

## Załącznik I - odpowiedzi na uwagi zawarte w piśmie OT.4331.53.2019.PW\_PK.7

### 1. UWAGA AOTMiT:

„AKL nie zawiera wskaźnika zapadalności (zachorowalności) dla schorzenia stanowiącego wnioskowane wskazanie dla Polski ani wyjaśnienia, że nie odnaleziono tego wskaźnika w istniejącym piśmiennictwie naukowym. (§ 4. ust.1 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Wnioskodawca podał wskaźniki zachorowalności m.in. dla rasy białej, osób pochodzenia europejskiego oraz dla poszczególnych państw: Australii, USA, Holandii, Szwecji, Finlandii, Hiszpanii, Danii, Szkocji i Francji. W związku z powyższym Wnioskodawca nie wykazał wartości tego wskaźnika dla Polski, ani nie wyjaśnił, że nie odnalazł takich danych w istniejącym piśmiennictwie naukowym.”

### ODPOWIEDŹ:

Analitycy INAR nie odnaleźli danych dotyczących wskaźników zapadalności (zachorowalności) na przerzutowego raka z komórek Merkla *stricte* dla populacji Polski. Zebranie danych dedykowanych dla Polski jest utrudnione ze względu na ultraszadki charakter choroby i brak rejestrów w Polsce.

### 2. UWAGA AOTMiT:

- Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Populacja zdefiniowana w ramach przeglądu systematycznego AKL uwzględnia pacjentów nieleczonych (I linia terapii), jak również z progresją w wyniku zastosowanego leczenia systemowego (II i kolejne linie terapii). Natomiast zapisy wnioskowanego programu lekowego, w szczególności punktu 4) kryteriów kwalifikacji tj. „progresja po wcześniejszym leczeniu systemowym raka z komórek Merkla (dotyczy drugiej linii leczenia)” sugerują, iż do programu nie mogą być kwalifikowani pacjenci w ramach III i kolejnych linii leczenia. W związku z powyższym definicja populacji docelowej przeglądu jest szersza od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana.

### ODPOWIEDŹ:

[Redacted text block]

Faktycznie, przytoczony w programie lekowym zapis, który miał na celu umożliwić włączenie pacjentów zarówno wcześniej nieleczonych jak i wcześniej leczonych systemowo, jest niefortunny i może budzić wątpliwości interpretacyjne – warto rozważyć wprowadzenie modyfikacji zapisu, tak by uwzględnić wszystkich pacjentów mogących odnieść korzyść z leczenia, zgodnie z dowodami naukowymi, tj. zmienić zapis w nawiasie na „(dotyczy drugiej i kolejnych linii leczenia)” lub „(nie dotyczy 1 linii leczenia)”.

### 3. UWAGA AOTMiT:

- Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem opisu metodyki badania (§ 4. ust. 3 pkt 5 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: AKL nie zawiera tabeli z charakterystyką badania Voog 1999 (przegląd opisów przypadków) włączonego do przeglądu systematycznego badań pierwotnych.

Analitycy INAR uznali, iż publikacja Voog 1999 w świetle przyjętej w dokumencie dotyczącym Minimalnych Wymagań definicji użytej w rozporządzeniu (§3) nie spełnia definicji badania pierwotnego (lecz badania wtórnego) gdyż stanowi systematyczny przegląd literatury zbierający opublikowane w literaturze opisy/serie przypadków leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla. Dlatego też, zgodnie z rozporządzeniem o wymaganiach minimalnych, nie uznano za wymagane przygotowanie wskazanej przez AOTMiT charakterystyki badania.

Biorąc jednak pod uwagę, iż publikacja ta została włączona do przeglądu systematycznego dla komparatora oraz przychylając się do prośby AOTMiT, analitycy INAR uzupełnili raport o wskazaną charakterystykę badania Voog 1999, którą przedstawiono poniżej.

Tabela 1. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Voog 1999)

Badanie	Voog 1999	
<b>Charakterystyka badania</b>		
Podtyp wg AOTMiT	Nie dotyczy	
Ocena wg skali AMSTAR	6/12 pkt (przegląd o umiarkowanej jakości)	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (dane dla 107 pacjentów pochodzą z przeglądu literatury przez bazę Medline (zakres czasowy przeszukiwania: 1980-1995), dane 6 pacjentów leczonych w latach 1989-1990 w 2 ośrodkach onkologicznych w Lyon, Francja z powodu raka z komórek Merkla)	
<b>Metodyka</b>	Typ badania	Przegląd literatury
	Randomizacja	Nie dotyczy
	Zaślepienie	Nie dotyczy
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><b>Skuteczność:</b> wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. <i>response rate</i>) po min. 2 kursach chemioterapii, odpowiedź na leczenie: całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i>, CR), częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i>, PR), choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>, SD), niepełna odpowiedź (ang. <i>minor response</i>, MR), progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i> PD), czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of remission</i>, DOR), przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS),</p> <p><b>Bezpieczeństwo:</b> zgony, poszczególne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu</p>	
Informacja o utracie pacjentów z badania	Nie dotyczy	
Analiza ITT	Nie dotyczy	
Źródła finansowania	Nie podano	
Publikacje do badania	Voog 1999	
<b>Kryteria włączenia</b>		

- Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak z komórek Merkla;
- Pełen wywiad w zakresie zastosowanych leków przeciwnowotworowych;
- Możliwość oceny odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu co najmniej 2 kursów chemioterapii, jak również oceny czasu trwania odpowiedzi na leczenie lub przeżycia zastosowanym leczeniu

#### Kryteria wykluczenia

- Nie podano

#### Charakterystyka populacji

Cecha populacji/parametr		
Liczebność, N		107
Płeć, n (%)	Mężczyźni	63 (59)
	Kobiety	38 (36)
	Nieokreślona	6 (5)
Wiek, n (%)	mediana (zakres) [lata]	66
	<60	28 (26)
	≥60	70 (66)
	Nie sprecyzowany	7 (7)
Rasa, pochodzenie etniczne, n (%)	Biała	104 (97)
	Czarna	1 (0,9)
	Nieokreślona	2 (2)
Pierwotna lokalizacja, n (%)	Skóra głowy i szyja	40 (37,4)
	Kończyna górna	19 (17,7)
	Kończyna dolna	18 (16,8)
	Tułów	14 (13)
	Nieznana	7 (6,5)
	Srom	3 (2,8)
	Niesprecyzowany	6 (5,6)
Miejsce przerzutu, n (%)	Skóra	33 (27,7)
	Węzły chłonne	32 (26,8)
	Wątroba	16 (13,4)
	Płuca	12 (10)
	Kości	11 (9,9)
	Mózg	7 (5,8)
	Szpik kostny	2 (1,6)
	Opłucna	2 (1,6)
	Trzustka	1 (0,8)
	Jądro	1 (0,8)
	Jelito cienkie	1 (0,8)
	Żołądek	1 (0,8)
	Charakterystyka interwencji	
Dawkowanie	Zastosowano 42 różne schematy chemioterapii.	

	. Chemioterapię opartą na cyklofosfamidzie lub ifosfamidzie podano 60 pacjentom (56%), schematy zawierające antracyklinę 53 pacjentom (49%), schematy zawierające platynę 27 pacjentom (25%), 5-fluorouracyl 4 pacjentom (13%) i inne schematy 13 pacjentom (12%).	
Sposób podawania leku	bd	
Leczenie dodatkowe	bd	
Okres leczenia	bd	
Okres obserwacji	bd	
Informacje dodatkowe	bd	
<b>Charakterystyka analizowanych punktów końcowych</b>		
<b>Punkt końcowy</b>	<b>Definicja</b>	<b>Sposób przedstawienia wyników w analizie</b>
Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie	Definiowany jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą (CR) i częściową odpowiedź (PR)	(%)
Odpowiedź na leczenie	Definiowana jako całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i> , CR), częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i> , PR), choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i> , SD), progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i> , PD).	n, (%)
Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of remission</i> , DOR)	Czas od uzyskania CR lub PR do progresji choroby. Raportowany wśród pacjentów, którzy osiągnęli obiektywną odpowiedź ( CR lub PR).	Mediana (95% CI)
Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> , OS)	Czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu lub ostatniego kontaktu.	Mediana (95% CI)

#### 4. UWAGA AOTMiT:

Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia (§ 5. ust.6 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Wnioskodawca, pomimo braku przedstawienia w ramach AKL badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem, nie odniósł się w analizach do okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. W związku z tym niespełnione są również § 5. ust.6 pkt 2 oraz § 5. ust.6 pkt 3 Rozporządzenia, w szczególności nie wyznaczono ceny zbytu leku w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

#### ODPOWIEDŹ:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### **5. UWAGA AOTMiT:**

*Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: w ramach analizy ekonomicznej nie przedstawiono zakresu zmienności parametrów testowanych w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości – zgodnie z AE wnioskodawcy przedstawione w załączniku 0, którego nie udało się zidentyfikować.*

#### **ODPOWIEDŹ :**

Hiperłącze z tekstu analizy odsyłające do załącznika uległo zniszczeniu, jednak zakres zmienności parametrów testowanych w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości jest przedstawiony w dokumencie w tabeli 52 na stronach 75-78.

#### **6. UWAGA AOTMiT:**

*Analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: w ramach analizy ekonomicznej nie przedstawiono uzasadnienia wartości parametrów testowanych w ramach analizy wrażliwości.*

#### **ODPOWIEDŹ:**

Dla parametrów testowanych w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości zakres zmienności wyznaczono w następujący sposób:

1. Na podstawie wyników badania *JAVELIN Merkel 200* (podstawowe źródło danych klinicznych w raporcie HTA),
2. Dla parametrów opisujących spadek użyteczności związanych ze zdarzeniami niepożądanymi (*disutilities*) w oparciu o wartości z publikacji źródłowych (uzupełniające źródła danych o użyteczności w raporcie HTA, które zostały zaprezentowane w tabeli 24. na str. 38 dokumentu analizy ekonomicznej),
3. Dla pozostałych parametrów wejściowych, które nie zostały zaczerpnięte z badania *JAVELIN Merkel 200* przyjęto wartość błędów standardowych (SE) równą 0,1 wartości średniej (podstawowej) poszczególnych parametrów.

## **7. UWAGA AOTMIIT:**

*Analiza ekonomiczna nie jest przeprowadzana w dwóch wariantach, w tym z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (§ 5. ust. 10 pkt 2 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: zdaniem autorów AE wnioskodawcy uwzględnione w analizach koszty poniesione zostaną przez płatnika publicznego, bez konieczności współpłacenia ze strony świadczeniobiorców, podczas gdy uwzględniono koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, które, zgodnie z deklarowanymi źródłami, różnią się w zależności od przyjętej perspektywy – występuje współpłacenie ze strony świadczeniobiorców.*

### **ODPOWIEDŹ:**

W analizie uwzględniono koszty zdarzeń niepożądanych 3 oraz 4 stopnia, zatem zdarzeń o charakterze ciężkim, których leczenie co do zasady odbywa się w warunkach szpitalnych, bez współpłacenia pacjentów. W związku z powyższym uwzględnienie perspektywy wspólnej płatników nie jest uzasadnione.

Dodatkowo warto podkreślić, że ze względu na korzystny profil bezpieczeństwa awelumabu (raportowane zdarzenie niepożądane 3. lub 4. stopnia to wyłącznie limfopenia, u niewielkiego odsetka pacjentów [REDAKTOWANE] dla leczenia której przyjęto brak dodatkowych kosztów), płatnik publiczny również nie poniesie dodatkowych kosztów związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych związanych z awelumabem. Koszty takie występują wyłącznie na ramieniu jednego z komparatorów (chemioterapia), stanowiąc niewielki odsetek kosztów całkowitych leczenia (ok. 5%).

## **8. UWAGA AOTMIIT:**

*BIA zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: Wnioskodawca szacując wielkość populacji w ramach „scenariusza nowego” nie uwzględnił wzrostu liczby pacjentów leczonych, szczególnie w drugim roku refundacji, wynikającego z zakładanej w analizach wyższej skuteczności wnioskowanego leku, co przekłada się na wyższe przeżycie, zatem na wzrost liczby pacjentów. W związku z powyższym nie spełnione są również § 6. ust. 1 pkt 5 oraz § 6. ust. 1 pkt 6 Rozporządzenia.*

### **ODPOWIEDŹ:**

Wzrost liczby pacjentów leczonych w drugim roku refundacji, wynikający z zakładanej w analizach wyższej skuteczności wnioskowanego leku (co przekłada się na wyższe przeżycie) został uwzględniony w analizie BIA, w której skorzystano bezpośrednio z krzywych przeżycia dla awelumabu (kalkulacje BIA wykonano w oparciu o model ekonomiczny) – można to zweryfikować w komórkach E126:Q126 arkusza „Budget Impact PL”. Oznacza to, że wyniki analizy wpływu na budżet zawierają koszty związane z leczeniem wnioskowaną substancją czynną pacjentów, którzy kontynuują terapię w 2. roku horyzontu czasowego analizy.

Zgodnie z modelem ekonomicznym na początku 2. roku terapię awelumabem kontynuuje [REDAKTOWANE] pacjentów z roku 1. Całkowita liczba takich osób w roku 2. w scenariuszu nowym [REDAKTOWANE] (wartość zaokrąglona) – o tyle zatem zwiększona zostaje faktycznie liczba pacjento-terapii w roku 2. Należy pamiętać, że przedstawiony odsetek maleje wraz z kolejnymi cyklami modelu, na koniec 2. roku

osiągając wartość [REDAKTOWANE] a więc uśredniona liczba pacjento-terapii dla ramienia awelumabu dla roku 2. będzie niższa, niż oszacowana w oparciu o początkowy [REDAKTOWANE] Przedstawiona w opisie analizy wpływu na budżet liczba [REDAKTOWANE] w drugim roku refundacji odzwierciedla liczbę nowych pacjentów włączonych do terapii awelumabem w drugim roku.

#### **9. UWAGA AOTMIT:**

*Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy (§ 6. ust. 5 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: Wnioskodawca w analizie wpływu na budżet nie odnosi się do zapisów art. 15 ust. 3 pkt 1.*

#### **ODPOWIEDŹ:**

Stoimy na stanowisku, iż utworzenie odrębnej grupy limitowej dla Bavencio (awelumab) uzasadnia niespełnienie art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji, określającego zasady kiedy nowy lek włączany jest do istniejącej grupy limitowej.

Awelumab nie spełnia kryteriów kwalifikacji do istniejącej grupy limitowej (wskazanych w art. 15. ust. 2 Ustawy o refundacji) z uwagi na fakt, że aktualnie nie jest refundowany lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową ani lek z inną nazwą międzynarodową, lecz o podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania, który miałby podobną skuteczność i analogiczne wskazanie refundacyjne. Nie istnieje ponadto program lekowy dotyczący rozważanej w niniejszej analizie jednostki chorobowej (przerzutowy rak z komórek Merkla). W związku z powyższym wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Bavencio® w ramach proponowanego programu lekowego powinno wiązać się z utworzeniem nowej, odrębnej grupy limitowej.

Uzasadnieniem są wyniki analizy efektywności klinicznej dla avelumabu, gdzie w populacji wcześniej nieleczonych pacjentów z mMCC, terapia avelumabem prowadzi do uzyskania:

- wysokich odsetków całkowitej (CR) (13,8%) oraz częściowej (PR) (48,3%) odpowiedzi na leczenie dając w konsekwencji wysoki odsetek obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) wynoszący 62,1% (95% CI: 42,3; 79,3). Odpowiedzi te mają charakter długotrwały o czym świadczy wartość wskaźnika długotrwałej odpowiedzi na leczenie (DRR), trwającej co najmniej 6 miesięcy która wynosi 83% (95% CI:46; 96) oraz fakt, iż mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta;
- mediany czasu wolnego od progresji (PFS) choroby wynoszącej 9,1 miesiąca (zakres: 1,9-nie osiągnięto), co pozwala sądzić, iż raportowane odpowiedzi będą mieć charakter długotrwały, pozwalając na długotrwałą kontrolę choroby

Natomiast, w populacji pacjentów poddanych terapii awelumabem w ramach II i kolejnych linii leczenia mMCC, w okresie obserwacji wynoszącym co najmniej 24 miesiące leczenie awelumabem związane jest z uzyskaniem:

- długotrwałych odpowiedzi na leczenie, wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) wynosił 33% (95% CI: 23,3; 43,8), przy czym mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie

nie została osiągnięta; spośród 29 pacjentów, u których uzyskano ORR w okresie obserwacji wynoszącym co najmniej 2 lata jedynie 10 doświadczyło progresji choroby;

- mediany czasu wolnego od progresji choroby (PFS) wynoszącej 2,7 miesiąca (zakres: 1,4-6,9), wskaźnik 6- oraz 12- miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby wynosi 40% oraz 29%;
- mediany przeżycia całkowitego (OS) wynoszącej 12,9 miesiąca (zakres: 7,5; nie osiągnięto), wskaźnik 12- miesięcznego OS wynosi 51%.

Jednocześnie, uważamy że art. 15 ust. 3 pkt. 1 ustawy o refundacji, doprecyzowuje szczególne sytuacje, w którym możliwe jest utworzenie odrębnej grupy limitowej („dopuszcza się tworzenie”) mimo spełnienia ust. 2, tj. mimo tej samej nazwy międzynarodowej lub innej nazwy międzynarodowej, ale podobnego mechanizmu działania oraz analogicznego wskazania refundacyjnego. W tym przypadku możliwe jest utworzenie odrębnej grupy, gdy istotny wpływ na efekt kliniczny lub dodatkowy efekt kliniczny ma postać farmaceutyczna lub sposób podania (np. leki o przedłużonym uwalnianiu vs o standardowym uwalnianiu z tą samą substancją czynną). Artykuł ten nie odnosi się do sytuacji awelumabu – gdzie nie postać i sposób podania decyduje o efekcie klinicznym w porównaniu z refundowanymi opcjami, a innowacyjność cząsteczki, inny mechanizm działania i unikalna skuteczność w tym wskazaniu, niepodobna do innych refundowanych opcji, w tym również brak opcji refundowanych w analogicznym wskazaniu opisanym programem lekowym (tj. niespełnienie warunku z art. 15 ust 2).

.