



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Opinia Rady Przejrzystości
nr 209/2019 z dnia 8 lipca 2019 roku
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku
Bavencio (awelumab) we wskazaniu: przerzutowy rak z komórek
Merkla (ICD-10: C44)**

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Bavencio (awelumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 20 mg/ml, we wskazaniu: przerzutowy rak z komórek Merkla (ICD-10: C44).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rak z komórek Merkla (MCC) jest bardzo rzadko występującym nowotworem skóry o wysokiej złośliwości, wywodzącym się z komórek neuroendokrynnych (komórek Merkla). Zapadalność na MCC występuje na poziomie 0,1-0,4/100 000 osób. Ten rodzaj nowotworu złośliwego skóry występuje niemal czterdzieści razy rzadziej w porównaniu z czerniakiem złośliwym. Zgodnie z informacjami udostępnionymi przez Ministerstwo Zdrowia populacja docelowa analizowanego wniosku obejmuje pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla niekwalifikujących się do chemioterapii, w IV stopniu zaawansowania choroby. U 5-12% nowo zdiagnozowanych pacjentów rak ten jest rozpoznawany w IV stopniu zaawansowania. Na podstawie danych zebranych przez Komitet AJCC, 2-letnie przeżycie pacjentów w tym stopniu zaawansowania nie przekracza 26%.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

U pacjentów z IV stopnie zaawansowania choroby leczenie z założenia ma charakter paliatywny. U chorych, u których stan zdrowia pozwala, należy rozważyć chemioterapię, do najczęściej stosowanych należą: cisplatyna, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, 5-fluorouracyl czy cyklofosfamid. W leczeniu przerzutowego MCC zalecane jest również stosowanie inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego: anty-PD-1 (pembrolizumab) i anty-PD-L1 (awelumab).

O możliwej skuteczności awelumabu świadczy jedno jednoramienne badanie II fazy JAVELIN Merkel 200. Opublikowane wyniki badania przedstawiają analizę



przeprowadzoną w populacji dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (IV stopień), którzy nie otrzymali uprzednio leczenia systemowego - uwzględniono w niej ocenę 39 pacjentów leczonych awelumabem. W ramach analizy skuteczności leczenia uwzględniono 29 pacjentów z co najmniej 3-miesięcznym okresem obserwacji. Mediana obserwacji wyniosła 5,1 miesiąca (zakres 0,3-11,3 miesiąca), a mediana czasu trwania leczenia wyniosła 12 tygodni (zakres 2,0-49,9 tygodnia). Wyniki analizy wykazały, że 3-miesięczny odsetek przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w badanej populacji wyniósł 67% (95%CI: 48; 80), a mediana PFS wyniosła 9,1 miesiąca (zakres: 1,9-nie do oszacowania). Łącznie obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) uzyskało 62,1% pacjentów (95%CI: 42,3; 79,3), w tym 4 pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie (CR). Wśród 18 pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie odsetek odpowiedzi o czasie trwania co najmniej 3 miesiące wyniósł 93% (95%CI: 61; 99), natomiast odsetek odpowiedzi o czasie trwania co najmniej 6 miesięcy wyniósł 83% (95%CI: 49; 96). Mediana czasu trwania odpowiedzi oraz przeżycie całkowite (OS) nie były możliwe do oszacowania (dopiero dłuższe obserwacje umożliwią przeprowadzenie pełnej analizy).

Bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo terapii awelumabem zostało ocenione na podstawie wyników dla 39 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem dowolnego stopnia nasilenia odnotowano u 28 pacjentów (71,8%), w tym 8 pacjentów (20,5%) miało zdarzenia niepożądane stopnia 3. Nie wystąpiły zdarzenia stopnia 4. Sześciu pacjentów (15,4%) przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. W trakcie trwania badania zmarło 2 pacjentów. Żaden ze zgonów nie został uznany za związany z leczeniem. Najczęściej występującymi objawami były zmęczenie (9/28) i reakcje związane z infuzją (9/28). Informacje zawarte w ChPL wskazują, iż do najczęstszych działań niepożądanych awelumabu należą: zmęczenie (32,4%), nudności (25,1%), biegunka (18,9%), zmniejszenie apetytu (18,4%), zaparcie (18,4%), działania niepożądane związane z infuzją (17,1%), zmniejszenie masy ciała (16,6%) i wymioty (16,2%).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Przy braku skutecznych terapii w przerzutowym raku z komórek Merkla awelumab jest lekiem dającym szansę na długotrwałe przeżycia u części chorych.

Konkurencyjność cenowa

W związku z faktem, że produkt Bavencio nie jest obecnie finansowany na terenie Polski, brak jest dodatkowych danych refundacyjnych i sprzedażowych umożliwiających weryfikację przedstawionych w zleceniu kosztów leku oraz przeprowadzenie alternatywnego oszacowania. Wydatki związane

z finansowaniem awelumabu w populacji docelowej są [REDAKTOWANE] pembrolicumabu w tej grupie chorych.

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

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych przyjęto dwa warianty liczebności populacji docelowej – 15 i 50 osób rocznie. Wydatki związane z finansowaniem awelumabu w populacji docelowej są wysokie. Z uwagi na brak szczegółowej definicji najlepszego leczenia wspomagającego stosowanego przy braku aktywnego leczenia, odstąpiono od szacowania kosztów tego komparatora.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Biorąc pod uwagę informacje otrzymane z Ministerstwa Zdrowia o charakterystyce populacji docelowej, jako technologie alternatywne dla awelumabu w ocenianym wskazaniu (przerzutowy rak z komórek Merkla u chorych, u których nie można zastosować chemioterapii) przyjęto pembrolicumab oraz brak aktywnego leczenia z jednoczesnym stosowaniem najlepszej terapii wspomagającej (ang. best supportive care, BSC).

Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem przemawiającym za zasadnością finansowania leku Bavencio (awelumab) w leczeniu przerzutowego raka z komórek Merkla jest jego skuteczność. Awelumab jest jedynym obecnie zarejestrowanym w Europie, skutecznym lekiem sierocym w leczeniu zaawansowanej postaci tego bardzo rzadkiego nowotworu, dającym szansę na długotrwałe przeżycia chorych.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.45.2019 „Bavencio (awelumab) we wskazaniu: przerzutowy rak z komórek Merkla (ICD-10: C44)”. Data ukończenia: 3 lipca 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

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