



Opinia nr 53/2019

z dnia 11 lipca 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Bavencio (awelumab) we wskazaniu: przerzutowy rak z komórek Merkla (ICD-10: C44), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Bavencio (awelumab) we wskazaniu: przerzutowy rak z komórek Merkla (ICD-10: C44) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych u pacjentów, u których nie ma możliwości zastosowania chemioterapii.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych awelumabu w leczeniu przerzutowego raka z komórek Merkla (ICD-10: C44) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych u pacjentów, u których nie ma możliwości zastosowania chemioterapii.

W ramach analizy klinicznej jako komparatory dla wnioskowanej technologii medycznej uwzględniono pembrolizumab oraz brak aktywnego leczenia przy równoczesnym stosowaniu najlepszą terapię wspomagającą (BSC, ang. *best supportive care*).

W procesie wyszukiwania, w odniesieniu do zastosowania awelumabu u pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla, odnaleziono jednoramienne badanie II fazy Javelin-Merkel 200. Wyniki uwzględnione w analizie odnoszą się do pacjentów, u których nie zastosowano wcześniej chemioterapii w przerzutowym raku z komórek Merkla, co odpowiada populacji określonej we wniosku Ministra Zdrowia. Wyniki wskazują na odsetek pacjentów, którzy uzyskali obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) na poziomie 62,1% w okresie obserwacji wynoszącym co najmniej 3 miesiące oraz 71,4% w okresie obserwacji wynoszącym co najmniej 6 miesięcy. Całkowitą odpowiedź uzyskano u 4 pacjentów, którzy stanowili odpowiednio 13,8% pacjentów i 28,6% pacjentów w okresach obserwacji powyżej 3 i 6 miesięcy. Należy mieć na uwadze, że liczba pacjentów w badaniu jest niewielka



oraz że pacjenci wciąż są do niego rekrutowani. Dodatkowo mając na uwadze fakt, że jest to badanie jednoramienne, wnioskowanie o skuteczności terapii jest ograniczone. Należy dodać, że przeżycie całkowite było przedmiotem oceny w badaniu, jednak aby była możliwość oceny tego punktu końcowego niezbędne są dane z dłuższego okresu obserwacji.

W badaniu nie odnotowano zgonów, które zostałyby uznane za związane z leczeniem. Wyniki odnoszące się do bezpieczeństwa awelumabu wskazują, że zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ang. *treatment-related adverse event*, TRAE) dowolnego stopnia nasilenia odnotowano u 28 pacjentów (71,8%). Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Bavencio do najczęściej występujących działań niepożądanych stopnia ≥ 3 należały: niedokrwistość, duszność i ból brzucha. Ciężkie działania niepożądane obejmowały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego i działania niepożądane związane z infuzją.

Dane odnoszące się do skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu zostały opisane na podstawie badania Keynote-17, które również stanowi jednoramienne badanie II fazy. Uwzględniając brak możliwości przeprowadzenia bezpośredniego oraz pośredniego porównania wnioskowanej technologii lekowej z komparatorem, nie ma możliwości zweryfikowania, czy któryś z leków wykazuje wyższą lub niższą skuteczność oraz porównania profili bezpieczeństwa. Wyniki badania wskazują, że odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 56%, w tym u 12 pacjentów (24%) odnotowano całkowitą odpowiedź na leczenie, przy czym analiza dotyczy pacjentów, którzy mieli co najmniej jedną ocenę nowotworu w trakcie leczenia i co najmniej jedną potwierdzającą ocenę 4 tyg. później.

Dla drugiego wybranego komparatora – BSC - nie odnaleziono badań w ramach przeglądu systematycznego.

Wytyczne kliniczne wskazują, że aktualnie nie można wyznaczyć standardowego postępowania w przerzutowym MCC (ang. *Merkel cell carcinoma*). Polskie i amerykańskie wytyczne zalecają stosowanie immunoterapii w postaci awelumabu i pembrolizumabu.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Bavencio (awelumab) we wskazaniu: rak przerzutowy rak z komórek Merkla (ICD-10: C44), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.). Populacja docelowa wynikająca ze zlecenia, dotyczy pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Przerzutowy rak z komórek Merkla w zleceniu MZ opisany jest kodem ICD-10: C44 – inne nowotwory złośliwe skóry. Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 z 2008 roku rak z komórek Merkla (MCC, ang. *Merkel cell carcinoma*) nie ma przydzielonego oddzielnego kodu. Również w najnowszej wersji z 2016 r. nie ma oddzielnego kodu dla MCC. Tym samym kod ten obejmuje chorych z szerszej populacji niż populacja wnioskowana.

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

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

Ryzyko zachorowania poniżej 50 roku życia jest bardzo niskie, i rośnie znacznie między 50 a 65 rokiem życia. Najczęstszą lokalizacją MCC jest skóra głowy i szyi (44-48% przypadków), skóra kończyn górnych (ok. 19% przypadków) i skóra kończyn dolnych (16-20% przypadków). Rzadko występuje w innych lokalizacjach np. błony śluzowe lub rozsiew MCC z nieznanego ogniska pierwotnego.

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

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

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

Alternatywne technologie medyczne

Uwzględniając informacje ze zleceniem Ministra Zdrowia o charakterystyce populacji docelowej, charakter zlecenia (ratunkowy dostęp do technologii lekowych), wytyczne kliniczne, jako technologie alternatywne dla awelumabu w ocenianym wskazaniu (przerzutowy rak z komórek Merkla u chorych, u których nie można zastosować chemioterapii) przyjęto pembrolizumab oraz brak aktywnego leczenia z jednoczesnym stosowaniem najlepszej terapii wspomagającej (ang. *best supportive care*, BSC).

Odnalezione wytyczne wskazują, że aktualnie nie można wyznaczyć standardowego postępowania w przerzutowym MCC. Zaleca się stosowanie immunoterapii w postaci inhibitorów PD-L1/PD-1, do których należą awelumab i pembrolizumab – uwzględnione w wytycznych polskich i amerykańskich NCCN. Niwolumab również został wymieniany przez NCCN, jednak ze względu na brak rejestracji we wnioskowanym wskazaniu, nie został uznany jako komparator w ramach opracowania Agencji.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Awelumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciwko ligandowi receptora programowanej śmierci typu 1 (PD-L1). Awelumab wiąże się z PD-L1 i blokuje interakcję między PD-L1 a receptorem programowanej śmierci typu 1 (PD-L1) i receptorami B7.1. Prowadzi to do zniesienia działania hamującego PD-L1 na cytotoksyczne limfocyty T CD8+, powodując przywrócenie odpowiedzi przeciwnowotworowej limfocytów T.

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).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Bavencio jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (ang. *Merkel cell carcinoma*, MCC), co jest zgodne z wnioskowanym wskazaniem w ramach zlecenia Ministra Zdrowia.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono po 1 badaniu odnoszącym się do zastosowania w leczeniu I linii przerzutowego raka z komórek Merkla:

- awelumabu:
 - Javelin Merkel 200 (NCT02155647, D'Angelo 2018) – jednoramiennie otwarte badanie wieloośrodkowe II fazy (uwzględniono część B badania, odnoszącą się do pacjentów, którzy dostali awelumab w 1-wszej linii leczenia przerzutowego MCC); interwencja: awelumab; okres obserwacji: mediana 5,1 miesiąca (zakres 0,3-11,3 miesiąca), mediana czasu trwania leczenia: 12 tygodni (zakres 2,0-49,9); liczba pacjentów włączonych do badania: 39 (w tym u 29 pacjentów oceniono skuteczność oraz u 39 pacjentów oceniono bezpieczeństwo).
- pembrolizumab:
 - Keynote-17 (NCT02267603, Nghiem 2016, Nghiem 2019) – wieloośrodkowe otwarte badanie II fazy; interwencja: pembrolizumab; okres obserwacji: mediana 14,9 (zakres: 0,4-36,4), okres leczenia: mediana 6,6 (zakres 1-23,6); liczba pacjentów: 50.

Jakość badań została oceniona za pomocą skali NICE do oceny jakości badań jednoramiennych. Oba włącznie badania charakteryzowały się wysoką jakością (otrzymały 7 na 8 możliwych punktów). W obu badaniach nie przyznano po jednym punkcie ponieważ brakowało informacji czy pacjenci byli włączani do badań kolejno.

W ramach oceny skuteczności wykorzystano między innymi następujące punkty końcowe:

- OS – ang. *overall survival*, przeżycie całkowite;
- PFS – ang. *progression free survival*, przeżycie wolne od progresji;
- ORR – ang. *objective response rate*, obiektywną odpowiedź na leczenie.

Skuteczność

Javelin Merkel 200 B

Przeżycie całkowite

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

Przeżycie wolne od progresji

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

Odpowiedź na leczenie

Wyniki dla grupy pacjentów z co najmniej 3 miesięcznym okresem obserwacji (29 pacjentów):

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

Wyniki dla grupy pacjentów z co najmniej 6-miesięcznym okresem obserwacji (14 pacjentów):

- ORR uzyskało 71,4% (95% CI: 41,9; 91,6);
- 4 pacjentów (28,6%) uzyskało całkowitą odpowiedź;
- 6 pacjentów (42,9%) uzyskało częściową odpowiedź na leczenie;
- U 1 pacjenta odnotowano stabilizację choroby (7,1%).

Czas trwania odpowiedzi na leczenie

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

Bezpieczeństwo

Zgony

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

Zdarzenia niepożądane

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

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

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

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W ChPL Bavencio wskazano, że awelumab najczęściej powoduje działania niepożądane pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym ciężkie działania niepożądane, ustępowały po rozpoczęciu odpowiedniego leczenia lub przerwaniu podawania awelumabu. Bezpieczeństwo awelumabu oceniano w badaniach klinicznych z udziałem 1 738 pacjentów z guzami litymi, w tym z przerzutowym

MCC, którzy otrzymywali 10 mg awelumabu na kg mc. co 2 tygodnie. Działania niepożądane awelumabu najczęściej występujące w tej populacji pacjentów obejmują: zmęczenie (32,4%), nudności (25,1%), biegunkę (18,9%), zmniejszenie apetytu (18,4%), zaparcie (18,4%), działania niepożądane związane z infuzją (17,1%), zmniejszenie masy ciała (16,6%) i wymioty (16,2%).

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania leku na podstawie ChPL Bavencio odnosiły się do: reakcji związane z infuzją, działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego, zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego, zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego, zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego, endokrynopatie pochodzenia immunologicznego, zaburzeń czynności tarczycy (niedoczynność/nadczynność), niewydolność kory nadnerczy, cukrzycy typu 1, zapalenia nerek i zaburzeń czynności nerek pochodzenia immunologicznego oraz pozostałych działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego.

W odniesieniu do zastosowania leku Bavencio odnaleziono komunikaty pochodzące z:

- WHO (Światowa Organizacja Zdrowia, ang. *World Health Organization*) – Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych dla leku Bavencio (awelumab). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (146 przypadków), w tym najczęściej raportowano: progresję choroby (40 przypadków), dreszcze (26 przypadków) i gorączkę (19 przypadków); zaburzenie układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (81 przypadków), w tym najczęściej raportowano: duszność (12 przypadków), zapalenie płuc (8 przypadków) i niewydolność oddechową (196 przypadków), zaburzenia żołądka i jelit (70 przypadków), w tym najczęściej raportowano: wymioty, nudności i zaparcia (kolejno: 15, 14, 11 przypadków).
- EMA (Europejska Agencja Leków, ang. *European Medicines Agency*) – Na stronie EMA zidentyfikowano nowy sygnał zgłoszony poprzez system spontanicznych zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych leków dotyczący wystąpienia zapalenia trzustki w trakcie stosowania awelumabu (PSUSA/00010635/201803).

Nie odnaleziono komunikatów na stronie URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) oraz FDA (ang. *Food and Drug Administration*).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Stwierdzono, że pacjenci z przerzutowym MCC mają bardzo ograniczone możliwości leczenia. Pomimo, że współczynnik odpowiedzi na lek Bavencio nie jest ponad przeciętny, czas odpowiedzi (co najmniej 6 miesięcy) jest ważny dla tej grupy chorych, jako że odpowiedź na leczenie chemioterapią jest krótsza. Dodatkowo, wczesne wyniki z toczących się badań wskazują, że większość pacjentów nieleczonych uprzednio chemioterapią również odpowiada na leczenie Bavencio, z porównywalnie długim czasem odpowiedzi. Bezpieczeństwo leku Bavencio jest uznane za akceptowalne, a działania niepożądane można kontrolować. W związku z powyższym, Europejska Agencja Leków zdecydowała, że korzyści związane ze stosowaniem leku Bavencio są większe niż ryzyko i zarekomendowała jego stosowanie w Europie.

Należy jednak mieć na uwadze, że Bavencio otrzymał warunkowe dopuszczenie do obrotu. To oznacza, że gromadzone są nowe dowody dotyczące leku, które firma jest zobowiązana dostarczyć. Co rok, Europejska Agencja Leków będzie przeglądać nowo dostępne informacje i w razie potrzeb dokumentacja leku będzie aktualizowana.

Efektywność technologii alternatywnych

Skuteczność pembrolizumabu na podstawie badania Keynote-17

Przeżycie całkowite

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

Przeżycie bez progresji choroby

Współczynnik przeżycia bez progresji (PFS) oszacowany metodą Kaplana-Meiera w 6. miesiącu terapii dla pierwszych 26 pacjentów włączonych do badania wyniósł 67% (95% CI: 49; 86). Dla 50 pacjentów włączonych do badania współczynnik PFS po 24 miesiącach terapii wyniósł 48,3%, a mediana PFS wyniosła 16,8 miesięcy (95% CI: 4,6 miesiąca; nie do oszacowania).

Odpowiedź na leczenie

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

Czas trwania odpowiedzi na leczenie

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

Bezpieczeństwo pembrolizumabu ocenione na podstawie badania Keynote-17

Zgony

W trakcie trwania badania odnotowano jeden zgon związany z zastosowanym leczeniem, który wystąpił u pacjenta z rozsiałym MCC i zdiagnozowanym przed włączeniem do badania migotaniem przedsionków. U pacjenta dzień po podaniu pierwszego wlewu pembrolizumabu wystąpił wysięk osierdziowy i opłucnowy. Pacjent wycofał się z badania i zmarł 10 dni po rozpoczęciu leczenia pembrolizumabem.

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

Zdarzenia niepożądane

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

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

BSC

Nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania najlepszej terapii wspomagającej przy braku aktywnego leczenia w analizowanej populacji. Z tego względu w celach poglądowych zdecydowano przedstawić dane literaturowe nt. rokowania pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla.

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

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

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

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

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem analizy jest fakt, że nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z wybranymi komparatorami. Odnaleziono wyłącznie jedno badanie niekontrolowane dla awelumabu i jedno badanie niekontrolowane dla pembrolizumabu, w związku z czym zdecydowano się przedstawić wyniki oddzielnie dla każdej interwencji na podstawie zidentyfikowanych dowodów. Nie odnaleziono badań dotyczących zastosowania BSC w analizowanej populacji. Wnioskowanie o relatywnej skuteczności awelumabu względem BSC i pembrolizumabu jest więc znacząco ograniczone.

Ponadto na niepewność analizy mają wpływ następujące ograniczenia:

- zarówno w badaniu Javelin Merkel 200 B jak i Keynote-17 zakwalifikowani pacjenci otrzymali badany lek w pierwszej linii leczenia przerzutowego MCC. Jednakże w żadnym badaniu nie wskazano czy stan pacjentów pozwalałby na zastosowanie u nich chemioterapii. Tym samym populacja w badaniach może nie odpowiadać w pełni populacji docelowej, tj. populacji pacjentów z przerzutowym MCC niekwalifikujących się do chemioterapii. Ponadto w publikacji z badania dla awelumabu Javelin Merkel 200 B nie podano czy wszyscy pacjenci przeszli operację przed włączeniem do badania, tym samym część pacjentów mogła mieć wyłącznie przerzuty nieresekcyjne;
- w badaniu Keynote-17 wzięli udział również pacjenci z nawrotem lokoregionalnym, nieresekcyjnym choroby, którzy nie stanowią populacji ocenianej w niniejszej analizie (zlecenie MZ dotyczy przerzutowego MCC). Jednakże liczba pacjentów z nawrotem lokoregionalnym, nieresekcyjnym stanowiła wyłącznie 14% całej populacji badania, co stanowi niewielki odsetek. Tym samym można przyjąć, że populacja w badaniu w wystarczającym stopniu odpowiada populacji docelowej pod względem stopnia zaawansowania choroby;

- jak zaznaczono w raporcie EMA dla leku Bavencio (EMA assessment raport), zgodnie z kryteriami wykluczenia z badania Javelin Merkel 200 B, pacjenci z chorobą autoimmunologiczną, HIV, wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C oraz przeszczepami narządów nie byli uwzględniani. Biorąc pod uwagę, iż pacjenci z obniżoną odpornością mają większe ryzyko wystąpienia przerzutowego MCC, dane dotyczące skuteczności zastosowania awelumabu u tych pacjentów są istotne i będą zbierane podczas badań pójestacyjnych leku;
- dostępne dane z badania Javelin Merkel 200 B stanowią wyniki wcześniej zaplanowanej okresowej analizy danych (ang. *interim analysis*), dlatego też analiza PFS w badaniu dla awelumabu opiera się na krótkim okresie obserwacji (mediana 5,1 miesiąca, zakres 0,3-11,3 miesiąca) i może ewoluować w toku dalszego trwania badania. Ponadto dostępne dane z badania nie pozwalają na przeprowadzenie analizy przeżycia całkowitego;
- liczebność populacji w obu badaniach była niewielka co wpływa na wiarygodność uzyskanych wyników, jednakże warto mieć na uwadze, że rak z komórek Merkla jest chorobą rzadką;
- odnalezione badania były przeprowadzone metodą otwartą, jednakże w badaniu Javelin Merkel 200 B ocena większości punktów końcowych, w tym odsetka trwałych odpowiedzi, odsetka obiektywnych odpowiedzi, przeżycia wolnego od progresji była przeprowadzona przez niezależną komisję oceniającą (IERC), natomiast w badaniu Keynote-17 oceny skanów zgodnie z kryteriami RECIST były początkowo przeprowadzane w ośrodkach prowadzących badania, a następnie podlegały centralnej ocenie radiologicznej.
- W badaniach nie była oceniana jakość życia pacjentów, co byłoby istotne z uwagi na wysokie odsetki pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych.

Ocena konkurencyjności cenowej

Dane o kosztach 1 opakowania produktu leczniczego Bavencio (20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. po 10 ml) pochodzą ze zlecenia Ministra Zdrowia.

Koszt netto 1 opakowania wynosi ████████ PLN/fiolka, co przekłada się na cenę hurtową brutto wynoszącą ████████ PLN/fiolka.

Zgodnie ze zleceniem MZ, 3- miesięczny koszt terapii na jednego pacjenta wynosi ████████. Uwzględniając jednak sposób dawkowania (co 14 dni, co daje 7 podań w ciągu 3 miesięcy) oraz fakt, że otwarta fiolka leku jest uylizowana i nie ma możliwości wykorzystania pozostałej części leku, liczba zużytych fiolek podczas 3-miesięcznej terapii będzie wyższa niż 30 i wyniesie 35 fiolek. Przekłada się to na wzrost kosztu 3 miesięcznej terapii do ████████. W przypadku wnioskowania o 30 fiolek, czas terapii wyniesie 2,5 miesiąca.

Koszt 3 miesięcznej terapii (5 podań) pembrolizumabem (Keytruda) na podstawie obwieszczenia MZ wynosi 168 995,28 PLN brutto, natomiast zgodnie z danymi pochodzącymi z DGL – 55 454,10 PLN brutto.

Koszt 2,5 miesięcznej terapii (4 podania) pembrolizumabem na podstawie obwieszczenia MZ wynosi 135 196,23 PLN brutto, natomiast zgodnie z danymi pochodzącymi z DGL – 69 317,62 PLN brutto.

Ze względu na zindywidualizowane i zależne od sytuacji klinicznej postępowanie w ramach stosowania BSC u pacjentów z analizowanej populacji odstąpiono od szacowania kosztów BSC.

Ograniczenia

Ograniczeniem oceny konkurencyjności jest rozbieżność w zleceniu MZ między wnioskowanym czasem terapii, a wskazaną liczbą fiolek produktu leczniczego Bavencio. Ponadto należy mieć na uwadze, że dawkowanie leku zależy od masy ciała pacjenta, co może powodować, różnice w liczbie potrzebnych fiolek leku i tym samym kosztach terapii poszczególnych pacjentów.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Oszacowana liczebność populacji docelowej, na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych, wynosi od 15 do 50 pacjentów.

Koszt brutto w wariantach od 15 do 50 pacjentów:

- 3-miesięcznej terapii wynosi:
 - dla produktu leczniczego Bavencio: od [REDACTED] do [REDACTED];
 - dla produktu leczniczego Keytruda zgodnie z obwieszczeniem MZ: od 2 534 929 PLN do 8 449 764 PLN;
 - dla produktu leczniczego Keytruda zgodnie z danymi pochodzącymi z DGL: od 1 039 764 PLN do 3 465 881 PLN.
- rocznej terapii wynosi:
 - dla produktu leczniczego Bavencio: od [REDACTED] do [REDACTED];
 - dla produktu leczniczego Keytruda zgodnie z obwieszczeniem MZ: od 9 125 745 PLN do 30 419 151 PLN;
 - dla produktu leczniczego Keytruda zgodnie z danymi pochodzącymi z DGL: od 3 743 151 PLN do 12 477 172 PLN.

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

Ograniczenia

Ograniczeniem oceny wpływu na system ochrony zdrowia jest fakt, że obliczenia zostały oparte na danych pochodzących z opinii ekspertów klinicznych i nie mogły zostać zweryfikowane na podstawie innych źródeł danych. Ponadto oszacowania najprawdopodobniej uwzględniają również osoby, u których zastosowano chemioterapię, zatem rzeczywista liczebność populacji docelowej będzie znacznie niższa.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 wytycznych klinicznych dotyczących leczenia raka z komórek Merkla:

- PTOK 2018 (Polskie Towarzystwa Onkologii Klinicznej);
- EDF/EADO/EORTC 2015 (European Dermatology Forum/European Association of Dermato-Oncology/European Organization of Research and Treatment of Cancer);
- NICE 2018 (National Institute for Health and Care Excellence);
- NCCN 2019 (National Comprehensive Cancer Network).

Odnalezione wytyczne wskazują, że aktualnie nie można wyznaczyć standardowego postępowania w przerzutowym MCC. Z uwagi, że większość stosowanych terapii ma charakter paliatywny, podkreśla się znaczenie włączania pacjentów do badań klinicznych. Zaleca się również stosowanie immunoterapii w postaci inhibitorów PDL1/PD-1, do których należą awelumab i pembrolizumab – uwzględnione w wytycznych polskich i amerykańskich NCCN oraz niwolumab wymieniany jedynie przez rekomendacje amerykańskie. Chemioterapia jest wskazywana jako opcja terapeutyczna, przy czym

podkreśla się krótki okres utrzymywania się odpowiedzi na leczenie cytotoksyczne. Leczenie chirurgiczne stosowane jest w wybranych przypadkach lub ma charakter paliatywny. U chorych z przerzutowym MCC można zastosować również radioterapię, przy czym rekomendacje PTOK 2018 ograniczają tę opcję do wybranych chorych.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.06.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.2904.2019.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Bavencio (awelumab) we wskazaniu: rak z komórek Merkla (ICD-10: C44), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510. Z późn. zm.), na podstawie Opinii 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) oraz raportu nr OT.422.45.2019 Bavencio (awelumab) we wskazaniu: rak z komórek Merkla (ICD-10: C44) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.