INAR
A CERTARA COMPANY

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego **Bavencio®** (**awelumab**) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (mMCC)

Instytut Arcana
ul. Płk. S. Dąbka 8
30-732 Kraków
tel./fax +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Kraków, marzec 2019 r.

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o

SPIS TREŚCI

Spis treści 2

Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy 4

Indeks skrótów 5

1. Cel i metodyka 8

2. Populacja 9

2.1. Wnioskowane wskazanie 9

2.2. Definicja 9

2.3. Etiopatogeneza 10

2.4. Rozpoznanie i obraz kliniczny 12

2.5. Diagnostyka 13

2.6. Wytyczne leczenia 16

2.7. Przebieg kliniczny i rokowanie 19

2.8. Jakość życia i niezaspokojone potrzeby 20

2.9. Epidemiologia i obciążenie chorobą 21

2.10. Kontrola kliniczna nawrotu 24

3. Interwencja oceniana 25

3.1. Informacje o ocenianej interwencji 26

3.1.1. Substancja czynna i mechanizm działania 26

3.1.2. Właściwości farmakodynamiczne 26

3.1.3. Mechanizm działania 26

3.1.4. Wskazanie do stosowania 26

3.1.5. Dawkowanie i sposób podania 26

3.1.6. Premedykacja 27

3.1.7. Szczególne grupy pacjentów 27

3.1.8. Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania 27

3.1.9. Wpływ na płodność, ciążę i laktację 30

3.1.10. Przeciwwskazania 31

3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji 31

3.3. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji 33

4. Interwencje opcjonalne 35

4.1. Uzasadnienie wyboru komparatora 35

4.2. Charakterystyka wybranego komparatora – chemioterapia 36

4.2.1. Cisplatyna, na przykładzie CHPL dla produktu leczniczego Cisplatin-Ebewe® [92] 36

4.2.2. Doksorubicyna, na przykładzie CHPL dla produktu leczniczego Doxorubicin-Ebewe® [93] 37

4.2.3. Winkrystyna, na przykładzie CHPL dla produktu leczniczego Vincristine Teva® [94] 40

4.2.4. Etopozyd na przykładzie CHPL dla produktu leczniczego Etoposid-Ebewe® [95] 43

4.2.5. Karboplatyna na przykładzie CHPL dla produktu leczniczego Carboplatin-Ebewe® [96] 46

4.2.6. Cyklofosfamid na przykładzie CHPL dla produktu leczniczego Endoxan®[97] 49

4.2.7. Paklitaksel, na przykładzie CHPL dla produktu leczniczego Paclitaxel-Ebewe® [98] 53

4.3. Charakterystyka wybranego komparatora – najlepsze leczenie wspomagające (BSC) 56

5. Efekty zdrowotne 58

6. Rodzaj i jakość dowodów 59

7. Podsumowanie APD – schemat PICO(S) 60

8. Piśmiennictwo 61

9. Spis tabel 65

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Merck Sp. z o.o.	al. Jerozolimskie 142b, 02-305 Warszawa www.merck.pl
WYKONAWCA	Instytut Arcana Sp. z o.o.	ul. Płk. S. Dąbka 8, 30-732 Kraków tel./fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	Marzec 2019 r.	

AUTORZY – Instytut Arcana	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

EKSPERCI KLINICZNI	Miejsce pracy/stanowisko
[redacted]	[redacted]

KONFLIKT INTERESÓW
Analiza została sfinansowana przez firmę Merck Sp. z o.o. Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

ADCC	cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ang. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*)
AE	zdarzenia niepożądane (ang. *adverse event*)
AIDS	zespół nabytego niedoboru odporności (ang. *acquired immunodeficiency syndrome*)
AIFA	Włoska Agencja Farmaceutyczna (*Agenzia Italiana del Farmacia*)
AJCC	*American Joint Committee on Cancer*
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	walijska agencja HTA (ang. *All Wales Medicines Strategy Group*)
B7.1	białko występujące na powierzchni aktywowanych komórek prezentujących antygen, dostarczające sygnał kostymulujący limfocytom T
BCC	rak podstawnokomórkowy (ang. *basal cell carcinoma*)
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
BKV	poliomawirus – wirus BK
BSC	opieka standardowa (ang. *Best Supportive Care*)
CADTH/pCODR	Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Zdrowia (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*)
CAM5.2	cytokeratyna
CAP	*College of American Pathologists*
CAV	terapia wielolekowa (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna)
CD117 (c-kit)	receptor o charakterze kinazy tyrozynowej, protoonkogen
CD44	antygen, glikoproteina zaangażowana w interakcje komórka-komórka
CD45	antygen pan-leukocytarny
CD56	antygen, tj. nerwowa cząsteczka adhezyjna
CD99	pojedynczo-łańcuchowa glikoproteina typu 1
CDC	agencja rządowa, *Centers for Disease Control and Prevention*
CDX2	marker nowotworowy
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CK20	cytokeratyna 20
CKAE1/AE3	cytokeratyny o szerokim spektrum
CVZ	Kolegium Ubezpieczenia Zdrowotnego (hol. *College voor Zorgverzekeringen*)
DMA	Duńska Agencja Leków (ang. *Danish Medicines Agency*)
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy (ang. *deoxyribonucleic acid*)
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*)
ECOG	skala (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*)
EURD	wykaz unijnych dat referencyjnych (ang. *European Union reference dates*)
FACT-M	podskala oceny funkcjonalnej terapii raka czerniaka
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration*)
GTV	Obszar/objętość zmiany wyznaczony zgodnie z wielkością guza (ang. *Gross Tumor Volume*)
Gy	Jednostka napromieniowania (Grej)
HAS	Wyższy Urząd ds. Zdrowia (*Haute Autorité de Santé*)
HC	Kanadyjskie Ministerstwo Zdrowia (ang. *Health Canada*)
HIV	ludzki wirus upośledzenia odporności (ang. *human immunodeficiency virus*)
HMB-45	Białko
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem

HTA	Ocena technologii medycznych (ang. *Health Technology Assessment*)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*)
IgG1	ludzkie przeciwciało monoklonalne
IQWIG	Niemiecki Instytut Jakości i Skuteczności Ochrony Zdrowia (niem. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
IPITTR	Rejestr *Israel Penn International Transplant Tumor Registry*
JCV	poliomawirus - wirus JC
KELA	*Kela Medical Product Database*
Ki-67	wskaźnik proliferacji
KIV	poliomawirus - wirus KI
LCA	antygen pan-leukocytarny
Leu-7	antygen leukocytów
LT	antygen T wirusa (ang. *large T*)
LVI	inwazja naczyń limfatycznych (ang. *Lymphvascular Invasion*)
MCC	rak z komórek Merkla
MCPyV = MCV	poliomawirus raka Merkla (ang. *Merkel cell polyoma virus*),
MHLW	ang. *Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare*
MSCBS	*Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social*
mMCC	przerzutowy rak z komórek Merkla (ang. *metastatic Merkel cell carcinoma*)
MMIG	*Merkel cell carcinoma Multicenter Interest Group*
MuPyV	mysi poliomawirus (ang. *marine polyoma virus*)
NCCN	*National Comprehensive Cancer Network*
NCDB	*National Cancer Data Base*
NFE	białko neurofilamentowe
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Kształcenia Klinicznego (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*)
NK	komórki NK (odpornościowe) (ang. *natural killer*)
NSE	marker nowotworowy neuroswoista enolaza
ODD	Otwarta Baza Leków (ang. *Open Drug Database*)
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*)
OS	przeżycie całkowite (ang. *overall survival*)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
p40, p63	białka nowotworowe
PBS	Program Świadczeń Farmaceutycznych (ang. *Pharmaceutical Benefits Scheme*)
PD-1	receptor programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death-1*)
PDL-1	inhibitor ligandu receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death-ligand 1*)
PET	pozytonowa tomografia emisyjna (ang. *positron emission tomography*)
PFS	czas wolny od progresji choroby (ang. *progression free survival*)
PHARMAC	Agencja Farmaceutyczna (ang. *Pharmaceutical Management Agency*)
PICOS	populacja (ang. *Population*), interwencja (ang. *Intervention*), komparator (ang. *Comparator*), wyniki zdrowotne (ang. *Outcomes*), typ badania (ang. *Study*)
pPNET	obwodowy prymitywny nowotwór neuroektodermalny (ang. *peripheral primitive neuroectodermal tumor*)
PSUR	Okresowy Raport o Bezpieczeństwie Leku (ang. *periodic safety update report*)
PTAC	Komitet Doradczy Farmakologii i Terapii (ang. *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*)
PUVA	fotochemioterapia (ang. *psolaren ultraviolet A*)
Rb	białko retinoblastoma

RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. *Randomized controlled trial*)
RM = MRI	rezonans magnetyczny, MR lub MRI, (ang. *magnetic resonance imaging*)
RTG	badanie rentgenowskie
S-100	Białko
SBU	Szwedzka Agencja Oceny Technologii Medycznych (ang. *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*)
SCC	rak kolczystokomórkowy (ang. *squamous cell carcinoma*)
SEER	program *Surveillance, Epidemiology, and End Results*
SLNB	biopsja węzła wartowniczego (ang. *sentinel lymph node biopsy*)
SMC	Szkockie Konsorcjum Medyczne (ang. *Scottish Medicines Consortium*)
SWISSMEDIC	*Swiss Agency for Therapeutic Products*
SV 40	małpi wirus, należący do poliomawirusów (ang. *simian virus 40*)
T CD8+	Limfocyty T, rozpoznają MHC klasy I – głównie limfocyty Tc
TGA	*Therapeutic Goods Administration*
TIL	limfocyty naciekające guz (ang. *tumor infiltrating lymphocytes*)
TK = CT	tomografia komputerowa, TK lub CT, (ang. *computed tomography*)
TLV	szwedzka agencja HTA (ang. *Dental and Pharmaceutical Benefits Board*)
TNM	kryteria zaawansowania klinicznego raka (ang. *tumor* - guz, ang. *node* - węzeł, ang. *metastases* – przerzut)
TTF-1	tarczycowy czynnik transkrypcyjny 1 (ang. *thyroid transcription faktor-1*)
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UV	promieniowanie (ang. *ultraviolet*)
WUV	poliomawirus - wirus WU

1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (ang. *scoping*) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego **Bavencio®** w ramach Programu lekowego (PL) „Leczenia raka z komórek Merkla awelumabem (ICD-10 C 44)" [2]. Substancją czynną wnioskowanego produktu jest **awelumab**, zaś wnioskowanym w ramach PL wskazaniem jest zastosowanie produktu leczniczego Bavencio® w leczeniu dorosłych pacjentów (≥ 18 r.ż.) z histologicznie potwierdzonym rakiem z komórek Merkla (MCC):

- Będacych w przerzutowym stadium zaawansowania choroby,
- którzy w skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) osiągnęli 0. lub 1. stopień sprawności,
- w I oraz II linii leczenia (II linia, w wyniku progresji po uprzednim leczeniu systemowym).

Bavencio® (awelumab) posiada status **leku sierocego**, stosowanego w chorobach rzadkich (numer decyzji EU/3/15/1590), nadany mu decyzją Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) w dniu 14 grudnia 2015 roku we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z rakiem z komórek Merkla [4]. EMA uznała, że korzyści płynące ze stosowania produktu Bavencio® przewyższają ryzyko i zaleciła jego dopuszczenie do stosowania w UE. W dniu 18 września 2017 roku Komisja Europejska przyznała dopuszczenie do obrotu leku **Bavencio® (awelumab)**, ważne w całej Europie [59]. **Bavencio® jest pierwszym na świecie lekiem dopuszczonym do stosowania w leczeniu przerzutowego raka z komórek Merkla.**

Wnioskowana populacja stanowi grupę chorych, u których mamy do czynienia z silną niezaspokojoną potrzebą medyczną (ang. *unmet need*), ze względu na brak skutecznego postępowania. Populacja docelowa obejmuje rzadkie i wysoce zróżnicowane przypadki, w związku z czym postępowanie jest zindywidualizowane, a ze względu na brak skutecznych metod leczenia - podejmowane jest z założeniem paliatywnym. Aktualne postępowanie terapeutyczne w tej grupie chorych ogranicza się głównie do stosowanej poza wskazaniem chemioterapii, dającej wysokie, ale krótkotrwałe odpowiedzi na leczenie, przy jednoczesnym dużym ryzyku toksyczności. Nawroty występują często i w krótkim czasie, sprawiając, iż mediana przeżycia całkowitego od momentu diagnozy mMCC wynosi 9 miesięcy, podczas gdy wskaźnik dwuletniego przeżycia jedynie 26% [79]. Istnieje zatem pilna konieczność wprowadzenia skutecznych i bezpiecznych opcji terapeutycznych, pozwalających na optymalne leczenie w tej grupie chorych.

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [3], w schemacie PICOS (populacja, interwencja, komparator, oceniane efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, rodzaj włączanych badań).

2. POPULACJA

2.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją, produkt leczniczy **Bavencio®** (**awelumab**), dla którego zostaną opracowane analizy HTA, miałby być finansowany w ramach programu lekowego, w populacji pacjentów dorosłych (≥ 18 r.ż.) z histologicznie potwierdzonym rakiem z komórek Merkla (MCC), będących w stadium przerzutowym, niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego zarówno w ramach I oraz II linii leczenia (po wcześniejszym leczeniu systemowym).

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Bavencio®, lek ten jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (ang. *Merkel cell carcinoma*, MCC) [1].

2.2. Definicja

W polskim tłumaczeniu Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10, rak z komórek Merkla (M8247/3) znajduje się pod nr **C 44** - Inne nowotwory złośliwe skóry [5]. Do 2009 roku rak z komórek Merkla był kodowany wg (amerykańskiej) Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (*International Classification of Diseases*, ICD) symbolem 173.x – „Inne złośliwe nowotwory skóry", razem z BCC, SCC oraz wieloma innymi rakami skóry. Utrudniało to niejednokrotnie leczenie chorych. W imieniu *Merkel cell carcinoma Multicenter Interest Group* (MMIG) wystosowano petycję do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) popierającą utworzenie kodów ICD swoistych dla tego nowotworu. Podstawę tego wniosku stanowił fakt, że inne charakterystyczne raki skóry o potencjalnie agresywnym przebiegu miały swoiste kody. W styczniu 2009 r. CDC wprowadziło siedem oznaczeń swoistych dla MCC, które zostały aktywowane 1 października 2009 r. (Tabela 1) [14].

Tabela 1. Kody dla MCC wg (amerykańskiej) Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób [6]

ICD-10 Kod	Opis
C4A	MCC nieokreślony
C4A.0 C4A.1,10,11,12 C4A.2,20,21,22 C4A.3, 30,31,39	Rak z komórek Merkla zajmujący skórę twarzy
C4A.4	Rak z komórek Merkla zajmujący skórę owłosioną głowy i szyję
C4A.6, 60, 61, 62	Rak z komórek Merkla zajmujący kończynę górną
C4A.7, 70, 71, 72	Rak z komórek Merkla zajmujący kończynę dolną
C4A.5, 51, 52, 59	Rak z komórek Merkla zajmujący skórę tułowia
C4A.8	Rak z komórek Merkla zajmujący okolice (np. zachodzące na siebie, jak np. miejsce łączenia szyi z tułowiem)
C7B.1	Wtórny rak z komórek Merkla (Metastatic MCC) (nowotwór zlokalizowany w obrębie węzłów chłonnych lub narządów wewnętrznych, bez ustalenia miejsca pierwotnego)
C4A.9	Rak z komórek Merkla zajmujący inne okolice, nieokreślone
Z85.821	Złośliwy nowotwór neuroendokrynny w wywiadzie

Raki skóry są najczęściej występującymi nowotworami złośliwymi. Ich główną cechą kliniczną jest naciekanie okolicznych tkanek i niszczenie sąsiadujących struktur [8]. Rak z komórek Merkla (ang. *Merkel cell carcinoma,* MCC; pol. rak neuroendokrynny skóry, dawniej rak beleczkowaty), jest rzadkim nowotworem skóry, o agresywnym przebiegu klinicznym, z dużą skłonnością do występowania nawrotów miejscowych, przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych i przerzutów odległych. Komórki, z których pochodzi nowotwór, zostały odkryte przez Merkla w 1875 roku. Wyniki jego badań wykazały, że są to komórki zlokalizowane w naskórku, pełniące u wszystkich zwierząt funkcję pierwotnych receptorów czuciowych zwanych mechanoreceptorami lub komórkami dotykowymi. W 1972 roku Toker po raz pierwszy opisał raka z komórek Merkla. Używając mikroskopu elektronowego, odkrył w komórkach nowotworowych ziarnistości neurosekrecyjne, co zmieniło poglądy badaczy na jego histogenezę. Istnieje też pogląd, że rak z komórek Merkla wywodzi się z pierwotnych skórnych komórek pnia mogących różnicować się do keranocytów lub do receptorów z funkcją neuroendokrynną [9, 12].

Zwykle rak z komórek Merkla jest guzem dotyczącym skóry właściwej, jednak często szerzy się w kierunku tkanki podskórnej. Biorąc pod uwagę układ oraz wygląd komórek nowotworowych można wyróżnić trzy podtypy histologiczne raka z komórek Merkla:

- pośredni – najbardziej powszechny,
- drobnokomórkowy – najmniej zróżnicowany i nieodróżnialny od drobnokomórkowych raków,
- beleczkowaty – najbardziej zróżnicowany, rzadki [14, 10].

Przerzutowy rak z komórek Merkla

Ze względu na rzadki charakter choroby przez wiele lat brakowało jednolitych i ogólnie uznwanych kryteriów podziału uwzględniającego stopnie zaawansowania klinicznego MCC, dlatego też klinicysci stosowali szereg różnych systemów stopniowania, co prowadzio do występowania niespójności danych zaprezentowanych w literaturze uniemożlwiając ich porównanie. Pierwszy ogólno przyjęty konsensus dotyczący klasyfikacji stopnia zaawansowania klinicznego MCC został opracowany w 2010 roku przez *American Joint Committee on Cancer* (opisany w rozdziale Diagnostyka). Aktualnie obowiązująca wersja klasyfikacji AJCC wydana w 2016 r. wskazuje, iż rak z komórek Merkla (MCC) definiuje się jako przerzutowy (*metastatic* MCC), gdy guz pierwotny przerzucił się poza regionalne węzły chłonne i został zaklasyfikowany jako choroba z przerzutami odległymi [11], to jednak do tej pory w literaturze nie zawsze rozróżnia się przypadki miejscowo zaawansowanego i przerzutowego raka z komórek Merkla, dlatego też pacjenci w III stadium zaawansowania choroby często określani są jako pacjenci przerzutowi. W opinii [redacted] przerzutowy rak z komórek Merkla obejmuje przypadki będące zarówno w III jak również w IV stadium zaawansowania choroby.

2.3. Etiopatogeneza

Patogeneza raka z komórek Merkla pozostaje niejasna [14]. Zachorowania na MCC są rzadkością i w większości przypadków występują u **osób starszych** (średnia wieku jest oceniana na 69 lat), częściej u **mężczyzn** niż u kobiet (2,3 : 1) [15].

W grupie **czynników ryzyka** główne znaczenie odgrywa:

- promieniowanie słoneczne,
- promieniowanie UV (ang. *ultraviolet*), naturalne lub sztuczne, np. po leczeniu łuszczycy z użyciem fototerapii i psolarenów (PUVA, *psolaren ultraviolet A*),
- kontakt z solami metali ciężkich, arsenu,

- niektóre infekcje wirusowe (największe znaczenie przypisuje się zakażeniu wirusem polioma - odmiana charakterystyczna dla MCC: poliomawirus raka Merkla (MCPyV, *Merkel cell polyoma virus*),
- choroby przebiegające z upośledzeniem odporności, takie jak:
    - zakażenia wirusem HIV; AIDS (ryzyko zachorowania wzrasta 11-krotnie),
    - immunosupresja (po przeszczepieniu narządów - ryzyko zachorowania wzrasta 5-krotnie),
    - spadek odporności po przebytej radioterapii,
    - przewlekła białaczka limfatyczna [9, 14, 15, 16, 17, 61].

Rak z komórek Merkla często **współistnieje** z innymi chorobami nowotworowymi:

- rakiem piersi, jajnika, pęcherza moczowego, krtani,
- chorobą Hodgkina,
- B-komórkowym chłoniakiem,
- przewlekłą białaczką limfatyczną,
- chorobą reumatyczną
- wrodzoną dysplazją naskórka [9, 15, 16].

MCC **występuje** najczęściej na skórze odsłoniętych części ciała narażonych na ekspozycję słoneczną i w 50% dotyczy regionu głowy i szyi, z czego 36% jest to skóra twarzy, zaś w 40% przypadków lokalizacja dotyczy kończyn. W obszarze głowy najczęściej występuje w górnym piętrze twarzy tj.: czoła, powiek i okolic nadoczodołowych. W piśmiennictwie opisywane są przypadki MCC umiejscowione na błonie śluzowej jamy ustnej, nosa oraz narządów rodnych [14, 16, 17]. Najczęściej spotykanymi miejscami przerzutu, w przerzutowym MCC, są węzły chłonne i skóra [9, 11].

Opisywano wzrost logarytmiczny częstości występowania MCC o 0,0021 na każdą jednostkę wzrostu wskaźnika słonecznego promieniowania UVB. Są jednak opisy występowania MCC w miejscach bardzo chronionych przed ekspozycją na promieniowanie słoneczne, co wskazuje na to, że rozwój nowotworu jest możliwy bez znaczącej ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe. Jeśli zaś chodzi o stany niedoborów immunologicznych, to wykazano, że w porównaniu z populacją ogólną, względne ryzyko zachorowania na raka z komórek Merkla u osób z zespołem nabytego niedoboru odporności wynosi 13,4%. W jednym z badań dowiedziono, że u 7-8% chorych z MCC odporność jest osłabiona, m.in. z powodu zakażenia HIV, przeszczepienia narządu lub przewlekłej białaczki limfocytowej. Ta ostatnia jak wskazują dane literaturowe pojawia się 30-krotnie częściej wśród pacjentów z MCC w porównaniu do częstości obserwowanej w populacji ogólnej [14, 15, 29].

Znaczny wzrost częstości występowania raka z komórek Merkla u chorych w stanie immunosupresji może wskazywać na infekcyjne tło tego schorzenia. Dotychczas opisano około 600 przypadków MCC, z których 67 występowało u chorych po przeszczepieniach narządów. Dane z piśmiennictwa dotyczące częstości występowania raka z komórek Merkla u chorych po przeszczepieniach narządowych nie są jednoznaczne. Można spotkać się z doniesieniami zarówno o braku wzrostu jak i o 5-krotnym wzroście zachorowania na ten nowotwór. W największym badaniu nad rozwijającymi się *de novo* rozrostami nowotworowymi skóry u pacjentów po przeszczepieniach narządowych przeprowadzonym przez *Cincinnati Transplant Tumor Registry* (lata 1968–1998) w grupie 10 955 pacjentów nowotwór skóry rozwinął się aż u 40% chorych, z czego rak MCC stanowił 0,9% wszystkich przypadków nowotworów skóry oraz odpowiednio 0,36% przypadków spośród całej populacji badanej. Do leków immunosupresyjnych o udowodnionym wpływie na występowanie MCC należą m.in. cyklosporyna, azatiopryna oraz prednizon. Wykazano, że na rozwój MCC większy wpływ ma długość terapii niż dawka leku [14, 15].

W 2008 roku badacze *Feng i wsp [20].* wykryli **poliomawirusa**, którego następnie zaczęto okreslać jako ***Merkel cell polyomavirus*** **(MCV/MCPyV)**, ze względu na odpowiedzialność za powstanie ok. 80% wszystkich przypadków MCC. Wykazano, że wirus MCPyV jest naturalnie występującym wirusem, bytującym bezobjawowo u większości populacji, który ulega mutacji w przypadku niedoborów immunologicznych[12, 14, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 70].

W literaturze odnaleziono badania wskazujące na rolę wirusa MCPyV w etiopatogenezie raka z komórek Merkla. Przeciwciała MCPyV wykryto u 9% dzieci w wieku poniżej 4 lat, 35% nastolatków i 80% osób w wieku 50 lat lub starszych. Tło infekcyjne, zwłaszcza u pacjentów z niedoborami immunologicznymi, ma szczególne znaczenie w etiopatogenezie raka MCC. Badanie przeprowadzone przez grupę *Fenga i wsp [20].* wykazało, że u 8 z 10 pacjentów chorujących na MCC wykryto wirus MCPyV. Kolejne badania dały podobne wyniki – wirusa wykryto w 30 z 39 zbadanych nowotworów w ośrodku niemieckim oraz w 8 z 9 w ośrodku francuskim. Badania populacyjne grupy zdrowej wykazały, że wirusem MCPyV może być zainfekowane około 15% zdrowej populacji. Występowanie MCC również u osób niezainfekowanych MCPyV wskazuje na jego wieloczynnikową etiologię [12, 14, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 70].

Z badań *in vitro* wynika, że proces nowotworzenia w MCC, zależny od wirusa MCPyV, zależy w dużym stopniu od mutacji genetycznej, skracającej strukturę dużego **antygenu T** wirusa (large T, LT). W tkankach zakażonych MCPyV poza nowotworem stwierdza się zachowanie struktury LT, co powoduje replikację wirusa z ewentualnym rozpoznaniem i eliminacją zakażonych komórek przez układ immunologiczny. W komórkach nowotworu mutacja LT uniemożliwia wirusowi możliwość replikacji, jednak struktura domeny tego białka, łącząca się z białkiem retinoblastoma (Rb) gospodarza, jest zachowana i warunkuje zakłócenie regulacji procesu proliferacji zakażonych komórek. Spora część mutacji w genie kodującym antygen T wygląda jak uszkodzenia powstałe w wyniku działania UV, co może wyjaśniać konieczność jednoczasowego zadziałania dwóch czynników (promieniownia UV i wirusa MCPyV), niezbędnych do rozwoju MCC. W innym badaniu wykazano, że przeciwciała skierowane przeciwko antygenowi T są względnie swoiste dla MCC i były wykrywane u 40,5% chorych z MCC, podczas gdy w grupie kontrolnej stwierdzano je jedynie u 0,9% badanych. Ponadto wykazano, że miano przeciwciał może być **czynnikiem prognostycznym**, ponieważ gwałtownie zmniejsza się u chorych, u których nie stwierdza się nawrotu oraz szybko zwiększa się w przypadku postępu choroby. Potencjalne infekcyjne tło schorzenia może dawać nadzieję na opracowanie profilaktyki i terapii tego złośliwego nowotworu [12, 14, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 70].

2.4.Rozpoznanie i obraz kliniczny

Obraz kliniczny raka z komórek Merkla może być różnoraki. Morfologicznie nowotwór ten ma postać bezobjawowej zmiany, która charakteryzuje się szybkim tempem wzrostu, zwłaszcza u chorych z zaburzeniami odporności, w podeszłym wieku lub ze skórą uszkodzoną promieniami UV. Najczęściej MCC występuje w postaci czerwonosinawego lub różowego guzka o spoistej konsystencji i gładkiej powierzchni. Wielkość zmian zazwyczaj nie przekracza 2 cm, a wokół ogniska pierwotnego występują liczne teleangiektazje. Rzadko występuje wieloogniskowo. W późniejszych etapach choroby na powierzchni guza może się pojawiać owrzodzenie [12, 18, 24].

Najczęściej występujące **cechy kliniczne,** charakteryzujące **MCC,** określono akronimem **AEIOU**:

- **A** (ang. *asymptomatic*) – niebolesny, bezobjawowy,
- **E** (ang. *expanding rapidly*) – szybko się rozwijający, poniżej 3 miesięcy,
- **I** (ang. *immunosuppression*) – immunosupresja,
- **O** (ang. *older than 50*) – u osób powyżej 50. roku życia,
- **U** (ang. *UV exposed sites*) – skóra narażona na promieniowanie ultrafioletowe [24, 25].

Jedynie około 7% chorych na MCC spełnia wszystkie powyższe kryteria, ale u około 90% można zaobserwować co najmniej 3 spośród nich [26].

W przeciwieństwie do innych nowotworów neuroendokrynnych **objawy endokrynologiczne** rzadko stanowią część obrazu klinicznego choroby. Szerzy się ona drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. MCC może dawać **wznowy miejscowe** (najczęściej w ciągu pierwszego roku choroby) oraz **przerzuty odległe**. Obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, często stwierdzanych już w momencie rozpoznania, zależy od wielkości guza pierwotnego, przy czym przyjmuje się, że rokowanie jest gorsze przy guzach powyżej 2 cm.W 50% przypadków w momencie rozpoznania obecne są już przerzuty w węzłach chłonnych, w 35% występują przerzuty odległe. Najczęściej ogniska rozsiewu obserwuje się w skórze (28%), wątrobie (13%), kościach (10%), opłucnej oraz szpiku. Drugi poziom prawdopodobnych lokalizacji to trzustka, nadnercza, mózg, nerki, tkanka podskórna lub mięśnie. Do rzadszych miejsc odległych przerzutów należą piersi, przewód pokarmowy, jądra, serce, przestrzeń zaotrzewnowa i jama otrzewnej. Opisywane są też spontaniczne regresje guza pierwotnego, które dotyczą od 10 do 20% przypadków [9, 18, 24, 27].

Rak z komórek Merkla rozwija się w skórze właściwej, często zajmując także tkankę podskórną, natomiast naskórek zwykle pozostaje bez zmian. W 10% przypadków można stwierdzić szerzenie śródnaskórkowe nowotworu (rozrost pagetoidalny). W obrazie mikroskopowym dominują małe, nisko zróżnicowane, bazofilne komórki (ang. *small blue cell cancer*) kształtu okrągłego lub owalnego. Jądro komórkowe z rozproszoną chromatyną, tzw. jądro pęcherzykowate, zawiera zwykle dwa lub trzy niezbyt wyraźne jąderka. Widoczne są liczne figury podziału mitotycznego, rzadziej ciałka apoptotyczne i ogniska martwicy. Na preparatach barwionych hematoksyliną i eozyną wybarwieniu ulegają konglomeraty filamentów pośrednich w postaci kul w pobliżu biegunów jądra komórkowego, diagnostyczne dla tego typu raka. Komórki tego nowotworu wykazują również obecność ziarnistości neurosekrecyjnych. Nowotwór wykazuje zazwyczaj rozlany sposób wzrostu, niekiedy tworzy także lite układy gniazdowate. Rzadko układ komórek ma budowę beleczkową, zwykle utkanie tego typu spotyka się jako mniej obfity komponent w części brzeżnej guza, mającego jako dominujący lity sposób wzrostu. **W zaawansowanych postaciach** obserwuje się naciekanie naczyń krwionośnych i chłonnych. Drobne komórki najczęściej mają postać luźnych pasm lub gniazd (odmiana pośrednia), mogą występować również w postaci rozproszonej (odmiana drobnokomórkowa) lub w postaci delikatnych pasm układających się w sposób beleczkowaty lub pseudogruczołowy, obecnych głównie na obwodzie zmiany (odmiana beleczkowata) [9, 18, 24].

W ciągu 2 lat od rozpoznania MCC mimo chirurgicznego usunięcia zmiany, u znacznej części chorych, dochodzi do zajęcia regionalnych węzłów chłonnych (45-91%) i wystąpienia odległych przerzutów (18-52%). Miejscowy nawrót, do którego dochodzi zwykle w ciągu 8 miesięcy od rozpoznania, jest silnie związany z późniejszym wystąpieniem odległych przerzutów. Średnio w ciągu 18 miesięcy dochodzi do stwierdzenia obecności odległych przerzutów, a śmiertelność w tej grupie chorych jest duża, średni czas przeżycia jest krótszy niż 6 miesięcy [14].

2.5.Diagnostyka

Do celów diagnostyki różnicowej konieczne jest wykonanie **badań immunohistochemicznych**, ponieważ obraz MCC w mikroskopie świetlnym przypomina drobnokomórkowego raka płuc, guza Ewinga lub czerniaka [9, 16,24]. Raka z komórek Merkla wyróżnia ekspresja cytokeratyny 20 (CK20), która okazała się dość specyficzna dla tego nowotworu, dając charakterystyczny wzór grudek okołojądrowych. Stwierdza się również dodatnie reakcje z markerami neuroendokrynnymi, głównie enolazą swoistą dla nowotworów (NSE), chromograniną A oraz synaptofizyną, białkiem neurofilamentowym (NFE), CD56 (NCAM) i antygenem leukocytów Leu-7. Pomocne w różnicowaniu MCC z rakiem drobnokomórkowym płuca są CK20 oraz czynnik transkrypcyjny tarczycy 1 (ang. *thyroid transcription faktor-1*, TTF-1), który występuje w tym ostatnim nowotworze. Brak jest natomiast reakcji z białkiem S-100 i HMB-45 oraz antygenem pan-leukocytarnym (LCA, CD45), co pozwala odróżnić MCC odpowiednio od czerniaka i chłoniaka. Należy zwrócić uwagę, że rak z komórek Merkla wykazuje ekspresję CD117

(c-kit) oraz CD99. W przypadku tego ostatniego, ogranicza to możliwość jego wykorzystania w różnicowaniu z mięsakiem Ewinga – obwodowym prymitywnym nowotworem neuroektodermalnym (*peripheral primitive neuroectodermal tumor* pPNET). Za histopatologiczne czynniki ryzyka uznaje się ponad 10 mitoz w polu widzenia oraz reakcje z markerami p63 i CD44 [9, 24, 18]. Poniżej, w Tabela 2, przedstawiono typowy immunoprofil neuroendokrynnego raka skóry - MCC.

Tabela 2. Typowy immunoprofil MCC [26]

Rozpoznanie	CKAE1/ AE3	CK20	CD56	Synaptofizyna	Chromogranina	NSE	LCA	TTF-1	CDX2	p40
Rak z komórek Merkla (MCC)	+	+	+	+/-	+/-	+	-	-	-	-

***CKAE1/AE3** - cytokeratyny o szerokim spektrum, **CK20** – cytokeratyna 20, **CD56** – antygen, tj. nerwowa cząsteczka adhezyjna, **NSE** - enolaza swoista dla nowotworów, **LCA** - antygen pan-leukocytarny, **TTF-1** – tarczycowy czynnik transkrypcyjny 1, **CDX2** – marker nowotworowy, **p40** - marker nowotworowy*

Obecnie stosuje się **system** opracowany w 2018 roku przez National Comprehensive Cancer Network (NCCN), wersja 1.2018, opierający się na typowych kryteriach **TNM** (*tumor* - guz, *node* - węzeł, *metastases* - przerzut) do opisu **zaawansowania klinicznego** MCC (patrz: Tabela 3, Tabela 4, Tabela 5, Tabela 6) [26].

Tabela 3. Klasyfikacja stopni zaawansowania MCC - guz pierwotny (T) [26]

Kryterium	Opis
TX	Pierwotny guz poza możliwością oceny
T0	Bez obecności pierwotnego guza (np. przerzuty węzłowe o nieznanym ognisku pierwotnym)
Tis	Rak in situ (przedinwazyjny)
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, powięzi lub chrząstkę**

Tabela 4. Klasyfikacja stopni zaawansowania MCC – regionalne węzły chłonne (N) [26]

Kryterium	Opis
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 *in transit* bez przerzutów do węzłów chłonnych
N3	Przerzuty *in transit* z przerzutami do węzłów chłonnych

Tabela 5. Klasyfikacja stopni zaawansowania MCC – przerzuty do odległych narządów (M) [26]

Kryterium	Opis
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

Kryterium	Opis
M1c	Pozostałe lokalizacje przerzutów

Dokładne informacje kliniczne oraz badania immunohistochemiczne, są przydatne do ustalenia prawidłowego rozpoznania [24].

American Joint Committee on Cancer (AJCC) [76] wraz z *College of American Pathologists* (CAP) [39] zachęcają do raportowania synoptycznego próbek nowotworu MCC, w tym, między innymi parametrów niezbędnych do określenia stadium zaawansowania guza. U chorych na MCC należy wykonywać biopsję węzła wartowniczego (w ok. 30 % przypadków w badaniu histologicznym węzła wartowniczego stwierdza się przerzuty). Patologiczne określenie stopnia zaawansowania choroby polega na ocenie regionalnych węzłów chłonnych, które usunięto podczas biopsji węzła wartowniczego, leczniczej lub uzupełniającej limfadenektomii. Przed pobraniem próbki z biopsji patolog, powinien wykonać pełne badanie węzła skóry i węzłów chłonnych w celu zarejestrowania rozmiaru guza (cm), stanu obwodowego i głębokiego marginesu, inwazji naczyń limfatycznych (LVI) i rozszerzenia zewnątrzkostnego (tj. kości, mięśni, powięzi i chrząstki) [12, 27].

W przypadku stwierdzenia utkania raka z komórek Merkla wskazane jest wykonanie **badania przedmiotowego** i **badań obrazowych** w celu oceny stopnia zaawansowania. W zależności od indywidualnych wskazań znajdują tu zastosowanie **badania radiologiczne (RTG, TK, RM)** połączone z ewentualną **diagnostyką patologiczną** lub **cytologiczną** (aspiracyjna biopsja cienkoigłowa) podejrzanych ognisk. W niektórych przypadkach, gdy histopatologiczne rozpoznanie jest wątpliwe i podejrzewa się istnienie pozaskórnego ogniska pierwotnego nowotworu (rozsiew do skóry nowotworów neuroendokrynnych innych niż MCC, np. drobnokomórkowego raka płuca), mogą zaistnieć wskazania do poszerzenia diagnostyki o badanie pozytonowej **tomografii emisyjnej (PET**, *positron emission tomography*) **w połączeniu z TK** [26].

Podczas badania przedmiotowego (fizykalnego) zwykle dochodzi do rozpoznania przerzutów, które mogą pojawić się jako powiększony węzeł chłonny lub powiększona wątroba. U chorych z podejrzeniem przerzutów należy także wykonać biopsję węzła wartowniczego (ang. *sentinel lymph node biopsy*, **SLNB**), uzyskując materiał do badania cytologicznego, aby potwierdzić obecność komórek nowotworowych w innych narządach. Gdy wartowniczy węzeł chłonny jest dodatni z mikroprzerzutami, istnieje 25% szansa na to, że inne węzły chłonne ukrywają chorobę przerzutową. Taka ocena histopatologiczna klinicznie niezmienionych węzłów chłonnych (SLNB) jest bardzo istotna w ocenie rokowania i odpowiednim postępowaniu terapeutycznym. Aby wykryć mikroprzerzuty MCC do węzłów chłonnych, poza tradycyjnym barwieniem hematoksyliną i eozyną, należy ocenić skrawki seryjne oraz wykonać barwienia immunohistochemiczne na obecność CK20 i CAM5.2, co zapewni akceptowalną czułość i swoistość. Aby ocenić stopień zaawansowania choroby przydatne mogą być również badania obrazowe, pozwalające na wykrywanie odległych przerzutów. Do nieinwazyjnych technik obrazowania, jakie można zastosować należą: RTG klatki piersiowej, rezonans magnetyczny (MRI), tomografia komputerowa (CT) czy pozytonowa tomografia emisyjna (PET) [14, 25, 27, 28, 29].

Podczas określania stopnia zaawansowania klinicznego raka z komórek Merkla **nie stosuje się** oceny stopnia złośliwości histologicznej (*grading*) nowotworu [12]. Stopnie zaawansowania klinicznego, opracowane przez AJCC, przedstawiono w tabieli poniżej (Tabela 6).

Tabela 6. Stopnie zaawansowania klinicznego/grupy prognostyczne [26]

Stopień zaawansowania	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T2 – T3	N0	M0
IIB	T4	N0	M0

Stopień zaawansowania	T	N	M
IIIA	T0	N1b	M0
IIIA	Każde T	N1a(sn) / N1a	M0
IIIB	Każde T	N1b – N3	M0
IV	Każde T	Każde N	M1

Według *National Cancer Data Base* (NCDB) w Stanach Zjednoczonych 66% pacjentów z MCC jest w stadium I i II [78]. W momencie rozpoozania regionalne przerzuty do węzłów chłonnych (stadium III) zgłaszano u 10% do 66% pacjentów nowo zdiagnozowanych, przy czym wyższe odsetki obserwowano w przypadku wykonywania biopsji węzła wartowniczego [78, 79, 80, 81, 82]. Około 4% do 15% przypadków MCC diagnozuje się w IV stadium choroby [60, 78, 80, 82, 83, 84]. MCC ma dużą skłonność do przerzutów, a odległe przerzuty występują w ponad 30% przypadków w ciągu 1 roku do 3 lat po rozpoznaniu. [85]. Odsetki pacjentow z MCC w poszczególnych stadiach choroby przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7).

Tabela 7. Odsetek pacjentów z MCC, nowo zdiagnozowanych, w poszczególnych stadiach choroby

Źródło/zaawansowanie	Allen 2005 [60]	Stokes 2009 [86]	Andea 2008 [87]	Andea 2010 [88]	Santamaria 2013 [89]	Fitzgerald 2015 [90]
I stopień	111 (44)	95 (45)	81 (52)	11 (41)	56 (35)	3438 (66)
II stopień	66 (26)	56 (26)	30 (19)	8 (15)	34 (21)	
III stopień	60 (24)	52 (24)	36 (23)	9 (33)	56 (35)	1158 (22)
IV stopień	14 (6)	10 (5)	9 (6)	3 (11)	15 (9)	619 (12)

2.6. Wytyczne leczenia

Obecnie nie ma zarejestrowanych terapii dla leczenia zaawansowanego raka z komórek Merkla, a wybór leczenia zależy od lokalizacji guza i chorób współistniejących, wskazując w dużej mierze niezaspokojone zapotrzebowanie na leczenie z dobrym profilem bezpieczeństwa i tolerancji w tej populacji w MCC. Jak podkreślają wszystkie wytyczne w przypadku zaawansowanej postaci choroby leczenie z założenia ma charakter paliatywny. U chorych w zadowalającym stanie ogólnym można rozważyć rozpoczęcie paliatywnej chemioterapii, dającej relatywnie wysokie, ale krótkotrwałe odpowiedzi na leczenie, przy jednoczesnym dużym ryzyku ogólnej toksyczności. Do tej pory nie określono jednak wpływu tego postępowania na całkowity czas przeżycia chorych, a ostatnie doniesienia wskazują, iż podanie chemioterapii związane jest z pogorszeniem jakości życia chorych [69].

Dlatego też, ze względu na brak optymalnych terapii w tej populacji chorych wytyczne szczególnie rekomendują włączenie pacjentów do badań klinicznych, gdzie podawana jest głównie immunoterapia.

Diagnostyka i leczenie raka z komórek Merkla nastręcza wiele problemów. Początkowo pacjenci, a także lekarze mogą mylić guzy z łagodnymi zmianami. Rzadko podejrzewa się raka z komórek Merkla. Najczęstszym błędnym rozpoznaniem jest torbiel i zapalenie mieszków włosowych (obrzęk w wyniku zapalenia mieszków włosowych). W niektórych przypadkach rak z komórek Merkla może występować w miejscach utrudniających wykrycie, co opóźnia rozpoznanie. Około 5% tych nowotworów pojawia się w jamie ustnej, nosowej i gardle. W związku z tym, że rak z komórek Merkla jest agresywny, opóźnienie wykrycia prowadzi do późnego rozpoznania i leczenia. To z kolei przekłada się na częste nawroty choroby [37]. Leczenie raka z komórek Merkla w dużej mierze zależy od stopnia zaawansowania choroby, jak i od ogólnego stanu zdrowia oraz samopoczucia pacjenta.

Leczenie MCC jest zróżnicowane i zależy od stadium zaawansowania w chwili diagnozy. Leczenie chorych na raka z komórek Merkla opiera się głównie na:

- chirurgii (radykalnym wycięciu chirurgicznym guza pierwotnego, biopsji węzła wartowniczego, regionalnej resekcji węzłów chłonnych),
- radioterapii,
- chemioterapii
- immunoterapii, głównie w ramach aktualnie prowadzonych badań klinicznych [10, 12, 26, 27, 38].

Rak z komórek Merkla wymaga agresywnego postępowania terapeutycznego ze względu na dużą częstość wznów (20-75%), częste przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (31-80%) i do narządów odległych (26-75%). W przypadku rozpoznania MCC za postępowanie z wyboru uznaje się chirurgiczne wycięcie z mikroskopową oceną radykalności zabiegu, które powinno być prowadzone w ośrodkach wysokospecjalistycznych [10, 12, 26, 27, 38].

W przypadku zaawansowanej choroby wytyczne NCCN z 2018 roku zalecają chorym udział w badaniach klinicznych, gdy jest to niemożliwe można podjąć próbę leczenia systemowego (chemioterapia), dającego wysokie, ale krótkotrwałe odpowiedzi na leczenie, przy jednoczesnym dużym ryzyku toksyczności. Do tej pory nie określono jednak wpływu tego postępowania na całkowity czas przeżycia chorych [14].

Metody leczenia raka z komórek Merkla **wg polskich wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2019 rok** [7, 26, 75].

I i II stopień zaawansowania klinicznego

W przypadku braku wykrywalnych przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych należy rozważyć biopsję węzła wartowniczego oraz szerokie (do uzyskania marginesu co najmniej 1–2 cm) wycięcie blizny, ewentualnie skojarzone z uzupełniającą radioterapią. Wynika to z obserwacji, że przerzuty w wartowniczych węzłach chłonnych występują u 25–35% chorych z brakiem klinicznych objawów przerzutów. Ryzyko powstania mikroprzerzutów wzrasta znacząco u chorych z pierwotnym ogniskiem o średnicy powyżej 1 cm. Radioterapia może niszczyć komórki nowotworowe niewykrywalne w badaniu fizykalnym i potencjalnie zapobiegać wznowie lub rozsiewowi raka do miejscowych węzłów chłonnych i poza nimi [7, 26, 75].

III stopień zaawansowania klinicznego (z regionalnymi przerzutami (choroba regionalna) lub nieresekcyjna postać choroby))

W przypadkach obecności przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (zarówno mikro-, jak i makroprzerzutów) istnieją wskazania do wycięcia regionalnych węzłów chłonnych. Pomimo braku dowodów z badań z losowym doborem chorych, większość prac retrospektywnych wskazuje na poprawę kontroli lokoregionalnej i przeżyć chorych po zastosowaniu uzupełniającej radioterapii na lożę po usunięciu regionalnych węzłów chłonnych (w dawce 50–60 Gy). U pacjentów z masywnym zajęciem węzłów chłonnych można rozważyć chemioterapię. Dotychczas u pacjentów z zaawansowanym rakiem z komórek Merkla stosowano różne schematy chemioterapii ze zmiennym (i często ograniczonym) skutkiem oraz niestety z istotnymi działaniami niepożądanymi. **W żadnych z dotychczas przeprowadzonych, kontrolowanych badań klinicznych nie pokazano wpływu chemioterapii na wydłużenie czasu przeżycia.** W tej grupie chorych nie ustalono typowego systemowego leczenia – może być ono przeprowadzone jako przedoperacyjne lub pooperacyjne. W niektórych ośrodkach limfadenektomia u tych chorych jest wykonywana pomiędzy cyklami chemioterapii. Należy jednak pamietać, iż dostepne dane literaturowe nie pozwalają na jednoznaczne określenie, czy leczenie systemowe wpływa na poprawę całkowitych przeżyć w tej grupie chorych [7, 26, 75].

IV stopień zaawansowania klinicznego (z odległymi przerzutami)

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 przeżycie całkowite tych chorych. Liczne obserwacje wskazują jednak na chemiowrażliwość MCC, choć z reguły odpowiedzi nie przekraczają 8–10

miesięcy, a odsetek 12 miesiecznych przeżyć całkowitych waha się od 0–18%. Najczęściej stosowane schematy terapeutyczne obejmują wielolekową chemioterapię z użyciem cisplatyny, doksorubicyny i winkrystyny lub etopozydu, jak również 5-fluorouracylu czy cyklofosfamidu. Ostatnie postępy na temat biologii MCC, (tj. odkrycie onkogennego poliomawirusa komórek Merkel (MCPyV)), stworzyły możliwości dla nowych strategii terapeutycznych i nadziei na poprawę skuteczności leczenia. Niedawne wyniki badań klinicznych inhibitorów punktów kontrolnych wskazują, że terapie te mogą poprawić wyniki leczenia poprzez uwolnienie odporności przeciwnowotworowej na nowotwór immunogenny. W związku z wysoką aktywnością inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego anty-PD-1 i anty-PD-L1 w leczeniu przerzutowego MCC, potwierdzoną w badaniach klinicznych II fazy, obecne **rekomendacje zalecają stosowanie tych leków z wyboru w leczeniu przerzutowego MCC** [7, 26, 75].

Leczenie miejscowych wznów i nawrotów w regionalnych węzłach chłonnych.

Najczęstszą formą nawrotu choroby są miejscowe wznowy. Dotyczy to około 30% chorych leczonych chirurgicznie (pooperacyjna radioterapia zmniejsza ten odsetek do ok. 11%). Miejscowe wznowy mogą być leczone jak pierwotny MCC o odpowiednim stopniu klinicznego zaawansowania (I–III). Jeśli to możliwe, ogniska nowotworu powinny być wycięte z marginesem zdrowych tkanek, z uzupełniającą radioterapią, o ile nie była ona stosowana podczas leczenia ogniska pierwotnego. Nawrót choroby wiąże się z niekorzystnym rokowaniem, w związku z czym należy również rozważyć uzupełniające leczenie systemowe, chociaż nie ma dowodów potwierdzających jego skuteczność [7, 26, 75].

Podsumowując, większość odnalezionych europejskich wytycznych pochodzi z lat 2012-2015 dlatego też nie odzwierciedlają one aktualnego stanu wiedzy dotyczącego możliwych do zastosowania interwencji w leczeniu raka z komórek Merkla. Wszystkie zidentyfikowane wytyczne są zgodne wskazując, iż dla pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla najlepszym rozwiązaniem jest wzięcie udziału w trwających badaniach klinicznych (poświęconych głównie skuteczności immunoterapii). Ponadto, we wszystkich zidentyfikowanych wytycznych stwierdza się, że dotychczas stosowane metody leczenia mMCC mają charakter paliatywny i opierają się głównie na chemioterapii, chociaż brakuje obiektywnych danych, które potwierdzałyby wpływ takiego leczenia na przeżycia całkowite chorych. U części chorych ze względu na istniejące przeciwwskazania do chemioterapii (zły stan ogólny, progresja po wcześnieszym leczeniu etc.) postępowanie terapeutyczne ogranicza się do wdrożenia najlepszego leczenia wspomagającego - tzw. BSC. Najnowsze wytyczne NCCN z 2019 r. uwzględniając najbardziej aktualny stan wiedzy wskazują, iż leczeniem z wyboru powinna być immunoterapia z zastosowaniem awelumabu, pembrolizumabu lub niwolumabu (Tabela 8) [27].

Tabela 8. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu mMCC

Organizacja/Rok	Zalecenia postępowania terapeutycznego
European Dermatology Forum (EDF), European Association of Dermato-Oncology (EADO), European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), 2015 [73]	Ze względu na brak standardu leczenia w tej grupie chorych zaleca się udział w badaniach klinicznych. W przypadku przerzutowego raka MCC można również stosować mono- lub polichemioterapię, wybór składowych leczenia CT jest indywidualnie dobrany, a obserwowane w wyniku leczenia odpowiedzi są zwykle krótkotrwałe.

***NCCN, 2018* [27]**	MCC z regionalnymi przerzutami (choroba regionalna) lub choroba nieresekcyjna: Udział chorych w badaniu klinicznym jest postępowaniem preferowanym. Nie jest rutynowo zalecane rozpoczęcie paliatywnej chemioterapii; brakuje obiektywnych danych, które potwierdzałyby wpływ takiego leczenia na przeżycia chorych. Najczęściej stosowane schematy terapeutyczne to: Cisplatyna + etopozyd, Karboplatyna + etopozyd. IV stopień zaawansowania klinicznego (z odległymi przerzutami): Udział chorych w badaniu klinicznym jest postępowaniem preferowanym. Immunoterapia: Awelumab, Pembrolizumab, Niwolumab. Chemioterapia: najczęściej stosowane schematy chemioterapii: Cisplatyna + Etopozyd; Karboplatyna + Etopozyd; Topotekan; Cyklofosfamid + Doksorubicyna (lub Epirubicyna) + Winkrystyna [CAV]
Dermatologic Cooperative Oncology Group (DECOG), German Cancer Society (DKG), German Society of Dermatology (DDG), 2013 [72]	Chemioterapia ogólnoustrojowa może być stosowana jako środek paliatywny u pacjentów z przerzutami odległymi. Biorąc pod uwagę wysoką toksyczność różnych chemioterapeutyków, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, leczenie powinno być dostosowane do indywidualnej sytuacji pacjenta.
***French ENT Society (SFORL), 2014* [74]**	IV stopień zaawansowania klinicznego W przerzutach odległych można rozpocząć chemioterapię. Najczęściej stosowane schematy to Karboplatyna + Etopozyd lub Cyklofosfamid + Doksorubicyna + Winkrystyna

2.7.Przebieg kliniczny i rokowanie

Trudno wyjściowo ocenić spodziewaną dynamikę raka z komórek Merkla, gdyż **przebieg choroby** może być stosunkowo powolny lub bardzo szybki (w przebiegu tygodni lub miesięcy). **Naturalny** przebieg MCC jest zmienny i zależy od stopnia zaawansowania choroby w ocenie patologicznej, stwierdzonego w momencie rozpoznania. Rozpoznanie raka z komórek Merkla wiąże się ze złym **rokowaniem** ze względu na częste miejscowe nawroty, występowanie przerzutów do węzłów chłonnych oraz przerzutów odległych. Większość nawrotów następuje dwa lata po zdiagnozowaniu choroby. Rzadko podejrzewa się raka z komórek Merkla, jako początkowe rozpoznanie, co pogarsza rokowanie. Nie ma związku między podtypem histologicznym nowotworu a rokowaniem. Rokowanie w MCC jest bardzo niekorzystne. W badaniu *Grabowski 2008* [99] porównano rokowania pacjentów z MCC oraz pacjentów z czerniakiem. Przeprowadzona analiza porównawcza wskazała, iż rokowania są dużo gorsze dla pacjentów z MCC w porównananiu z chorymi na czerniaka, gdyz MCC dotyka cześciej starszych pacjentów, częściej mężczyzn, częściej również występuje na obszarach narażonych na promieniowanie UV. Ponadto, znacząco częściej niż czerniak daje przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych, a ich obecność jest istotnym czynnikiem prognostycznym choroby [12, 14, 18, 26, 31, 99].

Za istotne klinicznie uważa się następujące czynniki:

- głębokość naciekania tkanek,
- przekrój przez podstawę guza,
- stan nasilonej immunosupresji (tj. HIV/AIDS, przewlekła białaczka limfocytarna, stan po przeszczepieniu narządów),
- obecność limfocytów naciekających guz (ang. *tumor infiltrating lymphocytes*, TIL),
- sposób wzrostu guza pierwotnego (guzkowy lub naciekający),
- rozmiar gniazd komórek nowotworowych w regionalnych węzłach chłonnych,
- stan regionalnych węzłów chłonnych,
- naciekanie nowotworu poza torebkę węzła oceniane podczas badania histologicznego regionalnych węzłów chłonnych przy stwierdzeniu w nich przerzutów,

- obecność izolowanych komórek nowotworowych w regionalnych węzach chłonnych,
- zwiększoną ekspresję wskaźnika proliferacji Ki-67,
- stan węzłów chłonnych (gorsze rokowanie, gdy występuje cecha N1),
- rozmiar guza (gorzej rokują guzy >2 cm),
- lokalizacja guza (gorzej rokują guzy zlokalizowane na kończynach),
- płeć (u mężczyzn choroba cechuje się cięższym przebiegiem),
- przebyte leczenie promieniami (uszkodzenie popromienne tkanek i naczyń utrudnia wycięcie zmiany z szerokim marginesem onkologicznym),
- wiek (>60 r.ż. jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym).

W przypadku wystąpienia przerzutów odległych rokowanie jest złe (mediana przeżycia całkowitego wynosi 6,8-10 miesięcy) [12, 14, 16, 18, 24, 26].

Wskaźniki przeżywalności u pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla są bardzo niskie. W ciągu dwóch lat od rozpoznania choroby, mimo chirurgicznego usunięcia zmiany, u znacznej części chorych, dochodzi do zajęcia węzłów chłonnych i wystąpienia przerzutów. Miejscowy nawrót zaś jest silnie związany z późniejszym wystąpieniem przerzutów odległych, do których dochodzi średnio w ciągu 18 miesięcy od rozpoznania. Nawet u pacjentów z chorobą lokalną lub regionalną (48%), ostatecznie rozwija się zaawansowana choroba MCC. Wskaźnik pięcioletniego przeżycia całkowitego w stopniu III zaawansowania klinicznego choroby wynosi 9%, a osób, u których zdiagnozowano chorobę przerzutową w stopniu IV - 0%. Leczenie uzupełniające, po leczeniu operacyjnym, takie jak radioterapia i chemioterapia, nie poprawia wskaźników przeżycia. W żadnym z dotychczas przeprowadzonych, kontrolowanych badań klinicznych, nie wykazano wpływu chemioterapii na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego[10, 14, 16, 18, 24, 26, 27, 31, 33, 60].

Populacja docelowa wnioskowanego programu obejmuje małą grupę pacjentów z przerzutowym rakiem Merkla, u których nie ma ustalonego standardowego schematu leczenia. Populacja obejmuje rzadkie i wysoce zróżnicowane przypadki, w związku, z czym postępowanie jest zindywidualizowane. Zgodnie z wytycznymi, ze względu na brak skutecznych metod leczenia podejmowane jest leczenie o charakterze paliatywnym, oparte głównie na chemioterapii. Odpowiedzi są zwykle krótkotrwałe i mają niekorzystny wpływ na jakość życia pacjentów, co związane jest znaczącą toksycznością generowaną przez pochodne cisplatyny. Aktualne wytyczne, o ile jest to możliwe, ze względu na brak skutecznych metod leczenia, zalecają włączenie pacjentów do badań klinicznych (immunoterapia).

2.8.Jakość życia i niezaspokojone potrzeby

Ilość doniesień literaturowych dotyczących jakości życia wśród pacjnetów z MCC jest mocno ograniczona. Przeprowadzone badanie ankietowe wśród 19 chorych z mMCC kwalifikujących się do badania *JAVELIN Merkel 200* wskazuje, iż przed rozpoznaniem MCC większość badanych pacjentów nie doświadczała dolegliwości bólowych związanych z istniejącą zmianą (n = 9) lub innych objawów (n = 2), ani wpływu na ich życie, chodź w wielu przypadkach zmiana obecna była już od kilku tygodni, zamin doszło do szybkiej progresji choroby. Początkowo wielu z ankietowanych wskazywało, iż byli oni źle diagnozowani i / lub zdiagnozowani dopiero po długim okresie. W momencie rozpoznani choroby chorzy zaczęli zauważac zmianę jakości życia związaną z zdrowiem (HRQoL). W chwili rozpoznania większość pacjentów nie wiedziała, czego się spodziewać ani jakie konsekwencje niesie za sobą diagnoza mMCC. Dotychczas opisywany jako błachy, bezobjawowy guzek na skórze okazał się być zaawansowanym rakiem, o bardzo złych rokowaniach. Chorzy zaczeli odczuwać silne zmartwienie związane z ich stanem zdrowia. Po usłyszeniu diagnozy chorzy byli zszokowani, przerażeni i zmartwieni mając w perspektywie nieznaną przyszłość, lecz starali się zachować pozytywne nastawienie. Poza oczywistym pogorszeniem stanu emocjonalnego chorego, większość pacjentów zgłaszała, iż sama choroba (MCC) nie wpływała niekorzystnie na ich codzienne czynności, w tym prowadzenie pojazdów, życie społeczne i zdolności

poznawcze. Pacjenci wspomnieli, że ich życie nie zostało zakłócone przez samą chorobę. Nie musieli polegać na innych i czuli się fizycznie „w porządku" i „w naprawdę dobrej formie". Doświadczenia pacjentów z chemioterapią były bardzo zróżnicowane, od pozytywnych do negatywnych pod względem tolerancji, skuteczności i wpływu na stan ogólny chorego, przy czym większość pacjentów zgłaszała negatywny wpływ. Większość pacjentów (n = 12) zauważyła, że leczenie z zastosowaniem chemioterapii chodź początkowo skuteczne, dawało krótkotrwałe rezultaty, co spowodowało nawrót raka w ciągu kilku tygodni lub miesięcy po zaprzestaniu leczenia. Czterech pacjentów wskazało iż chemioterapia była nieskuteczna, pozostali zgłaszali pogorszenie objawów choroby. Chemioterapia miała niekorzystny wpływ na jakość życia i samopoczucie pacjentów i powodowała poważne ograniczenia w codziennych czynnościach, głównie z powodu skutków ubocznych jakie towarzyszą jej podaniu. Trzech pacjentów skarżyło się na pogorszenie snu, kolejnych trzech wskazywało, że zastosowany schemat chemioterapii jest czasochłonny lub ogranicza jego codzienne życie. Dwunastu chorych odczuwało ogólne spowolnienie i zmęczenie w trakcie leczenia chemioterapia, kolejno 9 chorych doświwiadczało skutków ubocznych chemioterapii w postaci zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego tj. nudności i wymiotów. Podsumowując, pomimo, iż sama diagnoza i występowanie MCC nie powoduje negatywnego wpływu na HRQoL pacjentów. Rozpoczęcie leczenia chemioterapią skutkuje negatywnym wpływem na jakość życia chorych szczególnie w zakresie pogorszenia stanu psychicznego (emocjonalnego) wynikającym w szczególności z obserwowanej niewielkiej skuteczności chemioterapii jednocześnie obarczonej dużym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych [68, 69].

W badaniach nad jakością życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) ważnym punktem końcowym jest ocena użyteczności leczenia raka z perspektywy pacjenta. Jednakże, ze względu na rzadkie występowanie MCC, nie opracowano jeszcze żadnych użyteczności leczenia u tych pacjentów. Ze względu na podobieństwa między MCC a czerniakiem (oba to agresywne raki skóry), właściwym narzędziem do oceny HRQoL jest specyficzna dla czerniaka podskala oceny funkcjonalnej terapii raka czerniaka (FACT-M). Przeprowadzono badania w celu potwierdzenia adekwatności FACT-M w populacji MCC pod względem ważności treści, trafności konstrukcji, wewnętrznej spójności i zdolności do wykrywania zmian w czasie leczenia. Ogólnie stwierdzono, że właściwości psychometryczne FACT-M w populacji MCC są dopuszczalne. Kwestionariusz jest wiarygodny i wrażliwy na zmiany zachodzące w czasie w tej populacji chorych [65, 66, 71].

Pacjenci w III i IV stopniu zaawansowania klinicznego choroby, nie mają ustalonego typowego systemowego leczenia - może być ono przeprowadzone jako przedoperacyjne lub pooperacyjne. Obecnie nie ma zarejestrowanych terapii dla leczenia zaawansowanego raka z komórek Merkla, a wybór leczenia zależy od lokalizacji guza i chorób współistniejących, wskazując w dużej mierze niezaspokojone zapotrzebowanie na leczenie z dobrym profilem bezpieczeństwa i tolerancji w tej populacji w MCC. Pacjenci z zaawansowaną chorobą zachęcani są przede wszystkim do wzięcia udziału w badaniach klinicznych. Chemioterapia w tym stadium choroby, jest powszechnie stosowana, jako opcja paliatywna i chociaż badania dotyczące efektywności klinicznej chemioterapii wskazują, iż duża część chorych odpowiada na leczenie, to czas trwania tych odpowiedzi jest krótki, a rzeczywisty wpływ na przeżycie całkowite pozostaje niejasny. Dodatkowo stosowanie chemioterapii wiąże się ze znaczną toksycznością, co sprawia iż nie jest ona zalecana do stosowania u wielu pacjentów z MCC, którzy są w podeszłym wieku i zmagają się z wieloma chorobami współistniejącymi, ogólnoustrojowymi czy zaburzeniami odporności [8, 10, 16, 26, 27, 61, 62, 63, 64, 68, 69].

2.9.Epidemiologia i obciążenie chorobą

Grupa docelowa obejmuje chorych na przerzutowego raka z komórek Merkla, stanowiących rzadkie przypadki (szacowane na 5-15% wszystkich noworozpoznanych przypadków MCC) w już dość wąskiej populacji chorych na MCC. Poniżej przedstawiono zarówno ogólny opis epidemiologii MCC, jak i szczegółowy przegląd wskaźników epidemiologicznych zidentyfikowanych dla właściwej populacji docelowej, tj. chorych na przerzutowego raka

z komórek Merkla. Ponadto, dla precyzyjnego oszacowania liczebności chorych spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego dla awelumabu, zwrócono się z prośbą do eksperta klinicznego [redacted] o oszacowanie liczby chorych kwalifikujących się do leczenia awelumabem.

Obciążenie chorobami przewlekłymi populacji opisywane jest standardowo przez co najmniej trzy klasyczne wskaźniki epidemiologiczne, takie jak: **zapadalność**, **chorobowość** i **umieralność** [32].

Zapadalność

Zapadalność na raka z komórek Merkla jest niska. Dane literaturowe wskazuja, iż zapadalność wśród rasy białej wynosi 0,23/100 000, podczas gdy dla rasy czarnej - 0,01/100 000.

Tabela 9. Współczynniki zapadalności na MCC w podziale rasy [12, 18]

Rasa	Zapadalność
Biała	0,23/100 000/rok
Czarna	0,01/100 000/rok

Dużo większym ryzykiem zachorowania obarczone są osoby pochodzenia europejskiego, co może być następstwem niedoboru melaniny mającej własności ochronne. U pacjentów po transplantacjach narządów, ryzyko rozwoju MCC wynosi około 0,13 na 1000 osób rocznie i jest znacznie większe w porównaniu z populacją pacjentów immunokompetentnych. Rak z komórek Merkla występuje wyjątkowo rzadko przed 50 r.ż., zapadalność na niego rośnie wyraźnie między 50. a 65. rokiem życia. U mężczyzn nowotwór ten występuje niespełna 2,5 raza częściej niż u kobiet, a jego diagnoza stawiana jest 5 lat wcześniej [12, 18, 26, 30].

W przeglądzie literatury, *Narayanan i wsp.* [36] odnotowano że częstość występowania MCC (na 100 000 osób rocznie) jest najwyższa w Australii (0,82-1,60), następnie kolejno w Stanach Zjednoczonych (0,6), Holandii (0,35), Szwecji (0,18-0,33), Finlandii (0,24-0,25), Hiszpanii (0,28), Danii (0,22), Szkocji Południowo-Wschodniej (0,133) i Francji (0,13).

Na podstawie danych z badania *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program* stwierdzono, że zachorowalność na MCC w Stanach Zjednoczonych wynosi 0,24/100 000. Wskaźnik zachorowalności Hodgsona wzrósł na przestrzeni 15 lat aż 3-krotnie, z 0,15/100000 w 1986 r. do 0,44/100000 w 2001 r. ze stałą utrzymującą się tendencją wzrostową około 8%, a więc dużo więcej niż w przypadku czerniaka: 3%. Tendencja wzrostowa utrzymuje się nadal [13, 14, 16, 28].

W oparciu o dane z projektu *RARECARE* [34], którego celem było opracowanie użytkowej definicji i listy „nowotworów rzadkich" oraz oszacowanie skali problemów zwiazanych z wystepowniem rzadkich nowotworów w Europie oraz poprawy jakości danych – rak z komórek Merkla uznano za rzadki (przyjęto zapadalność <6/100 000). Szczegółowe dane, wyselekcjonowane z Listy rzadkich nowotworów [35], pokazano w tabeli poniżej.

Tabela 10. Zapadalność na MCC, w latach 1995-2002, w Europie (RARECARE) [35]

Rak	Zapadalność	Liczba przypadków
MCC	0,12	972

Przeżycie / Śmiertelność

Wskaźnik **śmiertelności** u pacjentów z rakiem z komórek Merkla jest znacznie wyższy niż u pacjentów z innymi, bardziej powszechnymi nowotworami skóry, takimi jak np. czerniak. Różnice w lokalizacji guza, wraz z jego

cechami, mają wpływ na przerzuty, nawroty i przeżycie. Nowotwór zlokalizowany na wargach czy skórze głowy, lub dający przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych, oraz przerzuty odległe wiążą się ze zwiększoną śmiertelnością. Śmiertelność w grupie chorych z przerzutami odległymi jest duża, a średni czas przeżycia całkowitego jest krótszy niż 6 miesięcy [9, 12, 14, 29].

Wskaźniki **przeżywalności** różnią się w zależności od kraju i stadium MCC. *Narayanan i wsp.*, w przeglądzie literatury badań opublikowanych w latach 2010-2016 wykazali, że 5-letnie i 10-letnie przeżycie wyniosło odpowiednio 0%-68% i 21%-65%. W Danii roczny wskaźnik umieralności u pacjentów (średni wiek = 77 lat) z MCC wynosił 22% i 54%, a 5-letnie przeżycie wyniosło odpowiednio 55% i 84%, do poprzednio zacytowanych wartości wskaźnika umieralności. W Holandii 1-, 5- i 10-letnie przeżycie MCC wyniosło odpowiednio 85%, 62% i 47%. We Włoszech przegląd około 6,7 miliona zgonów z lat 1995-2006 wykazał 351 zgonów związanych z MCC, co doprowadziło do skorygowanej względem wieku śmiertelności wynoszącej 0,027 (na 100 000). W Szwecji dziesięcioletnie wskaźniki OS wynosiły 21% u pacjentów z MCC, zaś w Finlandii 5-letni względny czas przeżycia wynosił 68% w przypadku choroby w stadium I, 67% w stadium II, 16% w stadium III i 0% w IV [36].

W badaniu *Santamaria i in*. odnotowano, że spośród 161 pacjentów z MCC leczonych w latach 1980 i 2010, 5-letni wskaźnik przeżywalności osób, u których zdiagnozowano chorobę przerzutową w stopniu IV wynosił 0%, a leczenie uzupełniające (po leczeniu operacyjnym), takie jak radioterapia i chemioterapia, nie poprawiało wskaźników przeżycia. **5-letnie przeżycie w przerzutowym raku z komórek Merkla** (mMCC) wynosi od 0% do 18% [31, 33].

Aktualnie 10-letnie przeżycie chorych na raka z komórek Merkla szacuje się na około 65% u kobiet i 50,5% u mężczyzn (średnio ok. 57% dla wszystkich chorych). W zależności od wielkości guza pierwotnego przeżycia 10-letnie wynoszą dla raków o średnicy 2 cm lub mniejszych 61%, podczas gdy dla większych niż 2 cm tylko 39% [26].

Grupę zwiększonego ryzyka rozwoju tego nowotworu stanowią chorzy poddawani przewlekłej immunosupresji, do których należą przede wszystkim osoby po przeszczepieniach narządowych. Wśród nich najliczniejszą grupą są pacjenci po transplantacjach nerek, u których ryzyko rozwoju MCC wynosi około 0,13 na 1000 osób rocznie i jest znacznie większe w porównaniu z populacją pacjentów immunokompetentnych, dla których ryzyko to szacuje się na około 0,0023 na 1000 osób rocznie. Zarówno przebieg, jak i rokowanie są w tej grupie znamiennie gorsze, a śmiertelność z powodu MCC przekracza 50%. Nowotwór ten charakteryzuje się gorszym przebiegiem i rokowaniem, niż w grupie chorych bez zaburzeń układu immunologicznego. W badaniu retrospektywnym, przeprowadzonym przez *Israel Penn International Transplant Tumor Registry* (IPITTR), 5-letnie przeżycie w badanej 45-osobowej grupie chorych z MCC po przeszczeniu narządów wyniosło zaledwie 46% [21]. Badanie Gooptu i in. przeprowadzone na niewielkiej grupie pacjentówz MCC, po przeszczepieniu narządów lub leczeniu immunosupresyjnym, wskazuje, że średnia długość życia od rozpoznania choroby wynosi zaledwie kilka miesięcy [18, 100]. Najbardziej wiarygodne wyniki, z uwagi na wielkość próby, daje badanie ośrodka w Cincinnati, które wykazało zgon 56% pacjentów z MCC, którzy mieli przeszczepione narządy, w przeciągu 2 lat od rozpoznania choroby, podczas gdy w grupie chorych immunokompetentnych odsetek ten wynosił 25-35% [15].

Chorobowość

Mimo wzrostu zapadalnosci, MCC jest nadal nowotworem rzadko występującym, a prezentowane w piśmiennictwie grupy chorych zazwyczaj nie przekraczają kilku do kilkunastu, rzadko kilkudziesięciu chorych [13]. Nie zidentyfikowanych danych literaturowych prezentujących chorobowość w populacji pacjentów z rakiem z komórek Merkla. Jednakże, wydaje się zasadne przyjęcie założenia, iż ze względu na krótki czas przeżycia w tej grupie chorych chorobowość odpowiadać będzie zapadalności.

Oszacowanie wielkości populacji docelowej dla wnioskowanego wskazania

[redacted]

[redacted]

2.10.Kontrola kliniczna nawrotu

Wytyczne NCCN z 2019 roku, zalecają ścisła kontrolę kliniczną dla pacjentów z przebytym rakiem z komórek Merkla. Badanie fizykalne skóry i regionalnych węzłów chłonnych należy wykonywać co 3-6 miesiący w pierwszych trzech latach, następnie co 6-12 miesięcy w latach późniejszych. Zalecana częstotliwość wizyt jest celowo szeroka, aby umożliwić indywidualny harmonogram oparty na ryzyku nawrotu, etapie choroby i innych czynnikach, takich jak np. lęk pacjenta. Zalecenia panelu dotyczące częstych badań w ciągu pierwszych 3 lat odzwierciedlają fakt, że MCC cechuje się dużą skłonnością do nawrotów oraz przerzutów u co najmniej połowy pacjentów, a większość nawrotów występuje w ciągu pierwszych dwóch lat po postawieniu diagnozy. Zaleca się wykonanie badań obrazowych w przypadku niektórych wskazań klinicznych, tj. adenopatii, powiększenia organów, niewyjaśnionych zmian w testach czynności wątroby lub pojawienia się nowych podejrzanych objawów. U pacjentów z wysokiem ryzykiem nawrotu choroby (stadium IIIB lub wyższe, immunosupresja), należy rozważyć rutynowe badanie mózgu rezonansem magnetycznym (RM) z kontrastem oraz tomografię komputerową (TK) szyi, klatki piersiowej, brzucha, miednicy lub tomografię emisyjną (PET) w połączeniu z TK całego ciała. Skany PET/TK użyteczne są w identyfikacji i ocenie ilościowej przerzutów, w szczególności przerzutów do kości. Jeżeli badanie całego ciała za pomocą PET/TK nie jest możliwe, należy zastosować TK lub RM z kontrastem. Ponieważ pacjenci z obniżoną odpornością w szczególności narażeni są na ryzyko nawrotu, zaleca się częstsze kontrole i obserwacje. Aby zmniejszyć ryzyko progresji, należy zminimalizować podawanie leków immunosupresyjnych. W razie nawrotów miejscowych i przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, dalsze postępowanie jest ustalane indywidualnie. W przypadku wystąpienia nawrotu choroby i przerzutów odległych należy rozważyć następujące opcje: należy rozważyć możliwość włączenia chorego do badania klinicznego, terapię systemową, radioterapię, chirurgię lub *best supportive care* [14, 27].

3. INTERWENCJA OCENIANA

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu wnioskowanego produktu leczniczego Bavencio® przez Europejską Agencję Leków (EMA) [1].

Tabela 11. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Bavencio® (awelumab) [1]

Dane	Infomacje
Nazwa handlowa	Bavencio®
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy)
Skład jakościowy i ilościowy	Każdy ml koncentratu zawiera 20 mg awelumabu. Jedna 10 ml fiolka zawiera 200 mg awelumabu. Awelumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciwko immunomodulującemu ligandowi białka powierzchniowego PD-L1 wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego metodą rekombinacji DNA. Substancje pomocnicze: Mannitol Kwas octowy lodowaty Polisorbat 20 Sodu wodorotlenek Woda do wstrzykiwań
Wygląd produktu leczniczego	Przejrzysty, bezbarwny do lekko żółtego roztwór. pH roztworu mieści się w zakresie od 5,0 do 5,6, a osmolowość wynosi od 270 do 330 mOsm/kg.
Rodzaj i zawartość opakowania	10 ml koncentratu w fiolce (szkło typu I) z korkiem z gumy halobutylowej i aluminiowym zamknięciem ze zdejmowanym plastikowym wieczkiem. Wielkość opakowania to 1 fiolka.
Podmiot odpowiedzialny	Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Holandia
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/17/1214/001
Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	18 września 2017
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL	-
Szczególne warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania 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. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
Status leku sierocego (TAK/NIE)	Tak
Status refundacyjny	Nierefundowany

Ocenianą interwencją jest awelumab (produkt leczniczy Bavencio®) - ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1, skierowane przeciwko ligandowi receptora programowanej śmierci typu 1 (PD-L1) [1]. Bavencio® posiada status leku sierocego, stosowanego w chorobach rzadkich (numer decyzji EU/3/15/1590) nadany decyzją Europejskiej

Agencji ds. Leków (EMA) w dniu 14 grudnia 2015 roku, we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla [4]. EMA uznała, że korzyści płynące ze stosowania produktu Bavencio® przewyższają ryzyko i zaleciła jego dopuszczenie do stosowania na terenie Unii Europejskiej. W dniu 18 września 2017 roku Komisja Europejska przyznała dopuszczenie do obrotu leku Bavencio® (awelumab), ważne w całej Europie [59]. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydano w procedurze dopuszczenia warunkowego, w związku, z czym EMA dokonuje, co najmniej raz do roku przeglądu nowych informacji i – w razie potrzeby – dokonuje aktualizacji ChPL. W dniu 23 marca 2017 r Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Bavencio® wskazanego w leczeniu chorych w wieku ≥ 12 roku życia z przerzutowym rakiem z komórek Merkla, warto nadmienić, że dopuszczenie do obrotu dla awelumabu przeprowadzone zostało w trybie przyśpieszonym dla populacji pacjentów bez ograniczeń, bazując jedynie na wynikach badania *JAVELIN Merkel 200 A* (II linia leczenia)[54]. W Australii, *Therapeutic Goods Administration*, TGA, wydało pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku Bavencio® (awelumab), w leczeniu mMCC u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych [49]. Ponadto lek Bavencio® dopuszczony jest do obrotu w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla w **Hongkongu** [58], **Izraelu** [55], **Brazylii** [57] i na **Tajwanie** [56]. Bavencio® jest pierwszym lekiem zarejestrowanym w populacji chorych z przerzutowym rakiem z komórek Merkla oraz jedyną zatwierdzoną terapią leczenia dla MCC.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało wydane na podstawie wyników badania *JAVELIN Merkel 200,* w którym wykazano, że awelumab charakteryzuje się udowodnionym pozytywnym stosunkiem korzyści do ryzyka, jak również ze względu na fakt, iż brak jest obecnie dostępnej opcji terapeutycznej w leczeniu mMCC i wprowadzenie Bavencio® na rynek wypełni lukę terapeutyczną (*unmet needs*).

3.1.Informacje o ocenianej interwencji

3.1.1. Substancja czynna i mechanizm działania

Substancją czynną leku jest awelumab. Jedna 10 ml fiolka zawiera 200 mg awelumabu. Każdy ml koncentratu zawiera 20 mg awelumabu [1].

3.1.2. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe – Inne leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC31 [1].

3.1.3. Mechanizm działania

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-1) i receptorami B7.1. Prowadzi to do zniesienia działania hamującego PD-L1 na cytotoksyczne limfocyty T CD8+, powodując przywrócenie odpowiedzi przeciwnowotworowej limfocytów T. 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) [1].

3.1.4. Wskazanie 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) [1].

3.1.5. Dawkowanie i sposób podania

Leczenie powinien rozpoczynać i prowadzić lekarz doświadczony w leczeniu nowotworów [1].

Zalecana dawka produktu leczniczego Bavencio® to 10 mg/kg mc. podawana dożylnie przez 60 minut co 2 tygodnie.

Należy kontynuować stosowanie produktu leczniczego Bavencio® według zalecanego schematu dawkowania do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej 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 [1].

Produkt leczniczy Bavencio® jest przeznaczony wyłącznie do infuzji dożylnej. Nie wolno go podawać w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego ani bolusa.

Produkt leczniczy Bavencio® należy rozcieńczyć w 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań lub w 4,5 mg/ml (0,45%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Produkt leczniczy jest podawany w infuzji dożylnej trwającej 60 minut przez wbudowany lub podłączany jałowy, niepirogenny filtr o średnicy porów 0,2 mikrometra o niskim stopniu wiązania białka.

Instrukcje dotyczące przygotowania i podawania produktu leczniczego, patrz punkt 6.6 ChPL [1].

3.1.6. Premedykacja

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.

Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki [1].

3.1.7. Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) (patrz punkt 5.1 i 5.2 ChPL dla Bavencio® [1].

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Bavencio® u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat [1].

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2 ChPL). Dostępne dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są niewystarczające do określenia zaleceń dotyczących dawkowania [1].

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2 ChPL). Dostępne dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są niewystarczające do określenia zaleceń dotyczących dawkowania.

3.1.8. Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje związane z infuzją

U pacjentów otrzymujących awelumab zgłaszano występowanie reakcji związanych z infuzją, które mogą mieć ciężki przebieg (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia objawów

podmiotowych i przedmiotowych reakcji związanych z infuzją, w tym gorączki, dreszczy, uderzeń gorąca, niedociśnienia tętniczego, duszności, świszczącego oddechu, bólu pleców, bólu brzucha i pokrzywki. W przypadku wystąpienia reakcji stopnia 3 lub 4 związanych z infuzją należy zatrzymać infuzję i przerwać na stałe stosowanie awelumabu (patrz punkt 4.2 ChPL). W przypadku wystąpienia reakcji stopnia 1 związanych z infuzją należy zmniejszyć szybkość infuzji o 50%. U pacjentów, u których wystąpiły reakcje stopnia 2 związane z infuzją należy tymczasowo przerwać infuzję do czasu zmniejszenia ich nasilenia do stopnia 1 lub ustąpienia. Następnie można ponownie rozpocząć infuzję z szybkością o 50% mniejszą (patrz punkt 4.2 ChPL). 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 (patrz punkt 4.2 ChPL). W badaniach klinicznych u 98,6% (433/439) pacjentów wystąpiły reakcje związane z infuzją w trakcie pierwszych 4 infuzji, a 2,7% (12/439) z nich miało nasilenie stopnia ≥3. U pozostałych 1,4% (6/439) pacjentów, reakcje związane z infuzją wystąpiły po pierwszych 4 infuzjach i wszystkie miały nasilenie stopnia 1 lub 2 [1].

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego wstępujące po zastosowaniu awelumabu były w większości odwracalne i ustępowały po tymczasowym lub stałym przerwaniu podawania awelumabu, podaniu kortykosteroidów i (lub) zastosowaniu leczenia wspomagającego. W przypadku podejrzenia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić odpowiednią ocenę, aby potwierdzić etiologię lub wykluczyć inne przyczyny. W zależności od nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać stosowanie awelumabu i podać kortykosteroidy. Jeśli w leczeniu działania niepożądanego zastosowano kortykosteroidy, po uzyskaniu poprawy, dawkę należy stopniowo zmniejszać przez co najmniej 1 miesiąc. U pacjentów, u których kontrolowanie działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego z zastosowaniem kortykosteroidów zakończyło się niepowodzeniem, można rozważyć podanie innych ogólnoustrojowych immunosupresyjnych produktów leczniczych [1].

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych awelumabem odnotowano przypadki zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego. Wśród pacjentów otrzymujących awelumab odnotowano jeden przypadek zakończony zgonem (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego i należy wykluczyć przyczyny inne niż zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego. Podejrzenie zapalenia płuc należy potwierdzić badaniem rentgenowskim. W przypadku działań stopnia ≥ 2 należy podać kortykosteroidy (dawkę początkową od 1 do 2 mg prednizonu na kg mc. na dobę lub jego odpowiednika, stopniowo zmniejszając dawkę kortykosteroidu). 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 (patrz punkt 4.2 ChPL) [1].

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych awelumabem odnotowano przypadki zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego. Wśród pacjentów otrzymujących awelumab odnotowano dwa przypadki zakończone zgonem (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia zmian w czynności wątroby i objawów zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego i należy wykluczyć przyczyny inne niż zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego. W przypadku działań stopnia ≥2 należy podać kortykosteroidy (dawkę początkową od 1 do 2 mg prednizonu na kg mc. na dobę lub jego odpowiednika, stopniowo zmniejszając dawkę kortykosteroidu). 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 (patrz punkt 4.2 ChPL) [1].

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych awelumabem odnotowano przypadki zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego i należy wykluczyć przyczyny inne niż zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego. W przypadku działań stopnia ≥2 należy podać kortykosteroidy (dawkę początkową od 1 do 2 mg prednizonu na kg mc. na dobę lub jego odpowiednika, stopniowo zmniejszając dawkę kortykosteroidu). 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 (patrz punkt 4.2 ChPL) [1].

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

U pacjentów otrzymujących awelumab odnotowano przypadki zaburzeń czynności tarczycy pochodzenia immunologicznego, niewydolności kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego i cukrzycy typu 1 (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych endokrynopatii. Stosowanie awelumabu należy wstrzymać (patrz punkt 4.2 ChPL) [1].

Zaburzenia czynności tarczycy (niedoczynność/nadczynność)

Zaburzenia czynności tarczycy mogą wystąpić w dowolnym momencie w trakcie leczenia (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia zmian w czynności tarczycy (na początku leczenia, regularnie w trakcie leczenia i w oparciu o wskazania wynikające z oceny klinicznej) oraz pod kątem klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych zaburzeń czynności tarczycy. W razie konieczności niedoczynność tarczycy należy leczyć terapią zastępczą, natomiast nadczynność tarczycy z zastosowaniem przeciwtarczycowego produktu leczniczego. Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku zaburzeń czynności tarczycy stopnia 3 lub 4 (patrz punkt 4.2 ChPL) [1].

Niewydolność kory nadnerczy

W trakcie leczenia i po jego zakończeniu pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych niewydolności kory nadnerczy. W przypadku niewydolności kory nadnerczy stopnia ≥ 3 należy podać kortykosteroidy (od 1 do 2 mg prednizonu na kg mc. na dobę dożylnie lub doustnego odpowiednika) stopniowo zmniejszając dawkę do osiągnięcia poziomu ≤ 10 mg na dobę. Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku objawowej niewydolności kory nadnerczy stopnia 3 lub 4 (patrz punkt 4.2 ChPL) [1].

Cukrzyca typu 1

Awelumab może powodować cukrzycę typu 1, w tym cukrzycową kwasicę ketonową (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia hiperglikemii lub innych objawów przedmiotowych i podmiotowych cukrzycy. Rozpocząć leczenie insuliną stosowaną w terapii cukrzycy typu 1. 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 [1].

Zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek pochodzenia immunologicznego

Awelumab może powodować zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia zwiększonego stężenia kreatyniny przed rozpoczęciem leczenia i regularnie w trakcie leczenia. W przypadku zapalenia nerek stopnia ≥ 2 należy podać kortykosteroidy (dawkę początkową od 1 do 2 mg prednizonu na kg mc. na dobę lub jego odpowiednika, stopniowo zmniejszając dawkę kortykosteroidu). 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 [1].

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 (patrz punkt 4.8 ChPL). W przypadku podejrzenia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić odpowiednią ocenę, aby potwierdzić etiologię lub wykluczyć inne przyczyny. W zależności od nasilenia działania niepożądanego, należy wstrzymać stosowanie awelumabu i podać kortykosteroidy. Stosowanie awelumabu można ponownie rozpocząć, jeśli po stopniowym zmniejszaniu dawki kortykosteroidu nasilenie działania niepożądanego pochodzenia stałe w przypadku ponownego wystąpienia dowolnego działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 3 i w przypadku działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 4 (patrz punkt 4.2 ChPL) [1].

Pacjenci wyłączeni z badań klinicznych

Z badań klinicznych wyłączono pacjentów z następującymi chorobami: stwierdzony przerzut do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), stwierdzona choroba autoimmunologiczna lub choroba autoimmunologiczna w wywiadzie, inne nowotwory złośliwe w wywiadzie w ciągu ostatnich 5 lat, przeszczep narządu, schorzenia wymagające leczenia immunosupresyjnego lub stwierdzone zakażenie HIV lub zapalenie wątroby typu B lub C [1].

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu" [1].

3.1.9. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić, by zapobiegały zajściu w ciążę podczas otrzymywania awelumabu. Kobiety powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia awelumabem i przez co najmniej 1 miesiąc po otrzymaniu ostatniej dawki awelumabu [1].

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania awelumabu u kobiet w okresie ciąży. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących wpływu awelumabu na reprodukcję. W mysich modelach ciąży wykazano jednak, że blokowanie przekazywania sygnalizacji PD-L1 zakłóca tolerancję wobec płodu i prowadzi do zwiększonej częstości poronień (patrz punkt 5.3 ChPL). Wyniki te wskazują na potencjalne ryzyko, w oparciu o mechanizm działania produktu leczniczego, że podanie awelumabu w okresie ciąży może wywierać szkodliwe działanie na płód, w tym zwiększać częstość poronień lub martwych urodzeń. Wiadomo, że ludzkie immunoglobuliny klasy IgG1 przenikają przez barierę łożyskową. W związku z tym, awelumab może przenikać z organizmu matki do organizmu rozwijającego się płodu. Nie zaleca się stosowania awelumabu w okresie ciąży chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga podawania awelumabu [1].

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy awelumab przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci, gdyż wiadomo, że przeciwciała mogą przenikać do mleka ludzkiego. Kobietom karmiącym piersią należy zalecić, by nie karmiły piersią w trakcie leczenia i przez co najmniej 1 miesiąc po otrzymaniu ostatniej dawki ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią [1].

Płodność

Wpływ awelumabu na płodność u mężczyzn i kobiet nie jest znany.

Chociaż nie przeprowadzono badań w celu oceny wpływu awelumabu na płodność, nie obserwowano istotnego wpływu na żeńskie narządy rozrodcze u małp w 1-miesięcznym i 3-miesięcznym badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym (patrz punkt 5.3 ChPL) [1].

3.1.10. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL [1].

3.2.Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przegląd rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – **awelumab** (produkt leczniczy **Bavencio®**) we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem z komórek Merkla, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej, jak i nazwę handlową produktu leczniczego. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 18.02.2019 roku, w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych.

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: **AOTMiT** (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji), **CADTH/pCODR** (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), **NICE** (*National Institute for Health and Clinical Excellence*), **SMC** (*Scottish Medicines Consortium*), **AWMSG** (*All Wales Medicines Strategy Group*), **HAS** (*Haute Autorité de Santé*), **IQWIG** (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*), **SBU** (*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*) oraz **PTAC** (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*).

Na stronach ***Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*** **[41],** ***National Institute for Health and Clinical Excellence*** **(NICE) [42],** ***Scottish Medicines Consortium*** **(SMC) [43],** ***All Wales Medicines Strategy Group*** **(AWMSG) [44]** oraz ***Haute Autorité de Santé (HAS)*** **[45]** odnaleziono rekomendacje dotyczące stosowania awelumabu w omawianym wskazaniu.

W serwisach internetowych agencji HTA Szwecji - ***Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*** (SBU) [50], oraz Nowej Zelandii - ***Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*** (PTAC) [51] oraz **IQWIG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)** [46] wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania interwencji lekowych ze środków publicznych, nie odnaleziono żadnych informacji na temat rekomendacji refundacyjnych przeprowadzonych dla ocenianej interwencji.

Tabela 12 Rekomendacje refundacyjne dotyczące finansowania awelumabu w leczeniu przerzutowego raka z komórek Merkla (mMCC)

Organizacja	Kraj	Rekomendacja / Data	Uzasadnienie
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) /pCODR [41]	Kanada	Pozytywna rekomendacja refundacyjna w populacji pacjentów dorosłych, wcześniej leczonych, z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (mMCC) / 21 marca 2018	pCORD Expert Review Committee (pERC)rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Bavencio®, pod warunkiem poprawy wyników analizy CEA do poziomu akceptowalnego przez pERC (pCODR Expert Review Commitie). Leczenie należy kontynuować aż do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. W przypadku pacjentów, którzy osiągają pełną odpowiedź (CR), leczenie należy kontynuować przez maksymalnie 12 miesięcy po stwierdzeniu CR. pERC wydało pozytywną rekomendację z uwagi na fakt, iż istnieje kliniczna korzyść z leczenia awelumabem, w postaci

Organizacja	Kraj	Rekomendacja / Data	Uzasadnienie
			znaczących i trwałych wskaźników obiektywnych odpowiedzi, możliwy do kontrolowania profil toksyczności i brak pogorszenia jakości życia (QoL). Ponadto, w tej grupie chorych występuje silna niezaspokojona potrzeba na skuteczne leczenie. pERC stwierdził również, że awelumab zapewnia kontrolę choroby z mniejszymi skutkami ubocznymi niż obecnie dostępne terapie (w szczególności chemioterapia).
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [42]	Wielka Brytania	Awelumab rekomendowany w leczeniu mMCC u dorosłych pacjentów (uprzednio leczonych); W ramach Cancer Drugs Fund, jako opcja leczenia przerzutowego raka z komórek Merkla u dorosłych, wcześniej nieleczonych / 11 kwietnia 2018	Awelumab, jako leczenie I lub II rzutu spełnia kryteria NICE dla terapii przedłużającej życie. Potrzeba jednak więcej dowodów, aby rozwiać kliniczną niepewność. Zaleca się zatem, stosowanie awelumabu w ramach Cancer Drugs Funds, jako I linie leczenia do czasu uzyskania bardziej dojrzałych danych z badania JAVELIN Merkel 200.
Scottish Medicines Consortium (SMC) [43]	Szkocja	W leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (mMCC) /6 kwietnia 2018	SMC biorąc pod uwagę istniejącą niezaspokojoną potrzebę medyczną dla populacji dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (mMCC), po rozważeniu wszystkich dostępnych dowodów i wyników, pozytywnie opiniuje finansowanie awelumabu. Zwrócono także uwagę na poprawę zdrowia psychicznego po pozytywnej odpowiedzi na leczenie zarówno u pacjentów, jak i ich rodzin.
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) [44]	Walia	Wyłączenie z rekomendacji, z powodu trwającej oceny NICE	-
Haute Autorité de Santé (HAS) [45]	Francja	Bavencio® jest warunkowo dopuszczony do obrotu, w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (MCC); Nie ma alternatywnych leków do Bavencio®, z wyjątkiem opieki standardowej (ang. *best supportive care*, BSC), u pacjentów po niepowodzeniu leczenia chemioterapią, z powodu chorób współistniejących oraz przeciwskazań do chemioterapii	U pacjentów wcześniej nieleczonych chemioterapią faktyczna korzyść z monoterapii produktem leczniczym Bavencio® pozostaje nieznana.

Organizacja	Kraj	Rekomendacja / Data	Uzasadnienie
		w pierwszej linii leczenia; Rekomendowany u pacjentów (wcześniej leczonych), nierekomendowany u pacjentów nieleczonych / 19 września 2018	

3.3.Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji

[redacted]

4. INTERWENCJE OPCJONALNE

4.1. Uzasadnienie wyboru komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych [3].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Zatem podejmując decyzję odnośnie wyboru komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Na podstawie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej, dokumentów rejestracyjnych udostępnionych przez urzędy rejestracji leków [EMA, FDA] i zagranicznych agencji HTA oraz biorąc pod uwagę opinie eksperta [redacted] o stwierdzono, że:

- Brak jest obecnie standardu postępowania terapeutycznego dla chorych z przerzutowym rakiem z komórek Merkla, gdyż populacja docelowa obejmuje rzadkie i wysoce zróżnicowane przypadki, w związku z czym postępowanie jest zindywidualizowane, a ze względu na brak skutecznych metod leczenia – podejmowane jest z założeniem paliatywnym;
- Najnowsze wytyczne NCCN z 2019 r. wskazują, iż **leczeniem z wyboru powinna być immunoterapia** z zastosowaniem awelumabu, pembrolizumabu lub niwolumabu, starsze wytyczne [lata 2012-2015] wskazują, iż wśród chorych w zadowalającym stanie ogólnym należy rozważyć udział w badaniach klinicznych;
- Odnalezione wytyczne podkreślają, że stosowane dotychczas metody leczenia mMCC opierają się głównie na chemioterapii, chociaż brakuje obiektywnych danych, które potwierdzałyby wpływ takiego leczenia na przeżycia całkowite chorych. Chemioterapia podobnie jak inne wskazane terapie podejmowane są z założeniem paliatywnym. U części chorych ze względu na istniejące przeciwwskazania do chemioterapii (zły stan ogólny, progresja po wcześniejszym leczeniu etc.) postępowanie terapeutyczne ogranicza się do wdrożenia najlepszego leczenia wspomagającego - tzw. BSC;
- Urzędy rejestracyjne (EMA, FDA) odstąpiły od wskazywania aktywnego komparatora dla awelumabu, ze względu na brak zatwierdzonych satysfakcjonujących metod leczenia dla analizowanego wskazania;
- Zagraniczne agencje HTA jako komparator dla awelumabu w przypadku populacji wcześniej nieleczonej wskazywały chemioterapię oraz najlepsze leczenie wspomagające (z przewagą tego pierwszego), podczas gdy w populacji pacjentów, u których wystąpiła progresja po leczeniu systemowym – najlepsze leczenie wspomagające (BSC);
- Opinia polskiego eksperta klinicznego potwierdziła, że w leczeniu I linii mMCC stosuje się chemioterapię, podczas gdy u pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby po wcześniejszym leczeniu systemowym (II i kolejne linie leczenia) – najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Mając na uwadze powyższe **komparatorem** dla produktu leczniczego **Bavencio® (awelumab)** będzie:

- Dla podgrupy chorych z mMCC wcześniej nieleczonych (I linia leczenia) – chemioterapia;

- Dla podgrupy chorych z mMCC, u których wystapiła progresja choroby po leczeniu systemowym (II i kolejne linie leczenia) - najlepsze leczenie wspomagajace *„best supportive care”* (BSC).

4.2.Charakterystyka wybranego komparatora – chemioterapia

Z wypowiedzi eksperta klinicznego wynika, że obecnie w Polsce standardem postępowania w grupie chorych z wcześniej nieleczonym mMCC jest chemioterapia. Najczęściej stosowane w polskiej praktyce klinicznej schematy chemioterapii wskazane przez eksperta to:

- Karboplatyna + etopozyd (dożylnie),
- Cisplatyna + etopozyd (dożylnie),
- Karboplatyna + paklitaksel (dożylnie),
- Cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna (dożylnie).

Poniżej przedstawiono charakterystyki wszystkich substancji składających się na chemioterapię wskazane przez eksperta. Dane dotyczące dawkowania poszczególnych schematów chemioterapii zaczerpnięto z literatury (Tabela 14). Liczba cykli chemioterapii, przyjęta w oparciu o opinię eksperta klinicznego wynosi 4.

Tabela 14. Dawkowanie oraz częstość podania poszczególnych substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapii wskazanych przez eksperta klinicznego

Schemat	Substancja czynna	Dawka	Liczba infuzji/cykl modelu ***	Źródła danych dotyczące dawkowania
Schemat 1	Karboplatyna (i.v.)*	5 AUC**	0,33	[101]
	Etopozyd (i.v.)*	100 mg/m^2	1	
Schemat 2	Cisplatyna (i.v.)	80 mg/m^2	0,33	[102]
	Etopozyd (i.v.)*	100 mg/m^2	1	
Schemat 3	Karboplatyna (i.v.)*	5 AUC**	0,33	[103]
	Paklitaksel (i.v.)*	200 mg/m^2	0,33	
Schemat 4	Cyklofosfamid (i.v.)	1 000 mg/m^2	0,33	[104]
	Doksorubicyna (i.v.)*	50 mg/m^2	0,33	
	Winkristyna (i.v.)*	1,4 mg/m^2	0,33	

*substancja nie występuje na liście leków refundowanych we wskazaniu C44 w katalogu chemioterapii

**docelowa dawka wyniosła 564,7 mg,

***uśredniona liczba podań substancji czynnych przypadająca na cykl modelu; dla wszystkich wymienionych schematów długość jednego cyklu chemioterapii wynosi 3 tygodnie, zatem w przypadku 1 podania substancji uśredniona liczba podań na cykl modelu wyniesie 0,33.

4.2.1. Cisplatyna, na przykładzie CHPL dla produktu leczniczego Cisplatin-Ebewe® [92]

Tabela 15. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Cisplatin Ebewe®

Dane	Informacje
Nazwa handlowa	Cisplatin-Ebewe®
Nazwa substancji czynnej	Cisplatinum
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Mechanizm działania	Cisplatyna [cis-diaminodichloroplatyna (II)] jest związkiem nieorganicznym zawierającym metal ciężki. Cisplatyna hamuje syntezę DNA przez tworzenie wiązań krzyżowych w obrębie i pomiędzy nićmi DNA. W mniejszym stopniu hamuje syntezę białka i RNA.

Dane	Informacje
Wskazanie do stosowania	Chemioterapia skojarzona nowotworów złośliwych jajnika i jądra. Chemioterapia nowotworów złośliwych szyjki macicy, zaawansowanego raka pęcherza moczowego, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, raka płuca.
Zalecane dawkowanie i droga podania we wskazaniu	Dawki cisplatyny zależą od choroby podstawowej, oczekiwanej reakcji oraz od tego, czy cisplatyna zastosowana będzie w monoterapii, czy będzie składnikiem chemioterapii skojarzonej.
Sposób podawania	Produkt Cisplatin-Ebewe® należy rozcieńczyć przed zastosowaniem. Rozcieńczony roztwór należy podawać wyłącznie w infuzji dożylnej.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną, inne produkty lecznicze zawierające platynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. Zaburzenia czynności nerek. Odwodnienie. Zahamowanie czynności szpiku kostnego. Zaburzenia słuchu. Neuropatia wywołana przez cisplatynę. Karmienie piersią (patrz punkt 4.6 ChPL). Jednoczesne szczepienie przeciw żółtej febrze. Jednoczesne leczenie fenytoiną (patrz punkt 4.5 ChPL).
Działania niepożądane	Działania niepożądane zależą od zastosowanej dawki i mogą się nasilać wraz z kumulacją dawki. Najczęściej (>10%) zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po podaniu cisplatyny były zaburzenia krwi i układu chłonnego (leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość), zaburzenia żołądka i jelit (jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka), zaburzenia ucha (zaburzenia słuchu), zaburzenia nerek i dróg moczowych (niewydolność nerek, hiperurykemia) oraz gorączka. U około 1/3 pacjentów, którzy otrzymali pojedynczą dawkę cisplatyny, zgłaszano ciężkie działanie toksyczne na nerki, szpik kostny i narząd słuchu. Wymienione działania są zazwyczaj zależne od podanej dawki i nasilają się wraz z dawką skumulowaną. Ototoksyczność może być cięższa u dzieci.
Kod ATC	L01XA01
Podmiot odpowiedzialny	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG
Nr i data pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	19903, 19.03.2012 r.
Status refundacyjny	Refundowany we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C44 – katalog chemioterapii [91]

4.2.2. Doksorubicyna, na przykładzie CHPL dla produktu leczniczego Doxorubicin-Ebewe® [93]

Tabela 16. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Doxorubin-Ebewe®

Dane	Informacje
Nazwa handlowa	Doxorubicin-Ebewe®
Nazwa substancji czynnej	Chlorowodorek doksorubicyny
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Dane	Informacje
Mechanizm działania	Przeciwnowotworowe działanie doksorubicyny wykazano na kilku modelach zwierzęcych. Chociaż skuteczność doksorubicyny została potwierdzona u ludzi, nie ustalono jednoznacznie mechanizmu przeciwnowotworowego działania doksorubicyny i innych antracyklin. Proponowano trzy podstawowe mechanizmy biochemiczne: wstawki w DNA, wiązanie z błonami i aktywacja metaboliczna poprzez redukcję.
Wskazanie do stosowania	Doksorubicyna jest stosowana w następujących wskazaniach: - mięsaki tkanek miękkich i pochodzące z tkanki kostnej; - ziarnica złośliwa; - chłoniaki nieziarnicze; - ostra białaczka limfoblastyczna; - ostra białaczka szpikowa; - rak tarczycy; - rak piersi; - rak jajnika; - rak pęcherza moczowego; - rak drobnokomórkowy płuc; - neuroblastoma. Stosowanie leku daje wyraźne korzyści w leczeniu: szpiczaka mnogiego, raka endometrium, raka szyjki macicy, guza Wilmsa, guzów głowy i szyi, raka żołądka, raka trzustki, raka gruczołu krokowego, raka jądra i raka wątroby.
Zalecane dawkowanie i droga podania we wskazaniu	Doksorubicynę można podawać: - we wstrzyknięciu dożylnym trwającym 2 – 5 minut albo w infuzji dożylnej z roztworem chlorku sodu o stężeniu 0,9% (m/v), roztworem glukozy o stężeniu 5% (m/v) albo roztworem do infuzji dożylnych, zawierającym chlorek sodu i glukozę. Wstrzyknięcie leku w bolusie powoduje wystąpienie większego szczytowego stężenia leku w osoczu krwi, co prawdopodobnie ma większe działanie kardiotoksyczne. Monoterapia: Dawkowanie zależy od rodzaju guza, czynności serca i wątroby oraz jednoczesnego stosowania chemioterapii. Najczęściej zalecana dawka doksorubicyny w monoterapii wynosi 60 – 75 mg/m2 pc. w infuzji dożylnej, podawana co trzy tygodnie. Alternatywnie można stosować ją dożylnie w dawce 20 mg/m2 pc. przez trzy kolejne dni, raz na trzy tygodnie. Maksymalna dawka skumulowana: nie należy przekraczać dawki 550 mg/m2 pc. Leczenie skojarzone: Podczas podawania produktu leczniczego jednocześnie z innymi lekami cytotoksycznymi o podobnym działaniu toksycznym dawkę należy zmniejszyć. Maksymalna dawka skumulowana: jeżeli pacjent jest leczony metodą napromieniania śródpiersia, przyjmuje inne leki onkologiczne o działaniu kardiotoksycznym nienależące do antracyklin lub ma chorobę serca, zaleca się maksymalną dawkę skumulowaną 450 mg/m2 pc.
Sposób podawania	Doksorubicynę można podawać: we wstrzyknięciu dożylnym.
Przeciwwskazania	Doksorubicyna jest przeciwwskazana u pacjentów: - z nadwrażliwością na doksorubicynę, leki o podobnej budowie chemicznej lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL; - z wyraźnym zahamowaniem czynności szpiku kostnego (w tym u pacjentów ze zwiększoną skłonnością do krwawień); - z zaburzeniami serca w wywiadzie (niestabilną dławicą piersiową, postępującą niewydolnością serca, ciężkimi zaburzeniami rytmu serca i zaburzeniami przewodzenia, ostrą zapalną kardiopatią, kardiomiopatią lub u pacjentów, którzy przebyli zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy); - z ciężkim uszkodzeniem wątroby; - którzy podczas uprzedniej terapii antracyklinami (np. epirubicyną, idarubicyną lub daunorubicyną) otrzymali odpowiednią maksymalną dawkę skumulowaną; - z ostrymi zakażeniami; - z zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej; - w okresie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 4.6 ChPL).

Dane	Informacje
Działania niepożądane	Działania niepożądane doksorubicyny są najczęściej odwracalne. Działaniami toksycznymi ograniczającymi wielkość dawki są: upośledzenie czynności szpiku kostnego oraz działanie kardiotoksyczne. Doksorubicyna może nasilać działanie toksyczne radioterapii i innych leków stosowanych w leczeniu nowotworów złośliwych (streptozocyna, metotreksat, cyklofosfamid). <u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</u> Bardzo często: zakażenia Często: posocznica Niezbyt często: wstrząs septyczny <u>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</u> Niezbyt często: ostra białaczka limfatyczna, ostra białaczka szpikowa <u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u> Bardzo często: zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, niedotlenienie lub martwica tkanek, gorączka neutropeniczna Niezbyt często: wtórna białaczka szpikowa <u>Zaburzenia układu immunologicznego</u> Rzadko: obrzęk naczynioruchowy powiek i języka z zaburzeniami oddychania Bardzo rzadko: anafilaksja Częstość nieznana: reakcja anafilaktyczna <u>Zaburzenia oka</u> Często: zapalenie spojówek Częstość nieznana: zapalenie rogówki, łzawienie <u>Zaburzenia serca</u> Często: działanie kardiotoksyczne, np. kardiomiopatia, tachykardia zatokowa, tachyarytmia, bradykardia, zastoinowa niewydolność serca Bardzo rzadko: blok przedsionkowo-komorowy, blok odnogi pęczka Hisa <u>Zaburzenia naczyniowe</u> Bardzo często: zakrzepowe zapalenie żył Często: zapalenie żył, krwotok Niezbyt często: zakrzepica Bardzo rzadko: wstrząs Częstość nieznana: uderzenia gorąca <u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u> Rzadko: zaburzenia oddychania, obrzęk błony śluzowej nosa, przyspieszenie oddechu, duszność, popromienne zapalenie płuc <u>Zaburzenia żołądka i jelit</u> Bardzo często: nudności i (lub) wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i (lub) zapalenie błon śluzowych, biegunka Często: zapalenie błony śluzowej przełyku, ból brzucha lub odczucie pieczenia Niezbyt często: krwotok z przewodu pokarmowego, zapalenie jelita grubego, nadżerkowe zapalenie błony śluzowej żołądka, martwicze zapalenie jelita grubego (czasami z ciężkim zakażeniem, jeśli doksorubicyna podawana jest jednocześnie z cytarabiną) Bardzo rzadko: nadżerki, odbarwienie błony śluzowej jamy ustnej <u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u> Częstość nieznana: działanie hepatotoksyczne, przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.4 ChPL) <u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u> Bardzo często: miejscowe działanie toksyczne, oddzielanie się paznokci od łożyska, osutka, rumień, nadwrażliwość na światło, łysienie Często: świąd, nadwrażliwość napromienianego obszaru („reakcje przypomnienia"), hiperpigmentacja skóry i paznokci, pokrzywka Bardzo rzadko: rumień kończynowy Częstość nieznana: zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej <u>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</u> Bardzo rzadko: uogólniona miastenia Częstość nieznana: ból stawów

Dane	Informacje
	Zaburzenia nerek i dróg moczowych Często: po podaniu dopęcherzowym: zapalenie pęcherza moczowego z bolesnym oddawaniem moczu, częstomocz, krwiomocz, wielomocz, oddawanie moczu w nocy, parcie na mocz, martwica, skurcze pęcherza moczowego i cewki moczowej Częstość nieznana: czerwone zabarwienie moczu 1 do 2 dni po podaniu doksorubicyny, ostra niewydolność nerek Zaburzenia układu rozrodczego i piersi Bardzo rzadko: brak miesiączki, oligospermia, brak nasienia Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Bardzo często: gorączka, osłabienie, dreszcze Często: reakcja w miejscu podania Bardzo rzadko: złe samopoczucie i (lub) osłabienie Częstość nieznana: stwardnienie żył (patrz punkt 4.4) Badania diagnostyczne Bardzo często: bezobjawowe zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF), nieprawidłowy zapis EKG, nieprawidłowa aktywność aminotransferaz, zwiększenie masy ciała Doświadczenie z okresu po wprowadzeniu doskorubicyny do obrotu Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) Bardzo rzadko: wtórne nowotwory jamy ustnej (patrz punkt 4.4 ChPL)
Kod ATC	L01DB01
Podmiot odpowiedzialny	EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG Mondseestrasse 11 A-4866 Unterach, Austria
Nr i data pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	4290, pierwsze pozwolenie: 20.07.1999 r., przedłużenie pozwolenia: 27.03.2013 r.
Status refundacyjny	Nierefundowany we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C44

4.2.3. Winkrystyna, na przykładzie CHPL dla produktu leczniczego Vincristine Teva® [94]

Tabela 17. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Vincristine Teva®

Dane	Informacje
Nazwa handlowa	Vincristine Teva®
Nazwa substancji czynnej	Siarczan winkrystyny
Postać farmaceutyczna	Roztwór do wstrzykiwań
Mechanizm działania	Siarczan winkrystyny jest solą winkrystyny, alkaloidu wyizolowanego z barwinka różowego (*Vinca rosea Linn*). Alkaloidy barwinka to klasyczne „trucizny wrzeciona", które wiążąc się z białkiem tworzącym mikrotubule - tubuliną, powodują zatrzymanie mitozy w stadium metafazy, poprzez zapobieganie polimeryzacji tubuliny oraz następującego po niej powstawania mikrotubul, jak również poprzez pobudzanie depolimeryzacji istniejących mikrotubul. Wpływ alkaloidów barwinka na ten proces ma charakter wielokierunkowy: - poprzez wiązanie tubuliny w specyficznym miejscu, tworząc kompleks tubulinowo-alkaloidowy; - poprzez wiązanie tubuliny w mikrotubulach w miejscu o wysokim powinowactwie i hamowanie dalszego wbudowywania tubuliny do istniejących mikrotubul; - poprzez wiązanie z miejscem o niskim powinowactwie na ścianie mikrotubul, co powoduje oddzielanie protofilamentu.

Dane	Informacje
	Winkrystyna może wpływać również na inne systemy komórkowe, takie jak synteza RNA i DNA, cykliczny AMP, biosynteza lipidów i kalmodulino-zależna Ca^{2+} ATPaza.
Wskazanie do stosowania	Produkt leczniczy Vincristine Teva® jest stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi w leczeniu: 1. Ostrej białaczki limfocytowej 2. Chłoniaków złośliwych, w tym ziarnicy złośliwej i chłoniaków nieziarniczych 3. Szpiczaka mnogiego 4. Nowotworów litych, w tym raka piersi (z przerzutami) i drobnokomórkowego raka płuca 5. Mięsaka Ewinga, płodowego mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego, pierwotnych guzów neuroektodermalnych (takich jak rdzeniak zarodkowy czy nerwiak zarodkowy), guza Wilmsa i siatkówczaka 6. Idiopatycznej plamicy małopłytkowej (ang. *idiopathic thromocytopenic purpur*a – ITP). Pacjenci z ITP odporną na splenektomię i krótkoterminowe leczenie adrenokortykosteroidami mogą wykazywać odpowiedź na winkrystynę, jednakże ten produkt leczniczy nie jest zalecany jako terapia podstawowa w tej chorobie. Zalecane tygodniowe dawki winkrystyny podawane przez okres od 3 do 4 tygodni wywoływały trwałą remisję u niektórych pacjentów. Jednakże, jeśli odpowiedź na produkt leczniczy nie wystąpi u pacjenta po podaniu 3 do 6 dawek, jest mało prawdopodobne, aby kolejne dawki produktu leczniczego przyniosły jakiekolwiek korzyści terapeutyczne
Zalecane dawkowanie i droga podania we wskazaniu	<u>Dawkowanie</u> Należy zachować szczególną ostrożność przy obliczaniu i podawaniu dawki, ponieważ przedawkowanie może mieć bardzo poważne następstwa, prowadząc nawet do zgonu. Przy stosowaniu w monoterapii, kolejne dawki powinny być podawane w odstępach tygodniowych. W przypadku skojarzenia z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi, częstość dawkowania zależy od ustalonego protokołu. Zwykle stosowana dawka dla pacjentów dorosłych wynosi 1,4 mg/m2 (maksymalnie 2 mg) raz na tydzień. - Dzieci Dzieci mogą tolerować większe dawki: 1,5-2,0 mg/m2 raz na tydzień. Dla dzieci o masie ciała do 10 kg, zwykle stosowana dawka początkowa wynosi 0,05 mg/kg raz na tydzień. - Pacjenci w podeszłym wieku Zwykle stosowane dawkowanie u osób dorosłych jest również odpowiednie u pacjentów w podeszłym wieku. - Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub stężeniem bilirubiny bezpośredniej w surowicy powyżej 3 mg/100 ml, zaleca się zmniejszenie dawki siarczanu winkrystyny o 50%. Ze względu na metabolizm wątrobowy oraz wydalanie winkrystyny przez drogi żółciowe, zaleca się zmniejszenie dawek u pacjentów z żółtaczką mechaniczną lub innymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z chorobami wątroby powodującymi zmniejszone wydalanie żółci, mogą wystąpić nasilone działania niepożądane produktu leczniczego. W przypadkach ciężkiej neurotoksyczności, ze szczególnym uwzględnieniem niedowładu, nie należy podawać siarczanu winkrystyny. Jeżeli dolegliwości zmniejszą się po odstawieniu siarczanu winkrystyny, można wznowić leczenie, stosując 50% dawki. <u>Droga podania</u> Siarczan Winkrystyny powinien być podawany wyłącznie dożylnie. Podanie inną drogą prowadzi do zgonu.
Sposób podawania	Siarczan winkrystyny powinien być podawany wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu cytostatycznymi produktami leczniczymi. Dooponowe podanie winkrystyny powoduje śmiertelną neurotoksyczność. Siarczan winkrystyny może być podawany dożylnie poprzez wlew lub szybkie wstrzyknięcie (bolus) trwające co najmniej 1 minutę przez podłączoną linię infuzyjną. Uwaga: niezwykle istotne jest, aby igła znajdowała się we właściwej pozycji przed wstrzyknięciem jakiegokolwiek leku. Należy zwrócić szczególną uwagę, aby nie dopuścić do infiltracji tkanek podskórnych. Wynaczynienie podczas dożylnego podawania siarczanu winkrystyny może powodować znaczne podrażnienie. Aby uniknąć podrażnienia naczyń, żyłę należy starannie przepłukać po zakończeniu podawania siarczanu winkrystyny. Należy zachować szczególną ostrożność przy obliczaniu i podawaniu dawki siarczanu winkrystyny, ponieważ przedawkowanie może mieć bardzo poważne następstwa, prowadząc nawet do

Dane	Informacje
	zgonu. Dawki nie należy zwiększać ponad poziom zapewniający korzyści terapeutyczne. Zasadniczo, indywidualne dawki nie powinny przekraczać 2 mg. Przed i po podaniu każdej dawki produktu leczniczego należy zbadać liczbę białych krwinek.
Przeciwwskazania	- u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; - u pacjentów z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi (np. demielinizacyjną odmianą choroby Charcota, Mariego –i Tootha); - u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby; - u pacjentów z zaparciami lub zagrażającą niedrożnością jelita, szczególnie u dzieci; - u pacjentów leczonych radioterapią obejmującą wątrobę.
Działania niepożądane	<u>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</u> Związane z leczeniem nowotwory wtórne. U pacjentów leczonych winkrystyną w skojarzeniu z innymi cytostatykami o znanym działaniu rakotwórczym, dochodziło do rozwoju wtórnych nowotworów złośliwych. <u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u> Często: Przemijająca trombocytoza. Niezbyt często: Ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego, anemia, leukopenia i trombocytopenia. <u>Zaburzenia układu immunologicznego</u> Często: Nagłe wystąpienie duszności i skurczu oskrzeli, które mogą mieć przebieg ciężki i zagrażający życiu. Rzadko: Reakcje alergiczne, takie jak anafilaksja, wysypka i obrzęk. <u>Zaburzenia układu nerwowego</u> Toksyczność neurologiczna jest najbardziej poważnym działaniem niepożądanym winkrystyny. Neurotoksyczność zależy od dawki i wieku pacjenta. W wyniku neurotoksycznego działania, mogą wystąpić również zaparcia i niedrożność jelit (patrz „Zaburzenia żołądka i jelit"). Często: Neuropatia obwodowa (postać mieszana ruchowo-czuciowa), która występuje u prawie wszystkich pacjentów. Na początku obserwuje się często zaburzenia czuciowe i parestezja. W dalszym toku leczenia występują nerwobóle (między innymi żuchwy i jąder), a następnie zaburzenia motoryczne. U pacjentów kontynuujących leczenie opisywano zniesienie odruchów głębokich, zespół opadającej stopy, słabość mięśni, ataksję i porażenia. Winkrystyna może wpłynąć na nerwy czaszkowe, prowadząc do niedowładu i (lub) porażenia poszczególnych mięśni kontrolowanych przez nerwy czaszkowe, bez jednoczesnego osłabienia innych mięśni. Porażenie nerwu czaszkowego i osłabienie mięśni krtani może powodować zachrypnięcie oraz niedowład strun głosowych, wraz z zagrażającym życiu obustronnym niedowładem strun głosowych. Osłabienie mięśni zewnątrzgałkowych oczu może powodować opadanie powiek oraz neuropatię oczną i zewnątrzgałkową. Opisywano przypadki przemijającej ślepoty korowej. Winkrystyna wywołuje również toksyczność autonomicznego oraz ośrodkowego układu nerwowego, choć rzadziej niż neuropatię obwodową. Obserwowano przypadki podwójnego widzenia oraz atrofii ocznej. Niezbyt często: drgawki, często w połączeniu z nadciśnieniem. U dzieci donoszono o kilku przypadkach drgawek, po których wystąpiła śpiączka. Winkrystyna wywołuje również toksyczność autonomicznego oraz ośrodkowego układu nerwowego, choć rzadziej niż neuropatię obwodową. Działania na OUN obejmują np. zaburzenia świadomości oraz zmiany psychiczne, takie jak depresja, pobudzenie, bezsenność, splątanie, psychozy i halucynacje. Częstość nieznana: Leukoencefalopatia. <u>Zaburzenia ucha i błędnika</u> Niezbyt często: Głuchota. <u>Zaburzenia serca</u> Niezbyt często: Choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego. Rzadko: Nadciśnienie i niedociśnienie. <u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u> Opisywano przypadki ciężkiego skurczu oskrzeli i duszności po leczeniu alkaloidami barwinka,w niektórych przypadkach w połączeniu z mitomycyną C.

Dane	Informacje
	Zaburzenia żołądka i jelit Często: nudności, wymioty, zaparcia i ból brzucha. Zaparcia mogą wystąpić w wyniku obstrukcji w górnym odcinku jelit, podczas gdy odbytnica jest pusta. Mogą wystąpić bóle brzucha o charakterze kolkowym. Niezbyt często: osłabienie apetytu, utrata masy ciała, anoreksja, biegunka, niedrożność porażenna jelit. Niedrożność porażenna jelit może wystąpić szczególnie u małych dzieci. Rzadko: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, martwica i (lub) perforacja jelit. Częstość nieznana:zapalenie trzustki. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Rzadko: choroba zarostowa żył wątrobowych, szczególnie u dzieci. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Bardzo często: Łysienie (odwracalne po odstawieniu winkrystyny). Zaburzenia nerek i dróg moczowych U pacjentów w podeszłym wieku przyjmowanie leków powodujących zatrzymanie moczu należy przerwać w krótkim okresie po rozpoczęciu podawania winkrystyny. Niezbyt często: Poliuria, dyzuria, zatrzymanie moczu w wyniku atonii pęcherza moczowego, hiperurykemia, nefropatia moczanowa. Rzadko: zespół SIADH (ang. *syndrome of inappropriate excretion of antidiuretic hormone*, zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego) - u takich pacjentów występuje hiponatremia, w połączeniu z wydalaniem sodu z moczem, bez oznak zaburzeń ze strony nerek lub nadnerczy, niedociśnienia, odwodnienia, azotemii czy obrzęku. Częstość nieznana: Nietrzymanie moczu. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi Nieodwracalna bezpłodność po chemioterapii z udziałem winkrystyny występuje częściej u mężczyzn,niż u kobiet. Często: Azoospermię obserwowano u mężczyzn leczonych złożoną chemioterapią z udziałem winkrystyny i prednizonu z cyklofosfamidem lub mechloretaminą i prokarbazyną. Niezbyt często: Brak menstruacji. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Często: Podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia. Niezbyt często: Gorączka, zapalenie żył, ból, zapalenie tkanki łącznej i martwica. Objawy te mogą wystąpić po podrażnieniu ściany naczynia lub wynaczynieniu w trakcie podawania produktu leczniczego. Rzadko: Ból głowy
Kod ATC	L01C A02
Podmiot odpowiedzialny	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Emilii Plater 53 00-113 Warszawa
Nr i data pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	14895, 05.11.2008 r.
Status refundacyjny	Nierefundowany we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C44

4.2.4. Etopozyd na przykładzie CHPL dla produktu leczniczego Etoposid-Ebewe® [95]

Tabela 18. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Etoposid Ebewe®

Dane	Informacje
Nazwa handlowa	Etoposid Ebewe®
Nazwa substancji czynnej	Etoposidum
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Mechanizm działania	Główny efekt działania etopozydu wydaje się mieć miejsce w późnej części fazy S i wczesnej części fazy G2 cyklu komórkowego u ssaków. Obserwuje się dwa rodzaje odpowiedzi

Dane	Informacje
	w zależności od wielkości dawki: w dużych stężeniach (10 µg/ml lub większych) komórki rozpoczynające mitozę rozpuszczają się; w małych stężeniach (0,3 do 10 µg/ml) komórki powstrzymywane są od przejścia do profazy. Zespół mikrotubul pozostaje nienaruszony. Dominującym makromolekularnym efektem działania etopozydu wydaje się być rozerwanie łańcucha podwójnego w wyniku interakcji z topoizomerazą II DNA lub tworzenia się wolnych rodników. Wykazano, że etopozyd powoduje zatrzymanie metafazy w fibroblastach u kurcząt.
Wskazanie do stosowania	Rak jądra Etoposid-Ebewe® jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawracającego lub opornego na terapię raka jądra u dorosłych. Drobnokomórkowy rak płuc Etoposid-Ebewe® jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu drobnokomórkowego raka płuc u dorosłych. Chłoniak Hodgkina Etoposid-Ebewe® jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu chłoniaka Hodgkina u pacjentów dorosłych i pediatrycznych. Chłoniak nieziarniczy Etoposid-Ebewe® jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu chłoniaka nieziarniczego u pacjentów dorosłych i pediatrycznych. Ostra białaczka szpikowa Etoposid-Ebewe® jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu ostrej białaczki szpikowej u pacjentów dorosłych i pediatrycznych. Ciążowa choroba trofoblastyczna Etoposid-Ebewe® jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu pierwszego i drugiego rzutu ciążowej choroby trofoblastycznej o wysokim ryzyku u dorosłych. Rak jajnika Etoposid-Ebewe® jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami do stosowania w leczeniu nienabłonkowego raka jajnika u dorosłych. Etoposid-Ebewe jest wskazany do stosowania w leczeniu opornego na związki platyny nabłonkowego raka jajnika u dorosłych
Zalecane dawkowaie i droga podania we wskazaniu	Dorośli Zalecane dla dorosłych pacjentów dawki leku Etoposid-Ebewe® to 50 do 100 mg/m2 pc./dobę w dniach 1. do 5. lub 100 do 120 mg/m2 pc./dobę w dniach 1., 3. i 5. co 3 do 4 tygodni w skojarzeniu z innymi lekami wskazanymi do stosowania w przypadku leczonej choroby. Dawkowanie należy modyfikować, biorąc pod uwagę działanie hamujące czynność szpiku kostnego ze strony innych leków stosowanych w skojarzeniu lub efekty wcześniejszej radioterapii lub chemioterapii, które mogły zmniejszyć rezerwy szpiku kostnego. Wielkość dawek po dawce początkowej należy dostosować, jeżeli liczba neutrofilów poniżej 500 komórek/mm3 utrzymuje się dłużej niż przez 5 dni. Wielkość dawki należy ponadto dostosować w przypadku wystąpienia gorączki, infekcji lub gdy liczba płytek krwi wynosi mniej niż 25 000 komórek/mm3, gdy nie jest to spowodowane chorobą nowotworową. Wielkość kolejnych dawek należy dostosować w przypadku wystąpienia toksyczności 3. lub 4. Stopnia lub gdy klirens nerkowy wynosi mniej niż 50 ml/min. W przypadku zmniejszenia klirensu kreatyniny od 15 do 50 ml/min zalecane jest zmniejszenie wielkości dawki o 25%. Środki ostrożności dotyczące podawania: tak jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych związków, w obchodzeniu się z i podczas przygotowania roztworu leku Etoposid-Ebewe® należy zachować ostrożność. Przypadkowa ekspozycja na lek Etoposid-Ebewe® może prowadzić do wystąpienia reakcji skórnych. Zalecane jest używanie rękawiczek ochronnych. W przypadku kontaktu roztworu leku Etoposid-Ebewe ze skórą lub błoną śluzową, należy natychmiast umyć skórę wodą z mydłem i przepłukać błonę śluzową wodą.

<table>
<tr><th>Dane</th><th>Informacje</th></tr>
<tr><td></td><td>Populacja osób w podeszłym wieku
W przypadku pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat) nie jest konieczne dostosowanie wielkości dawki ze względu na wiek, a jedynie w zależności od czynności nerek.
Dzieci i młodzież
- Chłoniak Hodgkina; chłoniak nieziarniczy; ostra białaczka szpikowa
Etoposid-Ebewe stosowany był u pacjentów pediatrycznych w dawkach od 75 do 150 mg/m2 pc./dobę przez 2 do 5 dni w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. W celu ustalenia odpowiedniego schematu leczenia należy się zapoznać z aktualnymi specjalistycznymi protokołami i wytycznymi.
- Rak jajnika; drobnokomórkowy rak płuc; ciążowa choroba trofoblastyczna; rak jądra
Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku Etoposid-Ebewe u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.
Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek należy rozważyć wprowadzenie następujących zmian do dawki początkowej w zależności od wyniku pomiaru klirensu kreatyniny, jak przedstawiono poniżej:
<table><tr><th>Wynik pomiaru klirensu kreatyniny</th><th>Dawka etopozydu</th></tr><tr><td>>50 ml/min</td><td>100% dawki</td></tr><tr><td>15-50 ml/min</td><td>75% dawki</td></tr></table>W przypadku pacjentów, u których klirens kreatyniny jest mniejszy niż 15 ml/min, oraz pacjentów poddawanych dializie prawdopodobnie konieczne jest dalsze zmniejszenie wielkości dawki, ponieważ u tych pacjentów klirens etopozydu jest jeszcze bardziej zmniejszony. Wielkość kolejnych dawek w przypadku umiarkowanego i ciężkiego zaburzenia czynności nerek należy ustalać w zależności od stopnia tolerowania leku przez pacjenta i efektów klinicznych. Ponieważ etopozyd i jego metabolity nie są usuwane w procesie dializy, lek można podawać zarówno przed jak i po hemodializie
Podanie dożylne.</td></tr>
<tr><td>Sposób podawania</td><td>Produkt leczniczy podawany jest drogą powolnej infuzji dożylnej (zwykle przez 30 do 60 minut)</td></tr>
<tr><td>Przeciwwskazania</td><td>- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- u pacjentów przyjmujących leki immunosupresyjne przeciwwskazane jest szczepienie w tym samym czasie przeciwko żółtej febrze i szczepienie innymi żywymi szczepionkami;
- laktacja.</td></tr>
<tr><td>Działania niepożądane</td><td>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze
Często: zakażenia
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)
Często: ostra białaczka, zaburzenia krwi i układu chłonnego
Bardzo często: anemia, leukopenia, mielosupresja, neutropenia, trombocytopenia,
Zaburzenia układu immunologicznego,
Często: reakcje anafilaktyczne
Częstość nieznana: obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Częstość nieznana: zespół rozpadu guza
Zaburzenia układu nerwowego często zawroty głowy
Niezbyt często: neuropatia obwodowa
Rzadko: przemijająca ślepota korowa, neurotoksyczność (np. senność i zmęczenie), zapalenia nerwu wzrokowego, napady padaczkowe
Zaburzenia serca
Często: arytmia, zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe
Często: nadciśnienie, przemijające niedociśnienie skurczowe w następstwie szybkiego dożylnego podania leku
Niezbyt często: krwotok
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Rzadko śródmiąższowe zapalenie płuc, zwłóknienie płuc
Nieznana częstość: skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit bardzo często ból brzucha, anoreksja, zaparcia, nudności i wymioty</td></tr>
</table>

Dane	Informacje
	Często: biegunka, zapalenie błon śluzowych (w tym zapalenie jamy ustnej i przełyku) Rzadko: zaburzenia odczuwania smaku, trudności z przełykaniem Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Bardzo często: zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększone stężenie bilirubiny, hepatotoksyczność Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej Bardzo często: wypadanie włosów, przebarwienia skóry Często: świąd, wysypka, pokrzywka Rzadko: nawracające popromienne zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka Zaburzenia układu rozrodczego i piersi Nieznana: niepłodność Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Bardzo często: astenia, złe samopoczucie Często: wynaczynienie, zapalenie żyły Rzadko: gorączka
Kod ATC	L01CB01
Podmiot odpowiedzialny	EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG Mondseestrasse 11 A-4866 Unterach, Austria
Nr i data pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr 7760 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.07.1998 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.04.2013 r.
Status refundacyjny	Nierefundowany we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C44

4.2.5. Karboplatyna na przykładzie CHPL dla produktu leczniczego Carboplatin-Ebewe® [96]

Tabela 19. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Carboplatin-Ebewe®

Dane	Informacje
Nazwa handlowa	Carboplatin-Ebewe®
Nazwa substancji czynnej	Karboplatyna (Carboplatinum).
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Mechanizm działania	Lek wykazywał działanie porównywalne do działania cisplatyny w stosunku do szerokiego zakresu różnego rodzaju nowotworów, niezależnie od miejsca ich występowania. Z zastosowaniem technik elucji zasadowej i badań nad wiązaniem DNA wykazano podobieństwo mechanizmów działania karboplatyny i cisplatyny. Karboplatyna, podobnie jak cisplatyna, wywołuje zmiany subhelikalnej konformacji DNA, co odpowiada działaniu „skracającemu nić DNA".
Wskazania do stosowania	- Zaawansowany rak jajnika pochodzenia nabłonkowego, zarówno jako lek pierwszego rzutu, jak i w przypadku, gdy inne leki okazały się nieskuteczne. - Drobnokomórkowy rak płuc.
Zalecane dawkowaie i droga podania we wskazaniu	Dorośli Dotychczas nieleczeni dorośli pacjenci z prawidłową czynnością nerek otrzymują karboplatynę w dawce 400 mg/m2 pc. w postaci krótkotrwałej infuzji dożylnej (podawanej przez 15 do 60 min). Poszczególne cykle terapii można powtarzać po czterotygodniowej przerwie i (lub) gdy liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosi co najmniej 2000 komórek/mm3, a liczba płytek krwi co najmniej 100 000 komórek/mm3. Zaburzenia czynności szpiku

Dane	Informacje

W celu dostosowania dawki zaleca się określanie największego spadku parametrów hematologicznych podczas leczenia karboplatyną. U pacjentów, u których wystąpi umiarkowana lub nasilona toksyczność hematologiczna należy rozważyć zredukowanie dawki o 25% lub przerwanie leczenia – zarówno w monoterapii, jak i w schematach leczenia skojarzonego. U pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniej stosowane leczenie powodujące mielosupresję szpiku i (lub) radioterapia lub zły stan ogólny (2-4 w skali Zubroda-ECOG lub poniżej 80 wg skali Karnofsky'ego) należy zmniejszyć dawkę początkową leku o 20-25% (do 300-320 mg/m2pc.). W początkowych kursach leczenia karboplatyną zaleca się cotygodniowe badanie morfologii krwi w celu określenia najmniejszej liczby komórek krwi (nadir) i dostosowania dawki w kolejnych cyklach leczenia.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z klirensem kreatyniny mniejszym niż 60 ml/min istnieje zwiększone ryzyko znacznego zahamowania czynności szpiku kostnego. Częstość ciężkiej leukopenii, neutropenii lub małopłytkowości wynosiła około 25% podczas stosowania następujących zaleconych dawek:

Wyjściowy klirens kreatyniny	Dawka początkowa (1. dzień)
41-59 ml/min	250 mg/m2 pc. iv.
16-40 ml/min	200 mg/m2 pc. iv

Brak dostatecznych danych dotyczących stosowania karboplatyny u pacjentów z klirensem kreatyniny 15 ml/min lub mniejszym, które pozwalałyby określić zalecone dawkowanie. Powyższe zalecenia dotyczą początkowego cyklu leczenia. Następne dawki należy dostosować do tolerancji leczenia przez pacjenta i do akceptowalnego poziomu mielosupresji.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek niezbędne jest zmniejszenie dawki karboplatyny i odpowiednie dostosowanie jej do wskaźnika przesączania kłębuszkowego.

Zalecone dawkowanie u tych pacjentów jest uzależnione od wartości klirensu kreatyniny i powinno być obliczone wg wzoru Calverta, w którym uwzględniono wskaźnik przesączania kłębuszkowego (GFR w ml/min) i docelową wartość pola pod krzywą zależności stężenia karboplatyny od czasu (AUC w mg/ml x min):

Dawka (mg) = docelowe AUC (mg/ml x min) x (GFR ml/min + 25)		
Docelowe AUC	Planowana chemioterapia	Status terapeutyczny pacjenta
5-7 mg/ml	min karboplatyna w monoterapii	dotychczas nieleczony
4-6 mg/ml	min karboplatyna w monoterapii	wcześniej leczony
4-6 mg/ml	min karboplatyna + cyklofosfamid	dotychczas nieleczony

Uwaga: Na podstawie wzoru Calverta całkowitą dawkę karboplatyny oblicza się w mg, nie w mg/m2

Dzieci i młodzież

Nie można przedstawić szczegółowych zaleceń dotyczących dawkowania leku u dzieci i młodzieży ze względu na brak wystarczających danych dotyczących stosowania karboplatyny w tej grupie wiekowej.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat podczas początkowego oraz kolejnych kursów leczenia konieczne jest dostosowanie dawki karboplatyny do ogólnego stanu zdrowia.

Leczenie skojarzone

Karboplatyna jest stosowana w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi w dawkach zależnych od wybranego schematu leczenia. Dawkowanie należy modyfikować w zależności od przyjętego schematu leczenia oraz wyników badań laboratoryjnych krwi.

Rozcieńczanie

Produkt leczniczy można rozcieńczyć w 5% roztworze glukozy do wstrzykiwań do minimalnego stężenia 0,4 mg/ml (400 mikrogramów/ml). Do przygotowywania i podawania produktu leczniczego nie należy stosować igieł lub zestawów kroplówkowych zawierających elementy aluminiowe, które mogą mieć kontakt z karboplatyną. Glin reaguje z karboplatyną, powodując jej unieczynnienie i (lub) wytrącanie osadu.

Dane	Informacje
	Podczas przygotowywania i podawania produktu leczniczego należy stosować środki ostrożności zalecane dla substancji niebezpiecznych. Produkt leczniczy musi być przygotowany przez wykwalifikowany personel, zaopatrzony w rękawice ochronne, maskę i fartuch.
Sposób podawania	Podawanie dożylne
Przeciwwskazania	Stosowanie karboplatyny jest przeciwwskazane u pacjentów: - z nadwrażliwością na karboplatynę lub na inne leki zawierające platynę; - z istniejącymi wcześniej ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), chyba że w ocenie lekarza i pacjenta oczekiwane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko; - z ciężkim zahamowaniem czynności szpiku; - z krwawiącymi guzami; - otrzymujących jednocześnie szczepienie przeciwko żółtej febrze; - w okresie ciąży i karmienia piersią; - z zaburzeniami słuchu.
Działania niepożądane	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) Częstość nieznana: wtórny nowotwór złośliwy związany z leczeniem Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Często: zakażenia Częstość nieznana: zapalenie płuc Zaburzenia krwi i układu chłonnego Bardzo często: małopłytkowość, neutropenia, leukopenia, niedokrwistość Często: krwotok Częstość nieznana: zahamowanie czynności szpiku kostnego, gorączka neutropeniczna, zespół hemolityczno-mocznicowy Zaburzenia układu immunologicznego Często: nadwrażliwość, reakcja rzekomoanafilaktyczna Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Częstość nieznana: odwodnienie, jadłowstręt, hiponatremia, zespół rozpadu guza Zaburzenia układu nerwowego Często: neuropatia obwodowa, parestezje, osłabienie odruchów ścięgnistych, zaburzenia czucia, zaburzenia smaku Częstość nieznana: udar naczyniowy mózgu, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii Zaburzenia oka Często: zaburzenia widzenia, rzadkie przypadki utraty wzroku Zaburzenia ucha i błędnika Często: ototoksyczność Zaburzenia serca Często: zaburzenia układu krążenia Częstość nieznana: niewydolność serca Zaburzenia naczyniowe Częstość nieznana: zator, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Często: zaburzenia oddechowe, śródmiąższowa choroba płuc, skurcz oskrzeli Zaburzenia żołądka i jelit Bardzo często: wymioty, nudności, ból brzucha Często: biegunka, zaparcie, zaburzenia dotyczące błon śluzowych Częstość nieznana: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie trzustki Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Często: łysienie, zaburzenia skóry Częstość nieznana: Pokrzywka, wysypka, rumień, świąd Zaburzenia mięśniowoszkieletowe i tkanki łącznej Często: zaburzenia mięśniowo-szkieletowe Zaburzenia nerek i dróg moczowych Często: zaburzenia układu moczowo-płciowego Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Często: osłabienie

Dane	Informacje
	Częstość nieznana: martwica w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, wynaczynienie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie Badania diagnostyczne Bardzo często: Zmniejszenie klirensu kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności AspAT, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zmniejszenie stężenia sodu we krwi, zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zmniejszenie stężenia wapnia we krwi, zmniejszenie stężenia magnezu we krwi Często: Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi
Kod ATC	L01XA02
Podmiot odpowiedzialny	EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG Mondseestrasse 11 A-4866 Unterach, Austria
Nr i data pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	nr 4500 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.10.1999 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.03.2013 r.
Status refundacyjny	Nie refundowany we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C44

4.2.6. Cyklofosfamid na przykładzie CHPL dla produktu leczniczego Endoxan®[97]

Tabela 20. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Endoxan®

Dane	Informacje
Nazwa handlowa	Endoxan®
Nazwa substancji czynnej	cyklofosfamid (Cyclophosphamidum)
Postać farmaceutyczna	Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Suchy proszek koloru białego.
Mechanizm działania	Endoxan® jest produktem cytostatycznym z grupy oksazafosforyn i jest chemicznie spokrewniony z iperytem azotowym. Cyklofosfamd jest nieaktywny in vitro i ulega aktywacji w wyniku działania enzymów mikrosomalnych wątroby do 4-hydroksycyklofosfamidu, który znajduje się w równowadze ze swoim tautomerem – aldofosfamidem. Działanie cytotoksyczne cyklofosfamidu polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami, a DNA. Alkilacja powoduje fragmentacje łańcuchów DNA oraz tworzenie wiązań pomiędzy łańcuchami DNA i wiązań krzyżowych DNA – białko. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega przejście przez fazę G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego.
Wskazanie do stosowania	Białaczki - ostra lub przewlekła białaczka limfoblastyczna/limfocytowa i białaczka szpikowa. Chłoniaki złośliwe - ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina), chłoniak nieziarniczy, szpiczak mnogi. Złośliwe guzy lite z przerzutami lub bez przerzutów: - rak jajnika, - rak piersi, - drobnokomórkowy rak płuc, - neuroblastoma (nerwiak niedojrzały), - mięsak Ewinga, - mięśniakomięsak prążkowany u dzieci, - kostniakomięsak, - ziarniniak Wegenera. Leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów. Leczenie kondycjonujące, poprzedzające allogeniczny przeszczep szpiku kostnego: - ciężka anemia aplastyczna,

Dane	Informacje
	- ostra białaczka szpikowa i ostra białaczka limfoblastyczna, - przewlekła białaczka szpikowa.
Zalecane dawkowaie i droga podania we wskazaniu	<u>Dorośli</u> Dawkowanie należy dobierać indywidualnie dla każdego pacjenta. Dawki i czas trwania leczenia i (lub) przerwy w leczeniu zależą od wskazania terapeutycznego, schematu terapii skojarzonej, ogólnego stanu zdrowia pacjenta i funkcjonowania narządów, a także od wyników kontrolnych badań laboratoryjnych (zwłaszcza monitorowania komórek krwi). W leczeniu skojarzonym z innymi lekami cytostatycznymi o podobnej toksyczności może być konieczne zredukowanie dawki lub wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia. Dzięki zastosowaniu czynników stymulujących hematopoezę (czynnik wzrostu kolonii i czynniki stymulujące erytropoezę) można zmniejszyć ryzyko powikłań mielosupresyjnych i (lub) ułatwić dostarczenie zamierzonej dawki. - W celu zmniejszenia ryzyka toksycznego działania na drogi moczowe w trakcie lub niezwłocznie po podaniu, należy podać odpowiednią ilość płynów doustnie lub w postaci infuzji w celu wymuszenia diurezy. Dlatego cyklofosfamid powinien być podawany rano. <u>Pacjenci z zaburzeniami wątroby</u> Ciężkie zaburzenie czynności wątroby może wiązać się ze zmniejszoną aktywacją cyklofosfamidu. Może to wpłynąć na skuteczność leczenia cyklofosfamidem i powinno być wzięte pod uwagę przy doborze dawki i interpretacji odpowiedzi pacjenta na zastosowaną dawkę produktu leczniczego. <u>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek</u> U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w wyniku zmniejszonego wydalania przez nerki może dojść do zwiększenia stężenia cyklofosfamidu i jego metabolitów w osoczu. Może to powodować zwiększoną toksyczność i powinno być wzięte pod uwagę przy ustalaniu dawkowania u tych pacjentów. Cyklofosfamid i jego metabolity podlegają dializie, chociaż mogą występować różnice w oczyszczaniu zależnie od użytego systemu do dializy. U pacjentów wymagających dializy należy rozważyć zapewnienie stałych odstępów pomiędzy podawaniem cyklofosfamidu i dializą. <u>Osoby w podeszłym wieku</u> U pacjentów w podeszłym wieku, podczas monitorowania działań toksycznych i dostosowania dawki należy uwzględnić częstsze w tej populacji zaburzenia czynności wątroby, nerek, serca lub innych narządów oraz jednocześnie występujące choroby i inne stosowane leki.
Sposób podawania	Stosowanie dożylne. Produkty lecznicze przeznaczone do podawania pozajelitowego należy przed podaniem ocenić wzrokowo w kierunku obecności nierozpuszczalnych cząstek lub zmiany zabarwienia, o ile pozwalają na to właściwości roztworu i rodzaj opakowania. Podanie dożylne należy najlepiej przeprowadzać w postaci wlewu. Aby zmniejszyć prawdopodobieństwo działań niepożądanych, które wydają się zależeć od szybkości podawania (np. obrzęk twarzy, ból głowy, niedrożność jamy nosowej, pieczenie skóry głowy), cyklofosfamid należy podawać w postaci bardzo powolnego wstrzyknięcia lub wlewu. Czas trwania wlewu powinien być także dostosowany do objętości i rodzaju płynu użytego jako nośnik we wlewie. W przypadku podawania w bezpośrednim wstrzyknięciu, cyklofosfamid do podawania pozajelitowego należy rozpuścić w soli fizjologicznej (0,9% sodu chlorek). Cyklofosfamid rozpuszczony w wodzie jest hipotoniczny i nie powinien być bezpośrednio wstrzykiwany. W celu przygotowania wlewu, cyklofosfamid należy rozpuścić w jałowej wodzie i podawać dożylnie. Przed podaniem pozajelitowym substancja musi być całkowicie rozpuszczona.
Przeciwwskazania	- Nadwrażliwość na cyklofosfamid, na którykolwiek z jego metabolitów lub na jakikolwiek inny składnik leku; - pacjenci z obturacją odpływu moczu. - kobiety w ciąży i okresie karmienia piersią
Działania niepożądane	<u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</u> Często: zakażenia Niezbyt często: zapalenie płuc, sepsa

Dane	Informacje
	Bardzo rzadko: wstrząs septyczny Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) Rzadko: nowotwory wtórne, nowotwór pęcherza, zmiany mielodysplastyczne, nowotwór dróg moczowych, ostra białaczka Bardzo rzadko: zespół rozpadu guza Częstość nieznana: chłoniak, mięsak, rak nerkokomórkowy, rak miedniczki nerkowej, rak tarczycy Zaburzenia krwi i układu chłonnego Bardzo często: zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, neutropenia Często: gorączka neutropeniczna Niezbyt często: trombocytopenia, niedokrwistość Bardzo rzadko: zespół hemolitycznomocznicowy, zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego Częstość nieznana: agranulocytoza, limfopenia, zmniejszenie stężenia hemoglobiny Zaburzenia układu immunologicznego Bardzo często: immunosupresja Niezbyt często: reakcje rzekomoanafilaktyczne, reakcje nadwrażliwości Bardzo rzadko: wstrząs anafilaktyczny Zaburzenia endokrynologiczne Niezbyt często: zaburzenia owulacji, zmniejszone stężenie żeńskich hormonów płciowych Rzadko: nieodwracalne zaburzenia owulacji Bardzo rzadko: SIADH (Zespół nieadekwatnej sekrecji hormonu antydiuretycznego) Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Niezbyt często: anoreksja Rzadko: odwodnienie Bardzo rzadko: zatrzymanie płynów, hiponatremia Częstość nieznana: zmiany stężenia glukozy we krwi (zwiększenie lub zmniejszenie) Zaburzenia psychiczne Bardzo rzadko: stan splątania Zaburzenia układu nerwowego Rzadko: zawroty głowy Bardzo rzadko: drgawki, parestezja, zaburzenia smaku, encefalopatia wątrobowa Częstość nieznana: zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii, mielopatia, utrata czucia, osłabienie czucia, drżenie mięśniowe, zaburzenia węchu(parosmia), encefalopatia, neuropatia, obwodowa polineuropatia, nerwobóle Zaburzenia oka Rzadko: Niewyraźne widzenie Bardzo rzadko: Zaburzenia wzroku, zapalenie spojówek i obrzęk oka łącznie z nadwrażliwością Cześtość nieznana: Wzmożone łzawienie Zaburzenia ucha i błędnika Częstość nieznana: Głuchota, szum w uszach Zaburzenia serca Niezbyt często: kardiomiopatia, niewydolność serca, tachykardia Rzadko: niemiarowość, niemiarowość komorowa, niemiarowość nadkomorowa Bardzo rzadko: migotanie przedsionków, migotanie komór, dusznica bolesna, zawał serca, zatrzymanie serca, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia Częstość nieznana: częstoskurcz, komorowy, wstrząs kardiogenny, wysięk z osierdzia, krwawienie do mięśnia sercowego, niewydolność lewej komory, rzadkoskurcz, palpitacje wydłużenie odcinka qt w elektrokardiogramie, zmniejszenie frakcji wyrzutowej Zaburzenia naczyniowe Rzadko: krwawienie Bardzo rzadko: choroba zakrzepowozatorowa, zmiany w ciśnieniu krwi Częstość nieznana: zatorowość płucna, zakrzepica żylna, zapalenie naczyń, ischemia obwodowa, zaczerwienienie twarzy Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Bardzo rzadko: skurcz oskrzeli, duszność, kaszel, zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, przewlekłe śródmiąższowe zwłóknienie płuc, toksyczny obrzęk płuc, wysięk

Dane	Informacje
	opłucnowy, niewydolność oddechowa, ciężki ostry zespół oddechowy (ards), niespecyficzne zaburzenia płuc, niedotlenienie narządów i tkanek, nadciśnienie płucne Częstość nieznana: niedrożność jamy nosowej, uczucie dyskomfortu w nosie, ból jamy ustnej i gardła, wyciek z nosa, kichanie, choroba wenookluzyjna płuc, zarostowe zapalenie oskrzelików, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych Zaburzenia żołądka i jelit Bardzo często: nudności, wymioty Rzadko: biegunka, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, ból brzucha Bardzo rzadko: puchlina brzuszna, owrzodzenie, krwotoczne zapalenie okrężnicy, ostre zapalenie trzustki, uczucie dyskomfortu w brzuchu, zapalenie ślinianek przyusznych, krwotoki z żołądka i jelit, zapalenie okrężnicy, zapalenie jelit, zapalenie kątnicy Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Rzadko: Zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby Bardzo rzadko: zespół zamknięcia żył, wątrobowych (lub choroba żylno-okluzyjna wątroby lub zakrzepowo-zarostowa choroba naczyń żylnych wątroby), powiększenie wątroby, żółtaczka, uczynnienie wirusa zapalenia wątroby Częstość nieznana: cholestatyczne zapalenie wątroby, hepatotoksyczność z niewydolnością wątroby, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Bardzo często: łysienie Niezbyt często: łysina Rzadko: wysypka, zapalenie skóry, stan zapalny skóry Bardzo rzadko: Zespół StevensaJohnsona, martwica naskórka, ciężka reakcja skórna odbarwienie dłoni, paznokci i spodu stóp, świąd zapalny, rumień w miejscu naświetlania, polekowe zapalenie skóry wywołane wcześniejszym naświetlaniem, rumień wielopostaciowy, zespół erytrodyzestezji dłoniowopodeszwowej, pokrzywka, rumień, obrzęk twarzy, nadmierne pocenie Zaburzenia mięśniowoszkieletowe i tkanki łącznej Bardzo rzadko: Rozpad mięśni prążkowanych, kurcz Częstość nieznana: skleroderma, skurcze mięśni, bóle mięśni, bóle stawów Zaburzenia nerek i dróg moczowych Bardzo często: zapalenie pęcherza, krwinkomocz Często: krwotoczne zapalenie pęcherza, krew w moczu Bardzo rzadko: krwawienie z cewki moczowej, obrzęk ściany pęcherza moczowego, zapalenie śródmiąższowe, zwłóknienie i stwardnienie pęcherza moczowego, niewydolność nerek zaburzona czynność nerek Częstość nieznana: martwica kanalików nerkowych, zaburzenia czynności kanalików nerkowych, nefropatia toksyczna, krwotoczne zapalenie moczowodów, wrzodziejące zapalenie pęcherza moczowego, zwężenie pęcherza moczowego, nerkopochodna moczówka prosta, atypowe komórki nabłonka pęcherza moczowego, zwiększone stężenie azotu mocznikowego we krwi Ciąża, połóg i okres okołoporodowy Częstość nieznana: poród przedwczesny Zaburzenia układu rozrodczego i piersi Niezbyt często: zaburzenia spermatogenezy, zaburzenia owulacji, brak miesiączki Rzadko: trwale: oligospermia, azoospermia, brak miesiączki Częstość nieznana: bezpłodność, skąpe miesiączki, zanik jąder Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne Częstość nieznana: śmierć wewnątrzmaciczna, wady wrodzone płodu, opóźnienie wzrostu płodu toksyczność dla płodu, działanie rakotwórcze u potomstwa Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Bardzo często: gorączka Często: dreszcze, stany astenii, zmęczenie, osłabienie, złe samopoczucie, zapalenie błony śluzowej Rzadko: ból w klatce piersiowej Bardzo rzadko: ból, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, np. zapalenie żyły, niewydolność wielonarządowa Badania diagnostyczne

Dane	Informacje
	Niezbyt często: zmiany w ekg, zmniejszona frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *lvef – left ventricular ejection fraction*), zwiększone stężenie dehydrogenazy mleczanowej zwiększone stężenie białka c-reaktywnego Rzadko: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie: AsPAT, AlAT, gamma-GT (gammaglutamylotranspeptydaza), fosfatazy alkalicznej, bilirubiny Bardzo rzadko: zwiększanie masy ciała, spadek ciśnienia krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny Częstość nieznana: zmniejszone stężenie estrogenów we krwi, zwiększone stężenie gonadotropiny we krwi
Kod ATC	L 01 AA 01
Podmiot odpowiedzialny	Baxter Polska Sp. z o.o. ul. Kruczkowskiego 8 00-380 Warszawa
Nr i data pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	R/2409 Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie: 01.09.1993 Daty przedłużenia pozwolenia: 14.06.1999, 20.03.2008, 18.12.2013
Status refundacyjny	Refundowany we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C44 – katalog chemioterapii [91]

4.2.7. Paklitaksel, na przykładzie CHPL dla produktu leczniczego Paclitaxel-Ebewe® [98]

Tabela 21. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Paclitaxel-Ebewe®

Dane	Informacje
Nazwa handlowa	Paclitaxel-Ebewe®
Nazwa substancji czynnej	paklitaksel (Paclitaxelum)
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Paclitaxel-Ebewe® to przezroczysty, bezbarwny do bladożółtego roztwór.
Mechanizm działania	Paklitaksel jest lekiem o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubuli, który wspomaga powstawanie mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje mikrotubule przez zapobieganie depolimeryzacji. Stabilizacja powoduje zahamowanie prawidłowej, dynamicznej reorganizacji siecimikrotubuli, która jest niezbędna dla zasadniczych funkcji interfazy i podziału mitotycznego komórki. Ponadto paklitaksel powoduje tworzenie nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubuli przezcykl życiowy komórki oraz licznych gwiazd mikrotubuli w trakcie mitozy.
Wskazania do stosowania	<u>Rak jajnika</u> Paklitaksel jest wskazany w leczeniu skojarzonym z cisplatyną w chemioterapii pierwszego rzutu u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika lub resztkowym nowotworem (>1 cm), po wcześniejszej laparotomii. Paklitaksel jest wskazany w chemioterapii drugiego rzutu w leczeniu raka jajnika z przerzutami, gdy standardowe leczenie schematami zawierającymi platynę okazało się nieskuteczne. <u>Rak piersi</u> W leczeniu adjuwantowym paklitaksel jest wskazany u pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych po terapii antracykliną i cyklofosfamidem (AC). Leczenie adjuwantowe paklitakselem należy uważać za alternatywę dla przedłużonej terapii AC. Paklitaksel jest wskazany do początkowego leczenia miejscowego zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami, zarówno w skojarzeniu z antracykliną u pacjentów, u których można zastosować leczenie antracykliną lub w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentów ze zwiększoną ekspresją receptora HER-2 na poziomie 3+ oznaczonym metodą immunohistochemiczną, u których leczenie antracykliną nie jest odpowiednie. W monoterapii, paklitaksel jest wskazany w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których standardowe leczenie schematami zawierającymi antracyklinę okazało się nieskuteczne lub jest nieodpowiednie. <u>Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca</u>

Dane	Informacje
	Paklitaksel w leczeniu skojarzonym z cisplatyną jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ang. *non-small cell lung carcinoma, NSCLC*) u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego dającego potencjalną szansę na wyleczenie i (lub) do radioterapii. Mięsak Kaposi'ego w przebiegu AIDS Paklitaksel jest wskazany w leczeniu zaawansowanego mięsaka Kaposi'ego (ang. *Kaposi's sarkoma, KS*) w przebiegu AIDS u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie antracykliną liposomalną okazało się nieskuteczne.
Zalecane dawkowaie i droga podania we wskazaniu	Chemioterapia pierwszego rzutu w raku jajnika Chociaż inne schematy dawkowania są obecnie w trakcie badań, zaleca się stosowanie paklitakselu w skojarzeniu z cisplatyną. Zależnie od czasu trwania wlewu dożylnego zaleca się dwie dawki paklitakselu: - dawka 175 mg/m2 pc. podawana dożylnie przez 3 godziny, a następnie cisplatyna w dawce 75 mg/m2 pc. co 3 tygodnie - dawka 135 mg/m2 pc. w 24-godzinnej infuzji dożylnej, a następnie cisplatyna w dawce 75 mg/m2 pc. z zachowaniem trzytygodniowej przerwy między cyklami chemioterapii. Chemioterapia drugiego rzutu w raku jajnika Zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m2 pc. podawana przez 3 godziny, z zachowaniem trzytygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia. Chemioterapia adjuwantowa raka piersi Zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m2 pc. podawana przez 3 godziny co 3 tygodnie w czterech cyklach, po zakończeniu leczenia antracykliną i cyklofosfamidem (AC). Chemioterapia pierwszego rzutu w raku piersi W leczeniu skojarzonym z doksorubicyną (50 mg/m2 pc.) paklitaksel należy podawać 24 godziny po podaniu doksorubicyny. Zalecana dawka paklitakselu wynosi 220 mg/m2 pc. podawana dożylnie przez 3 godziny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia. W leczeniu skojarzonym z trastuzumabem zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m2 pc., podawana dożylnie przez 3 godziny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między cyklami chemioterapii. Infuzję paklitakselu można rozpocząć następnego dnia po podaniu pierwszej dawki trastuzumabu lub bezpośrednio po podaniu kolejnej dawki trastuzumabu, jeśli poprzednia dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana (szczegóły dotyczące dawkowania trastuzumabu, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego produktu Herceptin). Chemioterapia drugiego rzutu w raku piersi Zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m2 pc. podawana przez 3 godziny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia. Leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca Zalecaną dawkę paklitakselu, wynoszącą 175 mg/m2 pc., podaje się przez 3 godziny, a następnie podaje się cisplatynę w dawce 80 mg/m2 pc., z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia. Leczenie mięsaka Kaposi'ego w przebiegu AIDS Zalecana dawka paklitakselu wynosi 100 mg/m2 pc. podawana w 3-godzinnej infuzji co 2 tygodnie. Kolejne dawki paklitakselu należy podawać w zależności od indywidualnej tolerancji leku przez pacjenta. Paklitakselu nie należy ponownie podawać dopóki liczba neutrofilów nie wyniesie ≥1500/mm3 (≥1000/mm3 u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego), a liczba płytek ≥100 000/mm3 (≥75 000/mm3 u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego). Pacjenci z ciężką neutropenią (liczba neutrofilów <500/mm3 utrzymująca się przez tydzień lub dłużej) lub z ciężką neuropatią obwodową powinni w następnych cyklach leczenia otrzymywać dawkę paklitakselu zmniejszoną o 20% (o 25% u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego) Pacjenci z niewydolnością wątroby Dostępne dane są niewystarczające, aby zalecić zmianę dawkowania u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy leczyć paklitakselem. Dzieci i młodzież Podawanie paklitakselu dzieciom w wieku poniżej 18 lat nie jest zalecane ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Dane	Informacje
Sposób podawania	Podanie dożylne
Przeciwwskazania	- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą zwłaszcza na makrogologlicerolu rycynooleinian. - Paklitaksel jest przeciwwskazany w okresie ciąży lub karmienia piersią. - Paklitakselu nie należy podawać pacjentom, u których liczba neutrofilów przed leczeniem wynosiła <1500/mm3 (<1000/mm3 u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego). - W przypadku mięsaka Kaposi'ego paklitaksel jest również przeciwwskazany u pacjentów z jednocześnie występującymi ciężkimi, niekontrolowanymi zakażeniami.
Działania niepożądane	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Bardzo często: zakażenia (głównie dróg moczowych i górnych dróg oddechowych), ze zgłoszonymi przypadkami zgonów Niezbyt często: wstrząs septyczny Rzadko: zapalenie płuc, zapalenie otrzewnej, posocznica Zaburzenia krwi i układu chłonnego Bardzo często: zahamowanie czynności szpiku kostnego, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, krwawienie Rzadko: gorączka neutropeniczna Bardzo rzadko: ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny Zaburzenia układu immunologicznego Bardzo często: łagodne reakcje nadwrażliwości (głównie zaczerwienienie skóry i wysypka) Niezbyt często: ciężkie reakcje nadwrażliwości wymagające leczenia (np. niedociśnienie tętnicze, obrzęk naczynioruchowy, niewydolność oddechowa, uogólniona pokrzywka, dreszcze, ból pleców, ból w klatce piersiowej, tachykardia, ból brzucha, ból kończyn, nadmierne pocenie się i nadciśnienie tętnicze) Rzadko: reakcje anafilaktyczne Bardzo rzadko: wstrząs anafilaktyczny Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Bardzo rzadko: jadłowstręt Częstość nieznana: zespół rozpadu guza Zaburzenia psychiczne Bardzo rzadko: splątanie Zaburzenia układu nerwowego Bardzo często: neurotoksyczność (głównie neuropatia obwodowa). Rzadko: neuropatia ruchowa (nieznaczne osłabienie w części dystalnej kończyn) Bardzo rzadko: neuropatia autonomiczna (powodująca niedrożność porażenną i niedociśnienie ortostatyczne), napady drgawkowe typu grand mal, drgawki, encefalopatia, zawroty głowy, ból głowy, ataksja Zaburzenia oka Bardzo rzadko: zaburzenia nerwu wzrokowego i (lub) widzenia (mroczki iskrzące), zwłaszcza u pacjentów otrzymujących dawki większe niż zalecane Częstość nieznana: obrzęk plamki, fotopsja, męty ciała szklistego Zaburzenia ucha i błędnika Bardzo rzadko: ototoksyczność, utrata słuchu, szumy uszne, zawroty głowy pochodzenia obwodowego Zaburzenia serca: Często: bradykardia. Niezbyt często: kardiomiopatia, bezobjawowa tachykardia komorowa, tachykardia z rytmem bliźniaczym, blok przedsionkowo-komorowy z omdleniem, zawał mięśnia sercowego Rzadko: niewydolność serca Bardzo rzadko: migotanie przedsionków, tachykardia nadkomorowa Zaburzenia naczyniowe Bardzo często: niedociśnienie tętnicze Niezbyt często: nadciśnienie tętnicze, zakrzepica, zakrzepowe zapalenie żył Bardzo rzadko: wstrząs Częstość nieznana: zapalenie żyły; notowano przypadki rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, ang. *Disseminated intravascular coagulation*), często w związku z posocznicą lub niewydolnością wielonarządową

Dane	Informacje
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Rzadko: duszność, naciek opłucnej, śródmiąższowe zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, zator płucny, niewydolność oddechowa Bardzo rzadko: kaszel Zaburzenia żołądka i jelit Bardzo często: nudności, wymioty, biegunka, zapalenie błon śluzowych Rzadko: niedrożność jelit, perforacja jelit, niedokrwienne zapalenie jelit, zapalenie trzustki Bardzo rzadko: zakrzepica krezki, rzekomobłoniaste zapalenie jelit, zapalenie przełyku, zaparcie, wodobrzusze, neutropeniczne zapalenie okrężnicy Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Bardzo rzadko: martwica wątroby, encefalopatia wątrobowa (w obu rodzajach zaburzeń zgłoszono przypadki zgonów) Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Bardzo często: łysienie Często: przemijające i łagodne zmiany paznokci i skóry Rzadko: świąd, wysypka, rumień Bardzo rzadko: zespół Stevensa-Johnsona, martwica naskórka, rumień wielopostaciowy, złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka, oddzielenie się paznokcia od łożyska (podczas leczenia pacjenci powinni stosować przeciwsłoneczną ochronę rąk i stóp) Częstość nieznana: twardzina Zaburzenia mięśniowoszkieletowe i tkanki łącznej: Bardzo często: ból stawów, ból mięśni Częstość nieznana: toczeń rumieniowaty układowy Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: Często: reakcje w miejscu podania (w tym obrzęk miejscowy, ból, rumień, stwardnienie, sporadycznie w wyniku wynaczynienia może wystąpić zapalenie tkanki łącznej, zwłóknienie skóry i martwica skóry) Rzadko: osłabienie, gorączka, odwodnienie, obrzęki, złe samopoczucie Badania diagnostyczne Często: znaczne zwiększenie aktywności AspAT, znaczne zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej Niezbyt często: znaczne zwiększenie stężenia bilirubiny Rzadko: zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Kod ATC	L01CD01
Podmiot odpowiedzialny	EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG Mondseestrasse 11 A-4866 Unterach, Austria
Nr i data pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	nr 12603 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.01.2007 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10.01.2012 r.
Status refundacyjny	Refundowany we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C44 – katalog chemioterapii [91]

4.3. Charakterystyka wybranego komparatora – najlepsze leczenie wspomagające (BSC)

Celem leczenia wspomagającego jest uzyskanie możliwie największego komfortu, możliwości funkcjonowania i wsparcia socjalnego dla chorych i ich rodzin na każdym etapie choroby. W populacji chorych, u których wystąpiła progresja po zastosowaniu chemioterapii wyczerpane zostały już inne opcje leczenia. Stąd u tych pacjentów, dodatkowo biorąc pod uwagę ich wiek i choroby współistniejące, nie wdraża się konkretnego postępowania terapeutycznego koncentrując się głównie na monitorowaniu stanu pacjenta, i w razie konieczności stosuje się procedury poprawiające komfort życia chorego (np. leczenie przeciwbólowe).

5. EFEKTY ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych, uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej, kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [3], zgodnie, z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe, mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *Clinically important endpoint, clinically relevant endpoint, patient important outcome, patient-oriented endpoint*), to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Podsumowując powyższe, biorąc pod uwagę standardy badawcze i specyfikę choroby oraz dostępne dane kliniczne, zdecydowano o uwzględnieniu poniższych punktów końcowych:

- skuteczność kliniczną:
  - odpowiedź na leczenie,
  - czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR),
  - czas wolny od progresji choroby (PFS),
  - przeżycie całkowite (OS),
- profil bezpieczeństwa:
  - tolerancja leczenia, tj. zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii, poszczególne zdarzenia niepożądane.

6. RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [3], zaplanowane jest włączenie badań pierwotnych o najwyższej dostępnej wiarygodności. Produkt leczniczy **Bavencio®** ma status **leku sierocego**, dlatego też z uwagi na niewielką liczebnie grupę chorych, agresywny przebieg choroby oraz brak wypracowanego i przyjętego za najwłaściwszy standardu postępowania terapeutycznego, przeprowadzenie randomizowanego badania klinicznego byłoby znacząco utrudnione, a w zestawieniu z placebo nieetyczne. Biorąc, pod uwagę powyższe, kryteria włączenia do przeglądu systematycznego uwzględniać będą randomizowane próby kliniczne, a w przypadku ich braku najbardziej wiarygodne dostępne badania kliniczne.

Włączeniu do dodatkowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa będą podlegały również:

- publikacje niespełniające kryterium włączenia do analizy głównej (np. dane postmarketingowe);
- dane z charakterystyki produktu leczniczego Bavencio®;
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL oraz Uppsala Monitoring Center.

7. PODSUMOWANIE APD – SCHEMAT PICO(S)

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane według schematu PICO(S) na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny) załączonej do wniosku o refundację produktu leczniczego Bavencio® przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S)

PICO(S)	Kryteria selekcji
Populacja	Dorośli pacjenci (≥18 r.ż.) z histologicznie potwierdzonym przerzutowym rakiem z komórek Merkla (stadium IV oraz nieresekcyjne III), niekwalifikujący się do leczenia radykalnego, w dobrym stanie ogólnym (ECOG: 0-1), uprzednio nieleczeni (I linia), jak również z progresją w wyniku zastosowanego leczenia systemowego (II linia).
Interwencja	Awelumab (AVE) dawkowanie, sposób podania zgodnie z CHPL dla Bavencio®.
Komparatory	• Chemioterapia (dotyczy I linii leczenia); • Najlepsze leczenie wspomagajace (BSC) (dotyczy II i kolejnych linii leczenia). W przypadku nie odnalezienia badań, w których grupę kontrolną stanowił wybrany komparator do przeglądu włączano również badania spełniające wszystkie kryteria włączenia oprócz kryteriów określonych dla komparatora, tj. badania z innymi komparatorami i jednoramienne.
Wyniki	Skuteczność: • Odpowiedź na leczenie; • Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR); • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); • Przeżycie całkowite (OS); • Jakość życia (QoL). Bezpieczeństwo: • AE prowadzące do zgonu; • Przerwanie leczenia; • Zdarzenia niepożądane ogółem; • Poszczególne zdarzenia niepożądane.
Typ badań	• Pierwotne badania z randomizacją (RCT); Porównawcze badania bez randomizacji (zarówno eksperymentalne jak i obserwacyjne/ prospektywne/retrospektywne).
Status publikacji	Publikacja pełnotekstowa oraz badania nieopublikowane w pełnym tekście, w przypadku, gdy dostępne dane pozwalały na ocenę jakości badania. Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim.

8. PIŚMIENNICTWO

1. Charakterystyka produktu leczniczego Bavencio® [dostęp: luty 2019 r.] https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138675/anx_138675_pl.pdf
2. Program Lekowy „Leczenie raka z Komórek Merkla awelumabem (ICD-10 C 44)" (Praca nieopublikowana)
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych. (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016
4. EMA, https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3151590 [dostęp: luty 2019 r.]
5. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych - ICD-10, 2008, [dostęp: luty 2019 r.] https://www.csioz.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf
6. ICD-10 2019, https://www.icd10data.com/ICD10CM/Index/C/Carcinoma#19034
7. Chan IS, et al., Immunotherapy for Merkel cell carcinoma: a turning point in patient care, Journal for ImmunoTherapy of Cancer, 2018, 6:23
8. Chicheł A, et al., Współczesne leczenie raka skóry - dermatologia, chirurgia czy radioterapia?, Współczesna Onkologia, 2005, 9(10): 429-435
9. Ziółkowska E, et al, Rak z komórek Merkla - neuroendokrynny rak skóry, Postępowanie, Onkologia w Praktyce Klinicznej, 2008, 4(4): 141-144
10. Schadendorf D, et al., Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs, European Journal of Cancer, 2017, 71: 53-69
11. Edge SB, et al, The AJCC the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual, 2010
12. Markiewicz J, et al, Rak z komórek Merkla, OncoReview 2014; 3(15): 121-125
13. Rogowska M, et al., Rak z komorek Merkla – analiza 13 przypadków, Journal of Oncology, 2010, 60 (6): 527-531
14. Nicolaidou E, Postępy w patogenezie i leczeniu raka z komórek Merkla: ostatnio odkryty wirus, nowy międzynarodowy konsensus dotyczący oceny stanu zaawansowania choroby oraz nowe kody diagnostyczne, Dermatologia po Dyplomie 2012;3(3):46-5
15. Imko-Walczuk B, Nowotwory skóry u chorych po przeszczepieniu narządów, Przegl Dermatol 2011, 98: 91-103
16. Brodowski R, Prezentacja przypadków i ogólne zasady postępowania, Przegląd Lekarski, 2017, 74(3): 128-131
17. Kapka-Skrzypczak L, Charakterystyka kliniczna oraz molekularne podstawy nowotworów skóry, Hygeia Public Health 2014, 49(1): 39-45
18. Głombiowska M, et al., Rak z komórek Merkla, ze szczególnym uwzględnieniem chorych leczonych immunosupresyjnie, Journal of Oncology, 2010, 60 (6):554-559
19. Piesiaków ML, Wirusy onkogenne w etiopatogenezie nowotworów skóry u chorych po przeszczepieniach narządów, Postepy Hig Med Dosw, 2016, 70: 86-94
20. Feng H, et al., Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma, Science, 2008, 319: 1096-100
21. Shuda M, et al., T antigen mutations are a human tumor - specific signature for Merkel cell polyomavirus, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2008, 105: 16272-16277
22. Kassem A, et al., Frequent detection of Merkel cell polyomavirus in human Merkel cell carcinomas and identification of unique deletion in the VP1 gene, Cancer Res, 2008, 68: 5009-5013
23. Spurgeon ME, et al., Merkel cell polyomavirus: a newly discovered human virus with oncogenic potential, Virology, 2013, 435(1): 118-130
24. Sosada B, et al., Rak neuroendokrynny skóry (Merkla) – aktualne poglądy na patogenezę oraz metody leczenia, Przegląd Dermatologiczny, 2011, 98: 429-434
25. Ramahi E, et al., Merkel Cell Carcinoma, American Journal of Clinical Oncology, 2013, 36(3): 299-309
26. Rutkowski P, et al., Skin carcinomas, Oncol Clin Pract, 2018; 14: 129–147
27. NCCN Guidelines for Merkel Cell Carcinoma (MCC), Version 2.2019 https://merkelcell.org/wp-content/uploads/2019/01/MCC_v.2.2019.pdf [dostęp: marzec 2019 r.]

28. Enzenhofer E, et al., Imaging in Patients with Merkel Cell Carcinoma, Journal of Skin Cancer, 2013, Article ID 973123, http://dx.doi.org/10.1155/2013/973123
29. Swanson MS, et al., Diagnosis and Management of Merkel Cell Carcinoma of the Head and Neck: Current Trends and Controversies, Cancers, 2014, 6: 1256-1266
30. Jaśkiewicz D, et al., Rak z komórek Merkla u chorych po przeszczepieniu nerki - opis przypadków i przegląd piśmiennictwa, Przegl Dermatol, 2011, 98: 395-399
31. Bharmal M, et al., Comparative effectiveness of avelumab versus chemotherapy in Merkel cell carcinoma: innovative use of patient insights, J. Comp. Eff. Res., 2018, 7(9): 881-890
32. Topór-Mądry R, Choroby przewlekłe. Obciążenie, jakość życia i konsekwencje ekonomiczne, Zdrowie Publiczne i Zarządzanie, tom IX, nr 1/2011: 25-49
33. Beckern JC, et al., Evaluation of real-world treatment outcomes in patients with distant metastatic Merkel cell carcinoma following second-line chemotherapy in Europe, Oncotarget, 2017, 8(45): 79731-79741
34. RARECARE, http://www.rarecare.eu/default.asp [dostęp: 14.02.2019 r.]
35. RARECARE List Excel spreadsheet, http://www.rarecare.eu/rarecancers/rarecancers.asp [dostęp: 14.02.2019 r.]
36. Narayanan S, et al., Burden of Merkel Cell Carcinoma: A Targeted Literature Review, Mathews Journal of Cancer Science, 2017, 2(1):011
37. ECPC, European Cancer Patient Coalition, http://ecpc.org/mcc/pl [dostęp: 14.02.2019 r.]
38. Al-Zawi ASA, et al., Merkel cell carcinoma: literature review, NOWOTWORY Journal of Oncology, 2017, 67(1): 127-131
39. Rao P, et al., Protocol for the examination of specimens from patients with merkel cell carcinoma of the skin, Arch, Pathol Lab Med 2010;134:341–344

[redacted]

41. CADTH, https://www.cadth.ca/bavencio-metastatic-merkel-cell-carcinoma-details [dostęp: 18.02.2019 r.]
42. NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/ta517/chapter/1-Recommendations [dostęp: 18.02.2019 r.]
43. SMC, https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3410/avelumab-bavencio-final-april-2018-for-website.pdf [dostęp: 18.02.2019 r.]
44. AWMSG, http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2992 [dostęp: 18.02.2019 r.]
45. HAS, https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2872662 [dostęp: 18.02.2019 r.]
46. IQWiG, https://www.iqwig.de/en/search.1029.html?query_extended=avelumab&date_from=&date_to= [dostęp: 18.02.2019 r.]
47. Merck group, https://www.merckgroup.com/content/dam/web/corporate/non-images/press-releases/2017/sep/en/Bavencio-Japan-Approval-EN-2017-09-27.pdf [dostęp: 18.02.2019 r.]
48. AOTMiT, http://www.aotm.gov.pl/www/ [dostęp: 18.02.2019 r.]
49. TGA, https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2018-CMI-01610-1&d=201902201016933 [dostęp: 18.02.2019 r.]
50. SBU, https://www.sbu.se/en/ [dostęp: 18.02.2019 r.]
51. PTAC, https://www.pharmac.govt.nz/about/advice/ptac/ [dostęp: 18.02.2019 r.]
52. SWISSMEDIC, https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/authorisations/new-medicines/bavencio_konzentrat_zur_herstellung_einer_infusionsloesung_avelumabum.html [dostęp: 18.02.2019 r.]

[redacted]

54. https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm547965.htm
55. Ministry of Health, State of Israel, https://www.old.health.gov.il/units/pharmacy/trufot/alonim/Rishum_6_08214118.pdf [dostęp: 18.02.2019 r.]

56. Taiwan Food and Drug Administration, https://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?id=f636783889944466209 [dostęp: 18.02.2019 r.]

57. The Brazilian Health Regulatory Agency (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Anvisa), http://portal.anvisa.gov.br/ [dostęp: 18.02.2019 r.]

58. The Government of the Hong Kong Special Administrative Regio of the People's Republic of China, https://www.drugoffice.gov.hk/eps/do/en/consumer/news_informations/reListRPP.html?srtRange=BA&ndRange=BZ (nr 104) [dostęp: 18.02.2019 r.]

59. EMA, https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Bavencio [dostęp: 20.02.2019 r.]

60. Allen PJ, et al., Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution, J Clin Oncol, 2005, 23(10): 2300-2309

61. Bhatia S, et al., Immunobiology of Merkel cell carcinoma: implications for immunotherapy of a polyomavirus-associated cancer, Curr Oncol Rep, 2011, 13(6): 488-497

62. Gorayski P, et al., Chemotherapy compliance in high-risk Merkel cell carcinoma treated with chemoradiotherapy, Australas
J Dermatol, 2017, 58(1): 35-41

63. Kearney M, et al., Treatment patterns, comorbidities, healthcare resource use, and associated costs by line of chemotherapy and level of comorbidity in patients with newly-diagnosed Merkel cell carcinoma in the United States, Journal of Medical Economics, 2018, 21(12): 1159-1171

64. Iyer JG, et al., Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma, Cancer Med., 2016, 5(9): 2294–2301

65. Khan I, et al., Interpreting small treatment differences from quality of life data in cancer trials: an alternative measure of treatment benefit and effect size for the EORTC-QLQ-C30, Health Qual Life Outcomes, 2015, 13(1): 180

66. Brazier J, et al., NICE DSU Technical Support Document 11: Alternatives to EQ-5D for Generating Health State Utility Values [Internet], NICE Decision Support Unit Technical Support Documents, London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2011

67. Kaufman HL, et al., Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial, Lancet Oncol, 2016, 17(10): 1374-1385

68. Kaufman H, et al., Patient perspectives in Merkel cell carcinoma (MCC) and its treatment with a novel agent (avelumab): Findings from in-depth qualitative patient interviews, International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research, Value in Health, 2016, 19(7): 67556

69. Kaufman HL, et al., Living with Merkel Cell Carcinoma (MCC): Development of a Conceptual Model of MCC Based on Patient Experiences. The Patient, 2018, 11(4): 439–49

70. Uchi H, Merkel Cell Carcinoma: An Update and Immunotherapy, Front. Oncol., 06 March 2018

71. Bharmal M, et al., Psychometric properties of the FACT-M questionnaire in patients with Merkel cell carcinoma, Health Qual. Life Outcomes, 2017, 15(1): 247

72. Becker JC, et al., Brief S2k guidelines - Merkel cell carcinoma, Version 03/2012, JDDG, 2013, 11 (Suppl 3): 29-36

73. Lebbe C, Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma, European consensus-based interdisciplinary guideline, Eur J Cancer, 2015, 51(16): 2396-2403

74. Bejar C, et al., French ENT Society (SFORL) guidelines for the management of immunodeficient patients with head and neck cancer of cutaneous origin, Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis, 2014, 131(2): 121-129

75. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2019 rok, Raki skóry, publikacja w dniu 14.02.2019 http://onkologia.zalecenia.med.pl/ [dostęp: 20.02.2019 r.]

76. Amin MB, et al., The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging, CA Cancer J Clin, 2017, 67(2):93-99

78. Hughes MP, et al., Merkel Cell Carcinoma: Epidemiology, Target, and Therapy, Curr Dermatol Rep, 2014, 3: 46-53

79. Voog E, et al.,Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma, 1999, Cancer, 85(12): 2589-2595

80. Lemos BD, et al., Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: analysis of 5823 cases as the basis of the first consensus staging system. J Am Acad Dermatol, 2010, 63(5): 751-761

81. Kaae J, et al., Merkel cell carcinoma: incidence, mortality, and risk of other cancers, J Natl Cancer Inst, 2010, 102(11): 793-801.

82. Albores-Saavedra J, et al., Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study, J Cutan Pathol, 2010, 37(1): 20-27

83. Miller NJ, et al., Emerging and mechanism-based therapies for recurrent or metastatic Merkel cell carcinoma, Curr Treat Options Oncol, 2013, 14(2): 249-263

84. Kukko H, et al., Merkel cell carcinoma - a population-based epidemiological study in Finland with a clinical series of 181 cases, Eur J Cancer, 2012, 48(5): 737-742

85. Iyer JG, et al., Single-fraction radiation therapy in patients with metastatic Merkel cell carcinoma, Cancer Med, 2015, 4(8): 1161-1170

86. Stokes JB, et al., Patients with Merkel cell carcinoma tumors < or = 1.0 cm in diameter are unlikely to harbor regional lymph node metastasis, J Clin Oncol, 2009, 27(23): 3772-3777

87. Andea AA, et al., Merkel cell carcinoma: histologic features and prognosis, Cancer, 2008, 113(9): 2549-2558

88. Andea AA, et al., Merkel cell carcinoma: correlation of KIT expression with survival and evaluation of KIT gene mutational status, Hum Pathol, 2010, 41(10): 1405-1412

89. Santamaria-Barria JA, et al., Merkel cell carcinoma: 30-year experience from a single institution, Ann Surg Oncol, 2013, 20(4): 1365-1373

90. Fitzgerald TL, et al., Dramatic Increase in the Incidence and Mortality from Merkel Cell Carcinoma in the United States, Am Surg, 2015, 81(8): 802-806

91. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r.

92. Charakterystyka produktu leczniczego Cisplatin-Ebewe®

93. Charakterystyka produktu leczniczego Doxorubicin-Ebewe®

94. Charakterystyka produktu leczniczego Vincristine Teva®

95. Charakterystyka produktu leczniczego Etoposid-Ebewe®

96. Charakterystyka produktu leczniczego Carboplatin-Ebewe®

97. Charakterystyka produktu leczniczego ENDOXAN®

98. Charakterystyka produktu leczniczego Paclitaxel-Ebewe®

99. Grabowski J, A comparison of merkel cell carcinoma and melanoma: results from the California cancer registry, Clin Med Oncol, 2008: 2, 327-333

100. Gooptu C, et al., Merkel cell carcinoma arising after therapeutic immunosuppression, Br J Dermatol, 1997, 137(4):637-41

101. . South East London Cancer Network, Carboplatin Etoposide IV therapy.

102. Sun, Y. Cheng, Y. Hao, X. Wang, J. Hu, C. Han, B. Liu, X. Zhang, L. Wan, H. Xia, Z. Liu, Y. Li, W. Hou, M. Zhang, H. Xiu, Q. Zhu, Y. Feng, J. Qin, S. Luo, X. Randomized phase III trial of amrubicin/cisplatin versus etoposide/cisplatin as first-line treatment for extensive small-cell lung cancer. 2016 BMC Cancer 16 (1):265.

103. South East London Cancer Network, Paclitaxel and Carboplatin in NSCLC (Non-small cell lung cancer).

104. ETTINGER, D. S., FINKELSTEIN, D. M., ABELOFF, M. D., SKEEL, R. T., STOTT, P. B., FRONTIERA, M. S. & BONOMI, P. D. 1992. Justification for evaluating new anticancer drugs in selected untreated patients with extensive-stage small-cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group randomized study. J Natl Cancer Inst, 84, 1077-84.

9. SPIS TABEL

Tabela 1. Kody dla MCC wg (amerykańskiej) Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób [6] ... 9

Tabela 2. Typowy immunoprofil MCC [26] ... 14

Tabela 3. Klasyfikacja stopni zaawansowania MCC - guz pierwotny (T) [26] ... 14

Tabela 4. Klasyfikacja stopni zaawansowania MCC – regionalne węzły chłonne (N) [26] ... 14

Tabela 5. Klasyfikacja stopni zaawansowania MCC – przerzuty do odległych narządów (M) [26] ... 14

Tabela 6. Stopnie zaawansowania klinicznego/grupy prognostyczne [26] ... 15

Tabela 7. Odsetek pacjentów z MCC, nowo zdiagnozowanych, w poszczególnych stadiach choroby ... 16

Tabela 8. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu mMCC ... 18

Tabela 9. Współczynniki zapadalności na MCC w podziale rasy [12, 18] ... 22

Tabela 10. Zapadalność na MCC, w latach 1995-2002, w Europie (RARECARE) [35] ... 22

Tabela 11. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Bavencio® (awelumab) [1] ... 25

Tabela 12 Rekomendacje refundacyjne dotyczące finansowania awelumabu w leczeniu przerzutowego raka z komórek Merkla (mMCC) ... 31

Tabela 13. Wykaz pozytywnych decyzji refundacyjne dla Bavencio® – w oparciu o dane udostępnione od Zleceniodawcy [53] ... 33

Tabela 14. Dawkowanie oraz częstość podania poszczególnych substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapii wskazanych przez eksperta klinicznego ... 36

Tabela 15. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Cisplatin Ebewe® ... 36

Tabela 16. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Doxorubin-Ebewe® ... 37

Tabela 17. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Vincristine Teva® ... 40

Tabela 18. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Etoposid Ebewe® ... 43

Tabela 19. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Carboplatin-Ebewe® ... 46

Tabela 20. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Endoxan® ... 49

Tabela 21. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Paclitaxel-Ebewe® ... 53

Tabela 22. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S) ... 60