od weryfikacji korzyści klinicznych w badaniach potwierdzających wcześniej wykazany efekt leczenia.

Produkt Bavencio posiada status leku sierocego w leczeniu raka z komórek Merkla również w Stanach Zjednoczonych.

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W toku przygotowywania niniejszego opracowania otrzymano opinie od 2 ekspertów klinicznych. Eksperti w przesłanej opinii odnieśli się do istotności wnioskowanej technologii medycznych, co przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Ekspert	Prof. dr hab. Piotr Rutkowski Kierownik Kliniki Nowotworów Tkank Miękkich, Kości i Czerniaków Centrum Onkologii – Instytut	Dr Beata Jagielska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia		-	-
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia		X	-
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi		X	-
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość		-	X
Uzasadnienie		-	<i>W badaniu klinicznym EMR 100070 mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wynosiła 6 tygodni (zakres: od 6 do 36 tygodni) od podania pierwszej dawki awelumabu. U dwudziestu dwóch z 29 (76%) pacjentów odpowiedź wystąpiła w ciągu 7 tygodni od podania pierwszej dawki awelumabu.</i>

Prof. Rutkowski wskazuje, że awelumab jest jedynym obecnie zarejestrowanym skutecznym lekiem sierocym w leczeniu zaawansowanego raka z komórek Merkla. Jako dowód na skuteczność awelumabu przytacza wyniki badania JAVELIN Merkel 200 (zarówno części A jak i części B tego badania), które zostało włączone do niniejszego opracowania i opisane w rozdziale 6.

Ekspertów zapytano również o stan przed i po zastosowaniu wnioskowanej interwencji oraz o następstwa choroby, a odpowiedzi zestawiono w tabelach poniżej.

Tabela 6. Opinia eksperta – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia

Uzyskany stan		Ekspert	Prof. dr hab. Piotr Rutkowski Kierownik Kliniki Nowotworów Tkank Miękkich, Kości i Czerniaków Centrum Onkologii – Instytut		Dr Beata Jagielska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	
			stan przed leczeniem	stan po leczeniu	stan przed leczeniem	stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem				X	
	Jakieś problemy z chodzeniem	X	X	X		
	Brak możliwości chodzenia					
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką				X	
	Jakieś problemy z samoopieką	X	X	X		
	Brak możliwości mycia lub ubierania się					

Uzyskany stan		Ekspert	Prof. dr hab. Piotr Rutkowski Kierownik Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Centrum Onkologii – Instytut		Dr Beata Jagielska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	
			stan przed leczeniem	stan po leczeniu	stan przed leczeniem	stan po leczeniu
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności			X		
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	X			X	X
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności					
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu					X
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	X			X	
	Krańcowy ból lub dyskomfort					
Niepokój/przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia					X
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie	X	X		X	
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie	X				

Tabela 11. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia¹

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Ekspert	Prof. dr hab. Piotr Rutkowski Kierownik Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Centrum Onkologii – Instytut		Dr Beata Jagielska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	
Przedwczesny zgon		X		X	
Niezdolność do samodzielnej egzystencji		X		X	
Niezdolność do pracy		X		X	
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba		X		X	
Obniżenie jakości życia		X		X	

Prof. Rutkowski jako najbardziej dotkliwe konsekwencje przerzutowego MCC wskazuje zgon. Dr Jagielska wskazuje, że objawy najbardziej dotkliwe dla pacjentów to: ból, obniżenie stopnia sprawności, wyniszczenie nowotworowe, a rokowanie u tych pacjentów jest niepomyślne.

¹Wg Ustawy o świadczeniach

6. Analiza kliniczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania awelumabu we wnioskowanym wskazaniu, przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase, Cochrane Library oraz rejestr badań klinicznych: clinicaltrials.gov. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 25.06.2019 r. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 12.1. Selekcję badań wykonywało 2 analityków pracujących niezależnie. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (aneks 12.2). W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu (100% zgodności).

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania.

Populacja: pacjenci z przerzutowym rakiem z komórek Merkla po leczeniu operacyjnym, niekwalifikujący się do podania chemioterapii.

Interwencja: awelumab podawany we wlewie dożylnym w dawce 10 mg/kg m.c. w ciągu 1 godziny, powtarzanym co 2 tygodnie.

Komparator: brak aktywnego leczenia przy zastosowaniu najlepszej terapii wspomagającej (BSC, ang. best supportive care), pembrolizumab.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania awelumabu w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne; serie przypadków i opis przypadków. W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania o najwyższej jakości.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno, niekontrolowane badanie pierwotne awelumabu dotyczące populacji dorosłych pacjentów z przerzutowym MCC, którzy nie otrzymali chemioterapii lub innej terapii układowej w celu leczenia choroby przerzutowej (Javelin Merkel 200, część B).

Ze względu na brak badań, w których porównano awelumab z przyjętymi komparatorami przeprowadzono wyszukiwanie w bazach PubMed i Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów przedstawiających skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania pembrolizumabu oraz najlepszej terapii wspomagającej w analizowanej populacji.

Odnaleziono dwie publikacje pełnotekstowe (Nghiem 2016 i Nghiem 2019) opisujące badanie dla pembrolizumabu Keynote-17 (NCT02267603). Badanie Keynote-17 stanowiło główny dowód o skuteczności i bezpieczeństwie pembrolizumabu podczas rejestracji leku przez FDA w raku z komórek Merkla. Nie odnaleziono badań prezentujących wyniki zastosowania najlepszej terapii wspomagającej po wcześniejszej operacji w przerzutowym raku z komórek Merkla. Ze względu na brak danych dla najlepszej terapii wspomagającej w analizowanym wskazaniu, w ramach niniejszego raportu przedstawiono jedynie dane dotyczące rokowania w przerzutowej chorobie z komórek Merkla.

Na stronie rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov odnaleziono informacje o trwających badaniach klinicznych dotyczących zastosowania awelumabu w różnych liniach leczenia i różnych stadiach zaawansowania raka z komórek Merkla.

6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Odnalezione badanie Javelin Merkel 200, będące głównym badaniem rejestracyjnym leku Bavencio w przerzutowym raku z komórek Merkla, składa się z dwóch części: A i B. Część A dotyczy zastosowania

awelumabu u pacjentów z przerzutowym MCC uprzednio leczonych co najmniej jedną linią chemioterapii, z progresją choroby po ostatnim schemacie leczenia. Natomiast część B dotyczy zastosowania awelumabu u pacjentów nie stosujących wcześniej terapii układowej w przerzutowym raku z komórek Merkla. Część B badania rozpoczęła się w momencie, gdy były już dostępne początkowe wyniki z części A.

W niniejszym raporcie opisano wyniki części B badania Javelin Merkel 200, które najbardziej opowiadały ocenianemu wskazaniu tj. pacjenci z przerzutowym MCC nie leczeni wcześniej chemioterapią.

Poniżej przedstawiono charakterystykę badań awelumabu i pembrolizumabu stosowanych w I linii leczenia przerzutowego raka z komórek Merkla.

W obu badaniach skuteczność terapii oceniono zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 (aneks 12.3).

Tabela 7. Charakterystyka badania włączonego do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Javelin Merkel 200 B (NCT02155647*, D'Angelo 2018) <u>Źródło finansowania:</u> Merck KGaA (badanie jest częścią współpracy pomiędzy Merck KGaA i Pfizer Inc.)</p>	<p>Jednoramiennie, międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie II fazy, prowadzone w schemacie otwartym. <u>Interwencja:</u> Awelumab w dawce 10 mg/kg m.c., podawany we wlewie dożylnym przez 1 godzinę, powtarzanym co dwa tygodnie <u>Okres obserwacji w ramach wstępnej analizy z badania:</u> mediana 5,1 miesiąca (zakres 0,3-11,3 miesiąca). Terapia była kontynuowana do momentu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub spełnienia jednego z kryteriów wykluczenia. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 12 tygodni (zakres 2,0-49,9).</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):*</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; histologicznie potwierdzony MCC, pacjenci nie poddawani wcześniej chemioterapii w leczeniu przerzutowego MCC, wynik 0 lub 1 w skali sprawności ECOG, co najmniej jedna jednowymiarowa mierzalna zmiana (włączając w to także zmiany skórne) oceniona za pomocą skali RECIST v1.1, odpowiednia funkcja hematologiczna, nerek i wątroby; świeża biopsja lub archiwalna tkanka guza; szacowana długość życia co najmniej 12 tygodni. <p>Adjuwantowa chemioterapia otrzymana wcześniej niż 6 miesięcy przed rozpoczęciem przyjmowania awelumabu była dozwolona.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):*</u></p> <ul style="list-style-type: none"> współistniejąca choroba autoimmunologiczna, udział w innym badaniu klinicznym w ciągu ostatnich 30 dni, wcześniejsza terapia jakimkolwiek przeciwciałem / lekiem ukierunkowanym na białka korelujące komórki T (punkty kontrolne odporności), równoczesne stosowanie terapii przeciwnowotworowej np.: chemioterapii, radioterapii, immunoterapii lub jednoczesne stosowanie leków niedozwolonych, większa operacja z dowolnego powodu (wykluczając biopsję diagnostyczną) w ciągu 4 tygodni, równoległa terapia systemowa z zastosowaniem steroidów lub innych czynników immunosupresyjnych, aktywne przerzuty do OUN, przebyta w przeszłości transplantacja (włączając allo-HSCT). 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek trwałych odpowiedzi na leczenie (DR), definiowanych jako obiektywna odpowiedź (całkowita CR lub częściowa PR) oceniona zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 przez IERC, trwająca ≥ 6 miesięcy; <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), definiowany jako potwierdzona najlepsza odpowiedź (CR lub PR) oceniona przez IERC zgodnie z kryteriami RECIST v1.1, czas trwania odpowiedzi oceniony przez IERC wg kryteriów RECIST v1.1 (DOR), przeżycie bez progresji (PFS) oceniony przez IERC zgodnie z kryteriami RECIST v1.1, przeżycie całkowite (OS), liczba osób, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zgodnie z National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) v. 4.0, liczba pacjentów z przeciwciałami przeciw awelumabowi, stężenie substancji na koniec dnia, w którym wykonano infuzję, stężenie minimalne leku, liczba pacjentów z odpowiedzią wg kryteriów RECIST v1.1 ocenioną przez IERC.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p><u>Liczba pacjentów włączonych do badania:</u> 39 (planowane włączenie 112 pacjentów)</p> <p><u>Liczba pacjentów włączonych do wstępnej analizy skuteczności:</u> 29 z co najmniej 3 miesięcznym okresem obserwacji</p> <p><u>Liczba pacjentów włączonych do wstępnej analizy bezpieczeństwa:</u> 39</p> <p><u>Wiek pacjentów:</u> mediana 75 lat (zakres 47-88)</p>	
<p>Keynote-17 (NCT02267603, Nghiem 2016 – wyniki dla kohorty pierwszych 26 pacjentów Nghiem 2019 – wyniki dla kohorty 50 pacjentów) <u>Źródło finansowania:</u> National Cancer Institute (NCI), Merck</p>	<p>Wieloośrodkowe, niekontrolowane badanie II fazy, prowadzone w schemacie otwartym.</p> <p><u>Interwencja:</u> Pembrolizumab w dawce 2 mg/kg masy ciała, podawany we wlewie dożylnym co 3 tygodnie.</p> <p>Mediana przyjętych dawek wyniosła 10,5 (zakres 1-35).</p> <p><u>Okres obserwacji w momencie analizy danych z badania:</u> mediana 14,9 miesiąca (zakres: 0,4-36,4+); maksymalny czas leczenia był przewidziany na 2 lata lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, progresji choroby lub całkowitej odpowiedzi z co najmniej 24. tygodniami trwania leczenia.</p> <p>(Pacjenci, u których stwierdzono progresję choroby byli dopuszczeni do kontynuowania leczenia jeśli ich stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 lub 1, nie mieli objawów choroby i nie było dowodów na szybki postęp choroby.)</p> <p>Mediana okresu leczenia wyniosła 6,6 miesiąca (zakres 1-23,6).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek powyżej 18 lat, rak z komórek Merkla z przerzutem odległym lub nawrotem lokoregionalnym, choroba niepodlegająca definitywnej operacji lub radioterapii, mierzalna choroba zgodnie z kryteriami RECIST v1.1, stan sprawności 0 lub 1 wg skali ECOG (zakres 0-5, gdzie niższy wynik oznacza mniejszą niepełnosprawność), prawidłowa czynność narządów i szpiku kostnego. <p>Adjuwantowa chemioterapia otrzymana wcześniej niż 6 miesięcy przed rozpoczęciem przyjmowania pembrolizumabu była dozwolona.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsza terapia układowa nieresekcyjnego raka z komórek Merkla, diagnoza niedoboru odporności lub trwająca układowa terapia immunosupresyjna, aktywna choroba autoimmunologiczna, współistniejący drugi nowotwór, aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego. <p><u>Liczba pacjentów włączonych do badania:</u> 50 (pierwsza grupa pacjentów włączonych do badania wyniosła 26)</p> <p><u>Wiek pacjentów:</u> mediana 70,5 roku (zakres 46-91)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR, ang. objective response rate), definiowany jako odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią: całkowitą (CR) lub częściową (PR) ocenioną zgodnie z kryteriami RECIST v1.1; <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS), definiowany jako interwał czasu od daty podania pierwszej dawki pembrolizumabu do daty progresji choroby lub zgonu; przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS); czas trwania odpowiedzi na leczenie, zdefiniowany jako interwał czasu od daty pierwszej odpowiedzi na leczenie (CR lub PR) do daty progresji choroby lub zgonu. W przypadku pacjentów bez progresji lub zgonu czas liczono do daty ostatniej oceny klinicznej lub ostatniego podania leku. <p>Bezpieczeństwo oceniono zgodnie z NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events, v. 4.</p> <p>Eksploracyjnym celem badania była ocena potencjalnych korelacji wyników klinicznych z analizami mikrośrodowiska guza przed leczeniem, w tym status nowotworu MCPyV i ekspresja PD-L1.</p>

*informacje uzupełniono na podstawie danych ze strony clinicaltrials.gov

Skróty: ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie(ang. objective response rate); CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response), PR – odpowiedź częściowa (ang. partial response), OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), PFS – przeżycie bez progresji choroby (ang. progression free survival), MCPyV - poliowirus komórek Merkla (ang. Merkel cell polyomavirus), PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci-1, DOR – czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response), DR – trwała odpowiedź na leczenie (ang. durable response), IERC – niezależna komisja oceniająca (ang. Independent Endpoint Review Committee)

6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy

Analizy Agencji zidentyfikowały następujące ograniczenia analizy oraz włączonych badań:

- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z wybranymi komparatorami. Odnaleziono wyłącznie jedno badanie niekontrolowane dla awelumabu i jedno badanie niekontrolowane dla pembrolizumabu, w związku z czym zdecydowano się przedstawić

wyniki oddzielnie dla każdej interwencji na podstawie zidentyfikowanych dowodów. Nie odnaleziono badań dotyczących zastosowania BSC w analizowanej populacji. Wnioskowanie o relatywnej skuteczności awelumabu względem BSC i pembrolizumabu jest więc znacząco ograniczone;

- zarówno w badaniu Javelin Merkel 200 B jak i Keynote-17 zakwalifikowani pacjenci otrzymali badany lek w pierwszej linii leczenia przerzutowego MCC. Jednakże w żadnym badaniu nie wskazano czy stan pacjentów pozwalałby na zastosowanie u nich chemioterapii. Tym samym populacja w badaniach może nie odpowiadać w pełni populacji analizowanej w niniejszym raporcie tj. populacji pacjentów z przerzutowym MCC niekwalifikujących się do chemioterapii. Ponadto w publikacji z badania dla awelumabu Javelin Merkel 200 B nie podano czy wszyscy pacjenci przeszli operację przed włączeniem do badania, tym samym część pacjentów mogła mieć wyłącznie przerzuty nieresekcyjne;
- w badaniu Keynote-17 wzięli udział również pacjenci z nawrotem lokoregionalnym, nieresekcyjnym choroby, którzy nie stanowią populacji ocenianej w niniejszej analizie (zlecenie MZ dotyczy przerzutowego MCC). Jednakże liczba pacjentów z nawrotem lokoregionalnym, nieresekcyjnym stanowiła wyłącznie 14% całej populacji badania, co stanowi niewielki odsetek. Tym samym można przyjąć, że populacja w badaniu w wystarczającym stopniu odpowiada populacji docelowej pod względem stopnia zaawansowania choroby;
- jak zaznaczono w raporcie EMA dla leku Bavencio (EMA assessment raport), zgodnie z kryteriami wykluczenia z badania Javelin Merkel 200, pacjenci z chorobą autoimmunologiczną, HIV, wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C oraz przeszczepami narządów nie byli uwzględniani. Biorąc pod uwagę, iż pacjenci z obniżoną odpornością mają większe ryzyko wystąpienia przerzutowego MCC, dane dotyczące skuteczności zastosowania awelumabu u tych pacjentów są istotne i będą zbierane podczas badań porejestacyjnych leku;
- dostępne dane z badania Javelin Merkel 200 B stanowią wyniki wcześniej zaplanowanej okresowej analizy danych (ang. interim analysis), dlatego też analiza PFS w badaniu dla awelumabu opiera się na krótkim okresie obserwacji (mediana 5,1 miesiąca, zakres 0,3-11,3 miesiąca) i może ewoluować w toku dalszego trwania badania. Ponadto dostępne dane z badania nie pozwalają na przeprowadzenie analizy przeżycia całkowitego;
- liczebność populacji w obu badaniach była niewielka co wpływa na wiarygodność uzyskanych wyników, jednakże warto mieć na uwadze, że rak z komórek Merkla jest chorobą rzadką;
- odnalezione badania były przeprowadzone metodą otwartą, jednakże w badaniu Javelin Merkel 200 B ocena większości punktów końcowych, w tym odsetka trwałych odpowiedzi, odsetka obiektywnych odpowiedzi, przeżycia wolnego od progresji była przeprowadzona przez niezależną komisję oceniającą (IERC), natomiast w badaniu Keynote-17 oceny skanów zgodnie z kryteriami RECIST były początkowo przeprowadzane w ośrodkach prowadzących badania, a następnie podlegały centralnej ocenie radiologicznej.

Jakość badań analitycy Agencji ocenili za pomocą skali NICE do oceny jakości badań jednoramiennych. Oba włącznie badania charakteryzowały się wysoką jakością. Jednakże w obu badaniach brakowało informacji czy pacjenci byli włączani do badania kolejno.

Tabela 8. Ocena jakości badań jednoramiennych w skali NICE²

Pytanie	Javelin Merkl 200	Nghiem 2019
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Tak	Tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie	Nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak	Tak

² Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2>

Pytanie	Javelin Merkel 200	Nghiem 2019
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Tak	Tak
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	7/8	7/8

6.3. Wyniki

6.3.1. Analiza skuteczności

6.3.1.1. Analiza skuteczności awelumabu

Analiza skuteczności stosowania awelumabu została przeprowadzona na podstawie wyników dla 29 pacjentów z co najmniej 3-miesięcznym okresem obserwacji, w tym dla 14 pacjentów okres obserwacji wyniósł co najmniej 6 miesięcy.

Istotne klinicznie punkty końcowe

Przeżycie całkowite

Przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival) było przedmiotem oceny w badaniu Javelin Merkel 200 B. Jednakże jak wskazali autorzy publikacji D'Angelo 2018 dopiero dłuższe dane z badania umożliwią przeprowadzenie właściwej analizy.

Jakość życia

W badaniu Javelin Merkel 200 B nie oceniono jakości życia.

Pozostałe punkty końcowe

Przeżycie wolne od progresji

Na podstawie dostępnych danych (analiza wstępna, ang. interim analysis) 3-miesięczny odsetek przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. progression free survival) w badanej kohorcie wyniósł 67% (95% CI: 48; 80), a mediana PFS wyniosła 9,1 miesiąca (zakres: 1,9-nie do oszacowania).

Odpowiedź na leczenie

- Wyniki dla grupy pacjentów z co najmniej 3 miesięcznym okresem obserwacji.

Spośród 29 pacjentów, 4 (13,8%) uzyskało całkowitą odpowiedź a 14 (48,3%) uzyskało częściową odpowiedź na leczenie. Łączenie obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR, ang. objective response rate) uzyskało 62,1% pacjentów (95% CI: 42,3; 79,3). Dodatkowo u 3 pacjentów odnotowano stabilizację choroby (10,3%). Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła 6,1 tygodnia (zakres: 5-17 tygodni), w tym u 16 na 18 pacjentów (88,9%) zaobserwowano odpowiedź na leczenie przy pierwszej zaplanowanej ocenie leczenia (tj. ok. 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia).

- Wyniki dla grupy pacjentów z co najmniej 6-miesięcznym okresem obserwacji.

Wśród 14 pacjentów z co najmniej 6 miesięcznym okresem obserwacji, ORR wyniósł 71,4% (95% CI: 41,9; 91,6). Czterech pacjentów (28,6%) uzyskało całkowitą odpowiedź, a 6 pacjentów (42,9%) uzyskało częściową odpowiedź na leczenie. Dodatkowo u jednego pacjenta odnotowano stabilizację choroby (7,1%).

Tabela 9. Odpowiedź na leczenie awelumabem – wyniki badania Javelin Merkel 200 B

Punkty końcowe	Grupa pacjentów z czasem obserwacji \geq 3 miesięcy n (%)	Grupa pacjentów z czasem obserwacji \geq 6 miesięcy n (%)
	N=29	N=14
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	62,1% (95% CI: 42,3; 79,3)	71,4% (95% CI: 41,9; 91,6)
Całkowita odpowiedź (CR),	4 (13,8)	4 (28,6)
Częściowa odpowiedź (PR)	14 (48,3)	6 (42,9)

Punkty końcowe	Grupa pacjentów z czasem obserwacji ≥ 3 miesięcy n (%)	Grupa pacjentów z czasem obserwacji ≥ 6 miesięcy n (%)
	N=29	N=14
Stabilizacja choroby (SD)	3 (10,3)	1 (7,1)
Progresja choroby (PD)	7 (24,1)	1 (7,1)
Brak oceny*	1 (3,4)	1 (7,1)

*jeden pacjent zmarł na skutek zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z terapią awelumabem zanim oceniono odpowiedź na leczenie
Skróty: b.d. – brak danych, CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response), IERC – obiektywna komisja oceniająca (ang. Independent Endpoint Review Committee), n.o. – nie do oszacowania, ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate), PD – progresja choroby (ang. progressive disease), PR – odpowiedź częściowa (ang. partial response), SD – stabilna choroba (ang. stable disease),

Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Odpowiedź na leczenie utrzymywała się u 14 spośród 18 pacjentów (77,8%) w czasie trwania analizy. Mediana czasu trwania odpowiedzi nie była możliwa do oszacowania (zakres: 1,2-8,3 miesiąca). W oparciu o oszacowania metodą Kaplana-Meyera, odsetek odpowiedzi o czasie trwania co najmniej 3 miesiące wyniósł 93% (95% CI: 61; 99), natomiast odsetek odpowiedzi o czasie trwania co najmniej 6 miesięcy wyniósł 83% (95% CI: 49; 96).

U 2 z 18 pacjentów z odpowiedzią na leczenie wystąpił nawrót choroby (progresja), w tym u jednego po zakończeniu leczenia. Natomiast u 1 pacjenta z 18 po uzyskaniu odpowiedzi częściowej nastąpił zgon. Przed wystąpieniem zgonu pacjent przerwał terapię awelumabem. Poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę występowania odpowiedzi na leczenie u pacjentów w badaniu Javelin Merkel 200 B.

Rysunek 1. Czas trwania odpowiedzi na leczeniu u 18 pacjentów z potwierdzoną całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie awelumabem (źródło: D'Angelo 2018).

Duration of response and treatment

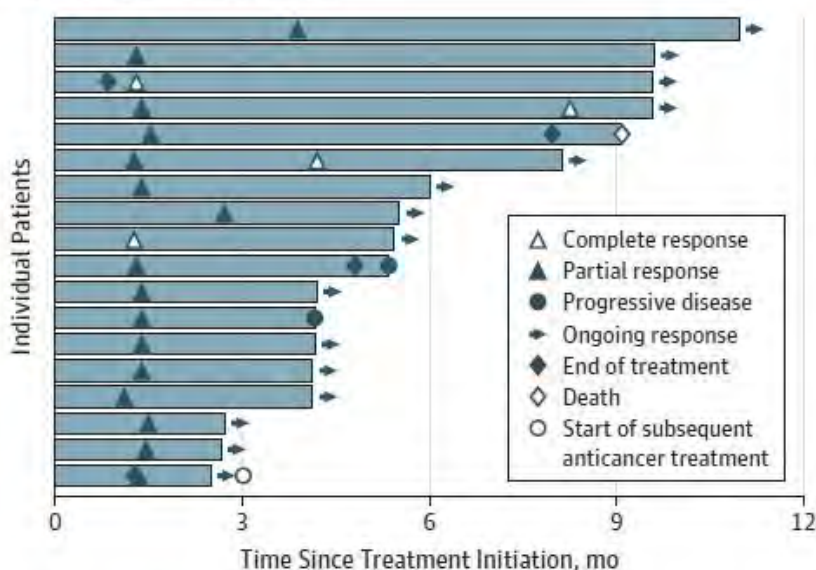


Tabela 10. Czas trwania odpowiedzi na leczenie awelumabem – wyniki badania Javelin Merkel 200 B

Punkty końcowe	Grupa pacjentów z czasem obserwacji ≥ 3 miesięcy	Grupa pacjentów z czasem obserwacji ≥ 6 miesięcy
	N=18	N=10
Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR), % (95%CI)	n.o. (4,0; n.o.)	n.o. (4,0; n.o.)
Odsetek odpowiedzi trwający ≥ 3 miesięcy, % (95%CI)	93 (61,0; 99,0)	100 (n.o.)
Odsetek odpowiedzi trwający ≥ 6 miesięcy, % (95%CI)	83 (46; 96)	89 (43; 98)

Skróty: DOR – czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response), n.o. – nie do oszacowania

Zarówno w publikacji D'Angelo 2018 jak i na stronie clinicaltrials nie odnaleziono wyników dla następujących punktów końcowych: liczba pacjentów z przeciwciałami przeciw awelumabowi, stężenie substancji na koniec dnia, w którym wykonano infuzję oraz stężenie minimalne.

Komentarz do danych z badania Javelin Merkel 200:

Odnaleziono raport NICE (NICE 2018) dotyczący analizy zasadności refundacji terapii awelumabem. W raporcie tym wskazano, iż biorąc pod uwagę dostępne wyniki pochodzące z badania Javelin Merkel 200 A (pacjenci po chemioterapii), eksperci kliniczni spodziewają się, że zakres odpowiedzi na leczenie awelumabem stosowanym w pierwszej linii (badanie Javelin Merkel B) powinien być co najmniej równy i prawdopodobnie nieco lepszy w porównaniu do skuteczności terapii awelumabem w dalszych liniach leczenia. Jednakże komisja podkreśla, iż wyniki z części B (awelumab w 1-wszej linii leczenia) badania dotyczą małej liczby pacjentów i krótkiego okresu obserwacji, a ponadto wyniki PFS i OS nie są wystarczająco dojrzałe, aby na ich podstawie wnioskować o skuteczności terapii. Co więcej otrzymane do tej pory wyniki pochodzą z badania, które w dalszym ciągu rekrutuje pacjentów (obecnie włączono 39 pacjentów, planowana ilość pacjentów włączonych do badania to 112). Komitet podsumowuje, że wyniki badania Javelin Merkel 200 B są wysoce niedojrzałe i powinny być interpretowane z dużą ostrożnością.

Natomiast w raporcie oceniającym EMA wskazano, że biorąc pod uwagę ograniczenia wynikające z badań jednoramiennych, rzadkość występowania choroby i wyzwania związane z porównaniem wyników badania Javelin Merkel 200 z danymi historycznymi dla komparatorów oraz danymi z literatury, dostępne dane potwierdzają skuteczność awelumabu zarówno w leczeniu pacjentów po wcześniejszej chemioterapii lub nieleczonych chemioterapią.

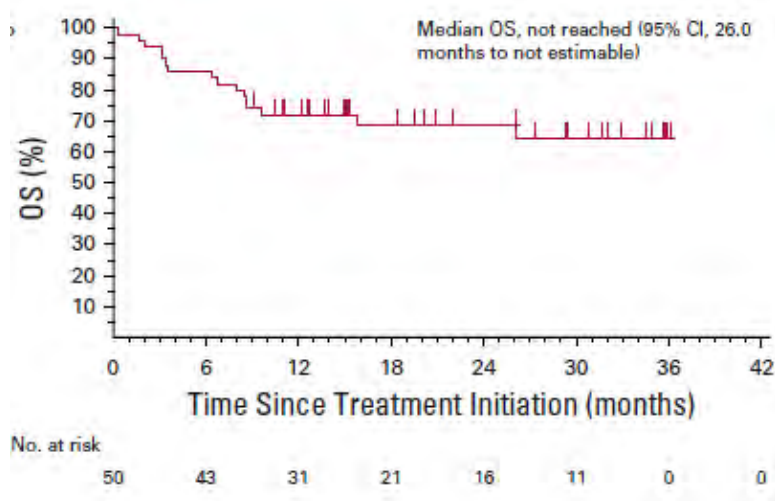
6.3.1.2. Analiza skuteczności pembrolizumabu

Istotne klinicznie punkty końcowe

Przeżycie całkowite

W badaniu Keynote-17 współczynnik przeżycia całkowitego (OS) oszacowany metodą Kaplana-Meiera po 24 miesiącach terapii wyniósł 68,7%, mediana OS nie została osiągnięta (95%CI: 26 miesięcy; nie do oszacowania).

Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca przeżycie całkowite pacjentów z rakiem z komórek Merkla stosujących pembrolizumab (źródło: Nghiem 2019)



Jakość życia

W badaniu Keynote-17 nie oceniono jakości życia.

Pozostałe punkty końcowe

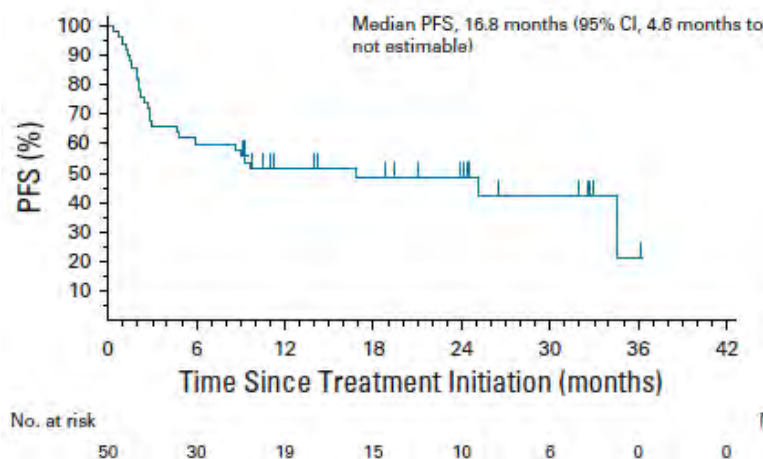
Przeżycie bez progresji choroby

Współczynnik przeżycia bez progresji (PFS) oszacowany metodą Kaplana-Meiera w 6. miesiącu terapii dla pierwszych 26 pacjentów włączonych do badania wyniósł 67% (95% CI: 49; 86). Dla 50 pacjentów włączonych

do badania współczynnik PFS po 24 miesiącach terapii wyniósł 48,3%, a mediana PFS wyniosła 16,8 miesiący (95% CI: 4,6 miesiąca; nie do oszacowania).

Poniżej przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia bez progresji.

Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca przeżycie bez progresji choroby pacjentów z rakiem z komórek Merkla stosujących pembrolizumab (źródło: Nghiem 2019)



Odpowiedź na leczenie

W badaniu Keynote-17 wśród 50 pacjentów, którzy mieli co najmniej jedną ocenę nowotworu w trakcie leczenia i co najmniej jedną potwierdzającą ocenę 4 tyg. później, odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 56%, w tym u 12 pacjentów (24%) odnotowano całkowitą odpowiedź na leczenie, a u 16 pacjentów (32%) częściową odpowiedź na leczenie. Ponadto stabilizację choroby odnotowano u 5 pacjentów (10%), a progresja choroby wystąpiła u 16 pacjentów (32%).

W badaniu odpowiedź na leczenie odnotowano niezależnie od statusu MCPyV. Odsetek obiektywnych odpowiedzi wynosił 59% wśród pacjentów z guzami MCPyV-dodatnimi (19 z 32 pacjentów) i 53% wśród pacjentów z nowotworami MCPyV-ujemnymi (9 z 17 pacjentów) ($p=0,765$).

Tabela 11. Odpowiedź na leczenie pembrolizumabem – wyniki badania Keynote-17

Punkty końcowe	Pembrolizumab N=50		
	n	%	95% CI
Odpowiedź całkowita (CR)	12	24	(13, 38)
Częściowa odpowiedź (PR)	16	32	(20, 47)
Odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR)	28	56	(41, 70)
Stabilna choroba (SD)	5	10	(3; 22)
Kontrola choroby (CR + PR + SD)	33	66	(51; 79)
Progresja choroby (PD)	16	32	(0; 47)
Brak oceny*	1	2	(0; 11)

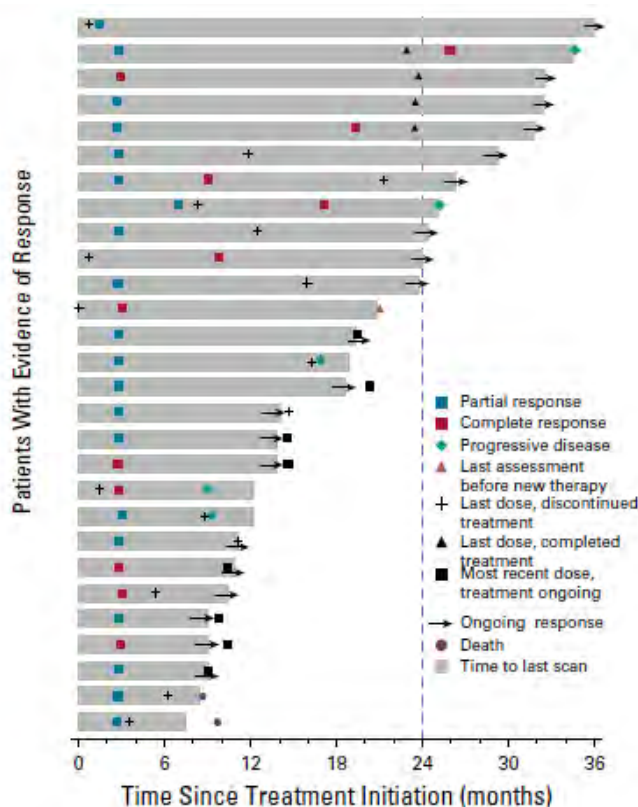
*jeden pacjent miał początkową ocenę nowotworu, ale nie mógł być oceniony po rozpoczęciu terapii ze względu na chorobę i zgon, które wystąpiły przed przeprowadzeniem pierwszej oceny radiologicznej po rozpoczęciu leczenia

Skróty: ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate); CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response), PR – odpowiedź częściowa (ang. partial response), SD – stabilna choroba (ang. stable disease), PD – progresja choroby (ang. progressive disease)

Czas trwania odpowiedzi na leczenie

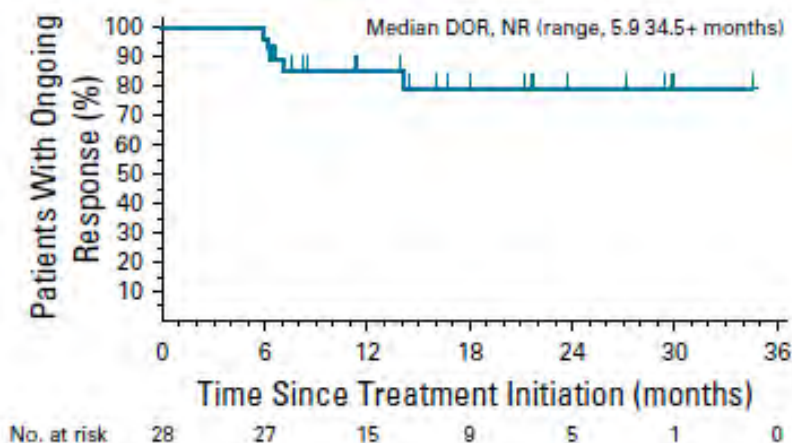
W badaniu Keynote-17 mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła 2,8 miesiąca (zakres 1,5-9,7 miesiąca). Czas trwania odpowiedzi na leczenie wśród 28 pacjentów, u których stwierdzono całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie wyniósł od 5,9 miesiąca do 34,5+ miesiąca (zakres). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta. U 5 z 28 pacjentów z odpowiedzią na leczenie wystąpił nawrót choroby (progresja), a u 2 pacjentów z 28 po uzyskaniu odpowiedzi nastąpił zgon przed wystąpieniem progresji choroby. Poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę występowania odpowiedzi na leczenie u pacjentów w badaniu Keynote-17.

Rysunek 4. Czas trwania odpowiedzi na leczeniu u 28 pacjentów z potwierdzoną całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie pembrolizumabem (źródło: Nghiem 2019).



Pionowa przerywana linia wyznacza maksymalny czas trwania terapii zgodny z protokołem.

Rysunek 5. Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca czas trwania odpowiedzi na leczeniu wśród 28 pacjentów z potwierdzoną całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie pembrolizumabem (źródło: Nghiem 2019)



6.3.2. Analiza bezpieczeństwa

6.3.2.1. Analiza bezpieczeństwa awelumabu

Bezpieczeństwo terapii awelumabem zostało ocenione na podstawie wyników dla 39 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Zgony

W trakcie trwania badania (mediana okresu obserwacji 5,1 miesiąca) zmarło 2 pacjentów. Żaden za zgonów nie został uznany za związany z leczeniem.

Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ang. treatment-related adverse event, TRAE) dowolnego stopnia nasilenia odnotowano u 28 pacjentów (71,8%), w tym 8 pacjentów (20,5%) miało zdarzenia niepożądane stopnia 3. Nie wystąpiły TRAE stopnia 4.

Zdarzenia niepożądane związane z infuzją leku wystąpiły u 9 pacjentów (23,1%), a u jednego pacjenta osiągnęły 3 stopień nasilenia (2,6%). Zdarzenia niepożądane stopnia 1 związane z układem odpornościowym wystąpiły u 6 pacjentów (15,4%).

Sześciu pacjentów (15,4%) przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. U pojedynczych pacjentów z powodu zapalenia dróg żółciowych, zwiększonego poziomu aminotransferazy asparaginowej oraz aminotransferazy alaninowej, zespołu paranowotworowego, zaburzenia chodu, paraneoplastycznego zapalenia mózgu i rdzenia oraz plineuropatii, a u 2 pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją.

Szczegóły zawarto w tabeli poniżej. Ograniczono się do zestawienia zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia występujących u >5% pacjentów.

Tabela 12. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych podczas terapii awelumabem, N=39 pacjentów (badanie Javelin Merkel 200 B, wyniki na podstawie danych umieszczonych na stronie clinicaltrials.gov)

Zdarzenia niepożądane	Dowolnego stopnia n (%)	Stopnia ≥3 n (%)
Zdarzenia niepożądane ogółem	28 (71,8)	8 (20,5)
Zmęczenie	9 (23,1)	0
Rekcje związane z infuzją	9 (23,1)	1 (2,6)
Astenia	3 (7,7)	0
Wzrost lipazy	3 (7,7)	1 (2,6)
Podwyższone aminotransferaza alaninowa	3 (7,7)	1 (2,6)
Ból stawów	2 (5,1)	0
Zwiększone kinaza keratynowa we krwi	2 (5,1)	1 (2,6)
Dreszcze	2 (5,1)	0
Biegunka	2 (5,1)	0
Suchość w ustach	2 (5,1)	0
Duszność	2 (5,1)	0
Eozonofilia	2 (5,1)	0
Nudności	2 (5,1)	0
Świąd*	2 (5,1)	0
Gorączka	2 (5,1)	0
Wysypka grudkowo-plamista*	2 (5,1)	0
Spadek masy ciała	2 (5,1)	0

*Jeden przypadek świądu oraz 2 przypadki wysypki uznawano również za działania niepożądane związane z układem odpornościowym

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwaInformacje na podstawie ChPL Bavencio:

Awelumab najczęściej powoduje działania niepożądane pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym ciężkie działania niepożądane, ustępowały po rozpoczęciu odpowiedniego leczenia lub przerwania podawania awelumabu.

Bezpieczeństwo awelumabu oceniano w badaniach klinicznych z udziałem 1 738 pacjentów z guzami litymi, w tym z przerzutowym MCC, którzy otrzymywali 10 mg awelumabu na kg mc. co 2 tygodnie. Działania niepożądane awelumabu najczęściej występujące w tej populacji pacjentów obejmują: zmęczenie (32,4%),

nudności (25,1%), biegunkę (18,9%), zmniejszenie apetytu (18,4%), zaparcie (18,4%), działania niepożądane związane z infuzją (17,1%), zmniejszenie masy ciała (16,6%) i wymioty (16,2%).

Do najczęściej występujących działań niepożądanych stopnia ≥ 3 należały: niedokrwistość (6,0%), duszność (3,9%) i ból brzucha (3,0%). Ciężkie działania niepożądane obejmowały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego i działania niepożądane związane z infuzją.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania leku na podstawie ChPL Bavencio

- Reakcje związane z infuzją

U pacjentów otrzymujących awelumab zgłaszano występowanie reakcji związanych z infuzją, które mogą mieć ciężki przebieg. W przypadku wystąpienia reakcji stopnia 3. lub 4. związanych z infuzją należy zatrzymać infuzję i trwale przerwać stosowanie awelumabu.

W przypadku nawrotu reakcji stopnia 1. lub 2. związanej z infuzją pacjent może kontynuować leczenie awelumabem, ale pod bardzo dokładną kontrolą, po odpowiedniej zmianie szybkości infuzji oraz premedykacji paracetamolem i lekiem antyhistaminowym.

- Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego były w większości odwracalne i ustępowały po tymczasowym lub stałym przerwaniu podawania awelumabu, podaniu kortykosteroidów i (lub) zastosowaniu leczenia wspomagającego.

- Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych awelumabem odnotowano przypadki zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego. Wśród pacjentów otrzymujących awelumab odnotowano jeden przypadek zakończony zgonem.

Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego stopnia 2. do czasu jego ustąpienia oraz przerwać na stałe w przypadku zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego stopnia 3. lub 4. lub nawracającego zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego stopnia 2.

- Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych awelumabem odnotowano przypadki zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego. Wśród pacjentów otrzymujących awelumab odnotowano dwa przypadki zakończone zgonem.

Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego stopnia 2. do czasu jego ustąpienia oraz przerwać na stałe w przypadku zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego stopnia 3. lub 4.

- Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych awelumabem odnotowano przypadki zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego.

Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego stopnia 2. lub 3. do czasu jego ustąpienia oraz przerwać na stałe w przypadku zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego stopnia 4. lub nawracającego zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego stopnia 3.

- Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

U pacjentów otrzymujących awelumab odnotowano przypadki zaburzeń czynności tarczycy pochodzenia immunologicznego, niewydolności kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego i cukrzycy typu 1. Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych endokrynopatii. Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku endokrynopatii pochodzenia immunologicznego stopnia 3. lub 4. do czasu ich ustąpienia.

- Zaburzenia czynności tarczycy (niedoczynność/nadczynność)

Zaburzenia czynności tarczycy mogą wystąpić w dowolnym momencie w trakcie leczenia. Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku zaburzeń czynności tarczycy stopnia 3. lub 4.

- Niewydolność kory nadnerczy

W trakcie leczenia i po jego zakończeniu pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych niewydolności kory nadnerczy. Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku objawowej niewydolności kory nadnerczy stopnia 3. lub 4.

- Cukrzyca typu 1

Awelumab może powodować cukrzycę typu 1, w tym cukrzycową kwasicę ketonową. Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia hiperglikemii lub innych objawów przedmiotowych i podmiotowych cukrzycy. U pacjentów z hiperglikemią stopnia ≥ 3 . należy wstrzymać stosowanie awelumabu i podać przeciwcukrzycowe produkty lecznicze. Leczenie awelumabem należy wznowić po osiągnięciu kontroli metabolicznej z zastosowaniem terapii zastępczej insuliną.

- Zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek pochodzenia immunologicznego

Awelumab może powodować zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego. Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia zwiększonego stężenia kreatyniny przed rozpoczęciem leczenia i regularnie w trakcie leczenia. Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku zapalenia nerek stopnia 2. lub 3. do czasu zmniejszenia jego nasilenia do stopnia ≤ 1 . oraz przerwać na stałe w przypadku zapalenia nerek stopnia 4.

- Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

Inne, istotne klinicznie działania niepożądane pochodzenia immunologicznego odnotowano u mniej niż 1% pacjentów: zapalenie mięśnia sercowego, w tym przypadki zakończone zgonem, zapalenie mięśni, niedoczynność przysadki, zapalenie błony naczyniowej oka i zespół Guillain-Barré.

Stosowanie awelumabu należy przerwać na stałe w przypadku ponownego wystąpienia dowolnego działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 3. i w przypadku działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 4.

WHO:

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych dla leku Bavencio (awelumab).

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (146 przypadków), w tym najczęściej raportowano: progresję choroby (40 przypadków), dreszcze (26 przypadków) i gorączkę (19 przypadków);
- zaburzenie układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (81 przypadków), w tym najczęściej raportowano: duszność (12 przypadków), zapalenie płuc (8 przypadków) i niewydolność oddechową (196 przypadków);
- zaburzenia żołądka i jelit (70 przypadków), w tym najczęściej raportowano: wymioty, nudności i zaparcia (kolejno: 15, 14, 11 przypadków).

URPL

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat leku Bavencio na stronach URPL.

EMA

Na stronie EMA zidentyfikowano nowy sygnał zgłoszony poprzez system spontanicznych zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych leków dotyczący wystąpienia zapalenia trzustki w trakcie stosowania awelumabu (PSUSA/00010635/201803).

FDA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat leku Bavencio na stronach FDA.

6.3.2.2. Analiza bezpieczeństwa pembrolizumabu

Zgony

W trakcie trwania badania Keynote-17 odnotowano jeden zgon związany z zastosowanym leczeniem, który wystąpił u pacjenta z rozsiałym MCC i zdiagnozowanym przed włączeniem do badania migotaniem

przedsionków. U pacjenta dzień po podaniu pierwszego wlewu pembrolizumabu wystąpił wysięk osierdziowy i opłucnowy. Pacjent wycofał się z badania i zmarł 10 dni po rozpoczęciu leczenia pembrolizumabem.

Na stronie rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov³ odnaleziono informację, że w trakcie badania Keynote-17 zmarło łącznie 16 pacjentów podczas 36-miesięcznego okresu obserwacji (32%).

Zdarzenia niepożądane

U wszystkich pacjentów w badaniu Keynote-17 odnotowano co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. Na stronie clinicaltrials.gov podano, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, innymi niż ciężkie były: zmęczenie (56%), anemia (32%), zaparcia (28%), infekcja górnych dróg oddechowych (28%), wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (22%), zmniejszenie apetytu (22%), hiperglikemia (22%), wysypka (22%), świąd (22%), kaszel (22%), biegunka (22%).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-related adverse events, TREA) dowolnego stopnia nasilenia wystąpiły u 96% pacjentów (48 z 50 pacjentów). TREA o nasileniu stopnia 3. lub 4. odnotowano u 14 z 50 pacjentów (28%) i u 7 z nich doprowadziły do przerwania leczenia.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych za publikacją Nghiem 2019 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych podczas terapii pembrolizumabem, N=50 pacjentów (badanie Keynote-17)

Zdarzenie niepożądane	n (%)
Zdarzenia niepożądane ogółem	50 (100)
Ciężkie zdarzenia niepożądane [^]	22 (44)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem*	48 (96)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 1. lub 2.*	34 (68)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem \geq 3. stopnia*	14 (28)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania terapii pembrolizumabem*	7 (14)**
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania	
Niewydolność nadnerczy	1 (2)
Zapalenie jelita grubego	1 (2)
Nadczynność tarczycy	1 (2)
Niedoczynność tarczycy	3 (6)
Reakcja związana z infuzją	1 (2)
Zapalenie mięśnia sercowego	1 (2)
Zapalenie trzustki	2 (4)
Zapalenie płuc	3 (6)
Wysypka grudkowo- plamista	2 (4)
Stan zapalny tarczycy	1 (2)

[^]dane zaczerpnięte ze strony clinicaltrials.gov

*określone przez badacza jako związane z badanym lekiem

**uwzględnia jeden zgon związany z leczeniem

n – liczna pacjentów, których wystąpiło zdarzenie/działanie niepożądane

6.3.3. Przebieg choroby u pacjentów pozbawionych aktywnego leczenia

Analitycy Agencji nie odnaleźli dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania najlepszej terapii wspomagającej przy braku aktywnego leczenia w analizowanej populacji. Z tego względu w niniejszym rozdziale w celach poglądowych zdecydowano przedstawić dane literaturowe nt. rokowania pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla, tzn. IV stadium choroby wg kryteriów AJCC.

³ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02267603?cond=Merkel+Cell+Carcinoma&intr=Pembrolizumab&rank=4&view=results>

Często cytowana publikacja Poulsen 2004 odnosząca się do leczenia raka skóry z komórek Merkla z przerzutami odległymi w okresie, gdy w terapii tej choroby nie były stosowane przeciwciała monoklonalne podaje, że mediana przeżycia u pacjentów z przerzutami odległymi (stadium IV) wynosi 9 miesięcy.

W opinii prof. Rutkowskiego *rokowanie chorych w przerzutowym raku z komórek Merkla (MCC) przed wprowadzeniem immunoterapii anty-PD-L1/anty-PD-1 było skrajnie złe i przeżycia roczne nie przekraczały 20%*.

Zgodnie z publikacją Harms 2016, opisującą rokowanie pacjentów w poszczególnych stadiach choroby wg 8. edycji klasyfikacji AJCC oszacowane na podstawie obserwacji wyników zdrowotnych pochodzących od 9387 pacjentów leczonych z powodu MCC w Stanach Zjednoczonych w latach 1998-2012, współczynnik pięcioletniego przeżycia w IV wynosi 13,5%.

Schadendorf i inni w publikacji z 2017 roku podnoszą problem braku właściwych danych literaturowych, które pozwoliłyby określić jednoznacznie czy chemioterapia paliatywna poprawia przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) lub przeżycie całkowite (OS) u pacjentów z zaawansowaną chorobą. Autorzy podnoszą, że wyniki analiz retrospektywnych dla chemioterapii należy traktować ostrożnie, ponieważ nie przeprowadzono randomizowanych badań klinicznych porównujących schematy chemioterapii. W dokonany przez autorów przeglądzie publikacji 7 badań retrospektywnych badających korzyści z zastosowania chemioterapii w zaawansowanym MCC, chemioterapia paliatywna często była związana z początkowym zmniejszeniem guza, ale przeżycie całkowite zwykle było krótsze niż 10 miesięcy, a pacjenci doświadczali znacznej toksyczności terapii.

Z powodu braku wiarygodnych dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania najlepszej terapii wspomagającej przy braku aktywnego leczenia oraz braku dowodów jednoznacznie wskazujących na wyższość chemioterapii paliatywnej nad brakiem aktywnego leczenia wydaje się, że czas całkowitego przeżycia (OS) pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla stosujących najlepszą terapię wspomagającą przy braku aktywnego leczenia może wynosić mniej niż 10 miesięcy.

7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Bavencio jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (MCC). W powyższym wskazaniu lek jest zarejestrowany w Europie i Stanach Zjednoczonych z tą różnicą, iż w Stanach Zjednoczonych lek można podawać również dzieciom od 12 r.ż.

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy wskazania: przerzutowy rak z komórek Merkla (ICD-10: C44), a więc jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania leku Bavencio w omawianym wskazaniu została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna, co przedstawiono w tabeli poniżej.

W dokumentach umieszczonych na stronie FDA nie odnaleziono oceny relacji korzyści do ryzyka stosowania terapii lekiem Bavencio u pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla. Na stronie FDA wspomniano, że awelumab otrzymał status leku sierociego oraz został oznaczony jako przełomowa terapia w omawianym wskazaniu, co skutkowało przyspieszoną rejestracją produktu leczniczego. Warunkiem przyspieszonej rejestracji jest wymóg dostarczenia dodatkowego badania potwierdzającego skuteczność kliniczną awelumabu w tym wskazaniu.

W opinii prof. Rutkowskiego, przy braku innych skutecznych terapii w przerzutowym raku z komórek Merkla awelumab jest jedynym lekiem z wyboru dającym szansę na długotrwałe przeżycia u części chorych.

Tabela 14. Ocena EMA relacji korzyści do ryzyka stosowania terapii lekiem Bavencio u pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla

Korzyści	Ryzyko	Relacja korzyści do ryzyka stosowania
<p>Lek Bavencio może redukować wielkość guza u niektórych pacjentów, prowadząc do częściowej lub całkowitej odpowiedzi (bez pozostawienia śladów raka).</p> <p>W głównym badaniu przeprowadzonym z udziałem 88 pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla leczonych wcześniej chemioterapią, u około 33% pacjentów (29 spośród 88) zaobserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź na lek; u większości tych pacjentów odpowiedź utrzymywała się co najmniej 6 miesięcy.</p> <p>Wczesne wyniki trwającego badania klinicznego oceniającego skuteczność leku Bavencio u pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii wskazały, że współczynnik całkowitej lub częściowej odpowiedzi w czasie wstępnej analizy wyniósł 62% (18 spośród 29 pacjentów).</p>	<p>Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Bavencio (które mogą dotknąć więcej niż 1 na 10 pacjentów) to męczliwość, nudności, biegunka, zmniejszony apetyt, zaparcia, reakcje związane z infuzją (podaniem leku), utrata masy ciała oraz wymioty. Ciężkie działania niepożądane obejmują reakcje związane z odpowiedzią immunologiczną oraz reakcje związane z infuzją (podaniem leku), anemię, trudności z oddychaniem oraz bóle brzucha.</p>	<p>Pacjenci z przerzutowym MCC mają bardzo ograniczone możliwości leczenia.</p> <p>Pomimo, że współczynnik odpowiedzi na lek Bavencio nie jest ponadprzeciętny, czas odpowiedzi (co najmniej 6 miesięcy) jest ważny dla tej grupy chorych, jako że odpowiedź na leczenie chemioterapią jest krótsza. Dodatkowo, wczesne wyniki z toczących się badań wskazują, że większość pacjentów nieleczonych uprzednio chemioterapią również odpowiada na leczenie Bavencio, z porównywalnie długim czasem odpowiedzi. Bezpieczeństwo leku Bavencio jest uznane za akceptowalne, a działania niepożądane można kontrolować.</p> <p>Europejska Agencja Leków zdecydowała, że korzyści związane ze stosowaniem leku Bavencio są większe niż ryzyko i zarekomendowała jego stosowanie w Europie.</p> <p>Bavencio otrzymał warunkowe dopuszczenie do obrotu. To oznacza, że gromadzone są nowe dowody dotyczące leku, które firma jest zobowiązana dostarczyć. Co rok, Europejska Agencja Leków będzie przeglądać nowo dostępne informacje i w razie potrzeb dokumentacja leku będzie aktualizowana.</p>

8. Konkurencyjność cenowa

Jako komparator dla awelumabu w ocenianym wskazaniu wybrano pemrolizumab oraz brak aktywnego leczenia przy równoczesnym stosowaniu najlepszego leczenia wspomagającego (BSC). Ze względu na zindywidualizowane i zależne od sytuacji klinicznej postępowanie włączane w ramach najlepszej terapii wspomagającej w ramach niniejszego raportu odstąpiono od szacowania kosztów BSC.

Awelumab

W Europie zarejestrowany jest jeden produkt leczniczy zawierający awelumab posiadający jedną prezentację – Bavencio, 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. po 10 ml.

Zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu MZ, 3-miesięczna terapia lekiem Bavencio obejmuje wykorzystanie 30 fiolek. Zalecane dawkowanie awelumabu wg ChPL Bavencio to 10 mg/kg m.c. we wlewie dożylnym przez 60 minut co dwa tygodnie. Leczenie należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby (nie dotyczy radiologicznej progresji choroby niezwiązanej z ciężkim pogorszeniem stanu klinicznego) lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Jak podano w ChPL Bavencio *wszelkie częściowo zużyte lub puste fiolki należy wyrzucić*. W związku z tym, analitycy Agencji przyjęli, że podana w zleceniu MZ liczba fiolek uwzględnia powyższe zalecenia i jedno podanie wiąże się z wykorzystaniem całkowitej liczby fiolek. Dlatego też w celu przeprowadzenia niezbędnych oszacowań założono, że zlecenie dotyczy 6 podań leku, co odpowiada 2,5-mies. terapii, a jedno podanie leku wiąże się z wykorzystaniem 5 fiolek leku, co odpowiada osobie o masie ciała 100 kg (w przypadku 3-mies. terapii liczba podań osiąga wartość 7, co odpowiada 4,3 fiołki i związane byłoby z koniecznością przechowywania niezużytych fiolek do dnia następnego podania leku).

W związku z faktem, że produkt Bavencio nie jest obecnie finansowany na terenie Polski, brak jest dodatkowych danych refundacyjnych i sprzedażowych umożliwiających weryfikację przedstawionych w zleceniu kosztów leku oraz przeprowadzenie alternatywnego oszacowania. W obliczeniach wykorzystano zatem koszt awelumabu (Bavencio) jedynie na podstawie zlecenia MZ – wartość netto ██████████ PLN/fiolka, co odpowiada cenie hurtowej brutto (CHB) jednego opakowania leku (1 fiolka) w wysokości ██████████ PLN.

Pembrolizumab

Pembrolizumab jest dostępny w Polsce w postaci dwóch prezentacji produktu leczniczego Keytruda (szczegóły w Tabeli 15). Pembrolizumab nie jest zarejestrowany w ocenianym wskazaniu w EMA, jednak amerykańska agencja FDA w przyspieszonym procesie dopuściła stosowanie tego leku w leczeniu pacjentów dorosłych i pediatrycznych z nawracającym lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem z komórek Merkla. Z tego względu dawkowanie pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu przyjęto na podstawie charakterystyki produktu Keytruda opublikowanej na stronie agencji FDA – 200 mg co 3 tygodnie w infuzji trwającej 30 min. w populacji dorosłej. Leczenie kontynuuje się do wystąpienia progresji, nieakceptowalnej toksyczności lub do 24 mies. w przypadku chorych, u których nie doszło do progresji. FDA przewiduje odmienne dawkowanie pembrolizumabu u dzieci, jednak z uwagi na fakt, że lek Bavencio jest zarejestrowany w Europie do stosowania jedynie u osób dorosłych w niniejszym opracowaniu nie rozpatrywano możliwości podania awelumabu i pembrolizumabu w populacji pediatrycznej.

Podobnie jak w przypadku leku Bavencio, otwartych fiolek pembrolizumabu nie można przechowywać. Jednak zalecane dawkowanie stanowi całkowitą wielokrotność obu zarejestrowanych w Europie opakowań leku Keytruda.

Aktualnie w Polsce produkt leczniczy Keytruda (pembrolizumab) refundowany jest w ramach programów lekowych: B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) oraz B.59. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43). W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące dostępnych prezentacji leku Keytruda oraz ich cen na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 27 czerwca 2019 r. oraz danych DGL za okres styczeń – marzec 2019 r.

Tabela 15. Dane kosztowe dla produktów leczniczych Keytruda (pembrolizumab)

Produkt leczniczy	CHB wg Obwieszczenia MZ [PLN]	CHB wg danych DGL [PLN]
Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml	16 899,53	6 926,30
Keytruda, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol	8 449,76	3 468,78

W celu zestawienia kosztów porównywanych terapii oszacowano koszt pojedynczej dawki, koszt 2,5 miesięcy terapii (planowany czas terapii zgodnie z interpretacją danych z wniosku) oraz koszt pełnej 3-miesięcznej terapii dla obu leków (brak możliwości dzielenia fiolek między podaniami). Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli. W obliczeniach uwzględniono średni koszt preparatów Keytruda ważony liczbą zrefundowanych miligramów pembrolizumabu.

Tabela 16. Koszty terapii awelumabem i pembrolizumabem w przeliczeniu na 1 pacjenta

Kategoria kosztów	Awelumab [PLN]	Pembrolizumab – koszt na podstawie obwieszczenia MZ [PLN]	Pembrolizumab – koszt na podstawie danych DGL [PLN]
Koszt 1 dawki	██████████	33 799,06	13 863,52
Koszt 2,5 mies. terapii*	██████████	135 196,23	55 454,10
Koszt 3 mies. terapii**	██████████	168 995,28	69 317,62

*2,5 mies. terapii odpowiada 6 podaniom awelumabu i 4 podaniom pembrolizumabu

**3 mies. terapii odpowiada 7 podaniom awelumabu i 5 podaniom pembrolizumabu

Komentarz Agencji

Należy zauważyć, że zgodnie z ChPL Bavencio pierwsze cztery infuzje awelumabu powinny zostać poprzedzone premedykacją w postaci paracetamolu i leku antyhistaminowego. Jeżeli nie stwierdzi się reakcji po 4. infuzji, stosowanie premedykacji przed kolejnymi podaniami leku Bavencio zależy od decyzji lekarza. Charakterystyka produktu leczniczego Keytruda opublikowana na stronie FDA nie wskazuje konieczności stosowania premedykacji w przypadku pembrolizumabu, jednak w ChPL Keytruda opublikowanej na stronie EMA wskazano, że w przypadku pacjentów, u których obserwuje się łagodne lub umiarkowanie silne reakcje na infuzję dożylną można rozważyć stosowanie premedykacji z zastosowaniem leków przeciwgorączkowych i antyhistaminowych. Z uwagi na fakt, że w żadnym z dokumentów nie sprecyzowano dawki i postaci ww. interwencji, jak również pomijalnie mały koszt premedykacji w stosunku do kosztów analizowanych produktów leczniczych, w niniejszym opracowaniu nie uwzględniono tych kosztów.

9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

W opinii prof. Rutkowskiego, przerzutowy rak z komórek Merkla to ultrazadki nowotwór złośliwy i przewidywana populacja docelowa, która przyjmowałaby wnioskowaną terapię przy uwzględnieniu, że jest to sytuacja, w której wyczerpano u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych wynosi maksymalnie 15 chorych rocznie. Dr Jagielska oszacowała natomiast wielkość tej populacji na *nie więcej niż 50 osób rocznie*. Analitycy Agencji zdecydowali przeprowadzić obliczenia uwzględniające powyższe dwa warianty liczebności populacji docelowej.

Przyjmując założenia dot. sposobu szacowania kosztów technologii ocenianej i alternatywnej opisane w rozdziale 8, określono wpływ na budżet płatnika publicznego związany z finansowaniem leku Bavencio (awelumab) i leku Keytruda (pembrolizumab) w ocenianej populacji (15 chorych) w horyzoncie 2,5 miesiący (planowany czas terapii zgodnie z interpretacją danych z wniosku), 3 mies. (okres, na który zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach wydawana jest zgoda na finansowanie technologii lekowych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych) i 1 roku. Z powodu braku definicji najlepszej terapii wspomagającej oszacowanie kosztów dla komparatora obejmującego brak aktywnego leczenia przy jednoczesnym stosowaniu BSC nie było możliwe. Wyniki obliczeń analityków Agencji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Wyniki oszacowania wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Liczebność populacji	Horyzont czasowy	Awelumab [PLN]	Pembrolizumab – koszt na podstawie obwieszczenia MZ [PLN]	Pembrolizumab – koszt na podstawie danych DGL [PLN]
15	2,5 mies.	██████████	2 027 943	831 811
	3 mies.	██████████	2 534 929	1 039 764
	1 rok	██████████	9 125 745	3 743 151
50	2,5 mies.	██████████	6 759 811	2 772 705
	3 mies.	██████████	8 449 764	3 465 881
	1 rok	██████████	30 419 151	12 477 172

W wariantcie, w którym liczebność populacji docelowej wynosi 15 chorych wydatki związane z finansowaniem awelumabu oszacowano na ok. ██████████ w horyzoncie 2,5 mies., ██████████ w horyzoncie 3 mies. oraz ██████████ w horyzoncie rocznym.

W wariantcie zakładającym liczebność populacji docelowej na poziomie 50 chorych wydatki związane z finansowaniem awelumabu wynoszą ██████████ w horyzoncie 2,5 mies., ██████████ w horyzoncie 3 mies. oraz ██████████ w horyzoncie rocznym.

Oszacowane wydatki związane z finansowaniem awelumabu są ██████████ z prognozowanymi wydatkami na finansowanie pembrolizumabu w ocenianej grupie chorych przy uwzględnieniu kosztów leku Keytruda na podstawie obwieszczenia MZ oraz ██████████ względem kosztów związanych ze stosowaniem pembrolizumabu uwzględniających dane z DGL.

Komentarz Agencji

Interpretując powyższe dane należy mieć na uwadze ograniczenia przedstawionych oszacowań. Przede wszystkim należy zwrócić uwagę, że dawkowanie ocenianej interwencji jest zależne od masy ciała pacjenta. W powyższych obliczeniach przyjęto masę ciała wynikającą z wniosku, tzn. 100 kg. Założenie to nie ma wpływu na koszty technologii alternatywnej, gdyż dawka pembrolizumabu nie zależy od masy ciała pacjenta. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych dot. liczebności populacji docelowej, oszacowania mają charakter maksymalny. Prof. Rutkowski wskazał, że w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie leczono awelumabem ośmiu chorych na zaawansowanego MCC po progresji na co najmniej jednej linii chemioterapii w ramach programu wczesnego dostępu. W opinii analityków Agencji szacowana przez ekspertów liczebność populacji docelowej uwzględnia również osoby kwalifikujące się do chemioterapii. Zważywszy na fakt, że niniejsze opracowanie dotyczy chorych, u których nie można zastosować chemioterapii, liczebność populacji docelowej może być niższa.

10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
- Polska Unia Onkologii (PUO);
- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE);
- European Society for Medical Oncology (ESMO);
- European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Korzystano również z baz informacji medycznych oraz wyszukiwarki google. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 24.06.2019 r. Poszukiwano wytycznych polskich, europejskich, amerykańskich i międzynarodowych. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 publikacje wytycznych klinicznych opublikowane po roku 2015. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. W opisie ograniczono się do zaleceń dotyczących przerzutowego (stopień IV) raka z komórek Merkla.

Tabela 18. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
<p>PTOK 2018 (Polska) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów z rakiem z komórek Merkla. Poniżej przedstawiono zalecenia odnośnie MCC z obecnością przerzutów odległych.</p> <p>Leczenie MCC (ang. Merkel cell carcinoma) powinno być prowadzone w ośrodkach wysokospecjalistycznych. <u>IV stopień zaawansowania klinicznego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>W przypadku zaawansowanej choroby leczenie z założenia ma charakter paliatywny. U chorych w zadowalającym stanie ogólnym należy rozważyć rozpoczęcie paliatywnej chemioterapii, chociaż brakuje obiektywnych danych, które potwierdzałyby wpływ takiego leczenia na przeżycia całkowite tych chorych, z wyjątkiem immunoterapii. Wiele obserwacji wskazuje jednak na chemiowrażliwość MCC (choć z reguły odpowiedzi nie przekraczają 8–10 miesięcy, a odsetki długotrwałych przeżyć całkowitych wynoszą 0–18%); najczęściej stosowane schematy terapeutyczne obejmują wielolekową chemioterapię z użyciem cisplatyny, doksorubicyny i winkrystyny lub etopozydu, jak również 5-fluorouracylu czy cyklofosfamidu. W uzasadnionych przypadkach mogą być także stosowane paliatywne zabiegi chirurgiczne i/lub radioterapia.</i> • <i>W związku z wysoką aktywnością inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego anti-PD-1 i anti-PD-L1 w leczeniu przerzutowego MCC, potwierdzoną w badaniach klinicznych II fazy, obecne rekomendacje zalecają stosowanie tych leków z wyboru w leczeniu przerzutowego MCC (II, A):</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ awelumab – w jednoramiennym badaniu II fazy (Javelin Merkel) wykazano skuteczność awelumabu w leczeniu przerzutowego MCC po niepowodzeniu chemioterapii systemowej (badanie rejestracyjne); ○ pembrolizumab – na podstawie badania II fazy (data publikacji 2016 r.) wykazano aktywność przeciwciała anti-PD-1 pembrolizumabu w leczeniu chorych na MCC w stopniu IIIB-IVC bez wcześniejszej terapii systemowej. <p><u>Zarówno w badaniu z awelumabem jak i pembrolizumabem obserwowano tendencję większych odsetków odpowiedzi na leczenie w sytuacji mniejszej liczby wcześniejszych linii leczenia, co wskazuje, że immunoterapia w MCC powinna być stosowana z wyboru w pierwszej linii leczenia. We wszystkich tych badaniach stwierdzono odpowiedzi u chorych MCPyV-dodatnich i -ujemnych oraz potwierdzono, że leczenie to można stosować również w wieku podeszłym, co jest charakterystyczne dla występowania MCC.</u></p> <p><i>Ze względu na brak wystarczających danych pozwalających na określenie standardów leczenia, zwłaszcza pacjentów z chorobą uogólnioną, w każdym takim przypadku należy rozważyć możliwość włączenia chorego do badania klinicznego.</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p> <p><u>Jakość dowodów naukowych</u></p> <p><i>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</i></p> <p><i>III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</i></p> <p><i>IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce lub/i opiniach ekspertów</i></p> <p>Kategorie rekomendacji</p> <p><i>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><i>B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><i>C — Wskazania określone indywidualnie</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
Rekomendacje zagraniczne	
<p>NCCN 2019 (amerykańskie)</p> <p>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą diagnozy i leczenia pacjentów z rakiem z komórek Merkla (MCC). Poniżej przedstawiono zalecenia odnośnie MCC z obecnością przerzutów odległych.</p> <p>Leczenie pacjentów z obecnością przerzutów odległych wymaga konsultacji różnych specjalistów. Zalecane postępowanie (wszystkie opcje mają poziom rekomendacji 2A):</p> <ul style="list-style-type: none"> – W miarę możliwości preferowaną opcją jest udział w badaniu klinicznym; – Można rozważyć następujące terapie lub ich skojarzenia: <ul style="list-style-type: none"> o terapię układową – preferowane są awelumab, pembrolizumab i niwolumab; w niektórych sytuacjach (np. u chorych z przeciwwskazaniami do immunoterapii z użyciem inhibitorów punktów kontrolnych) zastosowanie mogą znaleźć: cisplatyna ± etopozyd / karboplatyna ± etopozyd / topotekan / cyklofosfamid, doksorubicyna (lub epirubicyna) i winkrytyna (schemat CAV); o radioterapię; o leczenie chirurgiczne – w przypadku nielicznych przerzutów i w wyjątkowych sytuacjach klinicznych można rozważyć interwencję chirurgiczną. – Najlepsza terapia wspomagająca (terapia paliatywna). <p>W wytycznych wskazano, że na podstawie dostępnych dowodów nie można określić preferowanej terapii układowej. Stwierdzono, że MCC wykazuje wrażliwość na leczenie układowe, jednak czas trwania odpowiedzi jest ograniczony. Wstępne dane pochodzące z badań nierandomizowanych wskazują, że inhibitory PD-1/PD-L1 (do których należą awelumab, pembrolizumab, niwolumab) charakteryzują się większym współczynnikiem trwałych odpowiedzi w porównaniu do terapii cytotoksycznej. Podkreślono, że profil bezpieczeństwa inhibitorów punktów kontrolnych różni się od profilu bezpieczeństwa terapii cytotoksycznej i w celu zapewnienia bezpieczeństwa procesu leczenia inhibitorami punktów kontrolnych niezbędna jest edukacja zarówno pacjentów, jak i lekarzy w tym kierunku.</p> <p><i>Siła zaleceń:</i></p> <p><i>Kategoria 1: na podstawie dowodów wysokiej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia</i></p> <p><i>Kategoria 2A: na podstawie dowodów niższej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia</i></p> <p><i>Kategoria 2B: na podstawie dowodów niższej jakości, konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia</i></p> <p><i>Kategoria 3: na podstawie dowodów dowolnej jakości, duża niezgodność NCCN, że interwencja jest odpowiednia</i></p> <p><i>Źródło finansowania: NCCN</i></p>
<p>NICE 2018 (brytyjskie)</p> <p>Konflikt interesów: członkowie komisji oceniającej posiadający konflikt interesów byli wykluczani z dalszych prac.</p>	<p>Wytyczne dotyczą stosowania awelumabu w leczeniu przerzutowego raka z komórek Merkla.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Awelumab jest rekomendowaną opcją w leczeniu przerzutowego raka z komórek Merkla u osób dorosłych, jedynie w przypadku, <u>gdy zastosowano u nich jedną lub więcej linii chemioterapii w stadium przerzutowym choroby.</u> • W ramach Cancer Drugs Fund[#] awelumab jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu dorosłych z przerzutowym rakiem z komórek Merkla, <u>jeżeli chorzy nie przyjmowali chemioterapii w stadium przerzutowym choroby</u> i zachowane zostaną ustalenia dotyczące dostępu do awelumabu w okresie do zakończenia zbierania danych dot. skuteczności awelumabu w ww. populacji w badaniu JAVELIN 200 i możliwości przeprowadzenia aktualizacji analiz farmakoekonomicznych. <p><i>Typ rekomendacji:</i></p> <p><i>Interwencja jest rekomendowana do stosowania we wskazaniu:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym, • zgodnym ze wskazaniem, w jakim jest stosowana w praktyce klinicznej, • w obu powyższych. <p><i>Interwencja rekomendowana w ramach Cancer Drugs Fund</i></p> <p><i>Jeżeli dostępne są wczesne dowody świadczące o korzyściach klinicznych płynących z zastosowania danej interwencji, jednak potrzebne są bardziej dojrzałe dane do potwierdzenia jej efektywności kosztowej.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>Źródło finansowania: brak informacji</i>
EDF/EADO/EORTC 2015[^] (europejskie) Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów	<p>Wytyczne dotyczą diagnozy i leczenia pacjentów z rakiem z komórek Merkla (MCC).[*] Poniżej przedstawiono zalecenia dot. stadium przerzutowego MCC.</p> <p>Poziom poniższym rekomendacji określono jako S2:</p> <ul style="list-style-type: none"> – W przypadku przerzutowego MCC można zastosować chemioterapię (mono-/polichemioterapię), jednak nie można wskazać standardowego schematu, a obserwowane odpowiedzi na leczenie są krótkotrwałe. Podstawowym postępowaniem w przypadku tych pacjentów jest udział w badaniu klinicznym. <p>W wytycznych wskazano, że poza interwencją chirurgiczną, którą można zastosować w przypadku przerzutów izolowanych, nie ma ugruntowanego postępowania w przerzutowym MCC, a badanie przeprowadzone na podstawie amerykańskiego rejestru dowodzi, że chemioterapia nie wpływa na częstość nawrotów i przeżycie chorych z MCC. Na podstawie innych dowodów obserwuje się znaczny odsetek (do 75%) odpowiedzi na chemioterapię, jednak charakteryzujący się krótkim okresem trwania z medianą OS wynoszącą 9 mies. i wysoką toksycznością wśród osób w podeszłym wieku.</p> <p>W przypadku pacjentów w złym stanie sprawności można rozważyć najlepszą terapię wspomagającą/terapię paliatywną.</p> <p>W przypadku badań klinicznych dot. terapii innowacyjnych jako przykład podano badania, w których pacjenci stosują immunoterapię: inhibitory CTL4, inhibitory PDL1/PD-1, pan-inh bitory kinazy tyrozynowej i analogi somatostatyny.</p> <p><i>Siła zaleceń:</i></p> <p><i>Nie podano definicji poziomu rekomendacji. Podano, że rekomendacje stanowią konsensus ekspertów, oparty na obecnych standardach postępowania, opublikowanych wytycznych i opiniach panelu ekspertów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak danych</i></p>

[#]Cancer Drugs Fund stanowi źródło finansowania leków przeciwnowotworowych w Anglii

[^]aktualizację wytycznych EDF/EADO/EORTC 2015 zaplanowano na czerwiec 2018 r., na stronie żadnej z organizacji biorącej udział w tworzeniu wytycznych nie odnaleziono jednak nowszej wersji dokumentu

^{*}wytyczne powstały w okresie, w którym żadna terapia nie była zarejestrowana w leczeniu MCC zarówno przez EMA, jak i FDA.

Skróty: EADO – European Association of Dermato-Oncology; EDF – European Dermatology Forum; EORTC – European Organization of Research and Treatment of Cancer, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, NCCN – National Comprehensive Cancer Network, PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PD-1 – receptor programowanej śmierci 1 (ang. programmed death receptor 1), PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. programmed death-ligand 1), CTL4 –

Odnalezione wytyczne wskazują, że aktualnie nie można wyznaczyć standardowego postępowania w przerzutowym MCC. Z uwagi, że większość stosowanych terapii ma charakter paliatywny, podkreśla się znaczenie włączania pacjentów do badań klinicznych. Zaleca się również stosowanie immunoterapii w postaci inhibitorów PDL1/PD-1, do których należą awelumab i pembrolizumab – uwzględnione w wytycznych polskich i amerykańskich NCCN oraz niwolumab wymieniany jedynie przez rekomendacje amerykańskie. Chemioterapia jest wskazywana jako opcja terapeutyczna, przy czym podkreśla się krótki okres utrzymywania się odpowiedzi na leczenie cytotoksyczne. Leczenie chirurgiczne stosowane jest w wybranym przypadkach lub ma charakter paliatywny. U chorych z przerzutowym MCC można zastosować również radioterapię, przy czym rekomendacje PTOK 2018 ograniczają tę opcję do wybranych chorych.

Status rejestracyjny i refundacyjny potencjalnych komparatorów

Wytyczne kliniczne wskazują, że oprócz awelumabu w ocenianym wskazaniu można zastosować inne immunoterapeutyki: pembrolizumab i niwolumab, przy czym niwolumab nie jest wymieniany w polskich rekomendacjach PTOK 2018.

Zarówno pembrolizumab jak i niwolumab są przeciwciałami monoklonalnymi i należą do inhibitorów PD-1 (receptor zaprogramowanej śmierci-1). Żaden z nich nie jest zarejestrowany przez EMA w leczeniu raka przerzutowego z komórek Merkla. Amerykańska agencja FDA w grudniu 2018 r. zarejestrowała lek Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu pacjentów dorosłych i pediatrycznych z nawracającym lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem z komórek Merkla. Rejestracji dokonano w ramach przyspieszonego procesu na podstawie danych dot. odsetka występowania i długości trwania odpowiedzi na leczenie. W celu utrzymania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w ww. wskazaniu wymagane jest potwierdzenie korzyści klinicznej wynikającej z zastosowania pembrolizumabu. Natomiast lek Opdivo (niwolumab) nie jest zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych w ocenianym wskazaniu, w związku z czym zdecydowano o wykluczeniu go jako potencjalnego komparatora.

Produkt leczniczy Keytruda (pembrolizumab) jest obecnie refundowany w Polsce w ramach programów lekowych: B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34) oraz B.59. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43).

Dotychczas Agencja nie oceniała zasadności zastosowania żadnej technologii medycznej w przerzutowym raku z komórek Merkla.

Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych dotyczące terapii rekomendowanych oraz stosowanych u chorych na przerzutowego raka z komórek Merkla po wyczerpaniu wszystkich możliwych do zastosowania w tym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych przedstawiono w tabeli poniżej. Warto mieć na uwadze, iż w niektórych pytaniach eksperci wskazywał również refundowane technologie medyczne takie jak leczenie operacyjne i chemioterapię.

Tabela 19. Przegląd interwencji stosowanych w ocenianym wskazaniu wg ekspertów klinicznych

Technologia	Ekspert	Prof. dr hab. Piotr Rutkowski Kierownik Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Centrum Onkologii – Instytut	Dr Beata Jagielska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu		<i>U chorych w zadowalającym stanie ogólnym można rozważyć rozpoczęcie paliatywnej chemioterapii, najczęściej stosowane schematy terapeutyczne obejmują wielolekową chemioterapię z użyciem cisplatyny, doksorubicyny i winkrystyny lub etopozytu, jak również 5-fluorouracylu czy cyklofosfamid. Wiele obserwacji wskazuje jednak na chemiowrażliwość MCC (z reguły jednak odpowiedzi są krótkotrwałe i nie przekraczają 8-10 miesięcy, zaś odsetki długotrwałych odpowiedzi OS wynoszą 0-18%).</i>	<i>W leczeniu zaawansowanego raka z komórek Merkla stosuje się standardową chemioterapię lub/i radioterapię w przypadku zmian o typie zajęcia OUN lub przerzutów do kości oraz najlepszą terapię wspomagającą (BSC).</i>
Najtańsza technologia stosowana obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu		<i>jak wyżej</i>	<i>Klasyczna chemioterapia, ale jej rola jest ograniczona ze względu na niską skuteczność kliniczną.</i>
Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce w ocenianym wskazaniu		<i>Najskuteczniejszą terapią w przerzutowym raku z komórek Merkla zgodnie z rejestracją leku jest zastosowanie immunoterapii anty-PD-L1 awelumabem. Opublikowano również wyniki badania klinicznego II fazy, w którym wykazano aktywność przeciwciała anty-PD-1 — pembrolizumabu.</i>	<i>Leczenie operacyjne z następową radioterapią, w przypadkach zaawansowanych chemioterapia klasyczna – jej rola jest ograniczona ze względu na niską skuteczność.</i>
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce w ocenianym wskazaniu		<i>Awelumab (Bavencio) jest obecnie zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej. Leczenie awelumabem zaawansowanego MCC jest zgodne z wytycznymi polskimi i międzynarodowymi.</i>	<i>Leczenie operacyjne z następową radioterapią, w przypadkach zaawansowanych chemioterapia klasyczna – jej rola jest ograniczona ze względu na niską skuteczność.*</i>

*ekspertka wskazała ponadto prezencję konferencyjną, w której przedstawione są dane dotyczące zastosowania immunoterapii w leczeniu MCC

<https://oncologypro.esmo.org/content/download/181156/3301660/file/3dec-h09.20-skin+Lebbe.pdf>

Skróty: PD-1 – receptor programowanej śmierci-1 (ang. programmed death receptor 1), PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. programmed death-ligand 1)

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Biorąc pod uwagę informacje otrzymane od Ministerstwa Zdrowia o charakterystyce populacji docelowej, charakter zlecenia (ratunkowy dostęp do technologii lekowych), wytyczne kliniczne oraz status rejestracyjny potencjalnych komparatorów jako technologie alternatywne dla awelumabu w ocenianym wskazaniu (przerzutowy rak z komórek Merkla u chorych, u których nie można zastosować chemioterapii) przyjęto pembrolizumab oraz brak aktywnego leczenia z jednoczesnym stosowaniem najlepszej terapii wspomagającej (ang. best supportive care, BSC). Pembrolizumab, przeciwciała anty-PD-1, jest dopuszczony do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych w leczeniu zaawansowanego MCC i, podobnie jak awelumab, rekomendowany w wytycznych w leczeniu przerzutowego MCC.

11. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
D'Angelo 2018	D'Angelo S. P, Russell J, Lebbe C, et.al, Efficacy and Safety of First-line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma. A Preplanned Interim Analysis of a Clinical Trial. JAMA Oncol. 2018.
NCT02155647 (Badanie Javelin Merkel 200)	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02155647?cond=NCT02155647&rank=1
Nghiem 2016	Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2016 Jun 30;374(26):2542-52.
Nghiem 2019	Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ, et al. Durable Tumor Regression and Overall Survival in Patients With Advanced Merkel Cell Carcinoma Receiving Pembrolizumab as First-Line Therapy. J Clin Oncol. 2019 Mar 20;37(9):693-702.
Rekomendacje kliniczne	
EADO/EORTC 2015	Lebbe C, Becker J, C, Grob J-J, et.al., Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. European Journal of Cancer, 2015.
NCCN 2019	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Merkel Cell Carcinoma Version 2.2019 — January 18, 2019
NICE 2018	Avelumab for treating metastatic Merkel cell carcinoma. NICE guidance. Technology appraisal guidance. Published: 11 April 2018.
PTOK 2018	Rutkowski P, Owczarek W, Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Onkologia w Praktyce Klinicznej — edukacja 2018, tom 4, nr 3, str. 139-158.
Pozostałe publikacje	
ChPL Bavencio	Charakterystyka produktu leczniczego Bavencio https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_pl.pdf , data dostępu 01.07.2019 r.
ChPL Bavencio FDA	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761078s000lbl.pdf , data dostępu 01.07.2019 r.
ChPL Keytruda	Charakterystyka produktu leczniczego Keytruda https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf , data dostępu 01.07.2019 r.
EMA Assessment report	https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bavencio-epar-public-assessment-report_en.pdf
European Cancer Patient Coalition	http://ecpc.org/mcc/pl ,
Harms 2016	Harms K., L, Healy M. A, Nghiem P, et.al., Analysis of Prognostic Factors from 9387 Merkel Cell Carcinoma Cases Forms the Basis for the New 8th Edition AJCC Staging System. Society of Surgical Oncology 2016.
Poulsen 2004	Poulsen M, Merkel-cell carcinoma of the skin. Review. Lancet Oncol 2004; vol. 5: 593–99.
Schadendorf 2017	Schadendorf D, Lebbe C, et.al, Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. Review 2017.

12. Załączniki

12.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 24.06.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search "Carcinoma, Merkel Cell"[Mesh]	2337
2	Search (merkel cell[Title/Abstract] OR merkel-cell[Title/Abstract])	3630
3	Search (cutaneous[Title/Abstract] OR skin[Title/Abstract])	607750
4	Search neuroendocrin*[Title/Abstract]	49721
5	Search small cell[Title/Abstract]	79231
6	Search trabecular[Title/Abstract]	24787
7	Search Apudoma[Title/Abstract]	144
8	Search small-cell[Title/Abstract]	79231
9	Search (((small-cell[Title/Abstract] OR small cell[Title/Abstract]) OR trabecular[Title/Abstract]) OR neuroendocrin*[Title/Abstract])	150099
10	Search (((cutaneous[Title/Abstract] OR skin[Title/Abstract])) AND (((small-cell[Title/Abstract] OR small cell[Title/Abstract]) OR trabecular[Title/Abstract]) OR neuroendocrin*[Title/Abstract]))	3359
11	Search (((carcinoma[Title/Abstract] OR cancer[Title/Abstract] OR tumor[Title/Abstract]) OR tumors[Title/Abstract])	2644051
12	Search (((merkel cell[Title/Abstract] OR merkel-cell[Title/Abstract])) OR (((cutaneous[Title/Abstract] OR skin[Title/Abstract]) AND (((small-cell[Title/Abstract] OR small cell[Title/Abstract]) OR trabecular[Title/Abstract]) OR neuroendocrin*[Title/Abstract])))	6090
13	Search ((((((merkel cell[Title/Abstract] OR merkel-cell[Title/Abstract])) OR (((cutaneous[Title/Abstract] OR skin[Title/Abstract]) AND (((small-cell[Title/Abstract] OR small cell[Title/Abstract]) OR trabecular[Title/Abstract]) OR neuroendocrin*[Title/Abstract]))) AND (((carcinoma[Title/Abstract] OR cancer[Title/Abstract] OR tumor[Title/Abstract]) OR tumors[Title/Abstract]))	4899
14	Search (((cutaneous[Title/Abstract] OR skin[Title/Abstract])) AND Apudoma[Title/Abstract])	9
15	Search (tumor[Title/Abstract] OR tumors[Title/Abstract])	1321637
16	Search merkle[Title/Abstract]	27
17	Search (merkle[Title/Abstract] AND ((tumor[Title/Abstract] OR tumors[Title/Abstract]))	2
18	Search (((("Carcinoma, Merkel Cell"[Mesh] OR ((((((merkel cell[Title/Abstract] OR merkel-cell[Title/Abstract]) OR (((cutaneous[Title/Abstract] OR skin[Title/Abstract]) AND (((small-cell[Title/Abstract] OR small cell[Title/Abstract]) OR trabecular[Title/Abstract]) OR neuroendocrin*[Title/Abstract]))) AND (((carcinoma[Title/Abstract] OR cancer[Title/Abstract] OR tumor[Title/Abstract] OR tumors[Title/Abstract])) OR (((cutaneous[Title/Abstract] OR skin[Title/Abstract]) AND Apudoma[Title/Abstract])) OR ((merkle[Title/Abstract] AND ((tumor[Title/Abstract] OR tumors[Title/Abstract]))	5142
19	Search "avelumab" [Supplementary Concept]	82
20	Search ((((((avelumab[Title/Abstract] OR Bavencio[Title/Abstract]) OR MSB0010718C[Title/Abstract] OR 1537032-82-8[Title/Abstract]) OR DB11945[Title/Abstract]) OR KXG2PJ551I[Title/Abstract]) OR D10817[Title/Abstract])	262
21	Search ("avelumab" [Supplementary Concept] OR ((((((avelumab[Title/Abstract] OR Bavencio[Title/Abstract]) OR MSB0010718C[Title/Abstract] OR 1537032-82-8[Title/Abstract]) OR DB11945[Title/Abstract]) OR KXG2PJ551I[Title/Abstract]) OR D10817[Title/Abstract])	283
22	Search ((((((("Carcinoma, Merkel Cell"[Mesh] OR ((((((merkel cell[Title/Abstract] OR merkel-cell[Title/Abstract]) OR (((cutaneous[Title/Abstract] OR skin[Title/Abstract]) AND (((small-cell[Title/Abstract] OR small cell[Title/Abstract]) OR trabecular[Title/Abstract]) OR neuroendocrin*[Title/Abstract]))) AND (((carcinoma[Title/Abstract] OR cancer[Title/Abstract] OR tumor[Title/Abstract] OR tumors[Title/Abstract])) OR (((cutaneous[Title/Abstract] OR skin[Title/Abstract]) AND Apudoma[Title/Abstract])) OR ((merkle[Title/Abstract] AND ((tumor[Title/Abstract] OR tumors[Title/Abstract])) AND ((("avelumab" [Supplementary Concept] OR ((((((avelumab[Title/Abstract] OR Bavencio[Title/Abstract]) OR MSB0010718C[Title/Abstract] OR 1537032-82-8[Title/Abstract]) OR DB11945[Title/Abstract]) OR KXG2PJ551I[Title/Abstract]) OR D10817[Title/Abstract]))	72

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania 24.06.2019 r.)

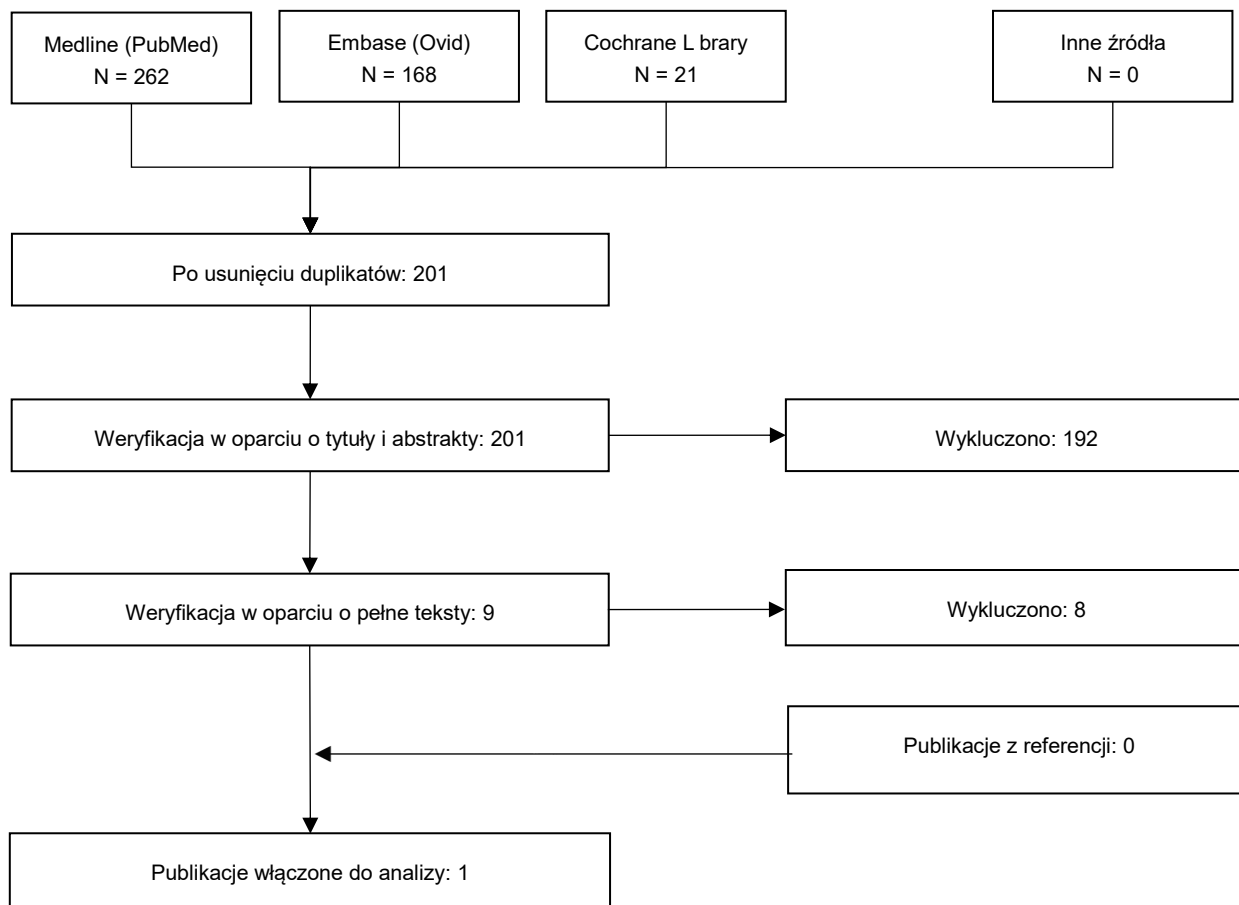
Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp merkel cell carcinoma/	1003
2	merkel-cell.ab,kw,ti.	5092
3	merkel cell.ab,kw,ti.	5092
4	2 or 3	5092
5	cutaneous.ab,kw,ti.	187313
6	skin.ab,kw,ti.	670586
7	5 or 6	782685
8	neuroendocrine.ab,kw,ti.	69052
9	small cell.ab,kw,ti.	121816
10	small-cell.ab,kw,ti.	121816
11	trabecular.ab,kw,ti.	34622
12	8 or 9 or 10 or 11	219637
13	7 and 12	5467
14	carcinoma.ab,kw,ti.	749566
15	cancer.ab,kw,ti.	2236556
16	tumor.ab,kw,ti.	1476314
17	tumors.ab,kw,ti.	746832
18	14 or 15 or 16 or 17	3496655
19	4 or 13	9180
20	18 and 19	7597
21	apudoma.ab,kw,ti.	185
22	7 and 21	16
23	16 or 17	1749034
24	merkle.ab,kw,ti.	39
25	23 and 24	6
26	1 or 20 or 22 or 25	7836
27	exp avelumab/	1365
28	avelumab.ab,kw,ti.	543
29	bavencio.ab,kw,ti.	13
30	MSB0010718C.ab,kw,ti.	71
31	1537032-82-8.ab,kw,ti.	0
32	DB11945.ab,kw,ti.	0
33	KXG2PJ551I.ab,kw,ti.	0
34	D10817.ab,kw,ti.	0
35	27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34	1407
36	26 and 35	238
37	limit 36 to embase	168

Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 24.06.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Merkel Cell] explode all trees	15
2	(merkel cell): ti,ab,kw	76
3	(Merkel-cell): ti,ab,kw	76
4	#2 OR #3	76
5	(cutaneous): ti,ab,kw	11257
6	(skin): ti,ab,kw	51278
7	#5 OR #6	57233
8	(neuroendocrine): ti,ab,kw	2466
9	(small cell): ti,ab,kw	19093

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
10	(small-cell): ti,ab,kw	14129
11	(trabecular): ti,ab,kw	1299
12	#8 or #9 or #10 or #11	22681
13	#7 and #12	964
14	(cancer): ti,ab,kw	143279
15	(carcinoma): ti,ab,kw	37412
16	(tumor): ti,ab,kw	59538
17	(tumors): ti,ab,kw	21098
18	#14 or #15 or #16 or #17	179488
19	#4 or #13	1027
20	#18 and #19	787
21	#1 or #20	787
22	(avelumab): ti,ab,kw	141
23	(bavencio): ti,ab,kw	2
24	#22 or #23	141
25	#20 and #24	21

12.2. Diagram selekcji badań awelumabu



12.3. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours)

Kryteria RECIST stanowią podstawę oceny odpowiedzi na leczenie w terapii guzów litych. W badaniach, których wyniki uwzględniono w niniejszym opracowaniu stosowano dwie wersje kryteriów RECIST (1.0 i 1.1), w ramach których kryteria wystąpienia odpowiedzi są takie same, różnią się jednak doбором ocenianych zmian (klasyfikacją zmian jako mierzalne), co może mieć wpływ na zaobserwowany rodzaj odpowiedzi.

W poniższych tabelach przedstawiono kryteria odpowiedzi zmian mierzalnych, niemierzalnych i odpowiedzi ogólnej.

Tabela 23. Kryteria odpowiedzi – zmiany mierzalne

Rodzaj odpowiedzi	Definicja
CR – odpowiedź całkowita	Zanik wszystkich zmian mierzalnych. Redukcja wymiaru patologicznych węzłów chłonnych (mierzalnych i niemierzalnych) < 10 mm w osi krótkiej.*
PR – odpowiedź częściowa	Redukcja sumy najdłuższych wymiarów zmian mierzalnych o $\geq 30\%$ względem wartości wyjściowej.
PD – progresja choroby	Zwiększenie sumy wymiarów zmian mierzalnych o $\geq 20\%$ względem najmniejszej sumy ww. wymiarów osiągniętej w okresie badania. oraz Bezwzględny wzrost sumy wymiarów musi wynosić ≥ 5 mm*. lub Pojawienie się jednej lub większej liczby nowych zmian.
SD – stabilna choroba	Zmiana sumy wymiarów zmian mierzalnych niespełniająca kryteriów PR i PD.

*kryterium dodane w wersji 1.1

Tabela 24. Kryteria odpowiedzi – zmiany niemierzalne

Rodzaj odpowiedzi	Definicja
CR – odpowiedź całkowita	Zanik wszystkich zmian niemierzalnych oraz normalizacja poziomu markerów nowotworowych. Wszystkie węzły chłonne muszą mieć wymiary niepatologiczne (< 10 mm w krótkiej osi).*
Nie CR/Nie PD**	Utrzymywanie się jednej lub większej liczby zmian niemierzalnych i/lub poziomu markerów nowotworowych ponad normę.
PD – progresja choroby	Pojawienie się nowej zmiany i/lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych.

*kryterium dodane w wersji 1.1

**niekompletna odpowiedź/stabilna choroba wg kryteriów RECIST 1.0

Tabela 25. Kryteria odpowiedzi – odpowiedź ogólna

Rodzaj odpowiedzi	Definicja		
	Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Wystąpienie nowej zmiany
CR – odpowiedź całkowita	CR	CR	NIE
PR – odpowiedź częściowa	CR	Nie CR/Nie PD*	NIE
	CR	Brak oceny**	NIE
	PR	Nie PD lub brak oceny**	NIE
SD – stabilna choroba	SD	Nie PD lub brak oceny**	NIE
PD – progresja choroby	PD	Każda odpowiedź	TAK/NIE
	Każda odpowiedź	PD	TAK/NIE
	Każda odpowiedź	Każda odpowiedź	TAK
Brak oceny**	Brak oceny wszystkich zmian	Nie PD	NIE

*wg kryteriów RECIST 1.0 niekompletna odpowiedź/SD

**Kryteria RECIST 1.0 nie przewidywały braku oceny

Źródło: RECIST 1.0, RECIST 1.1