



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
i ustalenie urzędowej ceny zbytu  
produktu leczniczego  
Bavencio (awelumab)  
w ramach programu lekowego:  
„Leczenie raka z komórek Merkla  
awelumabem (ICD-10 C44)”**

**Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4331.53.2019

Data ukończenia: 22.11.2019 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Merck Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Merck Sp. z o.o.

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

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Merck Sp. z o.o.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

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

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADRs</b>	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji
<b>AK</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AVE</b>	awelumab
<b>AWA</b>	Analiza Weryfikacyjna Agencji
<b>BOR</b>	odpowiedź guza na leczenie
<b>BSC</b>	najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care)
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CR</b>	Całkowita odpowiedź (ang. complete response)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowo / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>DOR</b>	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response)
<b>DRR</b>	Trwała odpowiedź na leczenie (ang. durable response rate)
<b>EADO</b>	European Association of Dermato-Oncology
<b>EDF</b>	European Dermatology Forum
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>EORTC</b>	European Organization for Research and Treatment of Cancer
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>HR</b>	Hazard względny (ang. hazard ratio)
<b>HRQoL</b>	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. health related quality of life)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>LY</b>	lata życia (ang. life years)
<b>MCC</b>	Rak z komórek Merkla (ang. Merkel cell carcinoma)
<b>mMCC</b>	Przerzutowy rak z komórek Merkla (ang. metastatic Merkel cell carcinoma)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>OR</b>	Iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>ORR</b>	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective overall response)
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>p</b>	poziom istotności statystycznej
<b>PD</b>	progresja choroby (ang. progressive disease)
<b>PDL1/PD-1</b>	Receptor programowanej śmierci 1 (ang. programmed death receptor 1)
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od wznowy choroby (ang. relapse free survival)
<b>PICOS</b>	populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka (ang. population, intervention, comparison, outcome, study design)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto

<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PR</b>	częściowa odpowiedź (ang. partial response)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>r.ż.</b>	rok życia
<b>RB</b>	korzyść względna (ang. relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednią refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka ang. (risk sharing scheme)
<b>SD</b>	choroba stabilna (ang. stable disease)
<b>SE</b>	błąd standardowy (ang. standard error)
<b>TEAE</b>	Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse events)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TRAE</b>	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment related adverse events)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WHO UMC</b>	centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ang. World Health Organization Monitoring Centre)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

Wykaz wybranych skrótów .....	3
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	9
3.1.1. Informacje podstawowe .....	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.4. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.1.5. Wnioskowane wskazanie .....	11
3.1.1.6. Ocena Agencji .....	12
3.2. Problem zdrowotny .....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	19
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	20
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>21</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	23
4.1.4. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	24
4.1.4.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	24
4.1.4.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	31
4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	33
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	34
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	34
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	34
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	45
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	50
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	50
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	50
4.4. Komentarz Agencji .....	55
<b>5. Ocena analizy ekonomicznej .....</b>	<b>59</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	59
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....	59
5.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	62
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	65
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej .....	65
5.2.2. Wyniki analizy progowej .....	66
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości .....	67
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	72
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	73
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu .....	73
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	73
5.3.4. Obliczenia własne Agencji .....	77
5.4. Komentarz Agencji .....	77
<b>6. Ocena analizy wpływu na budżet .....</b>	<b>79</b>
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	79
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy .....	79
6.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	80
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	81

---

6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	82
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	83
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	83
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	84
6.4.	Komentarz Agencji .....	84
7.	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>86</b>
8.	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>87</b>
9.	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>88</b>
10.	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>89</b>
11.	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>90</b>
12.	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>95</b>
13.	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>96</b>
14.	<b>Źródła.....</b>	<b>97</b>
15.	<b>Załączniki.....</b>	<b>100</b>

# 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa 11.09.2019  
Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.645.2019.IV.PB

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Bavencio (awelumab)

Wnioskowana technologia:

- Bavencio (awelumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. po 10 ml, EAN: 04054839462153

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie raka z komórek Merkla awelumabem (ICD-10 C44)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Bavencio (awelumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. po 10 ml, EAN: 04054839462153 - [REDACTED]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego

**Podmiot odpowiedzialny:**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Holandia

**Wnioskodawca:**

Merck Sp. z o.o.  
Al. Jerozolimskie 142 B  
02-305 Warszawa  
Polska

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 11.09.2019 r., znak PLR.4600.645.2019.IV.PB (data wpływu do AOTMiT 16.09.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Bavencio (awelumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. po 10 ml, EAN: 04054839462153

w ramach programu lekowego „Leczenie raka z komórek Merkla awelumabem (ICD-10 C44)”.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 24.10.2019 r., znak OT.4331.53.2019.PK.7. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 14.11.2019 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego: "Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Bavencio (awelumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (mMCC)", [REDACTED], Kraków, marzec 2019 r.;
- Analiza kliniczna: "Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Bavencio (awelumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (MCC)", [REDACTED], Kraków, marzec 2019 r.;
- Analiza ekonomiczna: "Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Bavencio (awelumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (mMCC)", [REDACTED], Kraków, marzec 2019 r.;
- Analiza wpływu na budżet: "Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu leczniczego Bavencio (awelumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (mMCC)", [REDACTED], Kraków, marzec 2019 r.;
- Analiza racjonalizacyjna: "Analiza Racjonalizacyjna dla produktu leczniczego Bavencio (awelumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (mMCC)", [REDACTED], Kraków, marzec 2019 r.;

Uzupełnienia w ramach wymagań minimalnych:

- Odpowiedź na pismo OT.4331.53.2019.PW\_PK.7 w sprawie spełnienia minimalnych wymagań do analiz HTA dla produktu leczniczego Bavencio;
- Podsumowanie odpowiedzi na uwagi zawarte w piśmie o sygn. OT.4331.53.2019.PW\_PK.7 dotyczącym niespełnienia minimalnych wymagań do analiz HTA dla produktu leczniczego BAVENCIO.



### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Bavencio (awelumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. po 10 ml, EAN: 04054839462153
<b>Kod ATC</b>	L01XC31
<b>Substancja czynna</b>	awelumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Program lekowy „Leczenie raka z komórek Merkla awelumabem (ICD-10 C44)”.
<b>Dawkowanie</b>	<p>Zalecana dawka produktu leczniczego Bavencio to 10 mg/kg mc. podawana dożylnie przez 60 minut co 2 tygodnie.</p> <p>Należy kontynuować stosowanie produktu leczniczego Bavencio według zalecanego schematu dawkowania do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Pacjenci, u których wystąpi radiologiczna progresja choroby niezwiązana z ciężkim pogorszeniem stanu klinicznego, definiowanym jako wystąpienie nowych objawów lub pogorszenie obecnie występujących, u których nie obserwuje się zmiany w stopniu sprawności przez okres dłuższy niż dwa tygodnie i u których nie ma konieczności zastosowania leczenia ratującego życie, mogą kontynuować leczenie.</p> <p><u>Premedykacja</u></p> <p>Przed pierwszymi 4 infuzjami produktu leczniczego Bavencio pacjenci powinni otrzymać premedykację lekiem antyhistaminowym i paracetamolem. Jeśli czwarta infuzja zakończy się bez wystąpienia reakcji związanych z infuzją, premedykację przed kolejnymi dawkami można stosować według uznania lekarza.</p> <p><u>Modyfikacje leczenia</u></p> <p>Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki. W zależności od indywidualnej tolerancji i bezpieczeństwa stosowania konieczne może być odroczenie kolejnej dawki lub przerwanie leczenia;</p>
<b>Droga podania</b>	podanie dożylne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Awelumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciwko ligandowi receptora programowanej śmierci typu 1 (PD-L1). Awelumab wiąże się z PD-L1 i blokuje interakcję między PD-L1 a receptorem programowanej śmierci typu 1 (PD-1) i receptorami B7.1. Prowadzi to do zniesienia działania hamującego PD-L1 na cytotoksyczne limfocyty T CD8+, powodując przywrócenie odpowiedzi przeciwnowotworowej limfocytów T.</p> <p>Wykazano również, że awelumab pobudza lizę pierwotnych komórek guza z udziałem komórek NK (ang. natural killer) – w mechanizmie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC).</p>

Źródło: ChPL Bavencio

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 września 2017 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31 sierpnia 2018
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Bavencio jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (ang. Merkel cell carcinoma, MCC).
<b>Status leku sierocego</b>	TAK
<b>Symbol czarnego trójkąta</b>	TAK
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	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.

Źródło: ChPL Bavencio

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Bavencio (awelumab) był przedmiotem oceny Agencji w 2019 r. w analogicznym wskazaniu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych:

- 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, fiołka 20 mg/ml, we wskazaniu: przerzutowy rak z komórek Merkla (ICD-10: C44).” Pełna treść opinii:

[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/128/GRP/U\\_26\\_265\\_190708\\_o\\_209\\_BAVENCIO\\_avelumab\\_RDTL.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/128/GRP/U_26_265_190708_o_209_BAVENCIO_avelumab_RDTL.pdf)

- 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.” Pełna treść opinii:

[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/128/REK/Rdtl\\_53\\_2019\\_Bavencio.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/128/REK/Rdtl_53_2019_Bavencio.pdf)

### 3.1.1.4. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	Bavencio (awelumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. po 10 ml, EAN: 04054839462153 – [REDACTED]
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	W ramach programu lekowego
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	Nowa grupa limitowa
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	[REDACTED]

### 3.1.1.5. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	W ramach programu lekowego „Leczenie raka z komórek Merkla awelumabem (ICD-10 C44)”
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	[REDACTED]

<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	[Redacted]
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	[Redacted]

### 3.1.1.6. Ocena Agencji

Analitycy nie zgłaszają uwag względem kategorii refundacyjnej, grupy limitowej i poziomu odpłatności. Wnioskodawca zaproponował RSS, [Redacted]

[Redacted]. W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest tożsama do zarejestrowanego wskazania, jednak ograniczona zawężającymi zapisami kryteriów kwalifikacji do Programu Lekowego.

Rozpatrywana technologia była już przedmiotem oceny Agencji w 2019 roku, w ramach RDTL, otrzymała pozytywną opinię zarówno Rady Przejrzystości jak i Prezesa Agencji.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

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

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

### Epidemiologia

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

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

### Etiologia i patogeneza

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

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

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

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

### Diagnostyka i objawy

Rak z komórek Merkla najczęściej ma postać dość szybko rosnącego guza lub twardego nacieku skóry, często w kolorze od czerwonego do fioletowego, rzadko występuje owrzodzenie. Czasem dochodzi do szybkiego szerzenia się nowotworu drogą lokalnych naczyń chłonnych, co prowadzi do powstania

ognisk satelitarnych. U większości przypadków chorych na MCC nowotwór ten jest bezbolesny i brak jest innych objawów.

Diagnostyka MCC nastręcza wiele problemów. Początkowo guzy mogą być mylone ze zmianami łagodnymi np.: torbielą lub zapaleniem mieszków włosowych. Ponadto około 5% tych nowotworów pojawia się w miejscach utrudniających wykrycie na wczesnym etapie: jamie ustnej, nosowej i gardle. Ze względu na niespecyficzne objawy rzadko kiedy diagnozę MCC stawia się przed wynikiem badania histopatologicznego. W patologicznym rozpoznaniu w różnicowaniu z innymi nowotworami drobnookrągłokomórkowymi pomocne są badania immunohistochemiczne. Typowym immunoprofilem raka z komórek Merkla jest CKAE1/AE3(+), CK20(+), CD56(+), synaptofizyna(+/-), chromogranina(+/-), NSE(+), LCA(-), TTF1(-), CDX2(-), p40(-).

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

### Klasyfikacja oceny zaawansowania nowotworów

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

**Tabela 5. Klasyfikacja stopni zaawansowania raka z komórek Merkla (2017r.)**

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

**Tabela 6. Stopnie zaawansowania klinicznego/grupy prognostyczne**

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

**System TNM obejmuje pięć stopni zaawansowania choroby:**

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

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

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

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

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

**Leczenie**

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

**I i II stopień zaawansowania choroby**

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

**III stopień zaawansowania choroby**

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

**IV stopień zaawansowania choroby**

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

**Rokowanie**

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

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

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 7. Liczebność populacji docelowej

Eksperti	Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych przypadków w ciągu roku	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
<b>Prof. dr hab. Joanna Narbutt</b> , Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Histologicznie potwierdzony rak z komórek Merkla, w stadium przerzutowym, niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego w ramach I oraz II linii leczenia (po wcześniejszym leczeniu systemowym)	„Obecnie wg mojej wiedzy nie ma w Polsce rejestrów raka Merkla, większość danych epidemiologicznych odnosi się do kodu C44.”		„Jest to choroba o dużej złośliwości i agresywnym przebiegu – większość chorych z rakiem Merkla z rozsiewem byłaby więc leczona awelumabem.”
<b>Dr hab. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek</b> , Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii, Olsztyn		Ok. 0,25 / 100 tys. / rok	10-12 / rok	Ok. 70%

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia raka z komórek Merkla, w dniu 19 listopada 2019 r. dokonano wyszukiwania aktualizacyjnego z raportu OT.422.45.2019 dotyczącego leczenia awelumabem przerzutowego raka z komórek Merkla (ICD-10: C44), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. W tym celu przeszukano strony internetowe następujących organizacji:

- Guidelines International Network (GIN; <http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE; <https://www.nice.org.uk/>);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC; <https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International (<http://english.prescrire.org>);
- National Guideline Clearinghouse (NGC; <https://www.guideline.gov/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN; <http://www.sign.ac.uk/>);
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>);
- UpToDate (<https://www.uptodate.com/home>);
- DynaMed Plus (<http://www.dynamed.com>);

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. Wytyczne PTOK 2018, NCCN 2019 oraz NICE 2018 rekomendują stosowanie immunoterapii w postaci inhibitorów PDL1/PD-1, do których należą awelumab i pembrolizumab, a dodatkowo wytyczne amerykańskie wyszczególniają w terapii niwolumab. PTOK 2018 zaleca awelumab po niepowodzeniu chemioterapii systemowej, natomiast pembrolizumab bez wcześniejszej terapii systemowej. Dodatkowo polscy eksperci zaznaczyli, że immunoterapia w MCC powinna być stosowana z wyboru w pierwszej linii leczenia. NICE 2018 także zaleca awelumab u pacjentów po jednej lub więcej liniach chemioterapii. Wytyczne EDF/EADO/EORTC 2015 nie odnoszą się do zastosowania awelumabu w przerzutowym raku



z komórek Merkla, prawdopodobnie ze względu na fakt, że powstały w okresie, w którym żadna terapia nie była zarejestrowana w leczeniu MCC zarówno przez EMA, jak i FDA.

Poniżej zebrano informacje dotyczące wnioskowanej interwencji.

**Tabela 8. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu raka z komórek Merkla**

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTOK 2018 (Polska)</b></p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><b>Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów z rakiem z komórek Merkla. Poniżej przedstawiono zalecenia odnośnie MCC z obecnością przerzutów odległych.</b></p> <p>Leczenie MCC (ang. Merkel cell carcinoma) powinno być prowadzone w ośrodkach wysokospecjalistycznych.</p> <p><u>IV stopień zaawansowania klinicznego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>W przypadku zaawansowanej choroby leczenie z założenia ma charakter paliatywny. U chorych w zadowalającym stanie ogólnym należy rozważyć rozpoczęcie paliatywnej chemioterapii, chociaż brakuje obiektywnych danych, które potwierdzałyby wpływ takiego leczenia na przeżycia całkowite tych chorych, z wyjątkiem immunoterapii. Wiele obserwacji wskazuje jednak na chemiowrażliwość MCC (choć z reguły odpowiedzi nie przekraczają 8–10 miesięcy, a odsetki długotrwałych przeżyć całkowitych wynoszą 0–18%); najczęściej stosowane schematy terapeutyczne obejmują wielolekową chemioterapię z użyciem cisplatyny, doksorubicyny i winkrystyny lub etopozydu, jak również 5-fluorouracylu czy cyklofosfamidu. W uzasadnionych przypadkach mogą być także stosowane paliatywne zabiegi chirurgiczne i/lub radioterapia.</i></li> <li>• <i>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 (II, A):</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>awelumab</b> – w jednoramiennym badaniu II fazy (Javelin Merkel) wykazano skuteczność awelumabu w leczeniu przerzutowego MCC po niepowodzeniu chemioterapii systemowej (badanie rejestracyjne);</li> <li>○ pembrolizumab – na podstawie badania II fazy (data publikacji 2016 r.) wykazano aktywność przeciwiakcia anty-PD-1 pembrolizumabu w leczeniu chorych na MCC w stopniu IIIB-IVC bez wcześniejszej terapii systemowej.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Zarówno w badaniu z awelumabem jak i pembrolizumabem obserwowano tendencję większych odsetków odpowiedzi na leczenie w sytuacji mniejszej liczby wcześniejszych linii leczenia, co wskazuje, że immunoterapia w MCC powinna być stosowana z wyboru w pierwszej linii leczenia.</u> We wszystkich tych badaniach stwierdzono odpowiedzi u chorych MCPyV-dodatnich i -ujemnych oraz potwierdzono, że leczenie to można stosować również w wieku podeszłym, co jest charakterystyczne dla występowania MCC.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Ze względu na brak wystarczających danych pozwalających na określenie standardów leczenia, zwłaszcza pacjentów z chorobą uogólnioną, w każdym takim przypadku należy rozważyć możliwość włączenia chorego do badania klinicznego.</i></li> </ul> <p><u>Źródło finansowania: brak informacji.</u></p> <p><u>Jakość dowodów naukowych</u></p> <p><i>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</i></p> <p><i>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</i></p> <p><i>III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</i></p> <p><i>IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce lub/i opiniach ekspertów</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji</u></p> <p><i>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><i>B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><i>C — Wskazania określone indywidualnie</i></p> <p><u>Źródło finansowania: brak informacji</u></p>
<p><b>NCCN 2019 (USA)</b></p> <p>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą diagnozy i leczenia pacjentów z rakiem z komórek Merkla (MCC). Poniżej przedstawiono zalecenia odnośnie MCC z obecnością przerzutów odległych.</b></p> <p>Leczenie pacjentów z obecnością przerzutów odległych wymaga konsultacji różnych specjalistów. Zalecane postępowanie (wszystkie opcje mają poziom rekomendacji 2A):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– W miarę możliwości preferowaną opcją jest udział w badaniu klinicznym;</li> <li>– Można rozważyć następujące terapie lub ich skojarzenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ terapię układową – preferowane są <b>awelumab</b>, pembrolizumab i niwolumab; w niektórych sytuacjach (np. u chorych z przeciwwskazaniami do immunoterapii z użyciem inhibitorów punktów kontrolnych) zastosowanie mogą znaleźć: cisplatyna ± etopozyd / karboplatyna ±</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>etopozyd / topotekan / cyklofosfamid, doksorubicyna (lub epirubicyna) i winkrytyna (schemat CAV);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o radioterapię;</li> <li>o leczenie chirurgiczne – w przypadku nielicznych przerzutów i w wyjątkowych sytuacjach klinicznych można rozważyć interwencję chirurgiczną.</li> </ul> <p>– Najlepsza terapia wspomagająca (terapia paliatywna).</p> <p>W wytycznych wskazano, że na podstawie dostępnych dowodów nie można określić preferowanej terapii układowej. Stwierdzono, że MCC wykazuje wrażliwość na leczenie układowe, jednak czas trwania odpowiedzi jest ograniczony. Wstępne dane pochodzące z badań nierandomizowanych wskazują, że <b>inhibitory PD-1/PD-L1</b> (do których należą awelumab, pembrolizumab, niwolumab) charakteryzują się większym współczynnikiem trwałych odpowiedzi w porównaniu do terapii cytotoksycznej. Podkreślono, że profil bezpieczeństwa inhibitorów punktów kontrolnych różni się od profilu bezpieczeństwa terapii cytotoksycznej i w celu zapewnienia bezpieczeństwa procesu leczenia inhibitorami punktów kontrolnych niezbędna jest edukacja zarówno pacjentów, jak i lekarzy w tym kierunku.</p> <p><i>Siła zaleceń:</i></p> <p><i>Kategoria 1: na podstawie dowodów wysokiej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia</i></p> <p><i>Kategoria 2A: na podstawie dowodów niższej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia</i></p> <p><i>Kategoria 2B: na podstawie dowodów niższej jakości, konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia</i></p> <p><i>Kategoria 3: na podstawie dowodów dowolnej jakości, duża niezgodność NCCN, że interwencja jest odpowiednia</i></p> <p><i>Źródło finansowania: NCCN</i></p>
<p><b>NICE 2018</b> <b>(Wielka Brytania)</b></p> <p>Konflikt interesów: członkowie komisji oceniającej posiadający konflikt interesów byli wykluczani z dalszych prac.</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą stosowania awelumabu w leczeniu przerzutowego raka z komórek Merkla.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Awelumab</b> jest rekomendowaną opcją w leczeniu przerzutowego raka z komórek Merkla u osób dorosłych, jedynie w przypadku, <u>gdy zastosowano u nich jedną lub więcej linii chemioterapii w stadium przerzutowym choroby.</u></li> <li>• W ramach Cancer Drugs Fund# <b>awelumab</b> jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu dorosłych z przerzutowym rakiem z komórek Merkla, <u>jeżeli chorzy nie przyjmowali chemioterapii w stadium przerzutowym choroby</u> i zachowane zostaną ustalenia dotyczące dostępu do awelumabu w okresie do zakończenia zbierania danych dot. skuteczności awelumabu w ww. populacji w badaniu JAVELIN 200 i możliwości przeprowadzenia aktualizacji analiz farmakoeconomicznych.</li> </ul> <p><i>Typ rekomendacji:</i></p> <p><i>Interwencja rekomendowana</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym,</li> <li>• zgodnym ze wskazaniem, w jakim jest stosowana w praktyce klinicznej,</li> <li>• w obu powyższych.</li> </ul> <p><i>Interwencja rekomendowana w ramach Cancer Drugs Fund</i></p> <p><i>Jeżeli dostępne są wczesne dowody świadczące o korzyściach klinicznych płynących z zastosowania danej interwencji, jednak potrzebne są bardziej dojrzałe dane do potwierdzenia jej efektywności kosztowej.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
<p><b>EDF/EADO/EORTC 2015<sup>^</sup></b> <b>(Europa)</b></p> <p>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą diagnozy i leczenia pacjentów z rakiem z komórek Merkla (MCC).<sup>*</sup> Poniżej przedstawiono zalecenia dot. stadium przerzutowego MCC.</b></p> <p>Poziom poniższym rekomendacji określono jako S2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– W przypadku przerzutowego MCC można zastosować chemioterapię (mono-/polichemioterapię), jednak nie można wskazać standardowego schematu, a obserwowane odpowiedzi na leczenie są krótkotrwałe. Podstawowym postępowaniem w przypadku tych pacjentów jest udział w badaniu klinicznym.</li> </ul> <p>W wytycznych wskazano, że poza interwencją chirurgiczną, którą można zastosować w przypadku przerzutów izolowanych, nie ma ugruntowanego postępowania w przerzutowym MCC, a badanie przeprowadzone na podstawie amerykańskiego rejestru dowodzi, że chemioterapia nie wpływa na częstość nawrotów i przeżycie chorych z MCC. Na podstawie innych dowodów obserwuje się znaczny odsetek (do 75%) odpowiedzi na chemioterapię, jednak charakteryzujący się krótkim okresem trwania z medianą OS wynoszącą 9 mies. i wysoką toksycnością wśród osób w podeszłym wieku.</p> <p>W przypadku pacjentów w złym stanie sprawności można rozważyć najlepszą terapię wspomagającą/terapię paliatywną.</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>W przypadku badań klinicznych dot. terapii innowacyjnych jako przykład podano badania, w których pacjenci stosują immunoterapię: inhibitory CTL4, <b>inhibitory PDL1/PD-1</b>, pan-inhibitory kinazy tyrozynowej i analogi somatostatyny.</p> <p><i>Siła zaleceń:</i></p> <p><i>Nie podano definicji poziomu rekomendacji. Podano, że rekomendacje stanowią konsensus ekspertów, oparte na obecnych standardach postępowania, opublikowanych wytycznych i opiniach panelu ekspertów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak danych</i></p>

#Cancer Drugs Fund stanowi źródło finansowania leków przeciwnowotworowych w Anglii

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

\*wytyczne powstały w okresie, w którym żadna terapia nie była zarejestrowana w leczeniu MCC zarówno przez EMA, jak i FDA. Skróty: EADO – European Association of Dermato-Oncology; EDF – European Dermatology Forum; EORTC – European Organization of Research and Treatment of Cancer, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, NCCN – National Comprehensive Cancer Network, PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PD-1 – receptor programowanej śmierci 1 (ang. programmed death receptor 1), PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. programmed death-ligand 1)

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano 2 opinie, które przedstawiono poniżej.

Tabela 9. Opinie ekspertów klinicznych

Prof. dr hab. Joanna Narbutt, Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Dr hab. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii, Olsztyn
<b>Istotny klinicznie punkt końcowy</b>	
„Wydłużenie czasu życia.”	„Wysoka śmiertelność, 10-letnie przeżycie: 65% kobiet, 50,5% mężczyzn, guz > 2 cm przeżycie tyko 39% -> poprawa przeżycia.”
<b>Minimalna różnica odczuwalna przez chorego</b>	
„Poprawa jakości życia.”	-
<b>Aktualnie stosowane technologie medyczne</b>	
„Chemioterapia: cisplatyna, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, 5-fluorouracylem, cyklofosfamid. Odpowiedzi na leczenie nie przekraczają 8-10 m-cy, odsetki długotrwałych przeżyć 0-18%.”	-
<b>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</b>	
„Głównym problemem jest bardzo niska skuteczność dostępnego leczenia.”	„Obecnie dostępne metody leczenia dla chorych w stadium przerzutowym mają charakter paliatywny (chemioterapia, radioterapia).”
<b>Czy istnieją subpopulacje pacjentów, które mogą bardziej / mniej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii</b>	
Bardziej mogą skorzystać: „Pacjenci z rakiem z komórek Merkla w IV stopniu zaawansowania lub stopniu III nieresekcyjnym.” Nie skorzystają: „Pacjenci w złym stanie sprawności i nadwrażliwością na substancję leczniczą, z obecnością chorób wykluczających z udziału w programie lekowym.”	Bardziej mogą skorzystać: „Rak Merkla dotyczy osób starszych, zwykle po 75 r.ż., dwukrotnie częściej mężczyzn niż kobiet.”

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Według aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23.10.2019 r. we wskazaniu: rak z komórek Merkla (C44 Inne nowotwory złośliwe skóry) refundowane są:

- Chemioterapia: Cisplatyna (Cisplatin-Ebewe, Cisplatinum Accord) oraz Cyklofosfamid (Endoxan).

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<u>I linia leczenia</u> <b>Chemioterapia</b>	„(...) 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: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Karboplatyna + etopozyd (dożylnie),</li> <li>• Cisplatyna + etopozyd (dożylnie),</li> <li>• Karboplatyna + paklitaksel (dożylnie),</li> <li>• Cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna (dożylnie). (...)”</li> </ul>	<b>Wybór zasadny</b> Należy jednak zwrócić uwagę, że w ramach chemioterapii we wskazaniu C44 nier refundowane są następujące substancje: karboplatyna, etopozyd, paklitaksel, doksorubicyna oraz wikrystyna. Każdy schemat wyszczególniony przez eksperta ankietowanego przez wnioskodawcę zawiera substancję nie podlegającą refundacji w Polsce.
<u>II i kolejne linie leczenia</u> <b>BSC</b>	„(...) 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).”	<b>Wybór zasadny.</b>

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Cel analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Zgodnie z AK wnioskodawcy „celem opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Bavencio) w monoterapii u dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (ang. Metastatic Merkel cell carcinoma, mMCC), poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. serious), poważnych (ang. severe), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika”.

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Bavencio (substancja czynna: awelumab) z wybranymi komparatorami, stanowiącymi obecnie praktykę kliniczną tj. **chemioterapią (dla I linii leczenia)** oraz **najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC, dla II i kolejnych linii leczenia)** w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla.

Selekcji badań pierwotnych dokonywano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, zdefiniowanych wg schematu PICOS, które zostały opisane w poniższej tabeli.

**Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci (≥18 r.ż.) z 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 terapii), jak również z progresją w wyn ku zastosowanego leczenia systemowego ((II i kolejne linie terapii)	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia	Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym
<b>Interwencja</b>	Awelumab (AVE) – dawkowanie, sposób i częstość podania zgodnie z CHPL dla Bavencio	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia	-
<b>Komparator</b>	- Chemioterapia (dotyczy I linii leczenia); - Najlepsze leczenie wspomagające (BSC)* (dotyczy II 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.	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia	Powinno być: „dotyczy II i kolejnych linii leczenia”
<b>Punkty końcowe</b>	<u>Skuteczność:</u>	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź guza na leczenie (BOR);</li> <li>• Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR);</li> <li>• Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);</li> <li>• Przeżycie całkowite (OS);</li> <li>• Jakość życia;</li> </ul> <u>Bezpieczeństwo:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AE prowadzące do zgonu;</li> <li>• Przerwanie leczenia;</li> <li>• Zdarzenia niepożądane ogółem;</li> <li>• Poszczególne zdarzenia niepożądane</li> </ul>		
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierwotne badania z randomizacją (RCT);</li> <li>• Porównawcze badania bez randomizacji (zarówno eksperymentalne jak i obserwacyjne/prospektywne/retrospektywne)</li> </ul>	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia	-
<b>Inne kryteria</b>	Publikacja pełnotekstowa oraz badania nieopublikowane w pełnym tekście, w przypadku, gdy dostępne dane pozwalały na ocenę wiarygodności pracy oraz przedstawiono metodykę oraz wyniki. Język: polski, angielski	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia	-

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania wnioskodawca nie zidentyfikował badań porównujących efektywność kliniczną awelumabu i zdefiniowanych dla poszczególnych linii leczenia komparatorów. W związku z tym, przeprowadził oddzielne wyszukiwanie systematyczne dla interwencji alternatywnej, celem przeprowadzenia porównania efektów klinicznych obu interwencji. Wstępne wyszukiwanie wnioskodawcy wskazywało, że nie przeprowadzono dotychczas prospektywnych badań dla wybranych komparatorów w populacji z rozpoznaniem przerzutowego raka z komórek Merkla, toteż poszerzono kryteria włączenia dla komparatora (do przeglądu włączano badania z najniższego poziomem wiarygodności).

Selekcji badań pierwotnych w drugim etapie wyszukiwania również dokonywano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, zdefiniowanych wg schematu PICOS, które zostały opisane w poniższej tabeli.

**Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci (≥18 r.ż.) z 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 terapii)^, jak również z progresją w wyniku zastosowanego leczenia systemowego (II i kolejne linie terapii)	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia	Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Interwencja	Chemioterapia Najlepsze leczenie wspomagające (BSC)	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia	-
Komparator	Jakikolwiek komparator/ Brak komparatora;	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia	-
Punkty końcowe	Skuteczność: Odpowiedź guza na leczenie; Czas trwania odpowiedzi na leczenie; Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); Przeżycie całkowite (OS); Jakość życia; Bezpieczeństwo: AE prowadzące do zgonu; Przerwanie leczenia; Zdarzenia niepożądane ogółem; Poszczególne zdarzenia niepożądane	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia	-
Typ badań	badania z randomizacją (RCT); badania porównawcze bez randomizacji; badania obserwacyjne (retrospektywne/prospektywne); przeglądy opisów/serii przypadków, opisujące wyniki leczenia $\geq 50$ chorych, w których dostępne były wyniki z podziałem na poszczególne linie leczenia	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia (opisy przypadków, opisy serii przypadków, prezentujące dane dla $< 50$ chorych oraz dane dla nieznanej linii leczenia lub dane łącznie bez względu na linie leczenia)	-
Inne kryteria	Publikacja pełnotekstowa oraz streszczenia konferencyjne w języku polskim, angielskim	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia	-

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library), w serwisach internetowych EMA, FDA, URPL, NICE w rejestrach badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register), stronach towarzystw naukowych zajmujących się daną problematyką zdrowotną (ASCO, ESMO, AAD, EDF), odniesieniach bibliograficznych zawartych w publikacjach spełniających kryteria włączenia. W ten sam sposób analizowano także opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Ostatnią aktualizację wyszukiwania wnioskodawca przeprowadził 13 marca 2019 roku.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz stosowanych operatorów logicznych.

#### 4.1.4. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy w przypadku awelumabu włączono 1 prospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej oceniające efektywność kliniczną awelumabu w monoterapii dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla - JAVELIN Merkel 200. Badanie to składało się z dwóch części. W pierwszej zaprezentowano wyniki z zakresu efektywności klinicznej wśród pacjentów leczonych w ramach II i kolejnych linii leczenia (po progresji w wyniku leczenia chemioterapią). W drugiej przedstawiono wyniki dotyczące efektywności klinicznej dla pacjentów uprzednio nieleczonych (I linia leczenia). W przypadku komparatora (chemioterapia) nie zidentyfikowano prospektywnych badań klinicznych poświęconych ocenie efektywności klinicznej chemioterapii w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla. W ramach wyszukiwania własnego wnioskodawca zidentyfikował dla chemioterapii łącznie 4 retrospektywne badania obserwacyjne oraz jeden przegląd opisów przypadków spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego (Becker 2017, Covey 2017, Iyer 2016, Satpute 2014, Voog 1999), prezentujące efektywność kliniczną chemioterapii z rozróżnieniem na poszczególne linie leczenia. Dodatkowo wnioskodawca uwzględnił również trzy badania: Allen 2005; Fields 2011; Santamaria-Barria 2014 zawierające dane dotyczące przeżycia dla populacji uprzednio nieleczonych (I linia) pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (IV stadium zaawansowania). W przypadku wyszukiwania publikacji dla komparatora – najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) - nie odnaleziono żadnych doniesień naukowych przedstawiających dane z zakresu efektywności klinicznej we wnioskowanej populacji. W analizie efektywności klinicznej BSC wnioskodawca przedstawił dane pochodzące z odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego badań uwzględniających efekty leczenia po podaniu chemioterapii dla II i kolejnej linii leczenia mMCC (przyjęto założenie, że efektywność BSC nie może być lepsza niż efektywność chemioterapii).

Podsumowując, wnioskodawca przedstawił analizę efektywności klinicznej dla (1) awelumabu w oparciu o wyniki badanie JAVELIN Merkel 200, (2) dla chemioterapii w oparciu o wszystkie zidentyfikowane publikacje, (3) dla BSC w oparciu o dane przedstawiające efektywność leczenia chemioterapii oraz (4) zestawienie wyników uzyskanych dla awelumabu z wynikami uzyskanymi dla komparatorów (dla 1 oraz 2+ linii odrębnie).

##### 4.1.4.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Badania dotyczące awelumabu</b>			
<b>JAVELIN Merkel 200 A</b> Źródło finansowania: Merck KGaA, Darmstadt, Niemcy	Wieloośrodkowe, prospektywne, bez zaślepienia (open-label).  <b>Liczba ośrodków:</b> 35 ośrodków w Ameryce Północnej, Europie, Australii i Azji;  <b>Liczba ramion:</b> 1;  <b>Randomizacja:</b> nie;  <b>Zaślepienie:</b> nie;  <b>Typ hipotezy:</b> nie dotyczy;  <b>Interwencje:</b> Avelumab dożylnie w dawce 10 mg / kg mc, co 2 tygodnie, do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody przez pacjenta	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci w wieku &gt; 18 lat;</li> <li>Pacjenci z histologicznie potwierdzonym rakiem z komórek Merkla w stopniu IV, u których wystąpiła progresja po ≥ 1 linii wcześniejszej chemioterapii stosowanej z związku z chorobą przerzutową;</li> <li>Stan sprawności ECOG 0 lub 1;</li> <li>Szacowana długość życia &gt; 12 tygodni;</li> <li>Czynność wątroby (określona jako stężenie bilirubiny całkowitej ≤ 1,5 górna granica normy, stężenie aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej ≤ 2,5 g górnej granicy normy;</li> </ul>	<b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>najlepsza obiektywna odpowiedź na leczenie (całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź, progresja choroby, stabilizacja choroby) wg kryteriów RECIST wersja 1.1</li> </ul> <b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR),</li> <li>czas wolny od progresji choroby (PFS),</li> <li>przeżycie całkowite (OS),</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Dodatkowo: W celu złagodzenia potencjalnych reakcji związanych z infuzją, wszyscy pacjenci otrzymywali premedykację z H1-antychistaminą (difenhydraminą) i paracetamol 30-60 min przed leczeniem awelumabem);</p> <p><b>Podtyp wg AOTMIT:</b> IVA;</p> <p><b>Ocena w skali NICE:</b> 8/8</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> Mediana 29,2 miesiąca (zakres 24,8-38,1 miesiąca)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Co najmniej jedna zmiana mierzalna za pomocą kryteriów RECIST wersja 1.1;</li> <li>• Odpowiednie parametry hemologiczne (definiowane jako liczba białych krwinek <math>\geq 3 \times 10^9 / l</math>, bezwzględna liczba neutrofilów <math>\geq 1,5 \times 10^9 / l</math>, liczba limfocytów <math>\geq 0,5 \times 10^9 / l</math>, liczba płytek <math>\geq 100 \times 10^9 / l</math>, poziom hemoglobiny <math>\geq 9 g / dl</math>;</li> <li>• Klirens kreatyniny <math>&gt; 50 ml / min</math> (obliczony Cockcroft-Gaul).</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zakażenie wirusem HIV;</li> <li>• Występowanie nowotworów układu krwiotwórczego;</li> <li>• Wcześniejsze systemowe leczenie kortykosteroidami lub immunosupresantami;</li> <li>• Wcześniejsza terapia z dowolnymi białkami regulatorowymi i białkami regulatorowymi dla limfocytów T;</li> <li>• Inne leczenie przeciwnowotworowe;</li> <li>• Występowanie istotnych klinicznie chorób współistniejących takich jak czynna choroba sercowo-naczyniowa, zapalenie jelit;</li> <li>• Szczepienie przeciw chorobom zakaźnym 4 tygodnie przed otrzymaniem badanego leku oraz szczepienie podczas trwania badania (z wyjątkiem inaktywowanych szczepionek, np. inaktywowana szczepionka przeciwko grypie sezonowej).</li> <li>• Pacjenci po transplantacji narządów.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b> 88</p>	
<p><b>JAVELIN Merkel 200 B</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck KGaA, Darmstadt, Niemcy</p>	<p>Wieloośrodkowe, prospektywne badanie kliniczne fazy II, bez zaślepienia (open-label).</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 61 ośrodków (Europa, USA, Kanada, Japonia)</p> <p><b>Liczba ramion:</b> 1;</p> <p><b>Randomizacja:</b> nie;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> nie;</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> nie dotyczy;</p> <p><b>Interwencje:</b></p> <p>Avelumab podawano dożylnie w dawce 10 mg / kg mc, co 2 tygodnie, do</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci w wieku <math>&gt; 18</math> lat;</li> <li>• Przerzutowa postać (IV stadium) raka z komórek Merkla;</li> <li>• Brak wcześniejszego leczenia postaci przerzutowej MCC.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z chorobami autoimmunologicznymi</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b> 39</p>	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• trwała (trwająca <math>&gt; 6</math> miesięcy) odpowiedź na leczenie;</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• najlepsza obiektywna odpowiedź: całkowita odpowiedź (ang. complete response, CR), częściowa odpowiedź (ang. partial response, PR), choroba stabilna (ang. stable disease, SD), progresja choroby (ang.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody przez pacjenta. Wlew dożylny (infuzja 1h).</p> <p><b>Podtyp wg AOTMiT:</b> IVA;</p> <p><b>Ocena w skali NICE:</b> 8/8</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> Mediana 5,1 miesiąca (zakres 0,3 – 11,3 miesiąca)</p>		<p>progressive disease PD),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. objective response rate, ORR),</li> <li>• czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response, DOR),</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression free survival, PFS),</li> <li>• przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS)</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>
<b>Badania dotyczące komparatora</b>			
<p><b>Iyer 2016</b> <u>Źródło finansowania:</u> National Institutes of Health (NIH), ARCS Fellowship, the David &amp; Rosalind Bloom Endowment for MCC Research, the Michael Piepkorn Endowment Fund, UW MCC Patient Gift Fund, the Monica Yolles Fund.</p>	<p>Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej (open label).</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> brak danych</p> <p><b>Liczba ramion:</b> 1;</p> <p><b>Randomizacja:</b> nie;</p> <p><b>Zaslepienie:</b> nie;</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> nie dotyczy;</p> <p><b>Interwencje:</b></p> <p>Odnotowano 17 różnych schematów chemioterapii, które były zastosowane jako <u>pierwszego rzutu</u>. 69% (43/62) pacjentów otrzymywało etopozyd razem z karboplatiną (n = 31) lub cisplatiną (n = 12).</p> <p>Odnotowano 13 różnych schematów chemioterapii, które były zastosowane jako <u>drugiego rzutu</u>. Najczęściej stosowany był topotekan (7 z 30 pacjentów, 23%) i paklitaksel (5 z 30 pacjentów, 17%).</p> <p>Dodatkowo: długotrwale stosowany prednizon (n = 1), leki przeciw odrzuceniu po przeszczepieniu narządu (n = 5) i terapia przeciwciałem anti-TNF-alfa (n = 1).</p> <p><b>Podtyp wg AOTMiT:</b> IVC;</p> <p><b>Ocena w skali NICE:</b> 5/8</p> <p><b>Okres obserwacji</b></p> <p>Mediana obserwacji dla 62 pacjentów, którzy otrzymali</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rak z komórek Merkla (MCC) z odległymi przerzutami;</li> <li>• Przebyta chemioterapia ze względu na chorobę przerzutową (dla II linii leczenia);</li> <li>• Dostępność danych klinicznych pozwalających na ocenę skuteczności leczenia przeciwnowotworowego;</li> <li>• Dostępność danych dotyczących sposobu leczenia: podane schematy leczenia, daty podań;</li> <li>• Dostępność danych dotyczących odpowiedzi na leczenie (w tym dane radiologiczne z okresu obserwacji).</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci, u których nie było możliwości oceny odpowiedzi na leczenie pod kątem skuteczności samej chemioterapii (np. gdy odległe guzy z przerzutami były leczone równocześnie operacyjnie i/lub radioterapią);</li> <li>• Pacjenci z izolowaną zmianą skórną odległą od pierwotnego MCC.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b> 62 - I linia; 30 - II linia</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obiektywna odpowiedź na leczenie: całkowita odpowiedź (complete response, CR), częściowa odpowiedź (partial response, PR), choroba stabilna (stable disease, SD), progresja choroby (progressive disease PD),</li> <li>• Współczynnik odpowiedzi (response rate, RR),</li> <li>• Czas trwania odpowiedzi (duration of remission, DOR),</li> <li>• Przeżycie wolne od progresji choroby (progression free survival, PFS),</li> <li>• Przeżycie całkowite (overall survival, OS)</li> <li>• Toksyczność terapii (gorączka neutropeniczna, sepsa)</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>1. linię leczenia wyniosła 775 dni (201–2056 dni).</p> <p>Mediana obserwacji dla 30 pacjentów, którzy <u>otrzymali</u> 2. linię leczenia wyniosła 634 dni (201–2056 dni).</p>		
<p><b>Becker 2017</b> <u>Źródło finansowania:</u> Merck KGaA</p>	<p>Wieloośrodkowe, Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej (open-label).</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 56 ośrodków (Niemcy, Austria, Szwajcaria)</p> <p><b>Liczba ramion:</b> 1;</p> <p><b>Randomizacja:</b> nie;</p> <p><b>Zaslepienie:</b> nie;</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> nie dotyczy;</p> <p><b>Interwencje:</b></p> <p><u>I linia leczenia:</u> paklitaksel (34,5%) i liposomalna doksorubicyna / doksorubicyna w monoterapii (31,0%)</p> <p><u>II linia leczenia:</u> monoterapia doksorubicyną (34,5%), karboplatyna w połączeniu z etopozydem (27,6%), monoterapia paklitaksellem (13,8%).</p> <p><b>Podtyp wg AOTMIT:</b> IVA;</p> <p><b>Ocena w skali NICE:</b> 6/8</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> Do 31.12.2015 (włączano pacjentów, którzy spełniali kryteria włączenia w przedziale czasowym 01.11.2004-15.09.205)</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli pacjenci (wiek <math>\geq</math> 18 lat);</li> <li>Diagnoza raka z komórek Merkla z odległymi przerzutami (IV stadium);</li> <li>Przebyte <math>\geq</math> 2 linie systemowej chemioterapii z powodu choroby przerzutowej.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Historia jakiegokolwiek innego guza łitego w ciągu 3 lat przed rozpoczęciem leczenia MCC (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego, raka pęcherza moczowego in situ lub raka szyjki macicy in situ);</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b> 29 (pacjenci immunokompetentni); 34 - (populacja ogólna)</p>	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (objective response rate, ORR);</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>najlepsza ogólna odpowiedź (ang. best overall response, BOR),</li> <li>obiektywna odpowiedź na leczenie: całkowita odpowiedź (ang. complete response, CR), częściowa odpowiedź (ang. partial response, PR), choroba stabilna (ang. stable disease, SD), progresja choroby (ang. progressive disease PD),</li> <li>czas trwania odpowiedzi (ang. duration of remission, DOR),</li> <li>trwały wskaźnik odpowiedzi (ang. durable response rate, DRR),</li> <li>przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression free survival, PFS),</li> <li>przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS),</li> <li>odpowiedź na I linię leczenia</li> </ul> <p>Wszystkie punkty końcowe analizowano w dwóch populacjach: głównej (pacjentów immunokompetentnych) i ogólnej (pacjentów immunokompetentnych i z obniżoną odpornością spełniających kryteria włączenia).</p>
<p><b>Cowey 2017</b> <u>Źródło finansowania:</u> Merck KGaA</p>	<p>Wieloośrodkowe, Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej (open-label).</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli pacjenci (wiek <math>\geq</math> 18 lat);</li> <li>Diagnoza raka z komórek Merkla z odległymi przerzutami;</li> <li>Przebyta 1, 2 lub więcej linii</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (objective response rate, ORR) uzyskany przez pacjentów</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><b>Liczba ośrodków:</b> 19 ośrodków (USA)</p> <p><b>Liczba ramion:</b> 1;</p> <p><b>Randomizacja:</b> nie;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> nie;</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> nie dotyczy;</p> <p><b>Interwencje:</b></p> <p><u>I linia leczenia:</u></p> <p>Karboplatyna + etopozyd (62,7%-65,7%), cisplatyna + etopozyd (16,4%-17,6%), topotekan (9%-9,8%)</p> <p><u>II i kolejne linie leczenia:</u></p> <p>Topotekan (35%-42,9%), winkrystyna + cyklofosfamid + doksorubicyna (25%-28,6%), Irinotekan (7,1-10%).</p> <p><b>Podtyp wg AOTMIT:</b> IVC;</p> <p><b>Ocena w skali NICE:</b> 5/8</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> Do 30.06.2015, chyba że wcześniej nastąpiła utrata kontaktu z pacjentem lub zgon (rejestrowano pacjentów z przedziału czasowego od 01.11.2004 do 30.09.2014 spełniających kryteria włączenia)</p>	<p>chemioterapii systemowej (pacjenci z kohorty otrzymującej <math>\geq 2</math> linie leczenia wywodzili się z kohorty otrzymującej 1 linie leczenia);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Schematy chemioterapii systemowej musiały być oparte o: związki platyny (cisplatyna lub karboplatyna) +/-etopozyd, cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna, topotekan, gemcytabina, irinotekan, paklitaksel lub docetaksel.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z udokumentowana historią innego guza litego, z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, raka pęcherza moczowego in situ lub szyjki macicy in situ w ciągu 3 lat przed rozpoczęciem leczenia MCC;</li> <li>Wcześniejsze leczenie (także w ramach badania klinicznego) przeciwciałem lub innym lekiem oddziałującym na białka regulatorowe komórek T.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I linia leczenia: 51 (immunokompetentni), 67 (ogółem)</li> <li>II i kolejne linie leczenia: 14 (immunokompetentni), 20 (ogółem)</li> </ul>	<p>otrzymujących <math>\geq 2</math> linie leczenia</p> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>objektywna odpowiedź na leczenie: całkowita odpowiedź (complete response, CR), częściowa odpowiedź (partial response, PR), choroba stabilna (stable disease, SD), progresja choroby (progressive disease PD),</li> <li>czas trwania odpowiedzi (duration of remission, DOR),</li> <li>trwały wskaźnik odpowiedzi (durable response rate, DRR),</li> <li>przeżycie wolne od progresji choroby (progression free survival, PFS),</li> <li>przeżycie całkowite (overall survival, OS), odpowiedź na I linię leczenia</li> </ul> <p>Wszystkie punkty końcowe analizowano w dwóch populacjach: głównej (pacjentów immunokompetentnych) i ogólnej (pacjentów immunokompetentnych i z obniżoną odpornością spełniających kryteria włączenia).</p>
<p><b>Fields 2011</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak danych</p>	<p>Jednoośrodkowe, Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej (open-label).</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 1 ((Memorial Sloan-Kettering Cancer Center), pacjenci leczeni w powyższym ośrodku w latach 1969-2010 (prospektywnie badanie prowadzone od 2001)</p> <p><b>Liczba ramion:</b> 1;</p> <p><b>Randomizacja:</b> nie;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> nie;</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> nie dotyczy;</p> <p><b>Interwencje:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Całkowita resekcja węzłów chłonnych +/- adjuwantową radioterapia, radioterapia lub adjuwantową chemioterapia.</li> </ul>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Potwierdzona histologicznie diagnoza raka z komórek Merkla;</li> <li>Pacjenci leczeni w Memorial Sloan-Kettering Cancer Center w latach 1969-2010.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> brak</p> <p><b>Liczba pacjentów:</b> 412</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (overall survival, OS),</li> <li>5-letnie przeżycie,</li> <li>śmierć specyficzna dla choroby</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radioterapia</li> <li>• Radioterapia jako terapia adjuwantowa</li> <li>• Chemioterapia</li> <li>• Chemioterapia jako terapia adjuwantowa</li> <li>• Chemioterapia neoadjuwantowa</li> </ul> <p>Chemioterapia składała się ze związków opartych na platynie (cisplatyny lub karboplatyny), w monoterapii (u 13 pacjentów, 15%) lub w połączeniu z etopozydem (62 pacjentów, 71%) lub irinotekaniem (12 pacjentów, 14%).</p> <p><b>Podtyp wg AOTMiT:</b> IVC;  <b>Ocena w skali NICE:</b> 3/8  <b>Okres obserwacji:</b> mediana 3 lata</p>		
<p><b>Allen 2005</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  Brak danych</p>	<p>Jednoośrodkowe, Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej (open-label).</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 1 (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center), pacjenci leczeni w powyższym ośrodku w latach 1970-2002</p> <p><b>Liczba ramion:</b> 1;  <b>Randomizacja:</b> nie;  <b>Zasłepienie:</b> nie;  <b>Typ hipotezy:</b> nie dotyczy;  <b>Interwencje:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Całkowita resekcja</li> <li>• Radioterapia</li> <li>• Radioterapia jako terapia adjuwantowa</li> <li>• ELND</li> <li>• SLNB</li> <li>• Chemioterapia</li> <li>• Chemioterapia jako terapia adjuwantowa (najczęściej stosowanymi były karboplatyna i etopozyd)</li> </ul> <p><b>Podtyp wg AOTMiT:</b> IVC;  <b>Ocena w skali NICE:</b> 3/8  <b>Okres obserwacji:</b> średnia długość obserwacji wyniosła 40 miesięcy</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci leczeni w Memorial Sloan-Kettering Cancer Center z powodu raka z komórek Merkla od stycznia 1970 do grudnia 2002.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> brak</p> <p><b>Liczba pacjentów:</b> 251</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od nawrotu (relapse free survival),</li> <li>• 5-letnie przeżycie wolne od nawrotu (5-year relapse-free survival),</li> <li>• 5-letni wskaźnik przeżycia specyficznego dla choroby (5-year disease specific survival rate),</li> <li>• przeżycie specyficzne dla choroby (disease-specific survival),</li> <li>• współczynniki przeżycia w zależności od stadium choroby,</li> </ul>
<p><b>Santamaria-Barria 2013</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  Brak danych</p>	<p>Jednoośrodkowe, Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej (open-label).</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 1 (Massachusetts General Hospital)</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Potwierdzona histologicznie diagnoza raka z komórek Merkla;</li> <li>• Pacjenci leczeni w Massachusetts General</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• czas do wystąpienia nawrotu,</li> <li>• współczynnik 1-, 3- i 5-letniego przeżycia, czas przeżycia specyficznego dla choroby</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><b>Liczba ramion:</b> 1;  <b>Randomizacja:</b> nie;  <b>Zaslepienie:</b> nie;  <b>Typ hipotezy:</b> nie dotyczy;  <b>Interwencje:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie operacyjne,</li> <li>• radioterapia adjuwantowa,</li> <li>• radioterapia,</li> <li>• chemioterapia,</li> <li>• chemioterapia adjuwantowa,</li> <li>• różne kombinacje powyższych.</li> </ul> <p>Najczęściej stosowanym schematem było połączenie platyny i etopozydu  <b>Podtyp wg AOTMiT:</b> IVC;  <b>Ocena w skali NICE:</b> 3/8  <b>Okres obserwacji:</b> mediana 36 miesięcy</p>	<p>Hospital pomiędzy 1 stycznia 1980 a 31 grudnia 2010.  <b>Kryteria wykluczenia:</b> brak  <b>Liczba pacjentów:</b> 161</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zgony (specyficzne dla choroby),</li> <li>• liczba zgonów z zależności od stadium choroby</li> </ul>
<p><b>Satpute 2014</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  Brak danych</p>	<p>Jednoośrodkowe, Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej (open-label).  <b>Liczba ośrodków:</b> 1 (Indiana University Simon Cancer Center)  <b>Liczba ramion:</b> 1;  <b>Randomizacja:</b> nie;  <b>Zaslepienie:</b> nie;  <b>Typ hipotezy:</b> nie dotyczy;  <b>Interwencje:</b> Większość pacjentów otrzymywała cisplatinę lub karboplatinę plus etopozyd przez 4-6 cykli.  <b>Okres obserwacji:</b> mediana czasu obserwacji wynosiła 3 lata</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b> brak danych (pacjenci z MCC)  <b>Kryteria wykluczenia:</b> brak danych  <b>Liczba pacjentów:</b> 41</p>	<p>Brak danych</p>
<p><b>Voog 1999</b></p>	<p>Wieloośrodkowe (przegląd literatury przez bazę Medline)  <b>Liczba ośrodków:</b> &gt;2  <b>Liczba ramion:</b> nd  <b>Randomizacja:</b> nd;  <b>Zaslepienie:</b> nd;  <b>Typ hipotezy:</b> nd;  <b>Interwencje:</b> 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%).  <b>Okres obserwacji:</b> bd</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak z komórek Merkla;</li> <li>• Pełen wywiad w zakresie zastosowanych leków przeciwnowotworowych;</li> <li>• Możliwość oceny odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu co najmniej 2 kursów chemioterapii, jak również oceny czasu trwania odpowiedzi na leczenie lub przeżycia zastosowanym leczeniu</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> nie podano  <b>Liczba pacjentów:</b> 107</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wskaźnik obiektywnej odpowiedzi po min. 2 kursach chemioterapii,</li> <li>• odpowiedź na leczenie: całkowita odpowiedź,</li> <li>• częściowa odpowiedź,</li> <li>• choroba stabilna,</li> <li>• niepełna odpowiedź</li> <li>• progresja choroby,</li> <li>• czas trwania odpowiedzi</li> <li>• przeżycie całkowite,</li> <li>• zgony,</li> <li>• poszczególne zdarzenia niepożądane,</li> <li>• zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu</li> </ul>

Szczegółowe opisy poszczególnych badań znajdują się w rozdziale 12.5 i 12.6 AK wnioskodawcy.

#### Charakterystyka badanych punktów końcowych w badaniu JAVELIN Merkel 200

**Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)** - zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1. - ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm.

**Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)** - zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1. - zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym

**Stabilna choroba (SD)**- zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1. - zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD

**Progresja choroby (PR)** - zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1. - zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany

**Brak postępu choroby (nonPD, non PR)** - zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1. - utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów nowotworowych

**Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)** - suma odpowiedzi całkowitej i częściowej (CR+PR).

**Czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (DOR)** - czas od pierwszej odpowiedzi (całkowitej lub częściowej) do odnotowanej progresji choroby lub zgonu.

**Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)** - czas od podania pierwszej dawki leku do pojawienia się progresji choroby lub zgonu.

**Wskaźnik PFS dla 6, 12, 18 oraz 24 miesięcy, %** - z krzywej Kaplana-Meiera.

**Przeżycie całkowite (OS)** - czas od podania pierwszej dawki leku do zgonu.

**Wskaźnik PFS dla 6, 12, 18 oraz 24 miesięcy, %** - z krzywej Kaplana-Meiera.

#### 4.1.4.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę włączonych do analizy głównej wg zaleceń NICE, ocenę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Ocena jakości badania według skali NICE – JAVELIN Merkel 200

Pytania	JAVELIN Merkel 200	Iyer 2016	Becker 2017	Cowey 2017	Allen 2005	Fields 2011	Santamaria-Barria 2013
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	1 pkt	1pkt	1 pkt	1 pkt	0 pkt	0 pkt	0 pkt
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1 pkt	1 pkt	1 pkt	1 pkt	1 pkt	1 pkt	1 pkt
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1 pkt	1pkt	1 pkt	1 pkt	0 pkt	0 pkt	0 pkt
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1 pkt	1 pkt	1 pkt	0 pkt	0 pkt	0 pkt	0 pkt
5. Czy badanie było prospektywne?	1 pkt	0 pkt	0 pkt	0 pkt	0 pkt	0 pkt	0 pkt
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	1 pkt	0 pkt	0 pkt	0 pkt	0 pkt	0 pkt	0 pkt

Pytania	JAVELIN Merkel 200	Iyer 2016	Becker 2017	Cowey 2017	Allen 2005	Fields 2011	Santamaria- Barria 2013
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1 pkt	1 pkt	1 pkt	1 pkt	1 pkt	1 pkt	1 pkt
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	1 pkt	0 pkt	1 pkt	1 pkt	1 pkt	1 pkt	1 pkt
<b>Suma (max.8 punktów)</b>	8/8 pkt	5/8	6/8 pkt	5/8 pkt	3/8 pkt	3/8 pkt	3/8 pkt

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Brak wiarygodnych (wysokiej jakości badań) prezentujących wyniki efektywności klinicznej wybranych komparatorów; do przeglądu poświęconego efektywności klinicznej chemioterapii włączono dane z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla analizowanej populacji – zidentyfikowane dowody naukowe obejmowały głównie badania obserwacyjne o charakterze retrospektywnym; nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia oceniających efektywność kliniczną drugiego wybranego komparatora – BSC;
- Liczebność chorych w badaniach dla komparatora była niewielka, a informacje o kryteriach oceny wyników leczenia i okresie obserwacji - ograniczone;
- Mediana okresu obserwacji w badaniu JAVELIN Merkel 200 B wynosiła 5,1 miesiąca, dlatego też dane dotyczące przeżywalności chorych w tym badaniu są niedojrzałe;
- Brak oceny bezpieczeństwa w podziale na linie leczenia w badaniach zidentyfikowanych dla chemioterapii.

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Brak jest danych dotyczących efektywności klinicznej awelumabu w populacji pacjentów z neresekcyjnym rakiem, będących w III stadium zaawansowania choroby
- niewielka liczebność pacjentów, w szczególności po okresie follow-up wynoszącym  $\geq 6$  m-cy w badaniu JAVELIN Merkel 200 B. Niska liczebność jest związana z ultra rzadkim charakterem ocenianego wskazania i analizą interim.
- badanie JAVELIN Merkel 200 B to analiza interim.
- w przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych (I linia leczenia) brak danych dotyczących przeżycia całkowitego (OS) z dłuższego okresu obserwacji obejmującego docelową liczebność grupy badanej.
- brak danych dotyczących jakości życia dla pacjentów leczonych awelumabem w ramach I linii leczenia.



#### 4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wyniki włączonego do AK badania zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. Odnalezione w ramach przeglądu badania nie posiadają grupy kontrolnej, w związku z tym wnioskodawca nie miał możliwości przeprowadzenia jakichkolwiek obliczeń statystycznych w celu oceny przewagi interwencji ocenianej nad komparatorem. W badaniach nie było grup kontrolnych, więc nie było również możliwości przeprowadzenia ilościowego porównania pośredniego. Z uwagi na powyższe wnioski z niniejszej analizy klinicznej opierają się wyłącznie na zestawieniu o charakterze jakościowym (opisowym). W przypadku punktów końcowych dychotomicznych, odsetki chorych, u których wystąpił dany punkt końcowy, o ile było to możliwe przedstawiano lub obliczano z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI). Natomiast w przypadku punktów końcowych ciągłych przedstawiano lub obliczano zmianę względem baseline.

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Brak badań typu head-to-head porównujących efekty leczenia awelumabem z wybranymi komparatorami;
- Brak danych dotyczących efektywności klinicznej awelumabu w populacji pacjentów z nieresekcyjnym rakiem, będących w III stadium zaawansowania choroby;
- Poczynione na potrzeby analizy założenie o charakterze konserwatywnym, iż skuteczność leczenia BSC nie jest lepsza niż skuteczność chemioterapii;
- Przedstawione w analizie porównanie wyników dla interwencji i komparatora, ma wyłącznie charakter prostego zestawienia danych;
- Część publikacji zaprezentowanych w niniejszej analizie nie pochodzi z systematycznego przeglądu danych literaturowych, lecz z dodatkowego przeglądu przedstawionego w ramach dokumentów załączonych do Wniosku o finansowanie produktu leczniczego Bavencio w Wielkiej Brytanii;
- Rozbieżności w sposobie definiowania punktów końcowych z zakresu odpowiedzi na leczenie dla awelumabu i wybranych badań po stronie komparatora (kryteria RECIST vs ocena badacza);
- Jako potencjalne ograniczenie w ramach przeglądu badań dla komparatora można również wskazać decyzję o wykluczaniu z przeglądu dla komparatora opisów i serii przypadków, jak również przeglądów opisów/serii przypadków prezentujących wyniki leczenia <50 pacjentów;

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- wnioskodawca nie uwzględnił najbardziej aktualnych danych pochodzących z badania JAVELIN Merkel 200 B dla pacjentów leczonych awelumabem w ramach I linii. Uwzględniono dane dla 39 pacjentów z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (data graniczna 24 marca 2017 r.), podczas gdy w ChPL Bavencio dostępne są dane dla 116 pacjentów z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 7 miesięcy (data graniczna 14 września 2018 r.).
- również w przypadku II linii leczenia nie uwzględniono najbardziej aktualnych danych dotyczących okresu obserwacji wynoszącego 36 miesięcy (data graniczna 14 września 2018 r.), które przedstawiono w ChPL Bavencio.
- przebieg krzywej PFS w pierwszych 3 miesiącach terapii awelumabem jest zbliżony do przebiegu krzywej PFS u pacjentów leczonych komparatorem (chemioterapią). Obserwowana w kolejnych miesiącach odpowiedź na leczenie utrzymuje się tylko u pewnej grupy chorych – dotychczasowe badania jednak nie zidentyfikowały cech klinicznych takiej subpopulacji.
- zestawienie badań w ramach analizy porównawczej awelumabu z chemioterapią jest obarczone dużą niepewnością z powodu znacznej heterogeniczności porównywanych badań, m.in. w zakresie okresów obserwacji czy rodzaju badań (np. prospektywne badanie kliniczne fazy II vs badanie real world data), dlatego należy zachować szczególną ostrożność analizując zestawione dane.
- kryteria włączenia do programu lekowego zakładają włączenie jedynie chorych immunokompetentnych, podczas gdy w niniejszej analizie wnioskodawca uwzględnił wyniki dla obu populacji (immunokompetentnych oraz populacji ogółem). W podgrupach status immunologiczny chorych nie miał jednak wpływu na przeżycie całkowite

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Populacja wnioskowana to dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem z komórek Merkla. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących efekty leczenia produktem leczniczym Bavencio z wybranymi komparatorami w populacji dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (mMCC). W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca odnalazł natomiast jedno prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej JAVELIN Merkel 200 przedstawiające efektywność kliniczną awelumabu w populacji dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (mMCC). Badanie obejmowało zarówno chorych wcześniej nieleczonych, określanych jako „naive” (część B badania) jak również chorych uprzednio leczonych chemioterapią, u których wystąpiła progresja choroby, określani jako „refractory” (część A badania). Wnioskodawca przedstawił wyniki oddzielnie dla każdej z ww. subpopulacji.

W związku z brakiem bezpośrednich badań porównujących efektywność kliniczną awelumabu z wybranymi komparatorami wnioskodawca przeprowadził dodatkowy przegląd dla komparatorów, uwzględniając zmodyfikowane kryteria włączenia. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano retrospektywne badania obserwacyjne (Becker 2017, Covey 2017, Iyer 2016, Satpute 2014) oraz jeden przegląd opisów przypadków (Voog 1999) – wszystkie badania dotyczyły chemioterapii. Nie odnaleziono natomiast żadnych doniesień naukowych przedstawiających dane z zakresu efektywności klinicznej BSC we wnioskowanej populacji. W związku z powyższym, w przypadku BSC przedstawiono efekty leczenia po podaniu chemioterapii dla II i kolejnej linii leczenia mMCC opierając się na założeniu, że efektywność BSC nie może być lepsza niż efektywność chemioterapii.

Ze względu na charakter odnalezionych prac (badania bez grupy kontrolnej) wnioskodawca nie miał możliwości przeprowadzenia obliczeń pozwalających na statystyczną ocenę przewagi interwencji ocenianej nad komparatorem. Co więcej, z uwagi na brak grup kontrolnych w badaniach wnioskodawca nie miał również możliwości przeprowadzenia ilościowego porównania pośredniego - wnioski porównawcze w analizie klinicznej mają wyłącznie charakter jakościowy.

W przypadku wyników dychotomicznych przedstawiano zawarte w publikacjach (lub obliczano) odsetki chorych, u których wystąpił dany punkt końcowy; jeżeli było to możliwe – z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI). W przypadku wyników ciągłych przedstawiano lub obliczano zmianę względem wartości początkowych.

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ AWELUMABU

Analizę efektywności klinicznej awelumabu przedstawiono w oparciu o prospektywne wieloośrodkowe badanie kliniczne JAVELIN Merkel 200 bez grupy kontrolnej obejmujące dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla. Część B badania uwzględnia pacjentów wcześniej nieleczonych (1L), zaś część A – pacjentów po progresji choroby po zastosowaniu chemioterapii (+2L).

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- Obiektywna odpowiedź guza na leczenie (ORR);
- Trwała odpowiedź na leczenie; (DRR) zdefiniowana jako ORR trwająca  $\geq 6$  miesięcy (JAVELIN Merkel 200 B);
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR);
- Całkowita odpowiedź guza na leczenie (CR);
- Częściowa odpowiedź guza na leczenie (PR);
- Progresja choroby (PD);

- Stabilna choroba (SD);
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
- Przeżycie całkowite (OS).

Najbardziej aktualne dane dotyczące części A (+2L) - analizę skuteczności przeprowadzono u wszystkich 88 pacjentów po minimalnym okresie obserwacji wynoszącym 36 miesięcy. Pacjenci otrzymali średnio 7 dawek awelumabu (zakres: 1 dawka do 95 dawek), natomiast mediana czasu trwania leczenia wynosiła 17 tygodni (zakres: 2 tygodnie do 208 tygodni).

Wśród 88 pacjentów było 65 (74%) mężczyzn, średnia wieku wynosiła 73 lata (zakres: 33 lata do 88 lat), 81 (92%) było rasy kaukaskiej, a 49 (56%) i 39 (44%) pacjentów miało odpowiednio wynik 0 i 1 w skali sprawności ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG).

Ogółem 52 (59%) pacjentów otrzymało w przeszłości 1 terapię przeciwnowotworową w związku z MCC, 26 (30%) otrzymało 2 terapie i 10 (11%) otrzymało 3 terapie lub więcej. Czterdziestu siedmiu (53%) pacjentów miało przerzuty do narządów wewnętrznych [ChPL Bavencio].

Najbardziej aktualne dane dotyczące części B (1L) - po włączeniu wszystkich pacjentów do części B przeprowadzono kolejną analizę wstępną z uwzględnieniem 116 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę awelumabu i po minimum 7-miesięcznym okresie obserwacji w momencie zakończenia zbierania danych do analizy (data graniczna 14 września 2018 r.). Wśród 116 pacjentów było 81 (70%) mężczyzn, mediana wieku wynosiła 74 lata (zakres: 41 do 93 lat), 75 (65%) pacjentów było rasy kaukaskiej, a 72 (62%) i 44 (38%) pacjentów miało odpowiednio wynik 0 i 1 w skali sprawności ECOG [ChPL Bavencio].

#### Odpowiedź na leczenie, stabilizacja i progresja choroby.

**Tabela 15. Wyniki badania JAVELIN Merkel 200 w zakresie obiektywnej, całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie, stabilizacji choroby, progresji choroby.**

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	N	n (%) (95% CI)	
<b>1L</b>					
Obiektywna odpowiedź na leczenie	JAVELIN Merkel 200 (B)	≥ 3 m-ce	29	18 (62,1%) (42,3; 79,3)	
		≥ 6 m-cy	14	10 (71,4%) (41,9; 91,6)	
		≥ 7 m-cy	116	46 (39,7%) (30,7; 49,2)	
	<b>+2L</b>				
	JAVELIN Merkel 200 (A)	≥ 6 m-cy	88	28 (31,8%) (21,9; 43,1)	
		≥ 24 m-ce	88	29 (33,0%) (23,3; 43,8)	
≥ 36 m-cy		88	29 (33,0%) (23,3; 43,8)		
<b>1L</b>					
Całkowita odpowiedź na leczenie	JAVELIN Merkel 200 (B)	≥ 3 m-ce	29	4 (13,8%)	
		≥ 6 m-cy	14	4 (28,6%)	
		≥ 7 m-cy	116	16 (13,8%)	
	<b>+2L</b>				
	JAVELIN Merkel 200 (A)	≥ 6 m-cy	88	8 (9,1%)	
		≥ 24 m-ce	88	10 (11,4%)	
≥ 36 m-cy		88	10 (11,4%)		
<b>1L</b>					
Częściowa odpowiedź na leczenie	JAVELIN Merkel 200 (B)	≥ 3 m-ce	29	14 (48,3%)	
		≥ 6 m-cy	14	6 (42,9%)	
		≥ 7 m-cy	116	30 (25,9%)	
	<b>+2L</b>				
		≥ 6 m-cy	88	20 (22,7%)	

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	N	n (%) (95% CI)
	JAVELIN Merkel 200 (A)	≥ 24 m-ce	88	19 (21,6%)
		≥ 36 m-cy	88	19 (21,6%)
Stabilizacja choroby	<b>1L</b>			
	JAVELIN Merkel 200 (B)	≥ 3 m-ce	29	3 (10,3%)
		≥ 6 m-cy	14	1 (7,1%)
		≥ 7 m-cy	116	bd
	<b>+2L</b>			
	JAVELIN Merkel 200 (A)	≥ 6 m-cy	88	9 (10,2%)
		≥ 24 m-ce	88	9 (10,2%)
		≥ 36 m-cy	88	bd
	Progresja choroby	<b>1L</b>		
JAVELIN Merkel 200 (B)		≥ 3 m-ce	29	7 (24,1%)
		≥ 6 m-cy	14	2 (14,3%)
		≥ 7 m-cy	116	bd
<b>+2L</b>				
JAVELIN Merkel 200 (A)		≥ 6 m-cy	88	32 (36,4%)
		≥ 24 m-ce	88	32 (36,4%)
		≥ 36 m-cy	88	bd

1L: łącznie u jednego (3,4%) chorego nie przeprowadzono oceny odpowiedzi guza na leczenie; ≥2L: łącznie u 18 (20,5%) chorych nie przeprowadzono oceny w zakresie odpowiedzi na leczenie

W populacji pacjentów wcześniej nieleczonych (1L) dla okresu obserwacji wynoszącego minimum 7 miesięcy, uwzględniając dane dla 116 pacjentów wykazano odsetek ORR na poziomie 39,7% (95% CI: 30,7; 49,2), z czego CR wynosił 13,8 %, a PR 25,9%. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) została oszacowana na 15,2 miesiąca (95% CI: 10,2; NR).

Po co najmniej 3 miesiącach obserwacji wyniki analizy cząstkowej wykazały odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie u 4/29 (13,8%) chorych, częściowej odpowiedzi guza na leczenie u 14/29 (48,3%) pacjentów, dając wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie wynoszący 62,1% (95% CI: 42,3%; 79,3%). Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi guza na leczenie wynosiła 6,1 tygodni (zakres: 5-17). Wyniki dodatkowej analizy efektywności przeprowadzonej na populacji 14 pacjentów, u których obserwacja trwała, co najmniej 6 miesięcy wskazują, iż wskaźnik obiektywnej odpowiedzi guza na leczenie wynosi 71,4% (95% CI, 41,9%-91,6%). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta, zakres czasu trwania odpowiedzi wynosił do 1,2 do 8,3 miesiąca.

W odniesieniu do populacji, u której nastąpiła progresja po wcześniejszym podaniu chemioterapii (≥2L) wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy wynosił 31,8% (21,9;43,1). Wyniki kolejnych przeprowadzonych analiz po co najmniej 24 i 36 miesiącach potwierdzają, iż wartość wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie jest na podobnym poziomie i wynosi 33,0% (95% CI: 23,3; 43,8). Dla okresu obserwacji wynoszącego minimum 36 miesięcy odsetek CR wyniósł 11,4%, natomiast odsetek PR 21,6%. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie została oszacowana na 40,5 miesiąca (95%: 18; NR).

W populacji 29 chorych wcześniej nieleczonych (1L), będących w obserwacji przez co najmniej 3 miesiące, wystąpienie **stabilizacji choroby** w wyniku leczenia awelumabem uzyskało 3 (10,3%) chorych. W populacji pacjentów, w której leczenie awelumabem stosowano w ramach II i kolejnych linii leczenia (+2L) u 9 pacjentów (10,2%) choroba ustabilizowała się. Po co najmniej 24 miesiącach obserwacji, wystąpienie stabilizacji choroby odnotowano na identycznym poziomie.

Analizując dane dotyczące wystąpienia **progresji choroby** wśród 29 wcześniej nieleczonych pacjentów (1L), obserwowanych, przez co najmniej 3 miesiące, określono, iż progresja choroby wystąpiła u 7 (24,1%) chorych. W podgrupie 88 chorych, u których wystąpiła progresja choroby na skutek wcześniejszego stosowania chemioterapii (+2L) odsetek chorych, u których zaraportowano **progresję choroby** po podaniu awelumabu wynosiła 36,4%.

## Przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji (PFS)

Tabela 16 Wyniki badania JAVELIN Merkel 200 w zakresie PFS i OS.

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji, miesiące mediana [zakres]	N	Mediana [95% CI], miesiące
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	1L			
	JAVELIN Merkel 200 (B)	≥ 3 m-ce mediana 5,1 miesiąca	29	9,1 (1,9 - NE)
		≥ 7 m-cy	116	4,1 (1,4; 6,1)
	+2L			
	JAVELIN Merkel 200 (A)	≥ 6 m-cy	88	2,7 (0,03; 18,8)
		≥ 24 m-ce	88	2,7 (1,4; 6,9)
		≥ 36 m-ce	88	2,7 (1,4; 6,9)
Przeżycie całkowite (OS)	1L			
	JAVELIN Merkel 200 (B)	Mediana 5,1 m-cy	39	nieosiągnięta (9,1 – NR)
		≥ 7 m-cy	116	bd
	+2L			
	JAVELIN Merkel 200 (A)	≥ 6 m-cy	88	11,3 (7,5; 14,0)
		≥ 24 m-ce	88	12,6 (7,5; 17,5)
		≥ 36 m-ce	88	bd

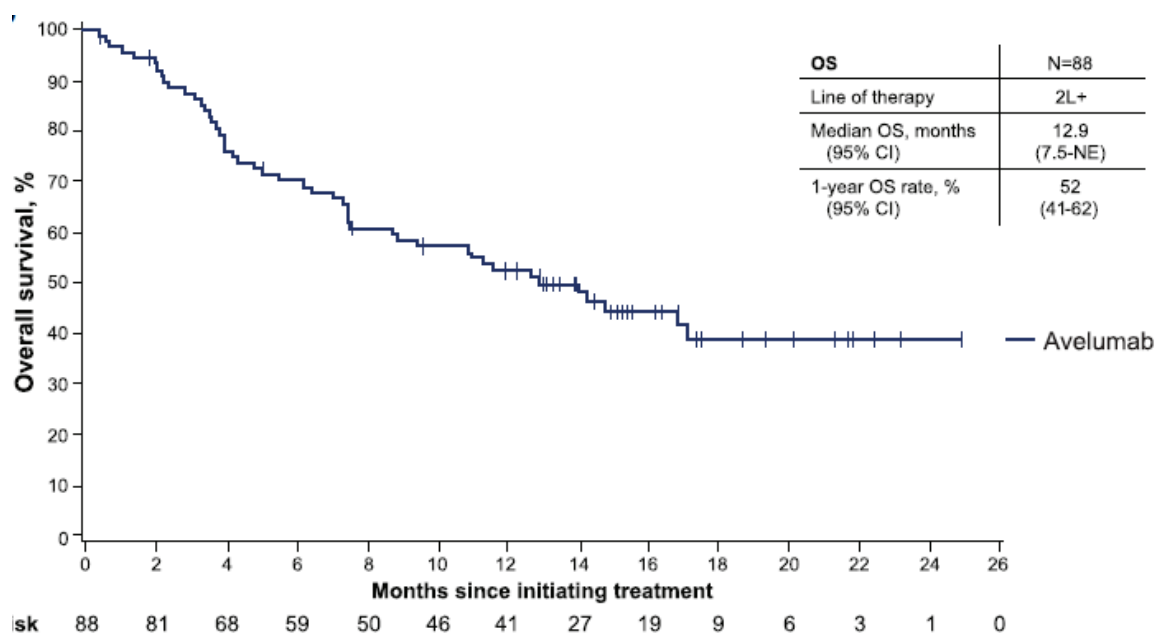
W populacji pacjentów, wcześniej nieleczonych (1L), u których zastosowano terapię awelumabem dla pacjentów będących w obserwacji przez co najmniej 3 miesiące, mediana OS nie została osiągnięta. Oszacowany na podstawie krzywej Kaplana-Meiera wskaźnik 6-miesięcznego przeżycia całkowitego w tej grupie chorych wynosił 83% (95% CI: 64,0-93,0). **Brak jest danych dla OS uwzględniającego docelową liczebność populacji z dłuższym okresem obserwacji.**

Mediana PFS wynosiła 4,1 miesiąca (zakres: 1,4; 6,1). Oszacowany z krzywej Kaplana-Meiera wskaźnik 3-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby wynosił 51% (95% CI: 42; 60), wskaźnik 6-miesięcznego PFS 41% (95% CI: 32; 50), natomiast 12-miesięczny PFS wyniósł 29% (95% CI: 21; 38).

W grupie pacjentów, u których wystąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu systemowym (+2L), dla okresu obserwacji wynoszącego 24 miesiące terapia awelumabem pozwoliła na uzyskanie **mediany OS** wynoszącej 12,6 (95% CI: 7,5; 17,1) miesiąca. **Brak jest danych dla okresu obserwacji wynoszącego 36 miesięcy.**

Dla okresu obserwacji wynoszącego minimum 36 miesięcy mediana PFS wynosiła 2,7 (95% CI: 1,4; 6,9) miesiąca. Oszacowany z krzywej Kaplana-Meiera wskaźnik 6-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby wynosił 40% (95% CI: 29; 50), wskaźnik 12-miesięcznego przeżycia wyniósł 29% (95% CI: 19; 39), wskaźnik 24-miesięcznego PFS wyniósł 26% (95% CI: 17; 36), natomiast 36-miesięczny PFS wyniósł 21% (95% CI: 12; 32).

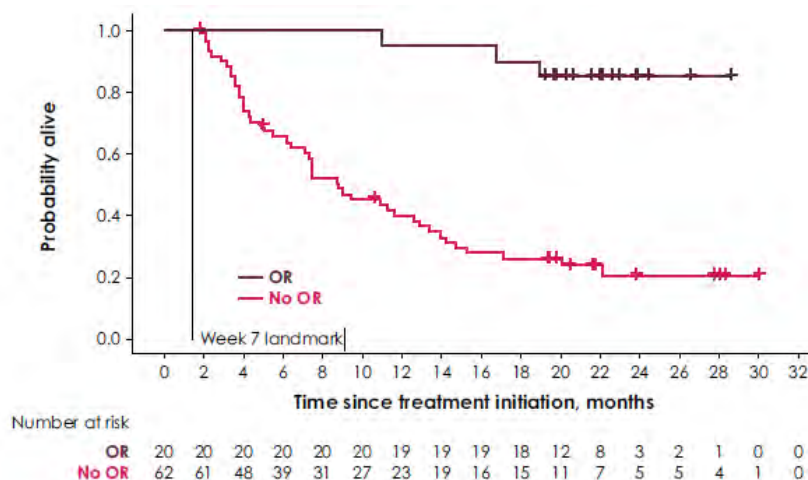
Na poniższych rysunkach przedstawiono **przeżycie całkowite** dla populacji +2L po okresie obserwacji wynoszącym ≥ 12 miesięcy (publikacja Kaufman 2018) oraz w podziale na pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie. **Brak jest krzywych K-M dla OS w przypadku pacjentów wcześniej nie leczonych (1L).**



**Rysunek 1. Przeżycie całkowite dla populacji +2L – okres obserwacji  $\geq$  12 miesięcy, na podstawie publikacji (Kaufman 2018)**

Oszacowane na podstawie krzywej Kaplana-Meiera wskaźniki 12-, 18- oraz 24-miesięcznego **przeżycia całkowitego** wynoszą odpowiednio 52%, 39% oraz 36%.

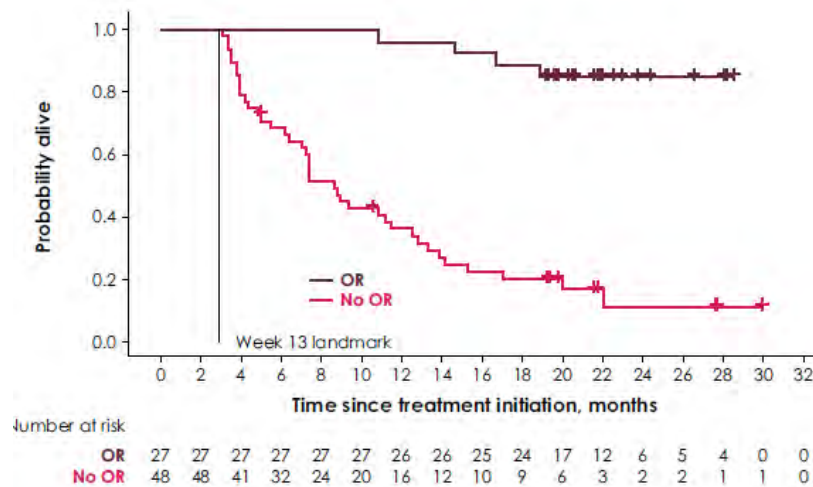
Na poniższym rysunku przedstawiono **przeżycie całkowite (OS)** w grupie pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie awelumabem przed zakończeniem 7 tygodnia trwania badania.



**Rysunek 2. Przeżycie całkowite (OS) w grupie responders i non responders (7 tydzień), na podstawie publikacji D'Angelo 2019**

Przeprowadzona analiza w podgrupach wskazała, że łącznie u 20 chorych wystąpiła **obiektywna odpowiedź na leczenie** przed zakończeniem 7 tygodnia trwania badania oraz dodatkowo 7 pacjentów uzyskało ocenianą odpowiedź w okresie pomiędzy 7 a 13 tygodniem trwania leczenia. Wskaźnik 18 miesięcznego przeżycia całkowitego dla pacjentów, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie (responders) do 7 tygodnia od rozpoczęcia leczenia wynosił 90% (95% CI :65,6; 97,4), podczas gdy w grupie pacjentów, u których dana odpowiedź nie wystąpiła (non-responders) analogiczny wskaźnik wynosił jedynie 26,2% (95% CI: 15,7; 37,8). Mediana przeżycia całkowitego w tej grupie responders nie została osiągnięta, podczas gdy w grupie non-reponders wyniosła 8,8 (95% CI: 6,4; 12,9) miesiąca.

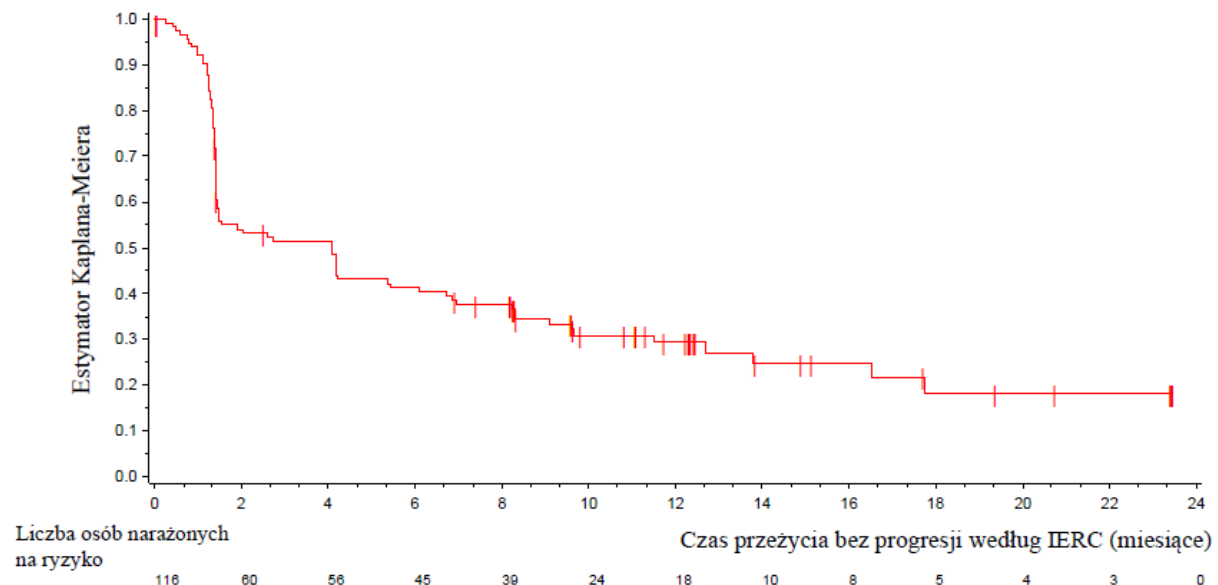
Na poniższym rysunku przedstawiono przeżycie całkowite (OS) w grupie pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie awelumabem przed zakończeniem 13 tygodnia trwania badania.



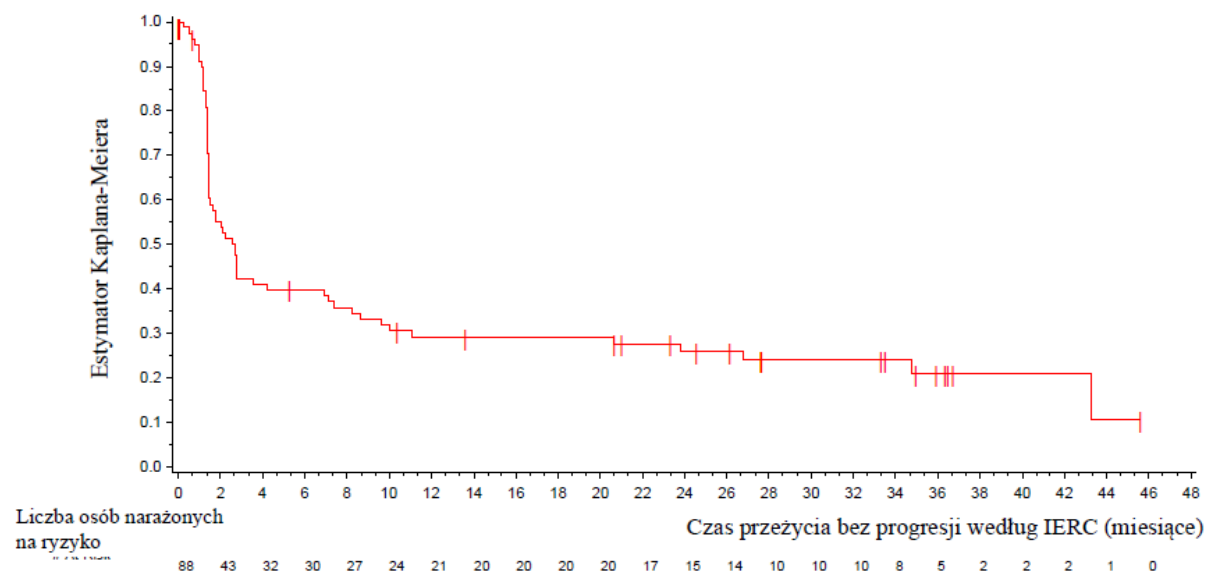
**Rysunek 3. Przeżycie całkowite (OS) w grupie responders i non responders (13 tygodni), na podstawie publikacji D'Angelo 2019**

Podobne wyniki obserwowano dla pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie do 13 tygodnia badania. Dopasowana wartość hazardu względnego dla porównania **przeżycia całkowitego** w grupie responders vs non-reponders wyniosła 0,052 (95%CI :0,018; 0,152).

Na poniższych wykresach przedstawiono krzywe K-M dla PFS.



**Rysunek 5. Szacowany czas przeżycia bez progresji (PFS) wg Kaplana-Meiera w oparciu o kryteria RECIST wersja 1.1, IERC (część B, N=116), pacjenci wcześniej nieleczeni (1L) [ChPL Bavencio].**



Rysunek 6. Szacowany czas przeżycia bez progresji (PFS) wg Kaplana-Meiera w oparciu o kryteria RECIST wersja 1.1, IERC (część A, minimalny okres obserwacji wynoszący 36 miesięcy), pacjenci wcześniej leczeni (+2L)

#### Jakość życia

W badaniu *JAVELIN Merkel 200 (A)* dokonano oceny jakości życia związanej z zdrowiem (HRQoL), z wykorzystaniem uprzednio zwalidowanej skali FACT, pierwotnie przeznaczonej do oceny jakości życia pacjentów z czerniakiem. Wyniki dostępne są dla populacji +2L. Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 17. Wyniki badania *JAVELIN Merkel 200* w zakresie jakości życia związanej z zdrowiem (HRQoL\*\*) – populacja po wcześniejszym leczeniu systemowym (+2L)

Komponenta oceny	Zakres wyniku*	Wyjściowo (N=70) <sup>^</sup>	Tydzień 1 (N=49) <sup>^</sup>	Tydzień 13 (N=38) <sup>^</sup>	Tydzień 19 (N=29) <sup>^</sup>	Tydzień 25 (N=27) <sup>^</sup>
<b>Subskala FACT-G</b>						
Zdrowie fizyczne	0-28	21,8 [5,69]	21,3 (5,50)	22,5 (4,23)	22,3 (5,33)	23,4 (3,53)
Dobrobyt społeczny/rodzinny	0-28	22,4 [5,04]	21,5 (5,90)	21,2 (4,90)	22,7 (4,02)	23,1 (4,37)
Zdrowie emocjonalne	0-24	17,5 [4,56]	18,4 (4,46)	19,0 (3,58)	18,1 (4,29)	19,4 (3,46)
Zdrowie funkcjonalne	0-28	16,6 [6,37]	16,7 (6,15)	16,3 (5,30)	16,6 (6,33)	18,6 (5,50)
<b>Subskale specyficzne dla czerniaka</b>						
Skala czerniaka	0-64	50,5 (9,00)	50,3 (8,77)	51,5 (7,71)	51,6 (8,22)	53,9 (6,52)
Skala operacji czerniaka	0-32	26,1 (6,10)	25,8 (7,22)	26,4 (5,87)	25,9 (6,83)	28,6 (3,42)
<b>Wszystkie skale</b>						
FACT-M TOI	0-120	88,9 (19,28)	88,3 (18,23)	90,3 (15,21)	90,5 (18,28)	95,8 (14,05)
FACT-G wynik całościowy	0-120	78,2 (17,71)	77,8 (16,15)	79,0 (12,89)	79,7 (16,03)	84,5 (12,89)
FACT-M wynik całościowy	0-172	128,7 (25,24)	128,1 (22,88)	130,5 (18,96)	131,3 (23,28)	138,4 (17,95)
<b>Wyniki specyficzne dla MCC</b>						
Funkcje fizyczne	0-24	15,2 (5,73)	14,1 (5,58)	14,8 (5,11)	14,9 (5,79)	17,1 (4,43)
Wpływ psychologiczny	0-24	17,4 (4,75)	18,7 (4,81)	19,3 (3,86)	18,3 (4,33)	19,2 (3,34)
Wynik całościowy dla MCC	0-48	32,6 (9,53)	32,8 (9,07)	34,2 (7,66)	33,2 (8,64)	36,3 (6,91)

\* średnia (SD); \*\*wyższa wartość oznacza lepszą jakość życia związaną ze zdrowiem



W grupie chorych uprzednio leczonych cytostatykami (+2L), leczenie awelumabem nie wpływa na obniżenie jakości życia w stosunku do stanu sprzed leczenia. Średnie wartości dla wyników całościowych FACT-M w odniesieniu do 25 tygodnia są nawet wyższe o ok 7,5% względem wartości wyjściowych. W przypadku wyników specyficznych dla MCC ogólny wynik był wyższy o ok 11,3% względem wartości wyjściowej. Wyniki przeprowadzonego w trzech punktach czasowych (wyjściowo, tydzień 13, tydzień 25), u łącznie 19 uczestników włączonych do badania, dobrowolnego badania ankietowego podsumowującego odczucia/ doświadczenia z poprzedniego leczenia, wskazują na lepszą tolerancję leczenia awelumabem w porównaniu do poprzedniej terapii. Zapytani o konsekwencje leczenia chemioterapią, pacjenci określali je jako nieprzyjemne, zdecydowana większość chorych była zawiedziona krótkotrwałym efektem leczenia. 63% chorych doświadczyło zmęczenia lub wyczerpania, które utrudniało im prowadzenie codziennej aktywności. Ponadto 47% chorych podczas chemioterapii odczuwało wymioty lub nudności, część z nich utraciła włosy, część doświadczyła problemów ze snem. W czasie trwania leczenia, 9 chorych zapytanych o odczucia związane z leczeniem awelumabem wskazało, iż nie zaobserwowali negatywnego wpływu z zastosowanego leczenia na ich aktywność fizyczną oraz codzienne czynność (5/9 wskazało nieznaczną poprawę w tym zakresie, podczas gdy 4 brak zmian). Warto dodać, iż ci sami chorzy w momencie zbierania informacji (przed rozpoczęciem leczenia AVE) dotyczącej odczuć związanych z chemioterapią, wskazali, iż uprzednio zastosowane leczenie pogorszyło ich sprawność fizyczną i utrudniało codzienną aktywność.

### **ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ CHEMIOTERAPII (I linia leczenia)**

Wnioskodawca zidentyfikował łącznie 3 retrospektywne badania obserwacyjne (Cowey 2017, Iyer 2016, Satpute 2014) oraz jeden przegląd opisów przypadków (Voog 1999) dotyczące efektywności klinicznej leczenia z zastosowaniem chemioterapii w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych z przerzutowym rakiem z komórek Merkla. Dodatkowo włączył trzy publikacje (Allen 2005, Fields 2011, Santamaria-Barria 2013) prezentujące dane dotyczące przeżywalności w grupie chorych z przerzutowym rakiem z komórek Merkla.

Analizie poddano następujące punkty końcowe:

- Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR, RR);
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR);
- Trwały wskaźnik odpowiedzi na leczenie (DRR); definiowany jako odpowiedź utrzymująca się co najmniej 6 miesięcy (nie oceniany w badaniu Iyer 2016, Satpute 2014, Voog 1999);
- Całkowita odpowiedź guza na leczenie (CR);
- Częściowa odpowiedź guza na leczenie (PR);
- Progresja choroby (PD);
- Stabilna choroba (SD);
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
- Przeżycie całkowite (OS);
- Czas do zaprzestania leczenia (TTD).

Analiza przeprowadzona w badaniu Cowey 2017 to 2 populacje: główna (pacjenci immunokompetentni) i ogólna (pacjenci immunokompetentni i z obniżoną odpornością, spełniający kryteria włączenia do badania). W pozostałych publikacjach wyniki przedstawiono w populacji ogółem. Należy zwrócić uwagę, że kryteria włączenia do programu lekowego zakładają włączenie jedynie chorych immunokompetentnych, podczas gdy w niniejszej analizie wnioskodawca uwzględnił wyniki dla obu populacji (immunokompetentnych oraz populacji ogółem). Uzasadniono to tym, że w podgrupach status immunologiczny chorych nie miał wpływu na przeżycie całkowite oraz dane dla populacji ogółem (w ramieniu komparatora) zostały uwzględnione w modelu ekonomicznym dla awelumabu. W pozostałych pracach Iyer 2016, Voog 1999 oraz Satpute 2014 analizę przedstawiono dla populacji ogółem.

Wyniki analizy efektywności klinicznej w populacji pacjentów poddanych terapii w ramach I linii leczenia (1L), wskazują, że leczenie chemioterapią związane jest z uzyskaniem:

- wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) w zakresie od 31,3% (95% CI:20,6; 43,8) do 55%, w zależności od badania;
- mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie w zakresie od 3,0 do 5,7 miesięcy w zależności od badania;

- wskaźnika trwałej odpowiedzi na leczenie (DRR) w zakresie od 2,8 do 14,9% w zależności od badania;
- mediany czasu wolnego od progresji choroby (PFS) w zakresie od 3,1 do 4,6 miesiąca w zależności od badania;
- mediany przeżycia całkowitego (OS) w zakresie od 9,5 do 10,2 miesiąca.

### **ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BSC (II i kolejne linie leczenia)**

Wnioskodawca nie zidentyfikował żadnych doniesień naukowych prezentujących efektywność kliniczną najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) w terapii pacjentów wcześniej leczonych z przerzutowym rakiem z komórek Merkla. W związku z powyższym założył, że efektywność kliniczna najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) jest nie lepsza niż efektywność chemioterapii. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dla chemioterapii wnioskodawca zidentyfikował łącznie cztery publikacje: Iyer 2016, Becker 2017, Cowey 2017, Voog 1999 przedstawiające wyniki leczenia chemioterapią w populacji chorych z mMCC, u których wystąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu (+2L)

W ramach oceny skuteczności stosowania chemioterapii we wnioskowanej populacji analizowano następujące punkty końcowe:

- Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR, RR);
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR);
- Trwały wskaźnik odpowiedzi na leczenie (DRR); definiowany jako odpowiedź utrzymująca się co najmniej 6 miesięcy (nie oceniany w badaniu Iyer 2016, Voog 1999);
- Całkowita odpowiedź na leczenie (CR);
- Częściowa odpowiedź na leczenie (PR);
- Progresja choroby (PD);
- Stabilna choroba (SD);
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
- Przeżycie całkowite (OS);
- Czas do zaprzestania leczenia (TTD).

W badaniach Becker 2017 i Cowey 2017 analizę przeprowadzono w 2 populacjach: głównej (pacjenci immunokompetentni) i ogólnej (pacjenci immunokompetentni i z obniżoną odpornością, spełniający kryteria włączenia do badania). W publikacjach Iyer 2016 oraz Voog 1999 analizę przeprowadzono dla populacji ogółem.

Należy zwrócić uwagę, że kryteria włączenia do programu lekowego zakładają włączenie jedynie chorych immunokompetentnych, podczas gdy w niniejszej analizie wnioskodawca uwzględnił wyniki dla obu populacji (immunokompetentnych oraz populacji ogółem). Uzasadniono to tym, że w podgrupach status immunologiczny chorych nie miał wpływu na przeżycie całkowite oraz dane dla populacji ogółem (w ramieniu komparatora) zostały uwzględnione w modelu ekonomicznym dla awelumabu..

Wyniki analizy efektywności klinicznej w ramach II i kolejnych linii leczenia (+2L), wskazują, że leczenie chemioterapią związane jest z uzyskaniem:

- wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) w zakresie od 8% do 23,3%
- brak trwałych odpowiedzi na leczenie (DRR);
- mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie mieszcząca się w zakresie od 1,7 do 3,3 miesięcy;
- mediany czasu wolnego od progresji choroby (PFS) wynoszącej od 2,1 do 3,0 miesiąca w zależności od badania;
- wskaźnika 6- oraz 12- miesięcznego przeżycia PFS wynoszącego odpowiednio 3,4-13% oraz 0%;
- mediany przeżycia całkowitego (OS) wynoszącej od 4,4 do 5,7 miesiąca, wskaźnik 12- miesięcznego przeżycia całkowitego wynosi 0%.

### **ZESTAWIENIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ AWELUMABU I CHEMIOTERAPII (I linia leczenia)**

Porównawczą ocenę efektywności klinicznej wnioskodawca przeprowadził w oparciu o wyniki badania JAVELIN Merkel 200 oraz w oparciu o badania przeprowadzone na największej liczbie próbie

chorych, najbardziej zbliżonych pod względem cech klinicznych do populacji spełniającej kryteria kwalifikacji do wnioskowano programu lekowego dla awelumabu – Cowey 2017 i Iyer 2016.

W poniższej tabeli zestawiono wyniki oceny efektywności klinicznej dla porównania awelumabu z chemioterapią (I linia leczenia).

**Tabela 18. Zestawienie efektywności klinicznej - awelumab vs chemioterapia (I linia leczenia)**

Punkt końcowy	Awelumab	Chemioterapia	
	JAVELIN Merkel 200 B	Cowey 2017* (N=67)	Iyer 2016* (N=62)
	Okres obserwacji ≥ 7 m-cy (N=116)		
<b>ORR (CR+PR)</b>	39,7% (95% CI: 30,7; 49,2)	31,3 (20,6-43,8)	55 (bd)
<b>DOR, mediana</b>	15,2 (95% CI: 10,2; NR) <sup>^</sup>	5,7 (2,6-8,7)	3,0 (bd)
<b>DRR</b>	bd	14,9 (7,4-25,7)	2,8 (bd)
<b>CR</b>	13,8%	10 (14,9)	8 (13)
<b>PR</b>	25,9%	11 (16,4)	26 (42)
<b>SD</b>	bd	1 (1,5)	4 (6,0)
<b>PR</b>	bd	31 (46,3)	24 (39)
<b>PFS, mediana</b>	4,1 (95% CI: 1,4 6,1)	4,6 [3,0-7,0]**	3,1 [0,4-32,8]
<b>PFS, 6 m-cy, % (95% CI)</b>	41% (95% CI: 23,50)	44,8 (32,7-56,2)	-
<b>OS, n (%)</b>	nieosiągnięta (9,1 – NR)	10,2 (7,4-15,2)	9,5 (bd)
<b>OS, 6 m-cy, % (95% CI)</b>	83,0 (64,0-93,0)	70,1 (57,5-79,5)	-

# - Mediana obserwacji dla 62 pacjentów, którzy otrzymali 1. linię leczenia wyniosła 775 dni (201–2056 dni), brak danych na temat okresu leczenia; \* - Mediana okresu leczenia 2,53 miesiąca (0,1–15,9 miesiąca); ^ - w oparciu o liczbę pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią (CR lub PR).

Ze względu na opisowy charakter zestawienia oraz dużą heterogeniczność zestawianych badań, wnioskowanie na temat względnej skuteczności ocenianej technologii jest obarczone znaczną niepewnością. W przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych stosowanie awelumabu w porównaniu z chemioterapią związane jest ze zbliżonym odsetkiem **obiektywnej odpowiedzi na leczenie**. Wiarygodna wartość **wskaźnika długotrwałej odpowiedzi na leczenie (DRR)** dla awelumabu nie jest dostępna, natomiast w grupie chorych poddanych chemioterapii, wynosi od 2,8% do 14,9% w zależności od badania. Długość **przeżycia wolnego od progresji (PFS)** dla awelumabu jest zbliżona do wartości dla chemioterapii (4,1 miesiąca vs 3,1-4,6 miesiąca). Dane dotyczące **przeżycia całkowitego** są niedojrzałe i nie jest możliwe wiarygodne wnioskowanie na ich podstawie.

#### **ZESTAWIENIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ AWELUMABU I BSC (II i kolejne licznie leczenia)**

Zestawienie efektywności klinicznej wnioskodawca przeprowadził w oparciu o wyniki badania JAVELIN Merkel 200 A oraz publikacje Cowey 2017, Becker 2017 i Iyer 2016

W poniższej tabeli zestawiono wyniki oceny efektywności klinicznej dla porównania awelumabu z chemioterapią (II linia leczenia).

**Tabela 19. Porównawcza ocena efektywności klinicznej - awelumab vs BSC (II linia leczenia)**

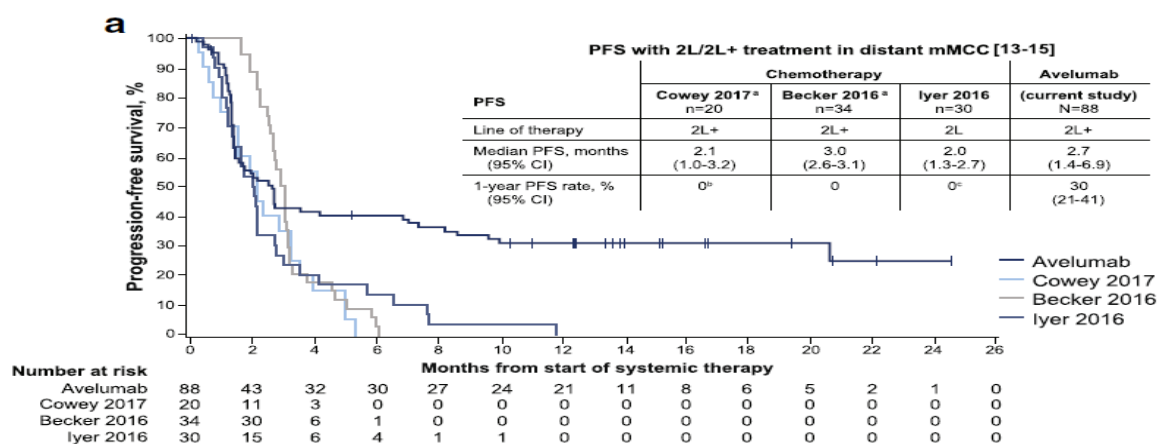
Punkt końcowy	Awelumab	Chemioterapia		
	JAVELIN Merkel 200 A	Cowey 2017* (N=67)	Becker 2017 (N=34)	Iyer 2016* (N=62)**
	24 m-ce FU (N=88)			
<b>ORR, n (%)</b>	33 (23,3-43,8)	20,0 (5,7-43,7)	8,8 (1,9-23,7)	23,3 (9,9-42,3)
<b>DOR, mediana (95% CI)</b>	40,5 (95% CI: 18; NR) <sup>^, ^^</sup>	1,7 (0,5-3,0)	1,9 (1,3-2,1)	3,3 (0,2-7,5)
<b>CR, n (%)</b>	10 (11,4)	0,0	0,0	1 (3,3)
<b>PR, n (%)</b>	19 (21,6)	4 (20)	3 (8,8)	6 (20)

<b>SD, n (%)</b>	9 (10,2)	2 (10)	3 (8,8)	1 (3,3)
<b>PR, n (%)</b>	32 (36,4)	8 (40)	28 (82,4)	22 (73,3)
<b>PFS, n (%)</b>	2,7 (95% CI: 1,4; 6,9)^	2,1 (1,0-3,2)	3,0 (2,5-3,2)	2,1 (1,3-2,7)
<b>PFS, 6 m-cy, % (95% CI)</b>	40 (95% CI: 29; 50)^	0,0	3,4 (0,3-14,9)	13
<b>PFS, 12 m-cy, % (95% CI)</b>	29 (95% CI: 19; 39)^	0,0	0,0	0,0
<b>OS, n (%)</b>	12,9 (7,5; NE)	4,4 (2,2-6,2)	5,3 (4,3-6,0)	5,7 (1,1-26)*
<b>OS, 6 m-cy, % (95% CI)</b>	70,0	30,2 (11,6-51,4)	27,5 (13,0-44,2)	-
<b>OS, 12 m-cy, % (95% CI)</b>	50,0	0,0	0,0	-

# - Mediana obserwacji dla 62 pacjentów, którzy otrzymali 1. linię leczenia wyniosła 775 dni (201–2056 dni), brak danych na temat okresu leczenia; \* - Mediana okresu leczenia 2,53 miesiąca (0,1–15,9 miesiąca); \*\* - wyniki dotyczą jedynie II linii leczenia; ^ - na podstawie ChPL Bavencio, okres obserwacji minimum 36 miesięcy; ^^ - w oparciu o liczbę pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią (CR lub PR)

Ze względu na opisowy charakter zestawienia oraz dużą heterogeniczność zestawianych badań, wnioskowanie na temat względnej skuteczności ocenianej technologii jest obarczone znaczną niepewnością. Terapia awelumabem w grupie 2L+ związana jest z wyższym odsetkiem **obiektywnej odpowiedzi na leczenie** w porównaniu z chemioterapią. W ramieniu awelumabu odpowiedzi na leczenie utrzymują się dłużej niż w ramieniu komparatora. Leczenie awelumabem prowadzi do uzyskania **całkowitej odpowiedzi na leczenie** w grupie 2L+ u 11,4% chorych, analogiczne dane dla ramienia BSC/chemioterapii wskazują, iż wystąpienie całkowitej odpowiedzi na leczenie obserwowano tylko w jednym przypadku w badaniu Iyer 2016. Terapia awelumabem w grupie 2L+ pozwala na uzyskanie zbliżonych odsetków **częściowej odpowiedzi na leczenie** w porównaniu z BSC. W podgrupie pacjentów +2L, w ramieniu awelumabu oraz komparatora odsetek chorych, u których po zastosowanym leczeniu następowała **stabilizacja choroby** był zbliżony i wynosił odpowiednio 10,2% oraz 3,3%-20%. Chorzy leczeni awelumabem rzadziej doświadczali **progresji choroby** w porównaniu z chorymi przyjmującymi BSC. W ramieniu awelumabu i komparatora **mediana czasu przeżycia wolnego od progresji** była zbliżona. Oszacowany z krzywej *Kapłana-Meiera* wskaźnik 6-miesięcznego **przeżycia wolnego od progresji** wynosi dla awelumabu 40%, podczas gdy dla chemioterapii w zależności od badania od 3,4% do 13%. Analogiczny wskaźnik dla okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy, wskazuje na wartość 29% w ramieniu interwencji badanej, podczas gdy w ramieniu komparatora w każdym przedstawionym badaniu wartość wskaźnika wynosi 0%. Wśród pacjentów poddanych leczeniu awelumabem mediana przeżycia całkowitego wynosiła 12,9 miesiąca, podczas gdy w ramieniu komparatora od 4,4 do 5,7 miesiąca. Oszacowany z krzywej *Kapłana-Meiera* wskaźnik 6-miesięcznego przeżycia całkowitego dla awelumabu wynosi 70%, podczas gdy dla chemioterapii od 27,5% do 30,2% w zależności od badania. Kolejny 12 miesięczny wskaźnik OS wynosił 50% w ramieniu awelumabu, podczas gdy w ramieniu komparatora – 0%.

Poniżej przedstawiono porównanie krzywych PFS dla awelumabu i BSC na podstawie publikacji Kaufman 2018.



**Rysunek 7. Przeżycie wolne od progresji choroby dla populacji +2L (okres obserwacji ≥12 miesięcy), na podstawie publikacji Kaufman 2018.**

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa stosowania awelumabu przedstawiono w oparciu o prospektywne wieloośrodkowe badanie kliniczne JAVELIN Merkel 200 bez grupy kontrolnej obejmujące dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla. Część B badania uwzględnia pacjentów wcześniej nieleczonych (1L), zaś część A – pacjentów po progresji choroby po zastosowaniu chemioterapii (+2L).

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane ogółem (AEs);
- ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE);
- poszczególne zdarzenia niepożądane w każdym stopniu nasilenia, w podziale na związane z zastosowanym leczeniem (TRAE), jak również zdarzenia niepożądane zaistniałe/pogarszające się w okresie leczenia (TEAE).

W badaniu JAVELIN Merkel 200 ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona dla pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną infuzję awelumabu (populacja mITT). Mediana okresu leczenia w przypadku populacji pacjentów wcześniej nieleczonych (1L) wynosiła 12 tygodni (zakres: 2-49,9). W populacji pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby po wcześniejszym leczeniu (+2L) najwięcej danych z zakresu bezpieczeństwa terapii przedstawiono dla obserwacji wynoszącej co najmniej 6 miesięcy, gdzie mediana czasu leczenia wynosiła 17 tygodni. (IQR:7-37).

W żadnej z populacji chorych objętych badaniem nie raportowano **zgonu** z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego określonego przez badacza jako związane z leczeniem.

W poniższej tabeli przedstawiono dane z badania JAVELIN Merkel 200 dotyczące **przerwania terapii** awelumabem.

**Tabela 20. Wyniki badania JAVELIN Merkel 200 w zakresie bezpieczeństwa - przerwanie leczenia awelumabem**

Badanie	Okres obserwacji	N	n (%)
<b>1L</b>			
JAVELIN Merkel 200 (B) [0]	≥ 3 m-ce	39	15 (38,5)
<b>+2L</b>			
JAVELIN Merkel 200 (A) [0]	≥ 6 m-cy	88	62 (70,5)
JAVELIN Merkel 200 (A) [0-0]	≥ 24 m-ce	88	bd

W populacji pacjentów, wcześniej nieleczonych (1L), u których zastosowano terapię awelumabem łącznie 15 (38,5%) pacjentów **przerwało leczenie**, głównie z powodu progresji choroby (7), zdarzeń niepożądanych (6) oraz w wyniku zgonu (2). Leczenie awelumabem zostało całkowicie wstrzymane u 6 (15,4%) chorych. W podgrupie pacjentów, u których wystąpiła progresja po uprzednim leczeniu systemowym (+2L) leczenie awelumabem (AVE) przerwało 62 (70,5%) chorych. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia w tej grupie chorych była progresja choroby (44). Jedynie u trzech (4,4%) pacjentów leczenie zostało przerwane jako konsekwencja wystąpienia zdarzenia niepożądanego.

Jedynie dla populacji pacjentów, u których wystąpiła progresja po zastosowanym leczeniu I linii cytostatykami (+2L) oceniano częstość występowania **zdarzeń niepożądanych nasilających się lub pojawiających w trakcie leczenia awelumabem**. Niemal wszyscy pacjenci doświadczyli wystąpienia **TEAE** (97,7%), z czego 61,3% w III lub wyższym stopniu nasilenia.

W poniższej tabeli przedstawiono dane z badania JAVELIN Merkel 200 dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (TRAE).

**Tabela 21. Wyniki badania JAVELIN Merkel 200 w zakresie bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem (TRAE)**

Badanie	Okres obserwacji	N	n (%)
<b>1L</b>			
JAVELIN Merkel 200 (B) [0]	≥ 3 m-ce	39	28 (71,8)

+2L			
JAVELIN Merkel 200 (A) [0]	≥ 6 m-cy	88	62 (70)
JAVELIN Merkel 200 (A) [0-0]	≥ 24 m-ce	88	67 (76,1)

W populacji pacjentów, wcześniej nieleczonych (1L), u których zastosowano terapię awelumabem u 28 (78,1%) chorych doszło do wystąpienia zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem. Ośmiu (20,5%) pacjentów doświadczyło TRAE w III stopniu nasilenia (reakcje związane z infuzją). Nie odnotowano przypadków TRAE w IV oraz V stopniu nasilenia. W podgrupie chorych uprzednio leczonych (+2L) w najdłuższym okresie obserwacji klinicznej leczenie awelumabem doprowadziło do wystąpienia u 67 (76,1%) pacjentów zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem. 10 (11,4%) doświadczyło TRAE w co najmniej III stopniu nasilenia.

W badaniu JAVELIN Merkel 200 podano, że w populacji pacjentów leczonych w ramach II i kolejnych linii leczenia ciężkiego zdarzenia niepożądanego (SAE) doświadczyło łącznie 36 (40,9%) chorych.

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych pojawiających się lub nasilających się w trakcie leczenia (z częstością wynoszącą ≥5% w ramieniu badawczym) (TEAE) oraz dane dotyczące częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych niezależnie od stopnia nasilenia, które związane były z zastosowanym leczeniem (TRAE).

**Tabela 22. Wyniki badania JAVELIN Merkel 200 w zakresie bezpieczeństwa - poszczególne zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia (TEAE) oraz poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia nasilenia, które związane były z zastosowanym leczeniem (TRAE).**

Rodzaj AE*	Badanie	Okres obserwacji	N	n (%)
<b>Poszczególne zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia (TEAE)</b>				
<b>+2L</b>				
Zmęczenie	JAVELIN Merkel 200 (A)	≥ 12 m-cy	88	33 (37,5)
Astenia		≥ 12 m-cy	88	22 (25)
Biegunka		≥ 12 m-cy	88	20 (22,7)
Nudności		≥ 12 m-cy	88	18 (20,5)
Spadek apetytu		≥ 12 m-cy	88	17 (19,3)
Obrzęk obwodowy		≥ 12 m-cy	88	16 (18,2)
Kaszel		≥ 12 m-cy	88	15 (17)
Zaparcia		≥ 12 m-cy	88	15 (17)
Ból stawów		≥ 12 m-cy	88	14 (15,9)
Reakcje związane z infuzją leku		≥ 12 m-cy	88	13 (14,8)
Anemia		≥ 12 m-cy	88	13 (4,5)
Ból kończyn		≥ 12 m-cy	88	13 (14,8)
Spadek masy ciała		≥ 12 m-cy	88	12 (13,6)
Ból w obrębie brzucha		≥ 12 m-cy	88	11 (12,5)
Zawroty głowy		≥ 12 m-cy	88	11 (12,5)
Wymioty		≥ 12 m-cy	88	10 (11,4)
Wysypka		≥ 12 m-cy	88	10 (11,4)
Ból pleców		≥ 12 m-cy	88	9 (10,2)
Nadciśnienie		≥ 12 m-cy	88	6 (6,8)
<b>Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)</b>				
<b>1L</b>				
Zmęczenie	JAVELIN Merkel 200 (B)	≥ 3 m-ce	39	9 (23,1)
Reakcje związane z infuzją		≥ 3 m-ce	39	9 (23,1)
Astenia		≥ 3 m-ce	39	3 (7,7)
Podwyższony poziom lipazy		≥ 3 m-ce	39	3 (7,7)

Rodzaj AE*	Badanie	Okres obserwacji	N	n (%)
Podwyższony poziom ALAT		≥ 3 m-ce	39	3 (7,7)
Bóle stawów		≥ 3 m-ce	39	2 (5,1)
Wzrost fosfokinazy kreatynowej we krwi		≥ 3 m-ce	39	2 (5,1)
Dreszcze		≥ 3 m-ce	39	2 (5,1)
Biegunka		≥ 3 m-ce	39	2 (5,1)
Uczucie suchości w ustach		≥ 3 m-ce	39	2 (5,1)
Duszność		≥ 3 m-ce	39	2 (5,1)
Podwyższy poziom eozynofili we krwi		≥ 3 m-ce	39	2 (5,1)
Nudności		≥ 3 m-ce	39	2 (5,1)
Świąd		≥ 3 m-ce	39	2 (5,1)
Gorączka		≥ 3 m-ce	39	2 (5,1)
Wysypka plamisto grudkowa		≥ 3 m-ce	39	2 (5,1)
Spadek masy ciała		≥ 3 m-ce	39	2 (5,1)
Autoimmunologiczne zapalenie nerek		≥ 3 m-ce	39	1 (2,6)
Zapalenie dróg żółciowych		≥ 3 m-ce	39	1 (2,6)
Podwyższony poziom AsPAT		≥ 3 m-ce	39	1 (2,6)
Zaburzenia chodu		≥ 3 m-ce	39	1 (2,6)
Polineuropatia		≥ 3 m-ce	39	1 (2,6)
Zespół paraneoplastyczny		≥ 3 m-ce	39	1 (2,6)
Podwyższony poziom troponiny		≥ 3 m-ce	39	1 (2,6)
<b>+2L</b>				
Zmęczenie	JAVELIN Merkel 200 (A)	≥ 6 miesięcy	88	21 (23,9)
Reakcje związane z infuzją leku		≥ 6 miesięcy	88	15 (17,0)
Astenia		≥ 6 miesięcy	88	7 (8,0)
Biegunka		≥ 6 miesięcy	88	8 (9,1)
Wysypka		≥ 6 miesięcy	88	6 (6,8)
Bóle stawów		≥ 6 miesięcy	88	(4,5)
Nudności		≥ 6 miesięcy	88	8 (9,1)
Podwyższony poziom ALAT		≥ 6 miesięcy	88	3 (3,4)
Limfopenia		≥ 6 miesięcy	88	2 (2,3)
Wzrost fosfokinazy kreatynowej we krwi		≥ 6 miesięcy	88	2 (2,3)
Dreszcze		≥ 6 miesięcy	88	3 (3,4)
Zawroty głowy		≥ 6 miesięcy	88	3 (3,4)
Uczucie suchości w ustach		≥ 6 miesięcy	88	2 (2,3)
Duszność		≥ 6 miesięcy	88	2 (2,3)
Symptomy grypopodobne		≥ 6 miesięcy	88	2 (2,3)
Dysgesia		≥ 6 miesięcy	88	2 (2,3)
Świąd		≥ 6 miesięcy	88	4 (4,5)
Sucha skóra		≥ 6 miesięcy	88	2 (2,3)
Ból głowy		≥ 6 miesięcy	88	2 (2,3)
Wysypka plamisto grudkowa		≥ 6 miesięcy	88	5 (5,7)
Spadek apetytu	≥ 6 miesięcy	88	5 (5,7)	
Palpitacje serca	≥ 6 miesięcy	88	2 (2,3)	
Gorączka	≥ 6 miesięcy	88	2 (2,3)	

Rodzaj AE*	Badanie	Okres obserwacji	N	n (%)
Podwyższony poziom AsPAT		≥ 6 miesięcy	88	3 (3,4)
Wymioty		≥ 6 miesięcy	88	2 (2,3)
Podwyższony poziom cholesterolu		≥ 6 miesięcy	88	1 (1,1)
Podwyższony poziom transaminaz		≥ 6 miesięcy	88	1 (1,1)

Wśród pacjentów przyjmujących awelumab w ramach II lub kolejnych linii leczenia najczęściej obserwowanymi **zdarzeniami niepożądanymi TEAE** były: zmęczenie (37,5%), astenia (25%, z czego 12,5% wystąpiło w III stopniu nasilenia), biegunka (22,7%) oraz nudności (20,5%). Zdecydowana większość z obserwowanych przypadków cechowała się niewielkim stopniem (I-II stopień) nasilenia. Odnotowano pojedyncze **przypadki wystąpienia TEAE** w IV oraz V stopniu nasilenia (po 8 w każdej kategorii). W przypadkach pacjentów wcześniej nieleczonych (1L) w trakcie terapii awelumabem w okresie obserwacji klinicznej wynoszącym co najmniej 3 miesiące najczęściej występowały następujące **TRAE**: zmęczenie (23%), reakcje związane z infuzją leku (23%), astenia (7,7%), podwyższony poziom lipazy (7,7%) oraz podwyższony poziom ALAT (7,7%). Łącznie u 8 (20,5%) pacjentów odnotowano następujące **przypadki wystąpienia TRAE** w III stopniu nasilenia: reakcja związana z infuzją leku, podwyższony poziom lipazy, podwyższony poziom ALAT, wzrost fosfokinazy kreatynowej we krwi oraz, autoimmunologiczne zapalenie nerek, zapalenie dróg żółciowych, podwyższony poziom AsPAT, zaburzenia chodu, paraneoplastyczne, polineuropatia, zespół paraneoplastyczny oraz podwyższony poziom troponiny (każde po jednym przypadku); nie odnotowano przypadków wystąpienia zdarzenia w III lub IV stopniu nasilenia. Reakcje immunologiczne w I stopniu nasilenia wystąpiły u 6 (15,4%) leczonych awelumabem. W populacji chorych wcześniej leczonych (+2L) w okresie obserwacji klinicznej wynoszącym co najmniej 6 miesięcy leczeniu awelumabem najczęściej towarzyszyły następujące TRAE: zmęczenie (23,9%), reakcje związane z infuzją leku (17%) oraz astenia (8%). Zdarzenia o charakterze immunologicznym wystąpiły u 6 (6,8%) pacjentów. W czasie obserwacji wynoszącej co najmniej 18 miesięcy (publikacja 27 D'Angelo 2018) najczęściej raportowano wystąpienie następujących TRAE: zmęczenie (25%), reakcje związane z infuzją leku (15%; wszystkie w stopniu I-II), nudności (11%) oraz biegunka (11%). Większość z raportowanych AE wystąpiła w I-II stopniu nasilenia, jedynie 8 (9%) pacjentów doświadczyło AE w ≥3 stopniu nasilenia. Zdarzenia o charakterze immunologicznym wystąpiły u 17 (19%, ≥III stopnia nasilenia – 4,5%). Dla okresu obserwacji wynoszącego co najmniej 24 miesiące (Van Hagen 2018, Nghiem 2018, Sandhu 2018) wykazano jedynie, iż 20 (22,7%) chorych leczonych awelumabem doświadczyło zdarzeń o charakterze immunologicznym.

#### ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA CHEMIOTERAPII (I linia leczenia)

Ocenę bezpieczeństwa stosowania chemioterapii we wnioskowanej populacji wnioskodawca przeprowadził na podstawie badania Iyer 2016 oraz Voog 1999. W obu publikacjach wyniki z zakresu bezpieczeństwa terapii podano bez podziału na linie leczenia. Według badania Iyer 2016 do **najczęstszych zdarzeń niepożądanych** towarzyszących podaniu chemioterapii należały: zmęczenie, nudności, wymioty, zapalenie śluzówki, neutropenia, pancytopenia, łysienie oraz nefrotoksyczność. Do **ciężkich zdarzeń niepożądanych** należały neutropenia która wystąpiła u 6,5% chorych poddanych leczeniu oraz sepsa, której doświadczyło 4,8% chorych. Nie odnotowano zgonów z powodu toksyczności towarzyszącej chemioterapii. Według badania Voog 1999 zaraportowano, iż mielosupresja oraz granulocytopenia były **najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi**. Łącznie odnotowano 9 (9%) przypadków **zgonów** określonych jako związane z leczeniem, 7 (7%) z nich miało miejsce po podaniu II linii leczenia systemowego. Analizując przyczyny zgonu w pięciu przypadkach zgon poprzedzony został wystąpieniem szoku septycznego w przebiegu gorączki neutropenicznej, jeden pacjent zmarł w wyniku nefrotoksyczności, podczas gdy przyczyny pozostałych trzech zgonów nie zostały określone.

#### ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA BSC (II i kolejne linie leczenia)

Wnioskodawca nie przedstawił danych dotyczących bezpieczeństwa dla chemioterapii, uznając iż są one w tym przypadku nieadekwatne biorąc z uwagi że BSC to głównie monitorowania stanu pacjenta i dedykowane leczenie (np. zastosowanie leków uśmierzających ból). Przeprowadzona przez wnioskodawcę wstępna analiza zbieżności ocenianych punktów końcowych w badaniu JAVELIN Merkel 200 B oraz publikacji Iyer 2016 i Voog 1999 wskazała, że niewiele jest zbieżnych punktów końcowych



i ograniczają się one głównie do występowania następujących zbieżnych zdarzeń niepożądanych: zmęczenie oraz zdarzenia ze strony układu pokarmowego takich jak nudności, wymioty, biegunka, przy czym autorzy pracy Iyer 2016 nie podali danych obrazujących częstość ich występowania, podając jedynie, iż były one jednymi z najczęstszych obserwowanych. Rozbieżność w zakresie całego spektrum możliwych do wystąpienia zdarzeń niepożądanych wynika z odmiennego mechanizmu działania leków.

#### PORÓWNAWCZA OCENA BEZPIECZEŃSTWA AWELUMABU I BSC (II i kolejne linie leczenia)

Wnioskodawca uznał, iż BSC nie niesie za sobą jakiegokolwiek ryzyka wystąpienia toksyczności, dlatego też odstąpił od oceny porównawczej w zakresie bezpieczeństwa analizowanych interwencji.

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### Badanie „Study 308” (skuteczność praktyczna) – abstrakty konferencyjne

Prospektywne, otwarte badanie porejestacyjne typu „rozszerzonego dostępu” (NCT03089658) określające rzeczywistą efektywność leczenia awelumabem w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (stopień IV), u których w trakcie lub po leczeniu chemioterapią wystąpiła progresja choroby jak również u chorych z przeciwwskazaniami do chemioterapii. Do badania włączono chorych, u których status sprawności wg ECOG wynosił 2, u których stwierdzono występowanie przerzutów do mózgu (poddawanych terapii) oraz pacjentów przyjmujących leczenie immunosupresyjne (kryteria te są szersze niż w badaniu JAVELIN Merkel 200 A). Awelumab był podawany w dawce 10 mg/kg m.c. i.v. ciągłą infuzją przez 1 h. Pacjentów leczono do momentu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki badania „Study308” w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa.

**Tabela 23. Wyniki badania „Study 308”**

	Świat (N=395)	Europa (N=275)	Australia (N=54)
<b>Skuteczność</b>			
<b>N, liczba pacjentów dla których oceniano wyniki</b>	131	105	34
<b>ORR, n (%)</b>	66/131 (51,1)	57/105 (54,3)	8/34 (23,5)
<b>CR, n (%)</b>	bd (22,1)	27/105 (25,7)	4 (11,8)
<b>PR, n (%)</b>	bd (29)	30/105 (28,6)	4 (11,8)]
<b>SD, n (%)</b>	bd (19,1)	bd	bd
<b>Nie oceniono, n (%)</b>	bd (29,8)	bd	18 (52,9)
<b>Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie, dni [zakres]</b>	bd	bd	49 (28-140)
<b>Mediana czasu trwania leczenia u pacjentów z odpowiedzią na leczenie, dni [zakres]</b>	bd	195 (30-570)	bd
<b>Bezpieczeństwo</b>			
<b>Ogółem</b>	Profil bezpieczeństwa był podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego w badaniu JAVELIN Merkel 200	Nie stwierdzono innych niż dotychczas obserwowane w dotychczasowym badaniu klinicznym zdarzeń niepożądanych	Nie stwierdzono innych niż dotychczas obserwowane w dotychczasowym badaniach klinicznych zdarzeń niepożądanych

### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

#### Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania awelumabu opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Na stronach URPL i FDA nie zidentyfikowano żadnych dokumentów dotyczących bezpieczeństwa stosowania awelumabu. Na stronie EMA odnaleziono natomiast sprawozdanie oceniające dla produktu leczniczego Bavencio (EPAR EMA), w którym stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania tego leku we wnioskowanym wskazaniu oceniono jako pozytywny.

#### Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL):

- Najczęstsze zdarzenia niepożądane wg. ChPL

*Występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ):* Niedokrwistość, Zmniejszenie apetytu, Kaszel, duszność, Nudności, biegunka, zaparcie, wymioty, ból brzucha, Ból pleców, ból stawów, Zmęczenie, gorączka, obrzęk obwodowy, Zmniejszenie masy ciała, Reakcja związana z infuzją

*Występujące często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ):* Limfopenia, Niedoczynność tarczycy, Ból głowy, zawroty głowy, neuropatia obwodowa, Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, Zapalenie płuc, Suchość w jamie ustnej, Wysypka\*, świąd\*, wysypka plamisto-grudkowa\*, suchość skóry, Ból mięśni, Osłabienie, dreszcze, choroba grypopodobna, Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, wzrost aktywności amylazy, wzrost aktywności lipazy, wzrost stężenia kreatyniny we krwi

- Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL

#### *Identyfikowalność*

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

#### *Reakcje związane z infuzją*

U pacjentów otrzymujących awelumab zgłaszano występowanie reakcji związanych z infuzją, które mogą mieć ciężki przebieg. 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. 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. 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. W badaniach klinicznych wśród pacjentów, u których wystąpiły reakcje związane z infuzją, u 98,6% (433/439) reakcje wystąpiły w trakcie pierwszych 4 infuzji, a 2,7% (12/439) z nich miało nasilenie stopnia  $\geq 3$ . U pozostałych 1,4% (6/439) pacjentów, reakcje związane z infuzją wystąpiły po pierwszych 4 infuzjach i wszystkie miały nasilenie stopnia 1. lub 2.

#### *Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego*

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występujące 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.

#### *Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego*

U pacjentów leczonych awelumabem odnotowano przypadki zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego. Wśród pacjentów otrzymujących awelumab odnotowano jeden przypadek zakończony zgonem. 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  $\geq 2$ . 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.

#### *Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego*

U pacjentów leczonych awelumabem odnotowano przypadki zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego. Wśród pacjentów otrzymujących awelumab odnotowano dwa przypadki zakończone zgonem. 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  $\geq 2$ . 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.

#### *Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego*

U pacjentów leczonych awelumabem odnotowano przypadki zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego. 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  $\geq 2$ . 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.

#### *Zapalenie trzustki pochodzenia immunologicznego*

U pacjentów leczonych awelumabem odnotowano przypadki zapalenia trzustki pochodzenia immunologicznego. Wśród pacjentów otrzymujących awelumab w skojarzeniu z aksytynibem odnotowano dwa przypadki zakończone zgonem. Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia trzustki pochodzenia immunologicznego. U pacjentów z objawami należy skonsultować się z gastroenterologiem i przeprowadzić badania laboratoryjne (w tym obrazowe) aby zapewnić podjęcie odpowiednich działań na jak najwcześniejszym etapie. W przypadku zapalenia trzustki pochodzenia immunologicznego 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 podejrzenia zapalenia trzustki pochodzenia immunologicznego. Należy zaprzestać stosowania awelumabu w przypadku potwierdzenia zapalenia trzustki pochodzenia immunologicznego.

#### *Zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego*

U pacjentów leczonych awelumabem odnotowano przypadki zapalenia mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego. Wśród pacjentów otrzymujących awelumab w skojarzeniu z aksytynibem odnotowano dwa przypadki zakończone zgonem. Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego. U pacjentów z objawami należy skonsultować się z kardiologiem i przeprowadzić badania laboratoryjne aby zapewnić podjęcie odpowiednich działań na jak najwcześniejszym etapie. W przypadku zapalenia mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego należy podać kortykosteroidy (dawkę początkową od 1 do 2 mg prednizonu na kg mc. na dobę lub jego odpowiednika, stopniowo zmniejszając dawkę kortykosteroidu). Jeśli w ciągu 24 godzin podawania kortykosteroidów nie nastąpi poprawa należy rozważyć dodatkową immunosupresję (np. mykofenolan, infliksymab, globulina antytymocytarna). Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku podejrzenia zapalenia mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego. Należy zaprzestać stosowania awelumabu w przypadku potwierdzenia zapalenia mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego.

### *Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego*

U pacjentów otrzymujących awelumab odnotowano przypadki zaburzeń czynności tarczycy pochodzenia immunologicznego, niedoczynności kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego i cukrzycy typu 1 (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych endokrynopatii. Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku endokrynopatii pochodzenia immunologicznego stopnia 3. lub 4. do czasu ich ustąpienia.

#### *Zaburzenia czynności tarczycy (niedoczynność/nadczynność)*

Zaburzenia czynności tarczycy mogą wystąpić w dowolnym momencie w trakcie leczenia. 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.

#### *Niedoczynność kory nadnerczy*

W trakcie leczenia i po jego zakończeniu pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych niedoczynności kory nadnerczy. W przypadku niedoczynności kory nadnerczy stopnia  $\geq 3$ . należy podać kortykosteroidy (od 1 do 2 mg prednizonu na kg mc. na dobę dożylnie lub doustnego odpowiednika) stopniowo zmniejszając dawkę do osiągnięcia poziomu  $\leq 10$  mg na dobę.

Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku objawowej niedoczynności kory nadnerczy stopnia 3. lub 4.

#### *Cukrzyca typu 1*

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

#### *Zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek pochodzenia immunologicznego*

Awelumab może powodować zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego. Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia zwiększonego stężenia kreatyniny przed rozpoczęciem leczenia i regularnie w trakcie leczenia. W przypadku zapalenia nerek stopnia  $\geq 2$ . 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  $\leq 1$ . oraz przerwać na stałe w przypadku zapalenia nerek stopnia 4.

#### *Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego*

Inne, istotne klinicznie działania niepożądane pochodzenia immunologicznego odnotowano u mniej niż 1% pacjentów: zapalenie mięśni, niedoczynność przysadki, zapalenie błony naczyniowej oka i zespół Guillain-Barré. 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 zmniejszeniu dawki kortykosteroidu nasilenie działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego zmniejszy się do stopnia 1. lub poniżej. Stosowanie awelumabu należy przerwać na stałe w przypadku ponownego wystąpienia dowolnego działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 3. i w przypadku działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia.

#### *Hepatotoksyczność (w skojarzeniu z aksytynibem)*

Hepatotoksyczność występowała u pacjentów leczonych awelumabem w skojarzeniu z aksytynibem z wyższą od oczekiwanej częstością podwyższonej aktywności AlAT i AspAT stopnia 3. i 4. w porównaniu z samym awelumabem. Pacjentów należy częściej monitorować pod kątem zmian

czynności wątroby i objawów w porównaniu do stosowania awelumabu w monoterapii. Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku hepatotoksyczności stopnia 2. do czasu jego ustąpienia oraz zaprzestać stosowania w przypadku hepatotoksyczności stopnia 3. lub 4. W przypadku działań niepożądanych stopnia  $\geq 2$ . należy rozważyć stosowanie kortykosteroidów.

#### *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.

#### *Zawartość sodu*

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

#### Działania niepożądane na podstawie danych WHO

**Tabela 24. Działania niepożądane na podstawie danych WHO**

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	61
Zaburzenia serca	40
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	2
Zaburzenia ucha i błędnika	1
Zaburzenia endokrynologiczne	17
Zaburzenia oka	4
Zaburzenia żołądka i jelit	84
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	187
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	22
Zaburzenia układu immunologicznego	19
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	69
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	92
Badanie	55
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	52
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	34
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	45
Zaburzenia układu nerwowego	56
Problemy z produktem	3
Zaburzenia psychiczne	22
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	32
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	95
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	40
Procedury chirurgiczne i medyczne	7
Zaburzenia naczyniowe	29

## 4.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny opracowań wtórnych dotyczących stosowania Bavencio (awelumab) w leczeniu pacjentów z mMCC. W wyniku przeprowadzonego przez Agencję wyszukiwania aktualizacyjnego nie odnaleziono dodatkowych opracowań wtórnych. W ramach systematycznego wyszukiwania dla awelumabu wnioskodawca zidentyfikował jeden przegląd systematyczny - SLR NICE. W przypadku komparatora wnioskodawca odnalazł dwa przeglądy systematyczne Nghiem 2017 i Voog 1999. Wyniki pracy Voog 1999 zostały przedstawione w Rozdziale 4.3 niniejszej AWA.

### SLR NICE

Cel: przeprowadzenie systematycznego przeglądu literatury pod kątem dostępnych badań, serii przypadków i opisów przypadków oceniających skuteczność, jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL), bezpieczeństwo i tolerancję związaną ze stosowaniem różnych interwencji u pacjentów z przerzutową postacią raka z komórek Merkla.

Metodyka: Przegląd systematyczny obejmował bazy danych Embase, MEDLINE, MEDLINE-In-Process, CENTRAL, wyszukiwano prac opublikowanych do stycznia 2016 r. Populację stanowili dorośli pacjenci z przerzutową postacią raka z komórek Merkla (z uwzględnieniem przerzutów odległych, w tym przerzutów do odległych węzłów chłonnych, jak i przerzuty regionalne lub do węzłów chłonnych). Do przeglądu włączano randomizowane badania kliniczne (niezależnie od statusu zaślepienia), nierandomizowane badania kliniczne, badania jednoramienne, badania obserwacyjne (badania retrospektywne, badania prospektywne, badania kohortowe, badania kliniczno-kontrolne, serie przypadków, opisy przypadków). Uwzględniono następujące punkty końcowe: obiektywna odpowiedź na leczenie (w tym odpowiedź całkowitą i odpowiedź częściową), przeżycie całkowite, najlepszą odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, przeżycie wolne od progresji choroby, bezpieczeństwo.

Wnioski: w porównaniu do komparatora pacjenci leczeni awelumabem uzyskują wyższe odsetki odpowiedzi na leczenie, a odpowiedzi te mają charakter długotrwały pozwalając na kontrolę choroby. Ponadto, leczenie awelumabem w porównaniu do komparatora wydłuża czas wolny od progresji choroby oraz czas całkowitego przeżycia. Awelumab jest lekiem o znanym i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, podczas gdy leczenie chemioterapią obarczone jest dużym ryzykiem toksyczności.

### Nghiem 2017

Cel: przeprowadzenie systematycznego przeglądu literatury pod kątem dostępnych badań, serii przypadków i opisów przypadków oceniających skuteczność, jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL), bezpieczeństwo i tolerancję związaną ze stosowaniem różnych schematów chemioterapii u pacjentów z przerzutową postacią raka z komórek Merkla

Metodyka: Przegląd systematyczny obejmował bazy danych Embase, MEDLINE, MEDLINE-In-Process, CENTRAL, wyszukiwano prac opublikowanych do stycznia 2016 r. Populację stanowili dorośli pacjenci z przerzutową postacią raka z komórek Merkla (z uwzględnieniem przerzutów odległych, w tym przerzutów do odległych węzłów chłonnych, jak i przerzuty regionalne lub do węzłów chłonnych). Do przeglądu włączano randomizowane badania kliniczne (niezależnie od statusu zaślepienia), nierandomizowane badania kliniczne, badania jednoramienne, badania obserwacyjne (badania retrospektywne, badania prospektywne, badania kohortowe, badania kliniczno-kontrolne, serie przypadków, opisy przypadków). Uwzględniono następujące punkty końcowe: obiektywna odpowiedź na leczenie (obejmująca odpowiedź całkowitą i odpowiedź częściową), przeżycie całkowite, najlepszą odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), bezpieczeństwo.

Wnioski: pacjenci z przerzutowym rakiem z komórek Merkla mają złe rokowanie. Osiągnięte odpowiedzi na chemioterapię charakteryzują się bardzo krótkim czasem trwania. Wskaźniki odpowiedzi są wyższe w przypadku leczenia 1. niż w późniejszych liniach, z czasem trwania odpowiedzi wynoszącym ≤ 8 miesięcy, zarówno w pierwszej, jak i drugiej linii. Ponadto, uzyskanie odpowiedzi wiąże się ze znaczną toksycznością, zwłaszcza toksycznością hematologiczną.

Wnioski z przedstawionych opracowań wtórnych są zbieżne z wnioskami na podstawie wyników niniejszej analizy klinicznej.

Poniżej przedstawiono podsumowanie analizy klinicznej dla awelumabu w leczeniu raka z komórek Merkla

#### ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ AWELUMABU

**Brak jest danych dotyczących efektywności klinicznej awelumabu w populacji pacjentów z nieresekcyjnym rakiem, będących w III stadium zaawansowania choroby;**

- Populacja wcześniej nieleczona (1L)

W populacji pacjentów, wcześniej nieleczonych (1L), u których zastosowano terapię awelumabem dla pacjentów będących w obserwacji przez co najmniej 3 miesiące, mediana OS nie została osiągnięta. Oszacowany na podstawie krzywej Kaplana-Meiera wskaźnik 6-miesięcznego przeżycia całkowitego w tej grupie chorych wynosił 83% (95% CI: 64,0-93,0). **Brak jest danych dla OS uwzględniającego docelową liczebność populacji z dłuższym okresem obserwacji.**

Mediana PFS wynosiła 4,1 miesiąca (zakres: 1,4; 6,1). Oszacowany z krzywej Kaplana-Meiera wskaźnik 3-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby wynosił 51% (95% CI: 42; 60), wskaźnik 6-miesięcznego PFS 41% (95% CI: 32; 50), natomiast 12-miesięczny PFS wyniósł 29% (95% CI: 21; 38).

W populacji pacjentów wcześniej nieleczonych (1L) dla okresu obserwacji wynoszącego minimum 7 miesięcy, uwzględniając dane dla 116 pacjentów wykazano odsetek ORR na poziomie 39,7% (95% CI: 30,7; 49,2), z czego CR wynosił 13,8 %, a PR 25,9%. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) została oszacowana na 15,2 miesiąca (95% CI: 10,2; NR).

Po co najmniej 3 miesiącach obserwacji wyniki analizy cząstkowej wykazały odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie u 4/29 (13,8%) chorych, częściowej odpowiedzi guza na leczenie u 14/29 (48,3%) pacjentów, dając wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie wynoszący 62,1% (95% CI: 42,3%; 79,3%). Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi guza na leczenie wynosiła 6,1 tygodni (zakres: 5-17). Wyniki dodatkowej analizy efektywności przeprowadzonej na populacji 14 pacjentów, u których obserwacja trwała, co najmniej 6 miesięcy wskazują, iż wskaźnik obiektywnej odpowiedzi guza na leczenie wynosi 71,4% (95% CI, 41.9%-91.6%). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta, zakres czasu trwania odpowiedzi wynosił do 1,2 do 8,3 miesiąca.

Ocena bezpieczeństwa awelumabu wskazała, iż leczenie to było dobrze tolerowane. W trakcie badania nie odnotowano przypadków **zgonu**, będącego wynikiem wystąpienia zdarzenia niepożądanego określonego przez badacza jako związane z leczeniem. Łącznie u trzech (4,4%) pacjentów leczenie zostało przerwane jako konsekwencja wystąpienia zdarzenia niepożądanego. Wśród 71,8% chorych obserwowano wystąpienie **zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem (TRAE)**, z czego ośmiu (20,5%) pacjentów doświadczyło TRAE w III stopniu nasilenia. Nie odnotowano przypadków TRAE w IV oraz V stopniu nasilenia. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem należały: zmęczenie oraz reakcje związane z infuzją leku (po 23,1% chorych, każde).

**Agencja zwraca uwagę na brak danych dotyczących jakości życia oraz wiarygodnych danych dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów leczonych w ramach I linii leczenia.**

- Populacja pacjentów poddanych terapii awelumabem w ramach II i kolejnych linii leczenia (+2L)

W grupie pacjentów, u których wystąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu systemowym (+2L), dla okresu obserwacji wynoszącego 24 miesiące terapia awelumabem pozwoliła na uzyskanie **mediany OS** wynoszącej 12,6 (95% CI: 7,5; 17,1) miesiąca. **Brak jest danych dla okresu obserwacji wynoszącego 36 miesięcy.**

Wskaźnik 18 miesięcznego przeżycia całkowitego dla pacjentów, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie (responders) do 7 tygodnia od rozpoczęcia leczenia wynosił 90% (95% CI :65,6; 97,4), podczas gdy w grupie pacjentów, u których dana odpowiedź nie wystąpiła (non- responders) analogiczny wskaźnik wynosił jedynie 26,2% (95% CI: 15,7; 37,8). Mediana przeżycia całkowitego w grupie responders nie została osiągnięta, podczas gdy w grupie non-reponders wyniosła 8,8 (95% CI: 6,4; 12,9) miesiąca. Podobne wyniki obserwowano dla pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie do 13 tygodnia badania. Dopasowana wartość hazardu względnego



dla porównania **przeżycia całkowitego** w grupie responders vs non-responders wyniosła 0,052 (95%CI :0,018; 0,152).

Dla okresu obserwacji wynoszącego minimum 36 miesięcy mediana PFS wynosiła 2,7 (95% CI: 1,4; 6,9) miesiąca. Oszacowany z krzywej Kaplana-Meiera wskaźnik 6-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby wynosił 40% (95% CI: 29; 50), wskaźnik 12-miesięcznego przeżycia wyniósł 29% (95% CI: 19; 39), wskaźnik 24-miesięcznego PFS wyniósł 26% (95% CI: 17; 36), natomiast 36-miesięczny PFS wyniósł 21% (95% CI: 12; 32).

W odniesieniu do populacji, u której nastąpiła **progresja po wcześniejszym podaniu chemioterapii ( $\geq 2L$ )** wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy wynosił 31,8% (21,9;43,1). Wyniki kolejnych przeprowadzonych analiz po co najmniej 24 i 36 miesiącach potwierdzają, iż wartość wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie jest na podobnym poziomie i wynosi 33,0% (95% CI: 23,3; 43,8). Dla okresu obserwacji wynoszącego minimum 36 miesięcy odsetek CR wyniósł 11,4%, natomiast odsetek PR 21,6%. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie została oszacowana na 40,5 miesiąca (95%: 18; NR).

W grupie chorych uprzednio leczonych cytostatykami (+2L), leczenie awelumabem nie wpływa na obniżenie jakości życia w stosunku do stanu sprzed leczenia. Średnie wartości dla wyników całościowych FACT-M w odniesieniu do 25 tygodnia są nawet wyższe o ok 7,5% względem wartości wyjściowych. W przypadku wyników specyficznych dla MCC ogólny wynik był wyższy o ok 11,3% względem wartości wyjściowej. Wyniki przeprowadzonego w trzech punktach czasowych (wyjściowo, tydzień 13, tydzień 25), u łącznie 19 uczestników włączonych do badania, dobrowolnego badania ankietowego podsumowującego odczucia/ doświadczenia z poprzedniego leczenia, wskazują na lepszą tolerancję leczenia awelumabem w porównaniu do poprzedniej terapii. Zapytani o konsekwencje leczenia chemioterapią, pacjenci określali je jako nieprzyjemne, zdecydowana większość chorych była zadowolona krótkotrwałym efektem leczenia. 63% chorych doświadczyło zmęczenia lub wyczerpania, które utrudniało im prowadzenie codziennej aktywności. Ponadto 47% chorych podczas chemioterapii odczuwało wymioty lub nudności, część z nich utraciła włosy, część doświadczyła problemów ze snem. W czasie trwania leczenia, 9 chorych zapytanych o odczucia związane z leczeniem awelumabem wskazało, iż nie zaobserwowali negatywnego wpływu z zastosowanego leczenia na ich aktywność fizyczną oraz codzienne czynność (5/9 wskazało nieznaczną poprawę w tym zakresie, podczas gdy 4 brak zmian). Warto dodać, iż ci sami chorzy w momencie zbierania informacji (przed rozpoczęciem leczenia AVE) dotyczącej odczuć związanych z chemioterapią, wskazali, iż uprzednio zastosowane leczenie pogorszyło ich sprawność fizyczną i utrudniało codzienną aktywność.

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wskazała, iż nie odnotowano przypadków **zgonu**, będącego wynikiem wystąpienia zdarzenia niepożądanego określonego przez badacza jako związane z leczeniem. **Przerwanie leczenia** będące wynikiem wystąpienia zdarzenia niepożądanego dotyczyło 15,4% chorych. Wystąpienia **ciężkiego zdarzenia niepożądanego** doświadczyło 41% chorych. Łącznie u 71,6% pacjentów wystąpiło **zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (TRAE)**, z czego 10 (11,4%) chorych doświadczyło TRAE w co najmniej III stopniu nasilenia. Nie odnotowano przypadków TRAE w IV oraz V stopniu nasilenia. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem należały: zmęczenie (23,9%) oraz reakcje związane z infuzją leku (17,0%).

**Należy podkreślić, że w niniejszej analizie klinicznej brak jest wiarygodnych (wysokiej jakości badań) prezentujących wyniki efektywności klinicznej wybranych komparatorów – zidentyfikowane dowody naukowe obejmowały głównie badania obserwacyjne o charakterze retrospektywnym. Nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia oceniających efektywność kliniczną drugiego wybranego komparatora – BSC. Ponadto liczebność chorych w badaniach dla komparatora była niewielka, a informacje o kryteriach oceny wyników leczenia i okresie obserwacji – ograniczone.**

#### ZESTAWIENIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ AWELUMABU I CHEMIOTERAPII (I linia leczenia)

**Brak jest badań typu head-to-head porównujących efekty leczenia awelumabem z chemioterapią w I linii leczenia. Przedstawione w analizie zestawienie wyników dla wnioskowanej technologii i komparatora ma wyłącznie charakter poglądowy. Ze względu na opisowy charakter zestawienia oraz dużą heterogeniczność zestawianych badań, wnioskowanie na temat względnej skuteczności ocenianej technologii jest obarczone znaczną niepewnością. Należy również zwrócić uwagę na rozbieżności w sposobie definiowania punktów końcowych z zakresu**

**odpowiedzi na leczenie dla awelumabu i wybranych badań po stronie komparatora (kryteria RECIST vs ocena badacza). Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że wyniki badań dotyczące bezpieczeństwa chemioterapii są zbiorcze i nie wyodrębniają linii leczenia.**

W przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych stosowanie awelumabu w porównaniu z chemioterapią związane jest ze zbliżonym odsetkiem obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Wiarygodna wartość wskaźnika długotrwałej odpowiedzi na leczenie (DRR) dla awelumabu nie jest dostępna, natomiast w grupie chorych poddanych chemioterapii, wynosi od 2,8% do 14,9% w zależności od badania. Długość przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla awelumabu jest zbliżona do wartości dla chemioterapii (4,1 miesiąca vs 3,1-4,6 miesiąca). Dane dotyczące przeżycia całkowitego są niedojrzałe i nie jest możliwe wiarygodne wnioskowanie na ich podstawie.

PORÓWNAWCZA OCENA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ AWELUMABU I BSC (II i kolejne licznie leczenia)

**Na potrzeby analizy przyjęto założenie, iż skuteczność leczenia BSC jest tożsama skuteczności chemioterapii. Przedstawione w analizie zestawienie wyników dla wnioskowanej technologii i komparatora ma wyłącznie charakter poglądowy. Ze względu na opisowy charakter zestawienia oraz dużą heterogeniczność zestawianych badań, wnioskowanie na temat względnej skuteczności ocenianej technologii jest obarczone znaczną niepewnością. Należy również zwrócić uwagę na rozbieżności w sposobie definiowania punktów końcowych z zakresu odpowiedzi na leczenie dla awelumabu i wybranych badań po stronie komparatora (kryteria RECIST vs ocena badacza).**

Terapia awelumabem w grupie 2L+ związana jest z wyższym odsetkiem obiektywnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu z chemioterapią. W ramieniu awelumabu odpowiedzi na leczenie utrzymują się dłużej niż w ramieniu komparatora. Leczenie awelumabem prowadzi do uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie w grupie 2L+ u 11,4% chorych, analogiczne dane dla ramienia BSC/chemioterapii wskazują, iż wystąpienie całkowitej odpowiedzi na leczenie obserwowano tylko w jednym przypadku w badaniu Iyer 2016. Terapia awelumabem w grupie 2L+ pozwala na uzyskanie zbliżonych odsetków częściowej odpowiedzi na leczenie w porównaniu z BSC. W podgrupie pacjentów +2L, w ramieniu awelumabu oraz komparatora odsetek chorych, u których po zastosowanym leczeniu następowała stabilizacja choroby był zbliżony i wynosił odpowiednio 10,2% oraz 3,3%-20%. Chorzy leczeni awelumabem rzadziej doświadczali progresji choroby w porównaniu z chorymi przyjmującymi BSC. W ramieniu awelumabu i komparatora mediana czasu przeżycia wolnego od progresji była zbliżona. Oszacowany z krzywej *Kapłana-Meiera* wskaźnik 6-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji wynosi dla awelumabu 40%, podczas gdy dla chemioterapii w zależności od badania od 3,4% do 13%. Analogiczny wskaźnik dla okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy, wskazuje na wartość 29% w ramieniu interwencji badanej, podczas gdy w ramieniu komparatora w każdym przedstawionym badaniu wartość wskaźnika wynosi 0%. Wśród pacjentów poddanych leczeniu awelumabem mediana przeżycia całkowitego wynosiła 12,9 miesiąca, podczas gdy w ramieniu komparatora od 4,4 do 5,7 miesiąca. Oszacowany z krzywej *Kapłana-Meiera* wskaźnik 6-miesięcznego przeżycia całkowitego dla awelumabu wynosi 70%, podczas gdy dla chemioterapii od 27,5% do 30,2% w zależności od badania. Kolejny 12 miesięczny wskaźnik OS wynosił 50% w ramieniu awelumabu, podczas gdy w ramieniu komparatora – 0%.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### **Cel analizy**

Celem analizy jest ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Bavencio (awelumab) stosowanym w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (ang. metastatic Merkel cell carcinoma, mMCC).

##### **Populacja**

Chorzy na raka z komórek Merkla, będący w stadium przerzutowym, niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego zarówno w ramach I linii leczenia oraz niezależnie dla II i kolejnych linii leczenia (po wcześniejszym leczeniu systemowym) - populacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym Bavencio.

##### **Interwencja**

Awelumab

##### **Komparator**

I linia leczenia – chemioterapia.

II linia leczenia - standardowe leczenie wspomagające (BSC).

##### **Technika analityczna**

Analiza kosztów-użyteczności (CUA).

##### **Perspektywa**

Płatnika publicznego (NFZ).

##### **Horyzont czasowy**

40-letni - dożywotni.

##### **Dyskontowanie**

Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

##### **Koszty**

W modelu uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne: koszty substancji czynnych (awelumabu, substancji stosowanych w chemioterapii), koszty hospitalizacji związanej z podaniem leków, koszty BSC, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty radioterapii paliatywnej, koszt opieki paliatywnej.

W ramach analizy głównej przyjęto, iż koszt BSC jest równy kosztowi porady ambulatoryjnej onkologicznej wykonywanej raz na dwa miesiące.

W analizie głównej założono, iż na koszt monitorowania chemioterapii będzie składała się jedna wizyta kontrolna na trzytygodniowy cykl leczenia oraz diagnostyka obrazową TK lub MRI co 12 tygodni.

## Model

Wykorzystano globalny model symulacyjny, który uwzględniał istotne klinicznie i ekonomicznie stany zdrowotne, w których mogą się znaleźć pacjenci. Przyjęto technikę *partitioned survival analysis* (modelowanie obszaru pod krzywą) w celu ekstrapolacji danych o skuteczności klinicznej, a to pozwoliło na otrzymanie wyników dotyczących ostatecznych punktów końcowych - śmiertelność i zyskane lata życia. W modelu wnioskodawca wykorzystał wyniki międzynarodowych badań klinicznych, a także dane odnośnie zużytych zasobów oraz kosztów jednostkowych, które odpowiadają praktyce klinicznej w Polsce i polskim warunkom ekonomicznym. Wg wnioskodawcy międzynarodowe dane kliniczne mogły zostać wykorzystane w analizie ze względu na ich niespecyficzność względem konkretnego państwa.

W analizie ekonomicznej przyjęto 40 letni horyzont czasowy, a zgodnie z wyjściowym wiekiem pacjentów i ich przeżycia całkowitego uznano horyzont na dożywni.

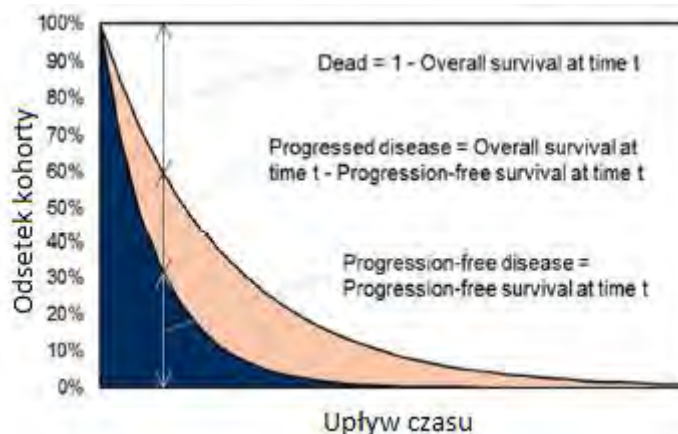
W analizie dokonano modelowanie przebiegu leczenia przerzutowego raka z komórek Merkla u jednego pacjenta. Przebieg życia identycznego wyjściowego pacjenta „uśrednionego” został modelowany trzykrotnie: przy zastosowaniu awelumabu, przy zastosowaniu chemioterapii oraz BSC. Różnice w efektywności klinicznej pomiędzy awelumabem i chemioterapią bądź BSC przełożyły się na oszacowane w analizie ekonomicznej różnice w kosztach oraz wynikach zdrowotnych.

Wnioskodawca w modelu wyróżnia trzy stany zdrowotne:

- „przeżycie bez progresji” (ang. *progression-free disease*, PFD);
- „progresja choroby” (ang. *progressed disease*, PD);
- „zgon” (ang. *dead*).

„Przeżycie bez progresji” (PFD) jest stanem wyjściowym, w którym chorzy rozpoczynają leczenie przerzutowego raka z komórek Merkla. W kolejnych cyklach modelu pacjenci albo pozostają we wspomnianym stanie zdrowia albo przechodzą do pozostałych w wyniku wystąpienia progresji lub zgonu (odpowiednio do stanu „progresja choroby” lub „zgon”). Z kolei w stanie „progresja choroby” pacjenci pozostają aż do wystąpienia zgonu (nie jest możliwe przejście z powrotem do stanu PFD). „Zgon” jest stanem absorbującym, w którym pacjenci pozostają do końca horyzontu czasowego analizy.

Przejścia pomiędzy stanami zdrowia w modelu wnioskodawca oszacował zgodnie z wielkościami obszarów pod krzywymi PFS i OS, które wyznaczono na podstawie danych z badań klinicznych. Poniżej przedstawiono strukturę modelu.



**Rysunek 8. Struktura modelu decyzyjnego**

W kolejnych cyklach modelu pacjent może pozostać żywy w stanie bez progresji choroby (obszar granatowy) oraz z progresją choroby (obszar różowy), bądź umrzeć (biały obszar obejmuje chorych, u których wystąpił zgon). Odsetek pacjentów znajdujących się w stanie „zgon” wnioskodawca oszacował jako dopełnienie przeżycia całkowitego ( $1-OS$ ) w danym cyklu modelu. Odsetek pacjentów w stanie „progresja choroby” wnioskodawca wyznaczył jako różnicę pomiędzy przeżyciem całkowitym i przeżycia wolnym od progresji choroby ( $OS-PFS$ ). Natomiast odsetek chorych znajdujących się w stanie „przeżycie bez progresji” bezpośrednio odpowiada wartościom krzywych PFS.

Wg wnioskodawcy przyjęta struktura jest reprezentatywna biorąc pod uwagę ścieżkę kliniczną mMCC, ponieważ przebieg leczenia i jego wyniki będą zależeć w głównej mierze od tego, czy i kiedy doszło do progresji choroby. Przyjęto, iż długość cyklu w modelu wynosi 1 tydzień, a stanowi to wystarczający okres, aby dokładnie odzwierciedlić momenty czasowe, w których występują koszty oraz zdarzenia determinujące wielkość efektów zdrowotnych.

### **Analiza wrażliwości**

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili zarówno probabilistyczną jak i deterministyczną analizę wrażliwości. Testowane parametry wraz z ich wartościami oraz wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 6.3.2. „Wyniki analizy wrażliwości”.

### **Ograniczenia analizy**

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

- „Podstawowe ograniczenie analizy ekonomicznej wynika z braku dostępności badań klinicznych bezpośrednio porównujących oceniane interwencje: awelumab oraz chemioterapię (a także BSC). Sytuacja ta jest związana z brakiem dostępności skutecznych opcji terapeutycznych w leczeniu przerzutowego raka z komórek Merkla. Zgodnie z wytycznymi postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dla raków skóry w przypadku zaawansowanej choroby (MCC) leczenie z założenia ma charakter paliatywny, a u chorych w zadowalającym stanie ogólnym należy rozważyć rozpoczęcie paliatywnej chemioterapii. Ze względu na brak wystarczających danych pozwalających na określenie standardów leczenia, zwłaszcza u pacjentów z chorobą uogólnioną, w każdym takim przypadku należy rozważyć możliwość włączenia chorego do badania klinicznego
- Dane dotyczące przeżycia pacjentów w I linii leczenia, u których zastosowano chemioterapię pozyskano z siedmiu badań klinicznych: Cowey 2017, Iyer 2016, Voog 1999, Satpute 2014, Santamaria-Barria 2013, Fields 2011, Allen 2005. Założeniem, które powinno być spełnione przy łączeniu danych pochodzących z różnych prób klinicznych jest brak heterogeniczności badań źródłowych (zbliżone charakterystyki pacjentów, porównywalne raportowane punkty końcowe). Pomimo częściowo odmiennych charakterystyk chorych włączonych, krzywe przeżycia wolnego od progresji w wymienionych badaniach pozostają zbliżone
- Ze względu na fakt, iż dane kliniczne dotyczące I linii leczenia awelumabem są niedojrzałe (obecnie dostępne dane z okresem obserwacji wynoszącym co najmniej 6 miesięcy obejmują 39 pacjentów, przy planowanym włączeniu 112 chorych), uznano, że nie są one odpowiednie do użycia w modelu. W bieżącej analizie ekonomicznej, podobnie jak w globalnym modelu ekonomicznym, OS i PFS dla populacji otrzymującej pierwszą linię leczenia mMCC oszacowano w oparciu o opinię ekspertów klinicznych



- Biorąc pod uwagę brak wiarygodnych danych klinicznych oceniających skuteczność najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) w przerzutowym raku z komórek Merkla, w analizie ekonomicznej przyjęto założenie o jednakowej skuteczności BSC i chemioterapii.”

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

W poniższych tabelach przedstawiono wartości kluczowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

Tabela 25. Zestawienie kluczowych założeń

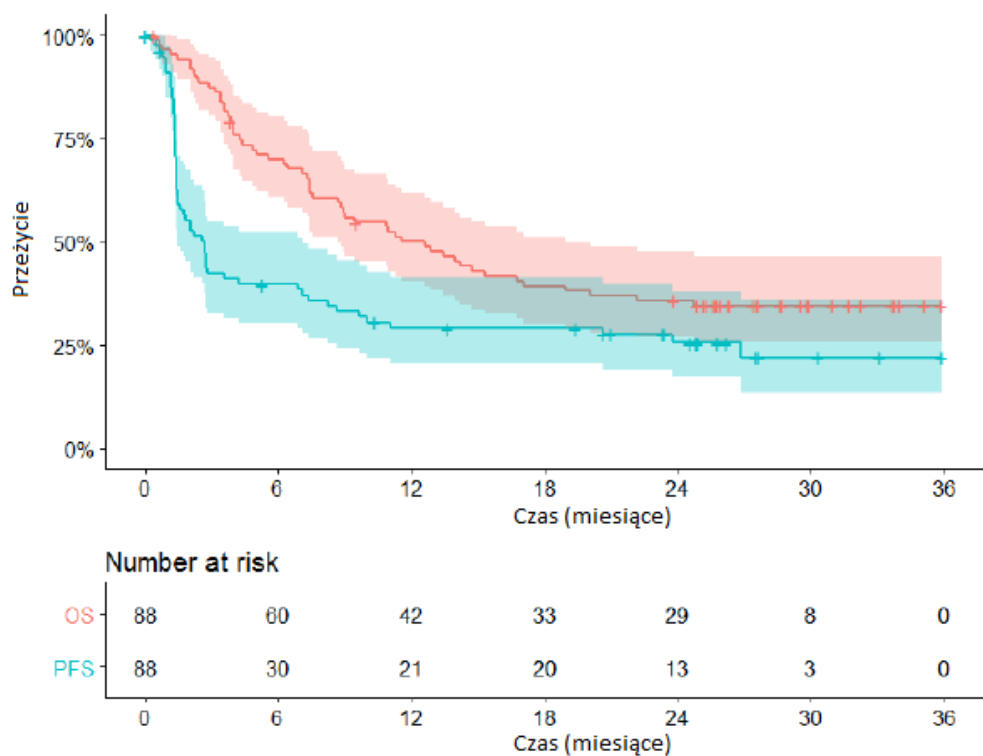
Parametr		Wartość	Źródło
Horyzont czasowy		40 lat - dożywotni	Założenie
Długość cyklu w modelowaniu		1 tydzień	Założenie
Dawka dobową		Niezdefiniowane przez WHO	Dane wnioskodawcy
Wnioskowana cena zbytu netto – Bavencio (PLN)			Dane wnioskodawcy
RSS			Dane wnioskodawcy
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego		3,5%	Wytyczne AOTMiT
Stopa dyskonta kosztów		5%	Wytyczne AOTMiT
Droga podania leku		Infuzja dożylna	ChPL Bavencio
Zalecana dawka/terapia		10 mg/kg/mc.	ChPL Bavencio
Średnia masa ciała pacjenta		78,50 kg	JAVELIN Merkel 200
Średnie zużycie awelumabu / pacjenta / dawkę		785,0 mg	-
RDI awelumab		95,43%	JAVELIN Merkel 200
RDI chemioterapii		66,7 %	Założenie
Koszt jednostkowy awelumabu	z RSS		Wyznaczono w oparciu o cenę hurtową brutto (z/bez RSS) /opakowanie produktu leczniczego Bavencio oraz zawartość opakowania jednostkowego (200 mg awelumabu)
	bez RSS		
Koszt chemioterapii (Koszt z obwieszczenia / Koszt rzeczywisty chemioterapii/cykl)		12,72 / 10,43 PLN	Obwieszczenie MZ
Koszt terapii awelumabem / pacjent / podanie	z RSS		Dane wnioskodawcy
	bez RSS		
Koszt podania awelumabu			Dane wnioskodawcy
Koszt podania chemioterapii		1 676,00 PLN	
Koszt podania BSC		0,00 PLN	
Użyteczność dla awelumabu: stan bez progresji choroby		0,83	
Użyteczność dla awelumabu: stan po progresji choroby		0,74	
Użyteczność dla chemioterapii: stan bez progresji choroby		0,83	
Użyteczność dla chemioterapii: stan po progresji choroby		0,74	
Użyteczność dla BSC: stan bez progresji choroby		0,83	

Parametr		Wartość	Źródło
Użyteczność dla BSC: stan po progresji choroby		0,74	
Koszty monitorowania	Wizyta lekarza ogólnego	65,00 PLN	
	EKG	121,00 PLN	
	Tomografia komputerowa (TK)	481,00 PLN	
	Rezonans magnetyczny (MRI)	1 050,00 PLN	
	Radioterapia	2 812,00 PLN	
	Opieka paliatywna	4 775,57 PLN	

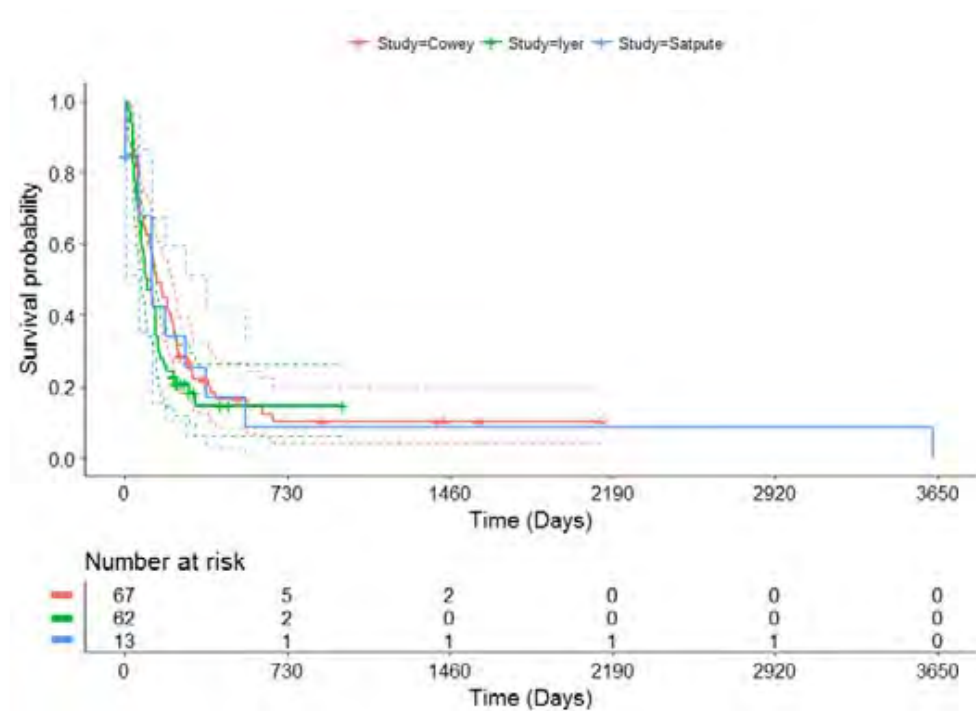
Tabela 26. Charakterystyka populacji wejściowej

Parametr	Wartość średnia
Wiek (w latach)	69,3
Odsetek mężczyzn	79,31%
Średnia masa ciała	78,50 kg
Średnia powierzchnia ciała	1,94 m <sup>2</sup>

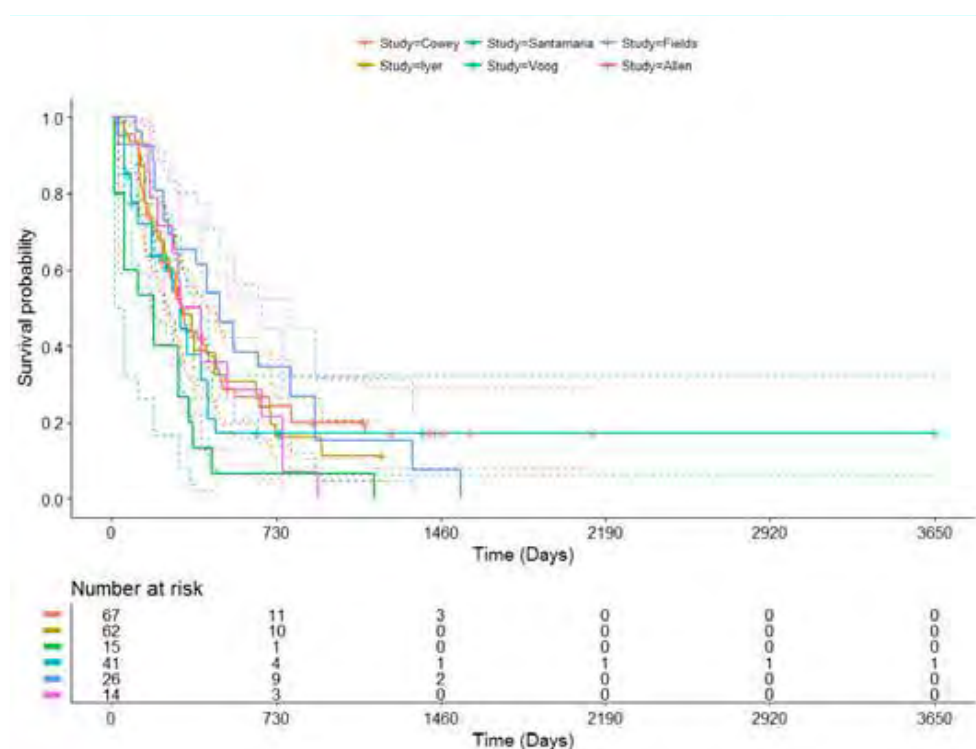
Na poniższych wykresach przedstawiono krzywe PFS i OS, wraz z dopasowanymi krzywymi, które wykorzystano w niniejszej analizie.



Rysunek 9. Krzywe OS i PFS (badanie JAVELIN Merkel 200 grupa A - pacjenci wcześniej leczeni)



Rysunek 10. Krzywe PFS z badań źródłowych: chemioterapia (pacjenci wcześniej nieleczeni)



Rysunek 11. Krzywe OS z badań źródłowych: chemioterapia (pacjenci wcześniej nieleczeni)

Posiadając koszty jednostkowe oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych obliczono w modelu całkowity koszt na cykl dla ocenianych interwencji:

- Awelumab – 0,00 PLN,
- Chemioterapia – 72,05 PLN,
- BSC – 0,00 PLN.



## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W poniższej tabeli przedstawiono wartości współczynnika ICUR uzyskane przez autorów AE wnioskodawcy.

#### I linia leczenia – awelumab vs. chemioterapia

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS, perspektywa NFZ

Parametr	Awelumab	Chemioterapia
Koszt leczenia [PLN]		14 898,72
Koszt inkrementalny [PLN]		
Zyskane lata życia [LY]		1,77
Efekt [QALY]		1,36
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [PLN/QALY]		

Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej bez RSS, perspektywa NFZ

Parametr	Awelumab	Chemioterapia
Koszt leczenia [PLN]		14 921,59
Koszt inkrementalny [PLN]		
Zyskane lata życia [LY]		1,77
Efekt [QALY]		1,36
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [PLN/QALY]		179 590,63

Stosowanie terapii lekiem Bavencio w miejsce chemioterapii w I linii leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla wiąże się z uzyskaniem wyższych efektów zdrowotnych oraz wyższych kosztów terapii, jednak wnioskowana technologia nie jest użyteczna kosztowo (bez względu na perspektywę analizy [redacted]). Współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ oszacowano na [redacted] i 179 590,63 PLN/QALY bez RSS.

#### II (i kolejne) linia leczenia – awelumab vs. BSC

Tabela 29. Wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS, perspektywa NFZ

Parametr	Awelumab	BSC
Koszt leczenia [PLN]		7 046,94
Koszt inkrementalny [PLN]		
Zyskane lata życia [LY]		0,41
Efekt [QALY]		0,33
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [PLN/QALY]		

**Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej bez RSS, perspektywa NFZ**

Parametr	Awelumab	BSC
Koszt leczenia [PLN]		7 046,94
Koszt inkrementalny [PLN]		
Zyskane lata życia [LY]		0,41
Efekt [QALY]		0,33
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [PLN/QALY]	160 472,30	

Stosowanie terapii lekiem Bavencio w miejsce BSC w II i kolejnych liniach leczenia wiąże się z uzyskaniem wyższych efektów zdrowotnych oraz wyższych kosztów terapii, jednak wnioskowana technologia nie jest użyteczna kosztowo (bez względu na perspektywę analizy [redacted]). Współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ oszacowano na [redacted] i 160 472,30 PLN/QALY bez RSS.

Wnioskodawca przedstawił dodatkowy wariant odnośnie wyników analizy ekonomicznej w II (lub kolejnych) linii leczenia pacjentów, tzn. awelumab vs chemioterapia. Szczegóły przedstawiono w AE wnioskodawcy rozdział 1.6.3.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ w analizie klinicznej nie przedstawiono randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem. Komparatorami dla ocenianej technologii w I linii leczenia jest chemioterapia, natomiast w II i kolejnych liniach BSC.

Aktualna wysokość progu opłacalności wynosi 147 024 PLN.

Oszacowana przez Agencję, uwzględniająca założenia analizy podstawowej wnioskodawcy, cena progowa zbytu netto za opakowanie wnioskowanego leku wynosi [redacted] dla porównania z chemioterapią oraz [redacted] dla porównania z BSC.

Wnioskodawca pomimo braku przedstawienia w ramach AKL badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem nie przedstawił ceny maksymalnej, wynikającej z zapisów art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej, w piśmie odnośnie wymagań minimalnych wnioskodawca zauważył, iż [redacted]

Zdaniem Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, dlatego przeprowadzono analizę cen maksymalnych dla ocenianej technologii.

Koszty awelumabu zrównają się z kosztami chemioterapii dla ceny zbytu netto równej 199,19 PLN (225,88 PLN - CHB, tj. ceny niższej niż proponowana przez wnioskodawcę w ramach instrumentu dzielenia ryzyka).

Koszty awelumabu zrównają się z kosztami BSC dla ceny zbytu netto równej 68,19 (77,53 PLN – CHB) PLN, tj. ceny niższej niż proponowana przez wnioskodawcę w ramach instrumentu dzielenia ryzyka.

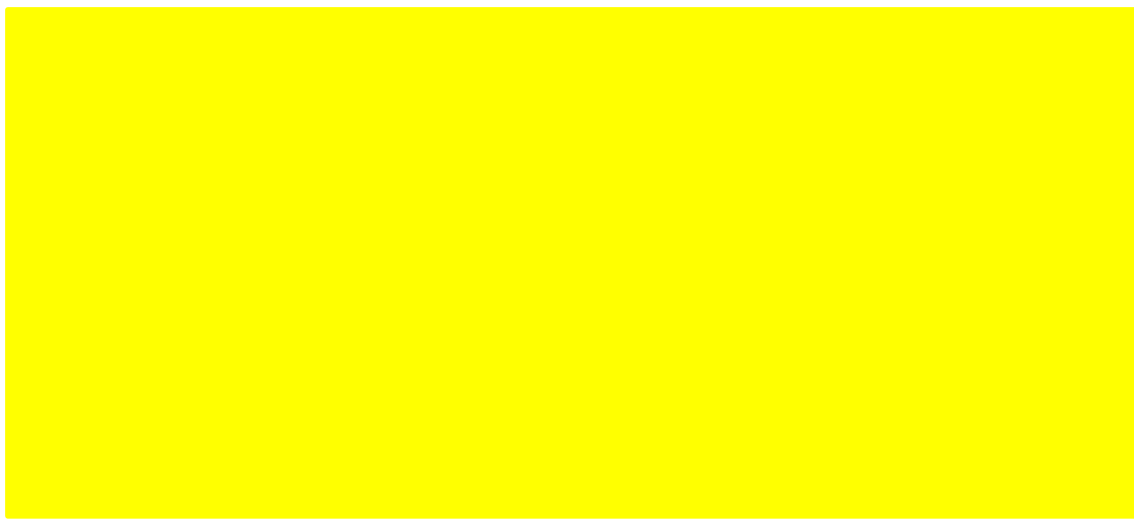
### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

#### Probabilistyczna analiza wrażliwości

Poniżej przedstawione wyniki odnoszą się do perspektywy płatnika publicznego i uwzględniają zaproponowany RSS, pozostałe wyniki znajdują się w AW wnioskodawcy, jednak wnioski z nich płynące są analogiczne. Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili 2000 niezależnych symulacji.

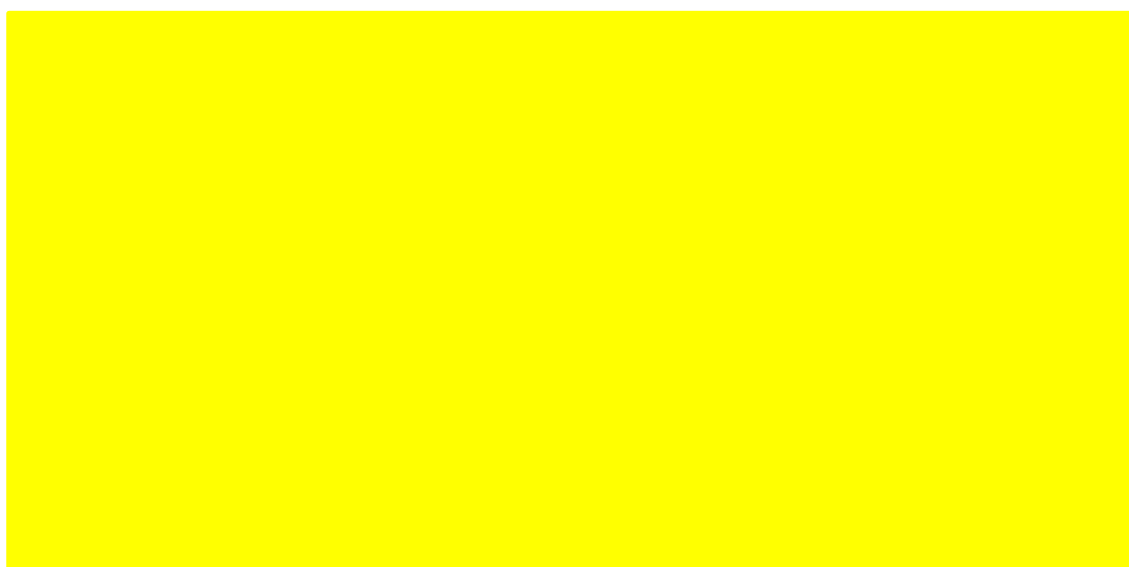
Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki przeprowadzonej przez Agencję probabilistycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem aktualnej wartości prognozy efektywności kosztowej – 147 024 PLN.

Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności wnioskowanej technologii względem chemioterapii w I linii leczenia wynosi [redacted]



**Rysunek 42. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: awelumab vs. chemioterapia w I linii leczenia, wariant z RSS**

Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności wnioskowanej technologii względem BSC w II i kolejnych liniach leczenia [redacted]



**Rysunek 13. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: awelumab vs. BSC w II i kolejnych liniach leczenia, wariant z RSS**

### Deterministyczna analiza wrażliwości

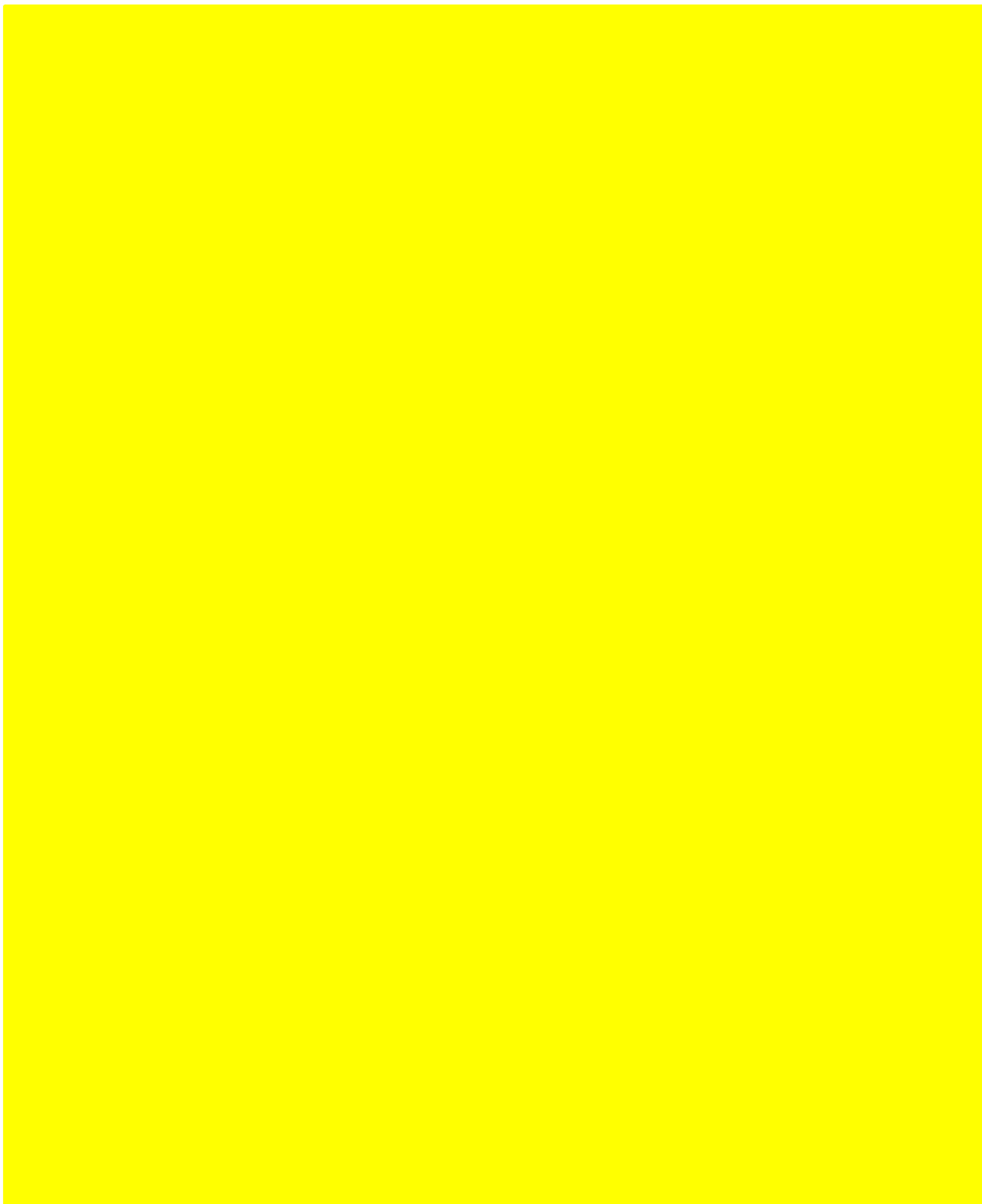
W poniższej tabeli przedstawiono testowane w ramach deterministycznej analizy wrażliwości scenariusze.

**Tabela 31. Parametry badane w jednokierunkowej analizie wrażliwości**

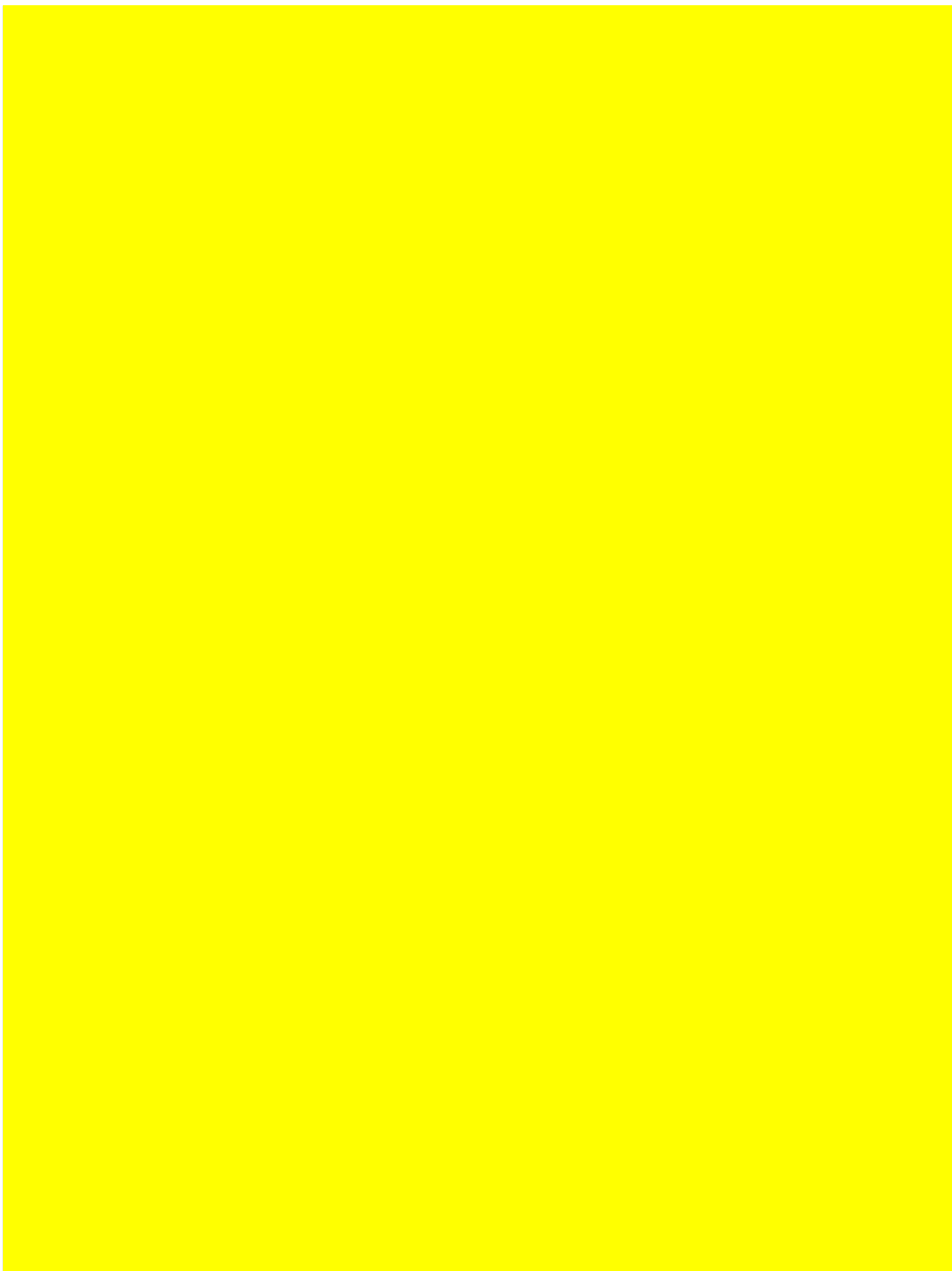
Numer wariantu	Wariant analizy wrażliwości	Wartość w analizie podstawowej
1	Horyzont czasowy 5 lat	40 lat (dożywni)
2	Horyzont czasowy 10 lat	
3	Horyzont czasowy 20 lat	
4	Horyzont czasowy 30 lat	
5	Stopy dyskontowe: 0%	Zgodnie z wytycznymi HTA <b>[Błąd! Nie można odnaleźć Źródła odwołania.]</b>
6	Charakterystyka wyjściowa pacjentów: Europa+USA (JAVELIN Merkel 200)	Charakterystyka wyjściowa pacjentów: Europa (JAVELIN Merkel 200)
7	Ekstrapolacja OS awelumab: krzywa wykładnicza	spline model 1 węzeł odds
8	Ekstrapolacja OS awelumab: krzywa uogólniona Gamma	
9	Ekstrapolacja OS awelumab: krzywa Gompertza	
10	Ekstrapolacja OS awelumab: krzywa log-logistyczna	
11	Ekstrapolacja OS awelumab: krzywa log-normalna	
12	Ekstrapolacja OS awelumab: krzywa Weibulla	
13	Ekstrapolacja OS awelumab: spline model 1 węzeł hazard	
14	Ekstrapolacja OS awelumab: spline model 1 węzeł normal	
15	Ekstrapolacja OS awelumab: spline model 2 węzły hazard	
16	Ekstrapolacja OS awelumab: spline model 2 węzły odds	
17	Ekstrapolacja OS awelumab: spline model 2 węzły normal	
18	Ekstrapolacja OS awelumab: spline model 3 węzły hazard	
19	Ekstrapolacja OS awelumab: spline model 3 węzły odds	
20	Ekstrapolacja OS awelumab: Mixture cure model krzywa wykładnicza	
21	Ekstrapolacja OS awelumab: Mixture cure model krzywa We bulla	
22	Ekstrapolacja OS awelumab: Mixture cure model krzywa log-normalna	
23	Ekstrapolacja OS awelumab: Mixture cure model krzywa log-logistyczna	
24	Ekstrapolacja OS awelumab: ekstrapolacja przeżycia z populacji ogólnej	
25	Ekstrapolacja OS komparator: krzywa wykładnicza	krzywa log-logistyczna (I linia leczenia) krzywa Gompertza (II i kolejne linie leczenia)
26	Ekstrapolacja OS komparator: krzywa uogólniona Gamma	
27	Ekstrapolacja OS komparator: krzywa Gompertza ( <b>w I linii</b> )	
28	Ekstrapolacja OS komparator: krzywa log-logistyczna ( <b>w II linii lub kolejnych</b> )	
29	Ekstrapolacja OS komparator: krzywa log-normalna	
30	Ekstrapolacja OS komparator: krzywa Weibulla	
31	Ekstrapolacja PFS awelumab: spline model 1 węzeł hazard	spline model 3 węzły odds
32	Ekstrapolacja PFS awelumab: spline model 1 węzeł odds	
33	Ekstrapolacja PFS awelumab: spline model 1 węzeł normal	
34	Ekstrapolacja PFS awelumab: spline model 2 węzły hazard	
35	Ekstrapolacja PFS awelumab: spline model 2 węzły odds	
36	Ekstrapolacja PFS awelumab: spline model 2 węzły normal	
37	Ekstrapolacja PFS awelumab: spline model 3 węzły hazard	
38	Ekstrapolacja PFS komparator: krzywa wykładnicza	krzywa log-logistyczna (I linia leczenia)
39	Ekstrapolacja PFS komparator: krzywa uogólniona Gamma	

40	Ekstrapolacja PFS komparator: krzywa Gompertza	krzywa Weibulla (II i kolejne linie leczenia)
41	Ekstrapolacja PFS komparator: krzywa log-logistyczna <b>(w II linii lub kolejnych)</b>	
42	Ekstrapolacja PFS komparator: krzywa log-normalna	
43	Ekstrapolacja PFS komparator: krzywa Weibulla <b>(w I linii)</b>	
44	Ekstrapolacja ToT awelumab: krzywa wykładnicza	krzywa Weibulla
45	Ekstrapolacja ToT awelumab: krzywa uogólniona Gamma	
46	Ekstrapolacja ToT awelumab: krzywa Gompertza	
47	Ekstrapolacja ToT awelumab: krzywa log-logistyczna	
48	Ekstrapolacja ToT awelumab: krzywa log-normalna	
49	Ekstrapolacja ToT awelumab: krzywa Weibulla	
50	ToT: maksymalna długość leczenia awelumabem: 3 lata	Zgodnie z krzywą ToT/PFS
51	ToT: maksymalna długość leczenia awelumabem: 4 lata	
52	ToT: maksymalna długość leczenia awelumabem: 5 lat	
53	ToT: maksymalna długość leczenia awelumabem: 6 lat	
54	ToT: maksymalna długość leczenia awelumabem: 7 lat	
55	Użyteczności: metoda czas do śmierci	Użyteczności zależne od stanu zdrowia
56	Koszty opieki paliatywnej: minimum (koszt 7 osobo-dni na oddziale opieki paliatywnej)	koszt 14 osobo-dni na oddziale opieki paliatywnej
57	Koszty opieki paliatywnej: maksimum (koszt 28 osobo-dni na oddziale opieki paliatywnej)	
58	Chemioterapia zużycie zasobów: maximum (6 cykli chemioterapii [zgodnie z modelem globalnym] i bazowy koszt hospitalizacji dla grupy JGP J47)	4 cykle chemioterapii [zgodnie z opinią eksperta klinicznego] i koszt hospitalizacji <3 dni rozliczeniowe dla grupy JGP J47
59	Koszty i zużycie zasobów dla BSC: minimum (1 wizyta kontrolna / 3 miesiące)	1 wizyta kontrolna / 2 miesiące
60	Koszty i zużycie zasobów dla BSC: maksimum (1 hospitalizacja grupą JGP J47 / miesiąc)	
61	Koszty i zużycie zasobów pacjenci bez progresji choroby po zakończeniu leczenia: minimum (1 wizyta kontrolna / 6 miesięcy)	1 wizyta kontrolna + diagnostyka obrazowa TK/MRI / 3 miesiące
62	Koszty i zużycie zasobów pacjenci bez progresji choroby po zakończeniu leczenia: maksimum (1 wizyta kontrolna / miesiąc + diagnostyka obrazowa TK/MRI / 12 tygodni)	
63	Odsetek pacjentów otrzymujących radioterapię paliatywną: minimum (50%)	75%
64	Odsetek pacjentów otrzymujących radioterapię paliatywną: maksimum (100%)	
65	Względna intensywność dawki (RDI): 100% (awelumab, chemioterapia)	awelumab 95,4%; chemioterapia 66,7%

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oddzielnie w ramach I linii leczenia oraz II (i kolejnych linii leczenia) w postaci wykresu tornado. Wyniki odnoszą się do wariantu z RSS, z perspektywy płatnika publicznego.



**Rysunek 14. Jednokierunkowa analiza wrażliwości w zakresie I linii leczenia- wykres tornado (wariant z RSS, perspektywa NFZ)**



**Rysunek 55. Jednokierunkowa analiza wrażliwości w zakresie II linii leczenia - wykres tornado (wariant z RSS, perspektywa NFZ)**

Największy wpływ na wyniki analizy mają założenia

Największy wpływ na spadek

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości znajdują się w AE wnioskodawcy.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Aktualnie brak jest innych technologii stosowanych jako leczenie przerzutowego raka z komórek Merkla
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK / ?	Analizę przeprowadzono jedynie z perspektywy płatnika publicznego. Należy się jednak spodziewać wyników analogicznych dla perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	Brak jest badań RCT bezpośrednio porównujących awelumab z chemioterapią w I linii leczenia oraz z BSC w II (lub kolejnych) linii. W bieżącej analizie ekonomicznej, podobnie jak w globalnym modelu ekonomicznym, OS i PFS dla populacji otrzymującej pierwszą linię leczenia mMCC oszacowano w oparciu o opinię ekspertów klinicznych, co w znacznym stopniu ogranicza wiarygodność niniejszej analizy.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analizę przeprowadzono w dożywotnim (40 lat) horyzoncie czasowym.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (5% koszty, 3,5% efekty zdrowotne)
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Autorzy AE wnioskodawcy wykonali zarówno probabilistyczną jak i deterministyczną, jednokierunkową analizę wrażliwości.



### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano błędów w strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny.

Kluczowym ograniczeniem jest brak dojrzałych danych klinicznych dla awelumabu stosowanego w I linii leczenia. Ze względu na fakt, iż dane kliniczne dotyczące I linii leczenia awelumabem są niedojrzałe, w modelu uznano, że nie są one odpowiednie do użycia. W bieżącej analizie ekonomicznej OS i PFS dla populacji otrzymującej pierwszą linię leczenia mMCC oszacowano w oparciu o opinię ekspertów klinicznych, co w znacznym stopniu ogranicza wiarygodność uzyskanych dla I linii wyników.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę na brak długoterminowych danych dotyczących stosowania wnioskowanej technologii, co wymusza konieczność ekstrapolacji wyników zdrowotnych i wprowadza dodatkową niepewność.

Dane dla pacjentów w I linii leczenia dla ramienia chemioterapii pochodziły z 7 badań klinicznych jednoramiennych. W przypadku łączenia danych z różnych badań należy zwrócić uwagę na brak heterogeniczności badań. Włączone badania miały rozbieżne charakterystyki pacjentów, a krzywe PFS pozostają zbliżone. Wyniki z badania Santamaria-Barria 2013 dla OS wskazują na niższą przeżywalność w porównaniu z pozostałymi badaniami, jednak wg wnioskodawcy krzywa ta nie odstaje mocno od pozostałych.

W AE przyjęto ze względu na brak wiarygodnych danych klinicznych dla porównania awelumab vs BSC, założenie, że BSC i chemioterapia ma jednakową skuteczność, założenie to ma charakter konserwatywny.

W obliczu niskiej wiarygodności danych klinicznych oraz bardzo dużego wpływu na wyniki analizy założeń związanych z ich szacowaniem, w szczególności przeżycia całkowitego, należy uznać wyniki generowane przez dostarczony model na obciążone dużą niepewnością, szczególnie w przypadku wnioskowania odnośnie pacjentów wcześniej nieleczonych.

Warto również zwrócić uwagę na brak testowania alternatywnych wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia, co w kontekście odnotowanych różnic w stosunku do wyników prezentowanych w publikacji Bullement 2019, wpływa na obniżenie wiarygodności prezentowanych wyników.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych. Dane kosztowe można uznać za poprawne, aktualne i zgodne z wnioskiem refundacyjnym i stanem faktycznym.

Z względu na brak badań RCT bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z chemioterapią w I linii leczenia lub porównujących z BSC w ramach II (lub kolejnych) linii leczenia, w analizie wykorzystano jedynie dane z badań jednoramiennych.

Interpretując wyniki niniejszej analizy należy mieć na uwadze ograniczenia danych klinicznych, które przedstawiono w rozdziale 4.1.5. „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy”.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

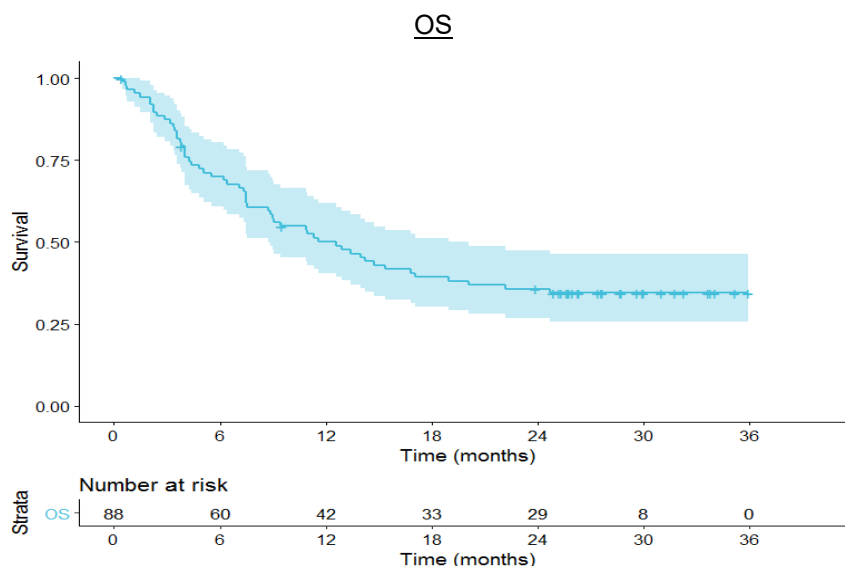
Analizy Agencji zweryfikowały przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach ani strukturze modelu.

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną. Zakres przeprowadzonej walidacji wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

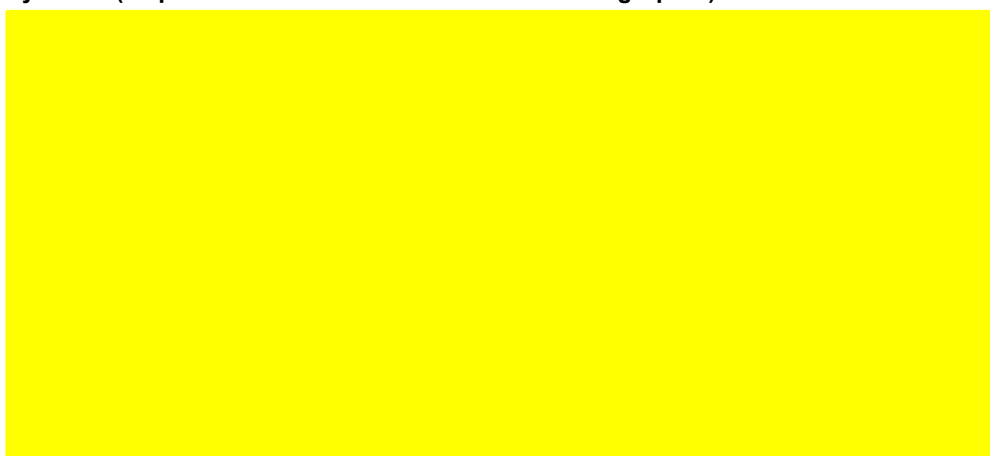
W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia awelumabem w populacji dorosłych z przerzutowym rakiem z komórek Merkla. Wnioskodawca odnalazł publikację Bullement 2019, która opisuje wyniki uzyskane z wykorzystaniem globalnego,

analogicznego do uwzględnionego w niniejszej analizie, modelu ekonomicznego dla produktu Bavencio dla Wielkiej Brytanii. Należy zwrócić uwagę na niższe wyniki zdrowotne (LY i QALY) generowane przez oceniany model w stosunku do wartości prezentowanych w publikacji (uwzględniono analogiczne stopy dyskontowe dla efektów i dożywotni horyzont czasowy). Można odnotować rozbieżność pod względem generowanych LY w stosunku do QALY – wartości QALY z ocenianego modelu są bardzo zbliżone do wartości QALY prezentowanych w publikacji (niższe dla pacjentów leczonych wcześniej i wyższe od pacjentów wcześniej nieleczonych), natomiast wartości LY są znacząco wyższe w publikacji, sugeruje to odmienne wartości użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia, bądź odmienną metodykę wpływającą na wartości użyteczności. Zatem można zauważyć rozbieżność pod kątem szacowania użyteczności w porównywanych modelach – spadki użyteczności w ocenianym modelu można uznać za znacząco mniejsze w stosunku do wartości z publikacji Bullement 2019.

Na poniższych wykresach przedstawiono zestawienie krzywych OS i PFS generowanych przy wykorzystaniu ocenianego modelu z dostępnymi danymi klinicznymi. Należy podkreślić brak krzywych K-M dla OS w przypadku I linii leczenia, co uniemożliwia ich weryfikację. Stanowi to znaczące ograniczenie, szczególnie w kontekście przyjętego założenia o proporcjonalnym hazardzie OS dla pacjentów w I linii w stosunku do pacjentów z II i kolejnych linii leczenia (OS dla pierwszej linii przyjęto jako wartość proporcjonalną do OS z II linii – nie bazowano na danych klinicznych pacjentów wcześniej nieleczonych. Odnosi się to również do PFS, tam jednak przyjęto założenie,



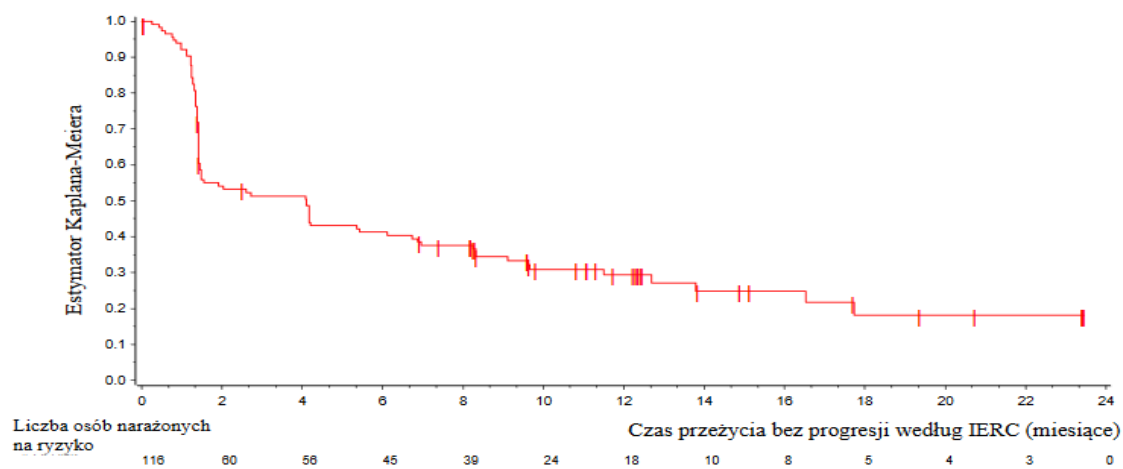
Rysunek 66. Krzywa OS (na podstawie badania JAVELIN Merkel 200 grupa A).



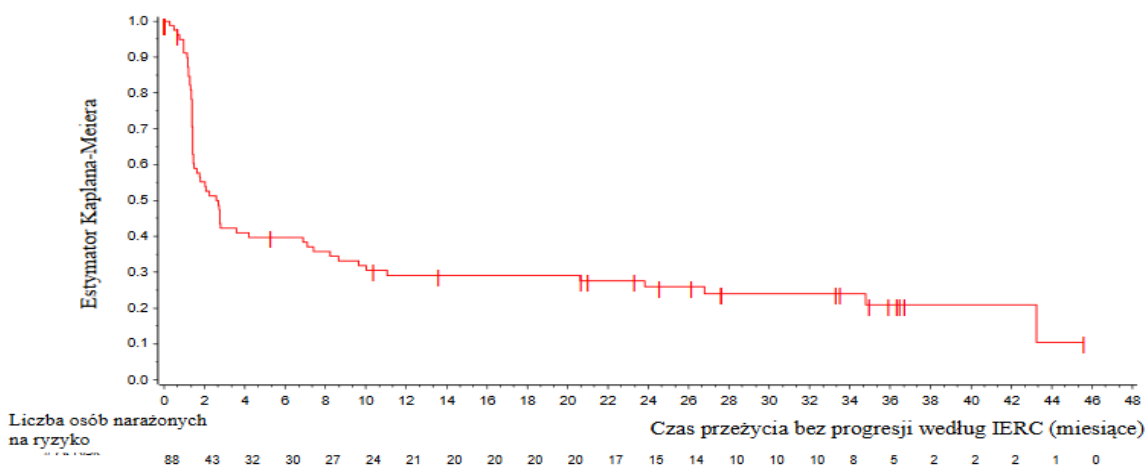
Rysunek 77. Krzywe OS na podstawie modelu wnioskodawcy, niezależnie dla I i II linii leczenia.

Krzywa OS dla II linii leczenia ma przebieg zbliżony z krzywą otrzymaną z badania (czego należy się spodziewać ze względu na fakt, że wykorzystana krzywa parametryczna bazuje na krzywej K-M z badania). Nie jest możliwa weryfikacja przebiegu krzywej OS dla I linii leczenia ze względu na brak danych klinicznych (krzywa OS dla I linii leczenia bazuje na założeniu o proporcjonalnym HR dla OS w obu analizowanych liniach leczenia).

PFS



Rysunek 18. Krzywa PFS (na podstawie ChPL Bavencio) – I linia leczenia



Rysunek 89. Krzywa PFS (na podstawie ChPL Bavencio) – II i kolejne linie leczenia



Rysunek 20. Krzywe dla PFS na podstawie modelu wnioskodawcy

[redacted], krzywe te są zbieżne z krzywymi z badań. Analizując powyższe krzywe należy mieć na uwadze różnice w skali czasowej zaprezentowanych wykresów.

Ze względu na brak danych długookresowych nie jest możliwa weryfikacja ekstrapolacji danych.

Poniżej przedstawiono poglądowo krzywe OS i PFS dla porównania awelumabu z chemioterapią w leczeniu pacjentów wcześniej nieleczonych. Na podstawie przedstawionych wymodelowanych krzywych przeżycia całkowitego można zaobserwować, [redacted]

Powyzszych zalożeń nie można zweryfikować, ze względu na brak wiarygodnych danych klinicznych, szczególnie w odniesieniu do przeżycia całkowitego.



**Rysunek 21. Zestawienie wymodelowanych krzywych przeżycia awelumabu i chemioterapii**



**Rysunek 22. Zestawienie wymodelowanych krzywych przeżycia wolnego od progresji awelumabu i chemioterapii**

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia uwzględniające ceny progowe w stosunku do aktualnego proggu opłacalności oraz ceny maksymalne wynikające z zapisów art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Przeprowadzono obliczenia uwzględniające aktualny próg efektywności kosztowej (147 024 PLN), zarówno pod kątem oszacowania ceny progowej jak i probabilistycznej analizy wrażliwości (patrz rozdziały 5.2.2 „Wyniki analizy progowej” i 5.2.3 „Wyniki analiz wrażliwości”).

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy jest ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Bavencio (awelumab) stosowanym w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (ang. metastatic Merkel cell carcinoma, mMCC).

Populacją docelową są chorzy na raka z komórek Merkla, będący w stadium przerzutowym, niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego zarówno w ramach I linii leczenia oraz II linii leczenia (po wcześniejszym leczeniu systemowym) - populacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym Bavencio.

W analizie awelumab porównano w ramach I linii leczenia z chemioterapią, w ramach II (lub kolejnych) linii leczenia z BSC. Jako technikę analityczną zastosowano analizę kosztów użyteczności (CUA). Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (40 lat) z perspektywy jedynie płatnika publicznego (NFZ).

W modelu uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne: koszty substancji czynnych (awelumabu, substancji stosowanych w chemioterapii), koszty hospitalizacji związanej z podaniem leków, koszty BSC, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty radioterapii paliatywnej, koszt opieki paliatywnej.

W ramach analizy głównej przyjęto, iż koszt BSC jest równy kosztowi porady ambulatoryjnej onkologicznej wykonywanej raz na dwa miesiące.

W analizie głównej założono, iż na koszt monitorowania chemioterapii będzie składała się jedna wizyta kontrolna na trzytygodniowy cykl leczenia oraz diagnostyka obrazową TK lub MRI co 12 tygodni.

Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili zarówno probabilistyczną jak i deterministyczną analizę wrażliwości.

### Wyniki:

Stosowanie terapii lekiem Bavencio w miejsce chemioterapii w I linii leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla wiąże się z uzyskaniem wyższych efektów zdrowotnych oraz wyższych kosztów terapii, jednak wnioskowana technologia nie jest użyteczna kosztowo (bez względu na perspektywę analizy czy implementację RSS). Współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ oszacowano na [redacted] i 179 590,63 PLN/QALY bez RSS.

Stosowanie terapii lekiem Bavencio w miejsce BSC w II i kolejnych liniach leczenia wiąże się z uzyskaniem wyższych efektów zdrowotnych oraz wyższych kosztów terapii, jednak wnioskowana technologia nie jest użyteczna kosztowo (bez względu na perspektywę analizy czy implementację RSS). Współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ oszacowano na [redacted] i 160 472,30 PLN/QALY bez RSS.

Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności wnioskowanej technologii względem chemioterapii w I linii leczenia wynosi [redacted]. Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności wnioskowanej technologii względem BSC w II i kolejnych liniach leczenia wynosi [redacted]

Największy wpływ na wyniki analizy mają założenia związane [redacted]

Największy wpływ na spadek ICUR [REDACTED]

Oszacowana przez Agencję, uwzględniająca założenia analizy podstawowej wnioskodawcy, cena progowa zbytu netto za opakowanie wnioskowanego leku wynosi [REDACTED] dla porównania z chemioterapią oraz [REDACTED] dla porównania z BSC.

Zdaniem Agencji w rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Koszty awelumabu zrównają się z kosztami chemioterapii dla ceny zbytu netto równej 199,19 PLN (225,88 PLN - CHB, tj. ceny niższej niż proponowana przez wnioskodawcę w ramach instrumentu dzielenia ryzyka.

Koszty awelumabu zrównają się z kosztami BSC dla ceny zbytu netto równej 68,19 (77,53 PLN – CHB) PLN, tj. ceny niższej niż proponowana przez wnioskodawcę w ramach instrumentu dzielenia ryzyka.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

„Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Bavencio (awelumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (ang. metastatic Merkel cell carcinoma, mMCC) w ramach wnioskowanego programu Lekowego „Leczenia raka z komórek Merkla awelumabem (ICD-10: C44)”.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Wnioskodawca nie uwzględnił perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, należy się jednak spodziewać analogicznych wyników z obu powyższych perspektyw.

##### Horyzont czasowy

W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy.

##### Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

**scenariusz istniejący** – zakłada, że produkt leczniczy Bavencio stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla nie podlega refundacji. W horyzoncie czasowym analizy przyjęto, iż zostanie zachowana obecna praktyka kliniczna [redacted]

**scenariusz nowy** – zakłada, że produkt leczniczy Bavencio będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla. Wnioskowany produkt leczniczy będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego i utworzy nową, odrębną grupę limitową. W ramach I linii leczenia [redacted]

##### Populacja docelowa

Populację docelową stanowią [redacted]

Z powodu braku danych literaturowych szacowanie wielkości populacji docelowej oparto o opinię eksperta klinicznego, zgodnie z którą uwzględniono również, iż populacja docelowa charakteryzuje się tendencją rosnącą wynoszącą [redacted]

##### Udziały

Przyjęto założenie, że w przypadku objęcia awelumabu refundacją przejmie on [redacted]

## Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych: koszty substancji czynnych awelumabu i komparatorów, koszty hospitalizacji związanej z podaniem leków, koszty monitorowania terapii, koszty BSC, koszty radioterapii paliatywnej, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszt opieki paliatywnej.

Całkowitą liczbę zużytych miligramów awelumabu oszacowano zgodnie z wykorzystanym w bieżącej analizie modelem ekonomicznym, biorąc pod uwagę przebieg krzywych przeżycia dla awelumabu (time-on-treatment i PFS), na podstawie których obliczono odsetek pacjentów otrzymujących awelumab w kolejnych dwutygodniowych interwałach.

W analizie uwzględniono finansowanie leku w nowej, oddzielnej grupie limitowej.

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Wartości wybranych parametrów wykorzystanych w analizie BIA wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Wykaz kluczowych parametrów wykorzystanych w analizie BIA wnioskodawcy.

Parametr		Wartość	Źródło
Horyzont czasowy		2 lata	Założenie
Wnioskowana cena zbytu netto – Bavencio (PLN)			Dane wnioskodawcy
RSS			Dane wnioskodawcy
Droga podania leku		Infuzja dożylna	ChPL Bavencio
Zalecana dawka/terapia		10 mg/kg/mc.	ChPL Bavencio
Średnia masa ciała pacjenta		78,50 kg	JAVELIN Merkel 200
Średnie zużycie awelumabu / pacjenta / dawkę		785,0 mg	-
RDI awelumab		95,43%	JAVELIN Merkel 200
RDI chemioterapii		66,7 %	Założenie
Koszt jednostkowy awelumabu	z RSS		Wyznaczono w oparciu o cenę hurtową brutto (z/bez RSS) /opakowanie produktu leczniczego Bavencio oraz zawartość opakowania jednostkowego (200 mg awelumabu)
	bez RSS		
Koszt chemioterapii (Koszt z obwieszczenia / Koszt rzeczywisty chemioterapii/cykl)		12,72 / 10,43 PLN	Obwieszczenie MZ
Koszt terapii awelumabem / pacjent / podanie	z RSS		Dane wnioskodawcy
	bez RSS		
Koszt podania awelumabu			Dane wnioskodawcy
Koszt podania chemioterapii		1 676,00 PLN	
Koszt podania BSC		0,00 PLN	
Koszty monitorowania	Wizyta lekarza ogólnego	65,00 PLN	
	EKG	121,00 PLN	



Parametr	Wartość	Źródło
Tomografia komputerowa (TK)	481,00 PLN	
Rezonans magnetyczny (MRI)	1 050,00 PLN	
Radioterapia	2 812,00 PLN	
Opieka paliatywna	4 775,57 PLN	

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (liczba pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku)	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki BIA wnioskodawcy z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS / bez RSS)	
	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>		
Koszt leku Bavencio	■	■
Koszt całkowity terapii Bavencio	■	■
Koszt chemioterapii	213 057 / 231 481	255 747 / 256 195
Koszt BSC	46 719	52 785
Koszty sumaryczne	206 200	308 980
<b>Scenariusz nowy</b>		
Koszt leku Bavencio	■	■
Koszt całkowity terapii Bavencio	4 277 052	6 055 084
Koszt chemioterapii	42 611 / 42 696	51 149 / 51 239
Koszt BSC	16 840	21 215
Koszty sumaryczne	4 336 589	6 127 538
<b>Wynik inkrementalny</b>		
Koszt leku Bavencio	■	■
Koszt całkowity terapii Bavencio	4 277 052	6 055 084
Koszt chemioterapii	-170 445 / -170 785	-204 598 / -204 956

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS / bez RSS)	
	I rok	II rok
Koszt BSC	-29 879	-31 570
Koszty sumaryczne	4 076 388	5 818 558

W perspektywie NFZ, w wariantcie z RSS, refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się do wzrostu wydatków płatnika publicznego o ok. [ ] w I roku oraz o ok. [ ] w II roku. Natomiast w wariantcie bez RSS wydatki NFZ wzrosną o 4,08 mln PLN w I roku oraz o ok. 5,82 mln PLN w II roku. W perspektywie wspólnej należy spodziewać się bardzo zbliżonych wyników.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Wszystkie założenia opierają się na opinii tylko jednego eksperta klinicznego, jednak ze względu na rzadki charakter rozpatrywanej jednostki chorobowej brak jest bardziej wiarygodnych danych.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Brak możliwości uzyskania niezbędnych danych uniemożliwia weryfikację przyjętych założeń.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Produkt leczniczy Bavencio będzie dostępny w ramach programu lekowego, czyli bezpłatnie dla pacjenta.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy

W tym zakresie nie zidentyfikowano żadnych nieprawidłowości.

Liczebność populacji docelowej wydaje się oszacowana prawidłowo, jednak brak danych epidemiologicznych oraz brak możliwości wydzielenia danych NFZ dla pacjentów z rakiem Merkla uniemożliwia prawidłową weryfikację. Według opinii eksperta (dr hab. Agnieszki Owczarczyk-Saczonek) chorobowość na MCC wynosi 0,25/100 tys. natomiast liczba nowych pacjentów na rok to 10-12 osób. Szacunki te są zbieżne z danymi uwzględnionymi przez autorów BIA wnioskodawcy. Ekspert wskazał również, że odsetek osób u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wynosi 70%,

#### Ograniczenia wg BIA wnioskodawcy

- „Konieczność przeprowadzenia oszacowań populacji docelowej, w oparciu o opinię jednego eksperta klinicznego stanowi pewnego rodzaju ograniczenie analizy, jednakże ze względu na ultrazadki charakter wnioskowanego wskazania,
- Biorąc pod uwagę bardzo szczegółowe kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego, oszacowanie populacji docelowej przeprowadzone w oparciu o opinię eksperta klinicznego stanowi najbardziej wiarygodne dostępne źródło danych. W analizie przeprowadzono także dodatkowe, alternatywne oszacowanie populacji docelowej, na podstawie zidentyfikowanych danych epidemiologicznych. Uzyskane wyniki w wariancie podstawowym są zbieżne ze wskazaniem eksperta klinicznego (...).”

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca oszacował warianty minimalny i maksymalny analizy BIA. W poniższej tabeli przedstawiono liczebność populacji docelowej w wariancie minimalnym i maksymalnym analizy.

Tabela 37. Liczebność populacji docelowej – warianty skrajne (wartości zaokrąglone)

Populacja	minimalny		maksymalny	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (liczba pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku)	■	■	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■	■	■

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości, w tym warianty skrajne analizy.

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet – warianty skrajne (koszty inkrementalne) [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS / bez RSS)	
	I rok	II rok
Scenariusz minimalny (wielkość populacji docelowej)		
Koszt leku Bavencio	■	■

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS / bez RSS)	
	I rok	II rok
Koszty sumaryczne	1 237 541	1 927 132
<b>Scenariusz maksymalny (wielkość populacji docelowej)</b>		
Koszt leku Bavencio		
Koszty sumaryczne	7 701 532	10 787 821

Koszty inkrementalne oszacowane w ramach scenariusza uwzględniającego

Dodatkowo wnioskodawca testował wpływ na wyniki założeń związanych oraz względną intensywnością dawki uwzględnionych leków (RDI). Poniższe wnioski odnoszą się do wyników w wariantcie z RSS.

- Względna intensywność dawki (95,4% dla awelumabu i 66,7% dla chemioterapii w ramach analizy podstawowej):
  - przyjęcie RDI dla obu technologii na poziomie 100% -

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Agencja nie zidentyfikowała obszarów analizy wymagających przeprowadzenia obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było oszacowanie skutków finansowych dla płatnika publicznego związanych z objęciem refundacją produktu leczniczego Bavencio (awelumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla w ramach wnioskowanego programu Lekowego „Leczenia raka z komórek Merkla awelumabem (ICD-10: C44)”.

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Wnioskodawca nie uwzględnił perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, należy się jednak spodziewać analogicznych wyników z obu powyższych perspektyw.

W analizie rozważono dwa scenariusze:

**scenariusz istniejący** – zakłada, że produkt leczniczy Bavencio stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla nie podlega refundacji. W horyzoncie czasowym analizy przyjęto, iż zostanie zachowana obecna praktyka kliniczna

**scenariusz nowy** – zakłada, że produkt leczniczy Bavencio będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla. Wnioskowany produkt leczniczy będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego i utworzy nową, odrębną grupę limitową. W ramach I linii leczenia

Populację docelową stanowią

Z powodu braku danych literaturowych szacowanie wielkości populacji docelowej oparto o opinię eksperta klinicznego, zgodnie z którą uwzględniono również, iż populacja docelowa charakteryzuje się tendencją rosnącą wynoszącą

Przyjęto założenie, że w przypadku objęcia awelumabu refundacją przejmie on

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych: koszty substancji czynnych awelumabu i komparatorów, koszty hospitalizacji związanej z podaniem leków, koszty monitorowania terapii, koszty BSC, koszty radioterapii paliatywnej, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszt opieki paliatywnej.

Całkowitą liczbę zużytych miligramów awelumabu oszacowano zgodnie z wykorzystanym w bieżącej analizie modelem ekonomicznym, biorąc pod uwagę przebieg krzywych przeżycia dla awelumabu (time-on-treatment i PFS), na podstawie których obliczono odsetek pacjentów otrzymujących awelumab w kolejnych dwutygodniowych interwałach.

W analizie uwzględniono finansowanie leku w nowej, oddzielnej grupie limitowej.

#### **Wyniki:**

W perspektywie NFZ, w wariancie z RSS, refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się do wzrostu wydatków płatnika publicznego o ok. w I roku oraz o ok. w II roku. Natomiast w wariancie bez RSS wydatki NFZ wzrosną o 4,08 mln PLN w I roku oraz o ok. 5,82 mln PLN w II roku.

Koszty inkrementalne oszacowane w ramach scenariusza uwzględniającego

Dodatkowo wnioskodawca testował wpływ na wyniki założeń związanych oraz względną intensywnością dawki uwzględnionych leków (RDI). Poniższe wnioski odnoszą się do wyników w wariancie z RSS.

- Względna intensywność dawki (95,4% dla awelumabu i 66,7% dla chemioterapii w ramach analizy podstawowej):
  - przyjęcie RDI dla obu technologii na poziomie 100% -

## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**

Propozycje wnioskodawcy pokrywają wzrost wydatków oszacowany w ramach analizy wpływu na budżet.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Agencja zwraca uwagę na brak precyzji zapisów dotyczących kryteriów kwalifikacji do ocenianego programu lekowego pod kątem linii leczenia, w ramach której wnioskowany lek ma być stosowany.

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano 2 opinie.

Tabela 39. Uwagi ekspertów klinicznych do zapisów proponowanego programu lekowego

Część programu	Uwagi	
	Prof. dr hab. Joanna Narbutt, Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Dr hab. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii, Olsztyn
Kryteria kwalifikacji	<p>„Moim zdaniem z programu nie wynika jasno w której linii leczenia jest możliwe zastosowanie leku. Zasadne wydaje się umożliwienie pacjentom z bezobjawowymi przerzutami do głowy skorzystania z leku.</p> <p>Proponowany zapis: „Brak przerzutów w OUN lub cech progresji przerzutów z OUN u chorych po wcześniejszym leczeniu m-owym (chirurgia, radioterapia) oraz brak istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki GKO w ciągu miesiąca przed włączeniem leczenia.”</p> <p>Uważam, że niezasadne wykluczenie chorych z chorobami autoimmunologicznymi np. łuszczyca czy bielactwo. Nieaktywna choroba autoimmunologiczna nie powinna być kryterium wyłączenia. Odnośnie badań laboratoryjnych – są bardzo restrykcyjne (przy przerzutach do wątroby wartości ALT, AspAT, bilirubina są często wysokie). Proponuje dokonać zmiany zgodnie z ChPL. Gdyby wartości miały być mierzone można napisać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- aktywność AST/ALT <math>\leq 2,5 \times</math> GGN u chorych bez przerzutów do wątroby i <math>\leq 5 \times</math> GGN u chorych z przerzutami</li> <li>- stężenie bilirubiny – z wyjątkiem chorych na zespół Gilberta, gdzie tolerowana wartość jest wyższa.”</li> </ul>	<p>„W momencie rozpoznania w ponad 70% przypadków rak Merkla jest już chorobą rozsianą, więc klasyczne leczenie systemowe nie powinno być warunkiem wstępnym.”</p>
Badania przy kwalifikacji do leczenia	<p>„Proponuje dopisać: badanie USG w wybranych przypadkach – zmiany w tkance podskórnej.”</p>	<p>„Bez uwag”</p>
Monitorowanie leczenia	<p>„USG w wybranych przypadkach. Proponuje, żeby pierwsza ocena obrazowa była w 12 tyg.”</p>	<p>„Bez uwag”</p>
Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia	<p>„Bez uwag”</p>	<p>„Bez uwag”</p>
Czas leczenia w programie	<p>„Do rozważenia badania, które uwzględniłyby zjawisko pseudoprogresji (np. ir RECIST).”</p>	<p>„Bez uwag”</p>
Kryteria wyłączenia	<p>„Proponuje dodać: wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii i in. leków molekularnych.”</p>	<p>„Bez uwag”</p>

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Bavencio w przerzutowym raku z komórek Merkla przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 31.10.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „Bavencio”, „avelumab”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji przedstawionych w 4 dokumentach), z których 4 było pozytywnych, jedna pozytywna warunkowo oraz jedna negatywna. Wszystkie rekomendacje odnosiły się do pacjentów w II i kolejnych liniach leczenia, SMC 2018 nie wyróżniło populacji zgodnie z liniami leczenia, natomiast NICE 2018 oraz HAS 2018 dodatkowo przedstawiły rekomendacje dla pacjentów w I linii leczenia. NICE 2018 odniósł się pozytywnie do ww. populacji, natomiast HAS 2018 wydał negatywną opinię w I linii leczenia awelumabem.

Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne dla leku Bavencio

Organizacja (kraj), rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>CADTH 2018</b> (Kanada)	Dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem z komórek Merkla po wcześniejszym leczeniu	<u>Pozytywna warunkowa</u> pCORD rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Bavencio, pod warunkiem poprawy wyników analizy CEA do poziomu akceptowalnego przez pERC (pCODR Expert Review Committee).
<b>NICE 2018</b> (Wielka Brytania)	Dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem z komórek Merkla, którzy są <u>po 1 lub więcej liniach chemioterapii</u>  W ramach Cancer Drugs Fund pacjenci z przerzutowym rakiem z komórek Merkla u dorosłych, <u>wcześnie nieleczonych</u>	<u>Pozytywna</u> Awelumab w ramach leczenia I lub II rzutu spełnia kryteria NICE dla terapii przedłużającej życie.
<b>SMC 2018</b> (Szkocja)	Dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem z komórek Merkla	<u>Pozytywna</u> Ze względu na niezaspokojoną potrzebę medyczną SMC pozytywnie opiniuje refundację awelumabu.
<b>HAS 2018</b> (Francja)	Dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem z komórek Merkla bez wcześniejszego leczenia	<u>Negatywna</u> U pacjentów wcześniej nieleczonych chemioterapią faktyczna korzyść z leczenia lekiem Bavencio pozostaje nieznana. HAS prowadzi ponowną ocenę w tym zakresie.
	Dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem z komórek Merkla po wcześniejszym leczeniu	<u>Pozytywna</u>



# 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 41. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	RSS
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W powyższej tabeli **pogrubioną czcionką** zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita.

[Redacted text block]

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 11.09.2019 r., znak PLR.4600.645.2019.IV.PB (data wpływu do AOTMiT 16.09.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Bavencio (awelumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. po 10 ml, EAN: 04054839462153

w ramach programu lekowego „Leczenie raka z komórek Merkla awelumabem (ICD-10 C44)”.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 24.10.2019 r., znak OT.4331.53.2019.PK.7. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 14.11.2019 r.

### Problem zdrowotny

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

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

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

### Rekomendacje kliniczne

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. Wytyczne PTOK 2018, NCCN 2019 oraz NICE 2018 rekomendują stosowanie immunoterapii w postaci inhibitorów PDL1/PD-1, do których należą awelumab i pembrolizumab, a dodatkowo wytyczne amerykańskie wyszczególniają w terapii niwolumab. PTOK 2018 zaleca awelumab po niepowodzeniu chemioterapii systemowej, natomiast pembrolizumab bez wcześniejszej terapii systemowej. Dodatkowo polscy eksperci zaznaczyli, że immunoterapia w MCC powinna być stosowana z wyboru w pierwszej linii leczenia. NICE 2018 także zaleca awelumab u pacjentów po jednej lub więcej liniach chemioterapii. Wytyczne EDF/EADO/EORTC 2015 nie odnoszą się do zastosowania awelumabu w przerzutowym raku z komórek Merkla, prawdopodobnie ze względu na fakt, że powstały w okresie, w którym żadna terapia nie była zarejestrowana w leczeniu MCC zarówno przez EMA, jak i FDA.

### Alternatywne technologie medyczne

W ramach porównania awelumabu w leczeniu pierwszej linii jako komparator wybrano chemioterapię, wybór należy uznać za zasadny.

W przypadku II linii pacjentów jako komparator uwzględniono BSC, należy zwrócić uwagę, że na potrzeby niniejszej analizy założono, że BSC ma efektywność kliniczną równą chemioterapii stosowanej u pacjentów w drugiej i kolejnych liniach leczenia.

## Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa

Brak jest danych dotyczących efektywności klinicznej awelumabu w populacji pacjentów z nieresekcyjnym rakiem, będących w III stadium zaawansowania choroby;

- Populacja wcześniej nieleczona (1L)

W populacji pacjentów, wcześniej nieleczonych (1L), u których zastosowano terapię awelumabem dla pacjentów będących w obserwacji przez co najmniej 3 miesiące, mediana OS nie została osiągnięta. Oszacowany na podstawie krzywej Kaplana-Meiera wskaźnik 6-miesięcznego przeżycia całkowitego w tej grupie chorych wynosił 83% (95% CI: 64,0-93,0). Brak jest danych dla OS uwzględniającego docelową liczebność populacji z dłuższym okresem obserwacji.

Mediana PFS wynosiła 4,1 miesiąca (zakres: 1,4; 6,1). Oszacowany z krzywej Kaplana-Meiera wskaźnik 3-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby wynosił 51% (95% CI: 42; 60), wskaźnik 6-miesięcznego PFS 41% (95% CI: 32; 50), natomiast 12-miesięczny PFS wyniósł 29% (95% CI: 21; 38).

W populacji pacjentów wcześniej nieleczonych (1L) dla okresu obserwacji wynoszącego minimum 7 miesięcy, uwzględniając dane dla 116 pacjentów wykazano odsetek ORR na poziomie 39,7% (95% CI: 30,7; 49,2), z czego CR wynosił 13,8%, a PR 25,9%. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) została oszacowana na 15,2 miesiąca (95% CI: 10,2; NR).

Po co najmniej 3 miesiącach obserwacji wyniki analizy cząstkowej wykazały odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie u 4/29 (13,8%) chorych, częściowej odpowiedzi guza na leczenie u 14/29 (48,3%) pacjentów, dając wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie wynoszący 62,1% (95% CI: 42,3%; 79,3%). Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi guza na leczenie wynosiła 6,1 tygodni (zakres: 5-17). Wyniki dodatkowej analizy efektywności przeprowadzonej na populacji 14 pacjentów, u których obserwacja trwała, co najmniej 6 miesięcy wskazują, iż wskaźnik obiektywnej odpowiedzi guza na leczenie wynosi 71,4% (95% CI, 41,9%-91,6%). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta, zakres czasu trwania odpowiedzi wynosił do 1,2 do 8,3 miesiąca.

Ocena bezpieczeństwa awelumabu wskazała, iż leczenie to było dobrze tolerowane. W trakcie badania nie odnotowano przypadków zgonu, będącego wynikiem wystąpienia zdarzenia niepożądanego określonego przez badacza jako związane z leczeniem. Łącznie u trzech (4,4%) pacjentów leczenie zostało przerwane jako konsekwencja wystąpienia zdarzenia niepożądanego. Wśród 71,8% chorych obserwowano wystąpienie zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem (TRAE), z czego ośmiu (20,5%) pacjentów doświadczyło TRAE w III stopniu nasilenia. Nie odnotowano przypadków TRAE w IV oraz V stopniu nasilenia. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem należały: zmęczenie oraz reakcje związane z infuzją leku (po 23,1% chorych, każde).

Agencja zwraca uwagę na brak danych dotyczących jakości życia oraz wiarygodnych danych dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów leczonych w ramach I linii leczenia.

- Populacja pacjentów poddanych terapii awelumabem w ramach II i kolejnych linii leczenia (+2L)

W grupie pacjentów, u których wystąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu systemowym (+2L), dla okresu obserwacji wynoszącego 24 miesiące terapia awelumabem pozwoliła na uzyskanie mediany OS wynoszącej 12,6 (95% CI: 7,5; 17,1) miesiąca. Brak jest danych dla okresu obserwacji wynoszącego 36 miesięcy.

Wskaźnik 18 miesięcznego przeżycia całkowitego dla pacjentów, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie (responders) do 7 tygodnia od rozpoczęcia leczenia wynosił 90% (95% CI :65,6; 97,4), podczas gdy w grupie pacjentów, u których dana odpowiedź nie wystąpiła (non-responders) analogiczny wskaźnik wynosił jedynie 26,2% (95% CI: 15,7; 37,8). Mediana przeżycia całkowitego w grupie responders nie została osiągnięta, podczas gdy w grupie non-reponders wyniosła 8,8 (95% CI: 6,4; 12,9) miesiąca. Podobne wyniki obserwowano dla pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie do 13 tygodnia badania. Dopasowana wartość hazardu względnego dla porównania przeżycia całkowitego w grupie responders vs non-reponders wyniosła 0,052 (95%CI :0,018; 0,152).

Dla okresu obserwacji wynoszącego minimum 36 miesięcy mediana PFS wynosiła 2,7 (95% CI: 1,4; 6,9) miesiąca. Oszacowany z krzywej Kaplana-Meiera wskaźnik 6-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby wynosił 40% (95% CI: 29; 50), wskaźnik 12-miesięcznego przeżycia wyniósł 29% (95% CI: 19; 39), wskaźnik 24-miesięcznego PFS wyniósł 26% (95% CI: 17; 36), natomiast 36-miesięczny PFS wyniósł 21% (95% CI: 12; 32).

W odniesieniu do populacji, u której nastąpiła progresja po wcześniejszym podaniu chemioterapii ( $\geq 2L$ ) wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy wynosił 31,8% (21,9;43,1). Wyniki kolejnych przeprowadzonych analiz po co najmniej 24 i 36 miesiącach potwierdzają, iż wartość wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie jest na podobnym poziomie i wynosi 33,0% (95% CI: 23,3; 43,8). Dla okresu obserwacji wynoszącego minimum 36 miesięcy odsetek CR wyniósł 11,4%, natomiast odsetek PR 21,6%. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie została oszacowana na 40,5 miesiąca (95%: 18; NR).

W grupie chorych uprzednio leczonych cytostatykami (+2L), leczenie awelumabem nie wpływa na obniżenie jakości życia w stosunku do stanu sprzed leczenia. Średnie wartości dla wyników całościowych FACT-M w odniesieniu do 25 tygodnia są nawet wyższe o ok 7,5% względem wartości wyjściowych. W przypadku wyników specyficznych dla MCC ogólny wynik był wyższy o ok 11,3% względem wartości wyjściowej. Wyniki przeprowadzonego w trzech punktach czasowych (wyjściowo, tydzień 13, tydzień 25), u łącznie 19 uczestników włączonych do badania, dobrowolnego badania ankietowego podsumowującego odczucia/ doświadczenia z poprzedniego leczenia, wskazują na lepszą tolerancję leczenia awelumabem w porównaniu do poprzedniej terapii. Zapytani o konsekwencje leczenia chemioterapią, pacjenci określali je jako nieprzyjemne, zdecydowana większość chorych była zawiedziona krótkotrwałym efektem leczenia. 63% chorych doświadczyło zmęczenia lub wyczerpania, które utrudniało im prowadzenie codziennej aktywności. Ponadto 47% chorych podczas chemioterapii odczuwało wymioty lub nudności, część z nich utraciła włosy, część doświadczyła problemów ze snem. W czasie trwania leczenia, 9 chorych zapytanych o odczucia związane z leczeniem awelumabem wskazało, iż nie zaobserwowali negatywnego wpływu z zastosowanego leczenia na ich aktywność fizyczną oraz codzienne czynność (5/9 wskazało nieznaczną poprawę w tym zakresie, podczas gdy 4 brak zmian). Warto dodać, iż ci sami chorzy w momencie zbierania informacji (przed rozpoczęciem leczenia AVE) dotyczącej odczuć związanych z chemioterapią, wskazali, iż uprzednio zastosowane leczenie pogorszyło ich sprawność fizyczną i utrudniało codzienną aktywność.

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wskazała, iż nie odnotowano przypadków zgonu, będącego wynikiem wystąpienia zdarzenia niepożądanego określonego przez badacza jako związane z leczeniem. Przerwanie leczenia będące wynikiem wystąpienia zdarzenia niepożądanego dotyczyło 15,4% chorych. Wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego doświadczyło 41% chorych. Łącznie u 71,6% pacjentów wystąpiło zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (TRAE), z czego 10 (11,4%) chorych doświadczyło TRAE w co najmniej III stopniu nasilenia. Nie odnotowano przypadków TRAE w IV oraz V stopniu nasilenia. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem należały: zmęczenie (23,9%) oraz reakcje związane z infuzją leku (17,0%).

Należy podkreślić, że w niniejszej analizie klinicznej brak jest wiarygodnych (wysokiej jakości badań) prezentujących wyniki efektywności klinicznej wybranych komparatorów – zidentyfikowane dowody naukowe obejmowały głównie badania obserwacyjne o charakterze retrospektywnym. Nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia oceniających efektywność kliniczną drugiego wybranego komparatora – BSC. Ponadto liczebność chorych w badaniach dla komparatora była niewielka, a informacje o kryteriach oceny wyników leczenia i okresie obserwacji – ograniczone.

#### ZESTAWIENIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ AWELUMABU I CHEMIOTERAPII (I linia leczenia)

Brak jest badań typu head-to-head porównujących efekty leczenia awelumabem z chemioterapią w I linii leczenia. Przedstawione w analizie zestawienie wyników dla wnioskowanej technologii i komparatora ma wyłącznie charakter poglądowy. Ze względu na opisowy charakter zestawienia oraz dużą heterogeniczność zestawianych badań, wnioskowanie na temat względnej skuteczności ocenianej technologii jest obarczone znaczną niepewnością. Należy również zwrócić uwagę na rozbieżności w sposobie definiowania punktów końcowych z zakresu odpowiedzi na leczenie dla awelumabu i wybranych badań po stronie komparatora (kryteria RECIST vs ocena badacza). Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że wyniki badań dotyczące bezpieczeństwa chemioterapii są zbiorcze i nie wyodrębniają linii leczenia.

W przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych stosowanie awelumabu w porównaniu z chemioterapią związane jest ze zbliżonym odsetkiem obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Wiarygodna wartość wskaźnika długotrwałej odpowiedzi na leczenie (DRR) dla awelumabu nie jest dostępna, natomiast w grupie chorych poddanych chemioterapii, wynosi od 2,8% do 14,9% w zależności od badania. Długość przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla awelumabu jest zbliżona do wartości dla chemioterapii (4,1 miesiąca vs 3,1-4,6 miesiąca). Dane dotyczące przeżycia całkowitego są niedojrzałe i nie jest możliwe wiarygodne wnioskowanie na ich podstawie.

## PORÓWNAWCZA OCENA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ AWELUMABU I BSC (II i kolejne licznie leczenia)

Na potrzeby analizy przyjęto założenie, iż skuteczność leczenia BSC jest tożsama skuteczności chemioterapii. Przedstawione w analizie zestawienie wyników dla wnioskowanej technologii i komparatora ma wyłącznie charakter poglądowy. Ze względu na opisowy charakter zestawienia oraz dużą heterogeniczność zestawianych badań, wnioskowanie na temat względnej skuteczności ocenianej technologii jest obciążone znaczną niepewnością. Należy również zwrócić uwagę na rozbieżności w sposobie definiowania punktów końcowych z zakresu odpowiedzi na leczenie dla awelumabu i wybranych badań po stronie komparatora (kryteria RECIST vs ocena badacza).

Terapia awelumabem w grupie 2L+ związana jest z wyższym odsetkiem obiektywnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu z chemioterapią. W ramieniu awelumabu odpowiedzi na leczenie utrzymują się dłużej niż w ramieniu komparatora. Leczenie awelumabem prowadzi do uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie w grupie 2L+ u 11,4% chorych, analogiczne dane dla ramienia BSC/chemioterapii wskazują, iż wystąpienie całkowitej odpowiedzi na leczenie obserwowano tylko w jednym przypadku w badaniu Iyer 2016. Terapia awelumabem w grupie 2L+ pozwala na uzyskanie zbliżonych odsetków częściowej odpowiedzi na leczenie w porównaniu z BSC. W podgrupie pacjentów +2L, w ramieniu awelumabu oraz komparatora odsetek chorych, u których po zastosowanym leczeniu następowała stabilizacja choroby był zbliżony i wynosił odpowiednio 10,2% oraz 3,3%-20%. Chorzy leczeni awelumabem rzadziej doświadczali progresji choroby w porównaniu z chorymi przyjmującymi BSC. W ramieniu awelumabu i komparatora mediana czasu przeżycia wolnego od progresji była zbliżona. Oszacowany z krzywej *Kapłana-Meiera* wskaźnik 6-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji wynosi dla awelumabu 40%, podczas gdy dla chemioterapii w zależności od badania od 3,4% do 13%. Analogiczny wskaźnik dla okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy, wskazuje na wartość 29% w ramieniu interwencji badanej, podczas gdy w ramieniu komparatora w każdym przedstawionym badaniu wartość wskaźnika wynosi 0%. Wśród pacjentów poddanych leczeniu awelumabem mediana przeżycia całkowitego wynosiła 12,9 miesiąca, podczas gdy w ramieniu komparatora od 4,4 do 5,7 miesiąca. Oszacowany z krzywej *Kapłana-Meiera* wskaźnik 6-miesięcznego przeżycia całkowitego dla awelumabu wynosi 70%, podczas gdy dla chemioterapii od 27,5% do 30,2% w zależności od badania. Kolejny 12 miesięczny wskaźnik OS wynosił 50% w ramieniu awelumabu, podczas gdy w ramieniu komparatora – 0%.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych oraz wyniki analizy progowej**

Stosowanie terapii lekiem Bavencio w miejsce chemioterapii w I linii leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla wiąże się z uzyskaniem wyższych efektów zdrowotnych oraz wyższych kosztów terapii, jednak wnioskowana technologia nie jest użyteczna kosztowo (bez względu na perspektywę analizy [redacted]). Współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ oszacowano na [redacted] i 179 590,63 PLN/QALY bez RSS.

Stosowanie terapii lekiem Bavencio w miejsce BSC w II i kolejnych liniach leczenia wiąże się z uzyskaniem wyższych efektów zdrowotnych oraz wyższych kosztów terapii, jednak wnioskowana technologia nie jest użyteczna kosztowo (bez względu na perspektywę analizy [redacted]). Współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ oszacowano na [redacted] i 160 472,30 PLN/QALY bez RSS.

Oszacowana przez Agencję cena progowa zbytu netto (odnosząca się do aktualnego proggu opłacalności - 147 024 PLN) za opakowanie wnioskowanego leku wynosi [redacted] dla porównania z chemioterapią oraz [redacted] dla porównania z BSC.

Zdaniem Agencji w rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Koszty awelumabu zrównają się z kosztami chemioterapii dla ceny zbytu netto równej 199,19 PLN (225,88 PLN - CHB, tj. ceny niższej niż proponowana przez wnioskodawcę w ramach instrumentu dzielenia ryzyka).

Koszty awelumabu zrównają się z kosztami BSC dla ceny zbytu netto równej 68,19 (77,53 PLN – CHB) PLN, tj. ceny niższej niż proponowana przez wnioskodawcę w ramach instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

W perspektywie NFZ, w wariantcie z RSS, refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się do wzrostu wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] w I roku oraz o ok. [redacted] w II roku. Natomiast w wariantcie bez RSS wydatki NFZ wzrosną o 4,08 mln PLN w I roku oraz o ok. 5,82 mln PLN w II roku. W perspektywie wspólnej należy spodziewać się bardzo zbliżonych wyników.

**Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji przedstawionych w 4 dokumentach, z których 4 było pozytywnych, jedna pozytywna warunkowo oraz jedna negatywna. Wszystkie rekomendacje odnosiły się do pacjentów w II i kolejnych liniach leczenia, SMC 2018 nie wyróżniło populacji zgodnie z liniami leczenia, natomiast NICE 2018 oraz HAS 2018 dodatkowo przedstawiły rekomendacje dla pacjentów w I linii leczenia. NICE 2018 odniósł się pozytywnie do ww. populacji, natomiast HAS 2018 wydał negatywną opinię w I linii leczenia awelumabem.

**Uwagi do zapisów programu lekowego**

Kluczową kwestią jest brak precyzji zapisów kryteriów kwalifikacji do programu, z których nie wynika jasno której linii leczenia dotyczy oceniany program lekowy. Szczegółowe uwagi do zapisów programu lekowego przedstawiono w rozdziale 8. „Uwagi do zapisów programu lekowego”.

**Uwagi dodatkowe**

Bez uwag.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
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).	TAK	Wnioskodawca przedstawił stosowane wyjaśnienie.
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).	TAK	Wnioskodawca przedstawił stosowane wyjaśnienie.
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).	TAK	Wnioskodawca uzupełnił dane.
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).	NIE	Agencja przeprowadziła własne obliczenia wynikające z zapisów art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.
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).	TAK	Wnioskodawca przedstawił stosowane wyjaśnienie.
Analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).	TAK	Wnioskodawca uzupełnił dane.
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).	NIE	Agencja podtrzymuje swoje stanowisko – w wykorzystanych źródłach danych występowały koszty po stronie pacjenta. Należy jednak zauważyć, że wyniki a perspektywy płatnika publicznego będą praktycznie tożsame wynikiem z perspektywy wspólnej.
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).	TAK	Wnioskodawca przedstawił stosowane wyjaśnienie.
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).	TAK	Wnioskodawca przedstawił stosowane wyjaśnienie.

### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

- Nie przedstawiono kryteriów wyboru, zalet i wad oraz kryteriów doboru danych i metod analizowania w przypadku wszystkich źródeł danych;



## 14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
<b>Allen 2005</b>	Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, Brennan MF, Busam K, Coit DG. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. <i>J Clin Oncol</i> . 2005 Apr 1;23(10):2300-9. PubMed PMID: 15800320.
<b>Ascierto 2018</b>	Ascierto PA, et al., Avelumab in European patients (pts) with metastatic Merkel cell carcinoma (mMCC): Experience from an ad hoc expanded access program (EAP), <i>Annals of Oncology</i> , 2018, 29(suppl 10)
<b>Becker 2017</b>	Becker JC, Lorenz E, Ugurel S, Eigentler TK, Kiecker F, Pföhler C, Kellner I, Meier F, Kähler K, Mohr P, Berking C, Haas G, Helwig C, Oksen D, Schadendorf D, Mahnke L, Bharmal M. Evaluation of real-world treatment outcomes in patients with distant metastatic Merkel cell carcinoma following second-line chemotherapy in Europe. <i>Oncotarget</i> . 2017 Jul 13;8(45):79731-79741.
<b>Bharmal 2017</b>	Bharmal M., Fofana F., Barbosa C.D., Williams P., Mahnke L., Marrel A., Schlichting M Psychometric properties of the FACT-M questionnaire in patients with Merkel cell carcinoma. <i>Health and Quality of Life Outcomes</i> (2017) 15:1 Article Number: 247. Date of Publication: 22 Dec 2017
<b>Bharmal 2018</b>	Bharmal M., Marrel A., Hennessy M., Fofana F., Lambert J., Arnould B. Comparative effectiveness of avelumab versus chemotherapy in Merkel cell carcinoma: Innovative use of patient insights <i>Journal of Comparative Effectiveness Research</i> (2018) 7:9 (881-890). Date of Publication: 1 Sep 2018
<b>Cowey 2017</b>	Cowey CL, Mahnke L, Espirito J, Helwig C, Oksen D, Bharmal M. Real-world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma treated with chemotherapy in the USA. <i>Future Oncol</i> . 2017 Aug;13(19):1699-1710.
<b>D'Angelo 2017</b>	D'Angelo S.P., Russell J., Hassel J.C., Lebbe C., Chmielowski B., Rabinowits G., Terheyden P., Brownell I., Zwiener I., Bajars M., Hennessy M., Kaufman H. First-line (1L) avelumab treatment in patients (pts) with metastatic Merkel cell carcinoma (mMCC): Preliminary data from an ongoing study <i>Journal of Clinical Oncology</i> (2017) 35:15 Supplement 1. Date of Publication: 20 Jun 2017
<b>D'Angelo 2017a</b>	D'Angelo S.P., Russell J., Hassel J., Lebbe C., Chmielowski B., Rabinowits G., Terheyden P., Brownell I., Zwiener I., Bajars M., Hennessy M., Kaufman H.L. Avelumab treatment in chemotherapy-naïve patients with distant metastatic Merkel cell carcinoma (mMCC) <i>Annals of Oncology</i> (2017) 28 Supplement 5 (v435-v436). Date of Publication: 1 Sep 2017
<b>D'Angelo 2018</b>	D'Angelo S.P., Russell J.S., Bhatia S., Hamid O., Mehnert J.M., Terheyden P., Shih K.C., Brownell I., Lebbe C., Lewis K.D., Linette G.P., Milella M., Hennessy M., Bajars M., Zwiener I., Nghiem P 18-month efficacy and safety update from <i>JAVELIN</i> Merkel 200 part A: A phase II study of avelumab in metastatic Merkel cell carcinoma progressed on chemotherapy <i>Journal of Clinical Oncology</i> (2018) 36:5 Supplement 1. Date of Publication: 1 Feb 2018
<b>D'Angelo 2018a</b>	D'Angelo S.P., Russell J., Lebbe C., Chmielowski B., Gambichler T., Grob J.-J., Kiecker F., Rabinowits G., Terheyden P., Zwiener I., Bajars M., Hennessy M., Kaufman H.L. Efficacy and safety of first-line avelumab treatment in patients with stage IV metastatic merkel cell carcinoma a preplanned interim analysis of a clinical trial, <i>JAMA Oncology</i> (2018) 4:9 Article Number: e180077. Date of Publication: 1 Sep 2018
<b>D'Angelo 2019</b>	D'Angelo SP, Hunger M, Brohl AS, Nghiem P, Bhatia S, Hamid O, Mehnert JM,. Early objective response to avelumab treatment is associated with improved overall survival in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. <i>Cancer Immunol Immunother</i> . 2019 Feb 5.
<b>Fields 2012</b>	Fields RC, Busam KJ, Chou JF, Panageas KS, Pulitzer MP, Allen PJ, Kraus DH, Brady MS, Coit DG. Five hundred patients with Merkel cell carcinoma evaluated at a single institution. <i>Ann Surg</i> . 2011 Sep;254(3):465-73; discussion 473-5. doi: 10.1097/SLA.0b013e31822c5fc1. Erratum in: <i>Ann Surg</i> . 2012 Feb;255(2):404
<b>Iyer 2016</b>	Iyer JG, Blom A, Doumani R, Lewis C, Tarabdar ES, Anderson A, Ma C, Bestick A, Parvathaneni U, Bhatia S, Nghiem P. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. <i>Cancer Med</i> . 2016 Sep;5(9):2294-301.
<b>Kaufman 2016</b>	Kaufman H.L., Russell J., Hamid O., Bhatia S., Terheyden P., D'Angelo S.P., Shih K.C., Lebbe C., Linette G.P., Milella M., Brownell I., Lewis K.D., Lorch J.H., Chin K., Mahnke L., von Heydebreck A., Cuillerot J.-M., Nghiem P. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial, <i>The Lancet Oncology</i> (2016) 17:10 (1374-1385). Date of Publication: 1 Oct 2016
<b>Kaufman 2016a</b>	Kaufman H., Russell J.S., Hamid O., Bhatia S., Terheyden P., D'Angelo S.P., Shih K.C., Lebbe C., Linette G.P., Milella M., Brownell I., Lewis K.D., Lorch J.H., Chin K.M., Mahnke L., Von Heydebreck A., Cuillerot J.-M., Nghiem P Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with metastatic Merkel cell carcinoma previously treated with chemotherapy: Results of the phase 2 <i>JAVELIN</i> Merkel 200 trial <i>Journal of Clinical Oncology</i> (2016) 34 Supplement 15. Date of Publication: 1 May 2016
<b>Kaufman 2017</b>	Kaufman H.L., Russell J., Hamid O., Bhatia S., Terheyden P., D'Angelo S.P., Shih K.C., Lebbe C., Linette G.P., Milella M., Brownell I., Lewis K.D., Lorch J.H., Von Heydebreck A., Mahnke L., Nghiem P Avelumab in chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: Subgroup analysis of efficacy, <i>Journal of Clinical Oncology</i> (2017) 35:7 Supplement 1 (80). Date of Publication: 1 Mar 2017 (analiza w podgrupach)

<b>Kaufman 2017a</b>	Kaufman H.L., Russell J.S., Hamid O., Bhatia S., Terheyden P., D'Angelo S.P., Shih K.C., Lebbé C., Milella M., Brownell I., Lewis K.D., Lorch J.H., Von Heydebreck A., Mahnke L., Nghiem P. Durable responses to avelumab (anti-PD-L1) in patients with Merkel cell carcinoma progressed after chemotherapy: 1-year efficacy update Cancer Research (2017) 77:13 Supplement 1. Date of Publication: 1 Jul 2017
<b>Kaufman 2018</b>	Kaufman H.L., Hunger M., Hennessy M., Schlichting M., Bharmal M. Nonprogression with avelumab treatment associated with gains in quality of life in metastatic Merkel cell carcinoma <i>Future Oncology</i> (2018) 14:3 (255-266). Date of Publication: 1 Feb 2018
<b>Kaufman 2018a</b>	Kaufman HL, Dias Barbosa C, Guillemin I, Lambert J, Mahnke L, Bharmal M. Living with Merkel Cell Carcinoma (MCC): Development of a Conceptual Model of MCC Based on Patient Experiences. Patient. 2018 Aug;11(4):439-449
<b>Kaufman 2018b</b>	Kaufman H.L., Russell J.S., Hamid O., Bhatia S., Terheyden P., D'Angelo S.P., Shih K.C., Lebbé C., Milella M., Brownell I., Lewis K.D., Lorch J.H., von Heydebreck A., Hennessy M., Nghiem P. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥1 year of follow-up: <i>JAVELIN</i> Merkel 200, a phase 2 clinical trial <i>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</i> (2018) 6:1 Article Number: 7. Date of Publication: 19 Jan 2018
<b>Nathan 2018</b>	Nathan P., Kasturi V., Dirix L., et al., Avelumab in European patients (pts) with metastatic Merkel cell carcinoma (mMCC): experience from an ad hoc expanded access program (EAP), ESMO 2018 Congress, 21 October 2018,
<b>Nghiem 2017</b>	Nghiem P, Kaufman HL, Bharmal M, Mahnke L, Phatak H, Becker JC. Systematic literature review of efficacy, safety and tolerability outcomes of chemotherapy regimens in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. <i>Future Oncol.</i> 2017 Jun;13(14):1263-1279. doi: 10.2217/fo-2017-0072
<b>Nghiem 2018</b>	Nghiem P., Bhatia S., Brohl A.S., Hamid O., Mehnert J.M., Terheyden P., Shih K.C., Brownell I., Lebbé C., Lewis K.D., Linette G.P., Milella M., Hennessy M., Bajars M., Hicking C., aD'Angelo S.P. Two-year efficacy and safety update from <i>JAVELIN</i> Merkel 200 part A: A registrational study of avelumab in metastatic Merkel cell carcinoma progressed on chemotherapy <i>Journal of Clinical Oncology</i> (2018) 36:15 Supplement 1. Date of Publication: 1 May 2018 <i>JAVELIN</i> Merkel 200 B
<b>Sandhu 2018</b>	Sandhu S., Nghiem P., Bhatia S., Brohl A.S., Hamid O., Mehnert J.M., Terheyden P., Shih K.C., Brownell I., Lebbé C., Lewis K.D., Linette G.P., Milella M., Hennessy M., Bajars M., Hicking C., D'Angelo S.P. Two-year efficacy and safety update from <i>JAVELIN</i> merkel 200 Part A: A registrational study of avelumab in metastatic merkel cell carcinoma progressed on chemotherapy <i>Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology</i> (2018) 14 Supplement 2 (52-53). Date of Publication: 1 Jul 2018
<b>Santamaria-Barria 2013</b>	Santamaria-Barria JA, Boland GM, Yeap BY, Nardi V, Dias-Santagata D, Cusack JC Jr. Merkel cell carcinoma: 30-year experience from a single institution. <i>Ann Surg Oncol.</i> 2013 Apr;20(4):1365-73.
<b>Satpute 2014</b>	Satpute S.R., Ammakkanavar N.R., Einhorn L.H., Role of platinum-based chemotherapy for Merkel cell tumor in adjuvant and metastatic settings. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 32, no. 15_suppl (May 20 2014) 9049-9049. 2014
<b>STA 2017</b>	Single Technology Appraisal , Avelumab for treating metastatic merkel cell carcinoma [ID1102], NICE 2017
<b>Van Hagen 2018</b>	Van Hagen T., Sandhu S., Nghiem P., Bhatia S., Brohl A.S., Hamid O., Mehnert J.M., Terheyden P., Shih K.C., Brownell I., Lebbe C., Lewis K.D., Linette G.P., Milella M., Hennessy M., Bajars M., Hicking C., D'Angelo S.P. Two-year efficacy and safety update from <i>JAVELIN</i> Merkel 200 part A: A registrational study of avelumab inmetastaticmerkel cell carcinoma (mMCC) progressed on chemotherapy <i>Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology</i> (2018) 14 Supplement 7 (172-173). Date of Publication: 1 Nov 2018
<b>Van Hagen 2018a</b>	Van Hagen T., Sandhu S., Kasturi V., Steer C., Khoo C., Nordman I., Hennessy M., Hildemann S., Reed J., Hariharan S. Avelumab treatment of Australian patients with metastatic Merkel cell carcinoma (mMCC): Experience from an expanded access program(EAP), <i>Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology</i> (2018) 14 Supplement 7 (173-174). Date of Publication: 1 Nov 2018,
<b>Voog 1999</b>	Voog E, Biron P, Martin JP, Blay JY. Chemotherapy for patients with local advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. <i>Cancer.</i> 1999 Jun 15;85(12):2589-95
<b>Walker 2018</b>	Walker J., Kasturi V., Lebbe C., Sandhu S.K., Grignani G., Hennessy M.G., Hildemann S., Reed J., Hariharan S Second-line avelumab treatment of patients (pts) with metastatic Merkel cell carcinoma (mMCC): Experience from a global expanded access program (EAP), <i>Journal of Clinical Oncology</i> (2018) 36:15 Supplement 1. Date of Publication: 1 May 2018
<b>Rekomendacje kliniczne i finansowe</b>	
<b>PTOK 2018</b>	Rutkowski P, Owczarek W, Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej — edukacja</i> 2018, tom 4, nr 3, str. 139-158.
<b>NCCN 2019</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Merkel Cell Carcinoma Version 1.2020 — October 2, 2019
<b>NICE 2018</b>	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta517/chapter/1-Recommendations">https://www.nice.org.uk/guidance/ta517/chapter/1-Recommendations</a>
<b>EDF/EADO/EORTC 2015</b>	Lebbe C, Becker J, C, Grob J-J, et.al., Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. <i>European Journal of Cancer</i> , 2015.
<b>CADTH 2018</b>	<a href="https://www.cadth.ca/bavencio-metastatic-merkel-cell-carcinoma-details">https://www.cadth.ca/bavencio-metastatic-merkel-cell-carcinoma-details</a>
<b>SMC 2018</b>	<a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3410/avelumab-bavencio-final-april-2018-for-website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3410/avelumab-bavencio-final-april-2018-for-website.pdf</a>

<b>HAS 2018</b>	<a href="https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2872662">https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2872662</a>
<b>Pozostale publikacje</b>	
<b>Bullement 2019</b>	Bullement A. i wsp., Cost Effectiveness of Avelumab for Metastatic Merkel Cell Carcinoma, PharmacoEconomics -2019
<b>ChPL Bavencio</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Bavencio <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_pl.pdf</a>
<b>Walker 2018</b>	Walker J., Kasturi V., Lebbe C., Sandhu S.K., Grignani G., Hennessy M.G., Hildemann S., Reed J., Hariharan S Second-line avelumab treatment of patients (pts) with metastatic Merkel cell carcinoma (mMCC): Experience from a global expanded access program (EAP), Journal of Clinical Oncology (2018) 36:15 Supplement 1. Date of Publication: 1 May 2018
<b>Ascierto 2018</b>	Ascierto PA, et al., Avelumab in European patients (pts) with metastatic Merkel cell carcinoma (mMCC): Experience from an ad hoc expanded access program (EAP), Annals of Oncology, 2018, 29(suppl 10)
<b>Nathan 2018</b>	Nathan P., Kasturi V., Dirix L., et al., Avelumab in European patients (pts) with metastatic Merkel cell carcinoma (mMCC): experience from an ad hoc expended access program (EAP), ESMO 2018 Congress, 21 October 2018,

## 15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego: "Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Bavencio (awelumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (mMCC)", [REDACTED], Kraków, marzec 2019 r.;
- Załącznik 2. Analiza kliniczna: "Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Bavencio (awelumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (MCC)", [REDACTED], [REDACTED], Kraków, marzec 2019 r.;
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna: "Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Bavencio (awelumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (mMCC)", [REDACTED], [REDACTED], Kraków, marzec 2019 r.;
- Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet: "Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu leczniczego Bavencio (awelumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (mMCC)", [REDACTED], [REDACTED] Kraków, marzec 2019 r.;
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna: "Analiza Racjonalizacyjna dla produktu leczniczego Bavencio (awelumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (mMCC)", [REDACTED], [REDACTED] Kraków, marzec 2019 r.;
- Załącznik 6. Podsumowanie odpowiedzi na uwagi zawarte w piśmie o sygn. OT.4331.53.2019.PW\_PK.7 dotyczącym niespełnienia minimalnych wymagań do analiz HTA dla produktu leczniczego BAVENCIO.