



Rekomendacja nr 106/2019

z dnia 4 grudnia 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Bavencio (awelumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka z komórek Merkla awelumabem (ICD-10 C44)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Bavencio (awelumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka z komórek Merkla awelumabem (ICD-10 C44)” **pod warunkiem** pogłębienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz wprowadzeniu dodatkowego mechanizmu uzależnionego od uzyskiwanych efektów.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań klinicznych porównujących bezpośrednio awelumab z chemioterapią, która została uznana za komparator w 1 linii leczenia (1L) oraz z najlepszą terapią wspomagającą (BSC, ang. *best supportive care*), którą uznano za komparator dla 2 i kolejnych linii leczenia (+2L). Skuteczność wnioskowanej interwencji przedstawiono jedynie na podstawie zestawienia badań jednoramiennych wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatorów.

Z zestawienia wynika, że w populacji pacjentów 1L mediana przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) w badaniu JAVELIN Merkel 200 B (stosowanie awelumabu) nie została osiągnięta, natomiast w badaniach Cowey 2017 oraz Iyer 2016 (stosowanie chemioterapii) odpowiednio mediana OS wyniosła 10,2 i 9,5 miesiąca. W tej samej populacji mediana czasu trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, (DOR, ang. *duration fo response*) wyniosła w badaniu JAVELIN Merkel 200B 15,2 miesiąca, natomiast w badaniach gdzie interwencją była chemioterapia, od 3,0 do 5,7 miesiąca. Dla punktu końcowego, przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*) mediany osiągniętych wartości, można uznać za zbliżone w badaniach dotyczących obu interwencji.

W przypadku populacji +2L, zestawione wyniki po stronie awelumabu zarówno w zakresie mediany OS jak i DOR osiągały znacznie lepsze wyniki niż w badaniach dotyczących komparatorów, które w przypadku BSC, zostały przyjęte jako wyniki leczenia chemioterapią w II i kolejnych liniach leczenia. Mediana OS w badaniu JAVELIN Merkel 200 A (gdzie



stosowano awelumab) wyniosła 12,9 miesiąca, natomiast w badaniach gdzie stosowano chemioterapię, od 4,4 do 5,7 miesiąca.

Należy jednak mieć na uwadze, że zestawienie wyników, zarówno nie sugerujące znacznych różnic między wynikami badań w populacji 1L, jak i zestawienie dotyczące populacji +2L sugerujące wyższą skuteczność awelumabu w porównaniu do komparatorów, nie może być uznane za jednoznaczny dowód podobieństwa/wyższości awelumabu nad komparatorami. Jest to związane z tym, że nie było możliwości wykonania porównania bezpośredniego, ani pośredniego, a jest to jedynie zestawienie wyników, obarczone znacznymi ograniczeniami.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie terapii lekiem Bavencio w miejsce komparatorów w obu wyodrębnionych populacjach wiąże się z uzyskaniem wyższych efektów zdrowotnych oraz wyższych kosztów terapii. Wyniki analizy wskazują na brak efektywności kosztowej wnioskowanej technologii lekowej, [REDAKTOWANE].

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazują wzrost rocznych wydatków płatnika rzędu kilku milionów złotych, jednak wnioskowanie na podstawie tych oszacowań jest ograniczone z uwagi na brak danych umożliwiających weryfikację liczebności populacji docelowej.

Uwzględniając powyższe należy pogłębić RSS oraz w związku z brakiem możliwości jednoznacznego potwierdzenia skuteczności wnioskowanej technologii, rozważyć uwzględnienie mechanizmu opartego o uzyskane efekty.

Odnalezione wytyczne wskazują, że aktualnie nie można wyznaczyć standardowego postępowania w przerzutowym MCC. 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. Warto jednak mieć na uwadze, że wymieniane w wytycznych leki, z wyjątkiem awelumabu, nie są obecnie zarejestrowane we wnioskowanym wskazaniu. 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.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych, z których 4 było pozytywnych, jedna pozytywna warunkowo oraz jedna negatywna.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Bavencio (awelumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. po 10 ml, EAN: 04054839462153 dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKTOWANE].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielelenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Przerzutowy rak z komórek Merkla w zleceniu MZ opisany jest kodem ICD-10: C44 – inne nowotwory złośliwe skóry. Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 z 2008 roku rak z komórek Merkla (MCC, ang. *Merkel cell carcinoma*) nie ma przydzielonego oddzielnego kodu. Również w najnowszej wersji z 2016 r. nie ma

oddzielnego kodu dla MCC. Tym samym kod ten obejmuje chorych z szerszej populacji niż populacja wnioskowana.

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

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

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

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

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

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

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, opinię ekspertów oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla omawianej interwencji należy uznać schematy chemioterapii dla I linii leczenia oraz najlepszej terapii wspomagającej (BSC, ang. *best supportive care*) dla II i kolejnych linii leczenia.

Należy jednak mieć na uwadze, że wskazane przez wnioskodawcę schematy chemioterapii, zawierają leki zarówno finansowane obecnie w Polsce ze środków publicznych, jak i nierefundowane.

Opis wnioskowanego świadczenia

Awelumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciwko ligandowi receptora programowanej śmierci typu 1 (PD-L1). Awelumab wiąże się z PD-L1 i blokuje interakcję

między PD-L1 a receptorem programowanej śmierci typu 1 (PD-L1) i receptorami B7.1. Prowadzi to do zniesienia działania hamującego PD-L1 na cytotoksyczne limfocyty T CD8+, powodując przywrócenie odpowiedzi przeciwnowotworowej limfocytów T.

Wykazano również, że awelumab pobudza lizę pierwotnych komórek guza z udziałem komórek NK (ang. *natural killer*) – w mechanizmie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC).

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

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W wyniku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań porównujących efektywność kliniczną awelumabu oraz wybranych dla poszczególnych linii leczenia komparatorów. W związku z tym, przeprowadzono oddzielne wyszukiwania systematyczne dla interwencji wnioskowanej oraz alternatywnej. Odnaleziono następujące badania:

- Dla awelumabu:
 - JAVELIN Merkel 200 – prospektywne jednoramienne badanie kliniczne oceniające efektywność kliniczną awelumabu w monoterapii dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla. Badanie to składało się z dwóch części:
 - JAVELIN Merkel 200 A (publikacja Kaufman 2018) – wyniki badania odnoszą się do efektywności klinicznej wśród pacjentów leczonych w ramach II i kolejnych linii leczenia (po progresji w wyniku leczenia chemioterapią). Mediana okresu obserwacji: 29,2 miesiąca (zakres od 24,8 miesiąca do 38,1 miesiąca). Liczba pacjentów: 88. Ocena jakości badania w skali NICE: 8/8.
 - JAVELIN Merkel 200 B – wyniki badania odnoszą się do efektywności klinicznej dla pacjentów uprzednio nieleczonych (I linia leczenia). Mediana okresu obserwacji: 5,1 miesiąca (zakres od 0,3 miesiąca do 11,3 miesiąca). Liczba pacjentów: 39. Ocena jakości badania w skali NICE: 8/8.
- Dla chemioterapii:
 - 4 retrospektywne jednoramienne badania obserwacyjne:
 - Iyer 2016:
 - I linia leczenia: Odnotowano 17 różnych schematów chemioterapii, które były zastosowane jako pierwszego rzutu. 69% (43/62) pacjentów otrzymywało etopozyd razem z karboplatyną (n = 31) lub cisplatiną (n = 12). Mediana obserwacji dla 62 pacjentów, którzy

otrzymali 1. linię leczenia wyniosła 775 dni (201–2056 dni). Liczba pacjentów: 62

- II linia leczenia: Odnotowano 13 różnych schematów chemioterapii, które były zastosowane jako drugiego rzutu. Najczęściej stosowany był topotekan (7 z 30 pacjentów, 23%) i paklitaksel (5 z 30 pacjentów, 17%). Mediana obserwacji dla 30 pacjentów, którzy otrzymali 2. linię leczenia wyniosła 634 dni (201–2056 dni). Liczba pacjentów: 30.

Ocena jakości badania w skali NICE: 5/8. Nie przyznano 3 punktów ponieważ badanie nie było prospektywne, rekrutacja nie odbywała się w sposób konsekwentny oraz nie przedstawiono wyników w warstwach.

▪ Becker 2017:

- I linia leczenia: paklitaksel (34,5%) i liposomalna doksorubicyna / doksorubicyna w monoterapii (31,0%)
- II linia leczenia: monoterapia doksorubicyną (34,5%), karboplatyna w połączeniu z etopozydem (27,6%), monoterapia paklitakselem (13,8%).

Okres obserwacji: Do 31.12.2015 (włączano pacjentów, którzy spełniali kryteria włączenia w przedziale czasowym 01.11.2004-15.09.2005) Liczba pacjentów: 29 (pacjenci immunokompetentni); 34 – (populacja ogólna). Ocena jakości badania w skali NICE: 6/8. Nie przyznano 2 punktów ponieważ badanie nie było prospektywne oraz rekrutacja nie odbywała się w sposób konsekwentny.

▪ Covey 2017:

- I linia leczenia: Karboplatyna + etopozyd (62,7%-65,7%), cisplatyna + etopozyd (16,4%-17,6%), topotekan (9%-9,8%). Liczba pacjentów: 51 (immunokompetentni), 67 (ogółem);
- II i kolejne linie leczenia: Topotekan (35%-42,9%), winkrystyna + cyklofosfamid + doksorubicyna (25%-28,6%), Irinotekan (7,1-10%). Liczba pacjentów: 14 (immunokompetentni), 20 (ogółem).

Okres obserwacji: 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). Ocena jakości badania w skali NICE: 5/8. Nie przyznano 3 punktów ponieważ badanie nie było prospektywne, nie podano jasnej definicji punktów końcowych oraz rekrutacja nie odbywała się w sposób konsekwentny.

▪ Fields 2011: badanie dotyczyło I linii leczenia. 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%). Okres obserwacji: mediana 3 lata. Liczba pacjentów: 412. Ocena jakości badania w skali NICE: 3/8. Nie przyznano 5 punktów ponieważ badanie nie było wieloośrodkowe, prospektywne, kryteria włączenia i wykluczenia nie zostały jasno sformułowane, nie podano jasnej definicji punktów końcowych oraz rekrutacja nie odbywała się w sposób konsekwentny.

▪ Allen 2005: badanie dotyczyło I linii leczenia. Interwencje: całkowita resekcja, radioterapia, radioterapia jako terapia adjuwantowa, elnd, slnb,

chemioterapia, chemioterapia jako terapia adjuwantowa (najczęściej stosowanymi były karboplatyna i etopozyd). Okres obserwacji: średnia długość obserwacji wyniosła 40 miesięcy. Liczba pacjentów: 251. Ocena jakości badania w skali NICE: 3/8. Nie przyznano 5 punktów ponieważ badanie nie było wieloośrodkowe, prospektywne, kryteria włączenia i wykluczenia nie zostały jasno sformułowane, nie podano jasnej definicji punktów końcowych oraz rekrutacja nie odbywała się w sposób konsekwentny.

- Santamaria-Barria 2013: badanie dotyczyło I linii leczenia. Interwencje: leczenie operacyjne, radioterapia adjuwantowa, radioterapia, chemioterapia, chemioterapia adjuwantowa, różne kombinacje powyższych. Ocena jakości badania w skali NICE: 3/8. Nie przyznano 5 punktów ponieważ badanie nie było wieloośrodkowe, prospektywne, kryteria włączenia i wykluczenia nie zostały jasno sformułowane, nie podano jasnej definicji punktów końcowych oraz rekrutacja nie odbywała się w sposób konsekwentny.
- Satpute 2014: dowód naukowy w postaci doniesień konferencyjnych dotyczący I linii leczenia. Interwencje: Większość pacjentów otrzymywała cisplatinę lub karboplatinę plus etopozyd przez 4-6 cykli. Okres obserwacji: mediana czasu obserwacji wynosiła 3 lata. Liczba pacjentów: 41.
- Voog 1999: dowód naukowy w postaci serii przypadków dotyczący I, II oraz kolejnych linii leczenia. Interwencje: 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%). Liczba pacjentów: 107.

Charakterystyka badanych punktów końcowych w badaniu JAVELIN Merkel 200:

- CR (Całkowita odpowiedź na leczenie, ang. *complete response*) – ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm;
- PR (Częściowa odpowiedź na leczenie, ang. *partial response*) – zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym;
- SD (Stabilna choroba, ang. *stable disease*) – zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD;
- PD (Progresja choroby, ang. *progressive disease*) – zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany;
- nonPD, non PR (Brak postępu choroby) – utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów nowotworowych;
- ORR (Obiektywna odpowiedź na leczenie, ang. *objective overall response*) – suma odpowiedzi całkowitej i częściowej (CR+PR);
- DOR (Czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, ang. *duration of response*) – czas od pierwszej odpowiedzi (całkowitej lub częściowej) do odnotowanej progresji choroby lub zgonu.
- PFS (Przeżycie wolne od progresji choroby, ang. *progression free survival*) – czas od podania pierwszej dawki leku do pojawienia się progresji choroby lub zgonu.

- OS (Przeżycie całkowite, ang. *overall survival*) – czas od podania pierwszej dawki leku do zgonu.

Charakterystyka populacji uwzględnionych w badaniu JAVELIN Merkel 200 A i B:

- 1L – pacjenci z części B badania, wcześniej nieleczeni;
- +2L – pacjenci z części A badania, u których wystąpiła progresja choroby po zastosowaniu chemioterapii. 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.

Skala zastosowana w toku analizy:

- FACT (ang. *The Functional Assessment of Cancer Therapy*) – formularz zawiera 27 pytań dotyczących: funkcji fizycznych, społecznych lub rodzinnych, emocjonalnych i czynnościowych. Nasilenie powyższych czynności oceniane jest przez chorego w 5-stopniowej (0-4) skali (od braku problemów w ogóle do bardzo znacznego).

Skuteczność

Stosowanie awelumabu – JAVELIN Merkel 200

1) Przeżycie całkowite

W populacji 1L w okresach obserwacji:

- W okresie obserwacji ≥ 3 miesięcy (o medianie 5,1 miesiąca) nie osiągnięto mediany OS;
- W okresie obserwacji ≥ 7 miesięcy życia, brak jest danych na temat mediany OS.

W populacji +2L w okresach obserwacji:

- W okresie obserwacji ≥ 6 miesięcy, mediana OS=11,3 (95% CI: 7,5; 14,0);
- W okresie obserwacji ≥ 24 miesięcy, mediana OS=12,6 (95% CI: 7,5; 17,5);
- W okresie obserwacji ≥ 36 miesięcy, brak jest danych na temat mediany OS.

Oszacowane dla populacji +2L na podstawie krzywej Kaplana-Meiera wskaźniki:

- 12 miesięcznego OS=52%;
- 18 miesięcznego OS=39%;
- 24-miesięcznego OS= 36%.

2) Przeżycie wolne od progresji choroby

W populacji 1L w okresach obserwacji:

- W okresie obserwacji ≥ 7 miesięcy życia, mediana PFS=4,1 (95% CI: 1,4; 6,1).

Oszacowany na podstawie krzywej Kaplana-Meiera wskaźnik:

- 3 miesięcznego PFS=51% (95% CI: 42; 60);
- 6 miesięcznego PFS=41% (95% CI: 32; 50);
- 12 miesięczny PFS=29% (95% CI: 21; 38).

W populacji +2L w okresach obserwacji:

- W okresie obserwacji ≥ 36 miesięcy, mediana PFS= 2,7 (95% CI: 1,4; 6,9).

Oszacowany z krzywej Kaplana-Meiera wskaźnik:

- 6-miesięcznego PFS=40% (95% CI: 29; 50);
- 12-miesięcznego PFS=29% (95% CI: 19; 39);
- 24-miesięcznego PFS=26% (95% CI: 17; 36);
- 36-miesięczny PFS=21% (95% CI: 12; 32).

3) Odpowiedź na leczenie

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 OS w populacji 1L, u których wystąpił ORR do 7 tygodnia (20 pacjentów) od rozpoczęcia leczenia wynosił 90% (95% CI: 65,6; 97,4), podczas gdy w grupie pacjentów, u których dana odpowiedź nie wystąpiła analogiczny wskaźnik wynosił jedynie 26,2% (95% CI: 15,7; 37,8). Mediana OS nie została osiągnięta u pacjentów ORR, podczas gdy w grupie gdzie nie wystąpił ORR wyniosła 8,8 (95% CI: 6,4; 12,9) miesiąca.

4) Jakość życia

W populacji +2L, wyniki specyficzne dla MCC (wyniki od 0 do 48) w zakresie oceny jakości życia związanej ze zdrowie (HRQoL) w skali FACT:

- Wyjściowe (n=70), wyniosły 32,6 (SD=9,53);
- W okresie obserwacji 25 tygodni (n=27), wyniosły 36,3 punktów (SD=6,91).

Zestawienie efektywności klinicznej awelumabu i chemioterapii (I linia leczenia)

W celu porównania wyników dla populacji 1L uwzględniono badanie JAVELIN Merkel 200 B (w okresie obserwacji ≥ 7 miesięcy, n=116) dla awelumabu oraz badania Cowey 2017 (n=67) oraz Lyer 2016 (n=62) dla chemioterapii. Zestawienie wyników wskazuje na:

- medianę OS:
 - Dla awelumabu: nieosiągniętą;
 - Dla chemioterapii: w zakresie od 9,5 do 10,2 miesiąca;
- 6 miesięczny OS:
 - Dla awelumabu: 83,0% (95% CI: 64,0; 93,0);
 - Dla chemioterapii: 70,1% (95% CI: 57,5; 79,5) – badanie Cowey 2017.
- medianę PFS:
 - dla awelumabu: 4,1 (95% CI: 1,4; 6,1);
 - dla chemioterapii: od 3,1 do 4,6 miesiąca;
- 6 miesięczny PFS:
 - Dla awelumabu: 41% (95% CI: 32; 50);
 - Dla chemioterapii: 44,8% (95% CI: 32,7; 56,2)
- Medianę DOR:
 - Dla awelumabu: 15,2% (95% CI: 10,2; NR(not reached));
 - Dla chemioterapii od 3% do 5,7%.

- ORR wynoszący:
 - Dla awelumabu: 39,7 % (95% CI: 30,7; 49,2);
 - Dla chemioterapii: od 31,3% do 55%.
- CR wynoszący:
 - Dla awelumabu: 13,8%;
 - Dla chemioterapii od 8 do 10%.

Zestawienie efektywności klinicznej awelumabu i bsc (II i kolejne licznie leczenia)

W celu porównania wyników dla populacji +2L uwzględniono badanie JAVELIN Merkel 200 A (w okresie obserwacji: 24 miesiące follow-up, n=88) dla awelumabu oraz badania Cowey 2017 (n=67), Becker 2017 (n=34) Lyer 2016 (n=62) dla chemioterapii. Zestawienie wyników wskazuje na:

- medianę OS:
 - Dla awelumabu: 12,9;
 - Dla chemioterapii: w zakresie od 4,4 do 5,7 miesiąca.
- 12 miesięczny OS:
 - Dla awelumabu: 50,0%;
 - Dla chemioterapii: 0%.
- medianę PFS:
 - dla awelumabu: 2,7 (95% CI: 1,4; 6,9);
 - dla chemioterapii: od 2,1 do 3,0 miesiąca.
- 12 miesięczny PFS:
 - Dla awelumabu: 29% (95% CI: 19; 39);
 - Dla chemioterapii: 0%.
- Medianę DOR:
 - Dla awelumabu: 40,5% (95% CI: 18; NR)
 - Dla chemioterapii od 1,7% do 3,3%.
- ORR wynoszący:
 - Dla awelumabu: 39,7 % (95% CI: 30,7; 49,2);
 - Dla chemioterapii: od 31,3% do 55%.
- CR wynoszący:
 - Dla awelumabu: 10%;
 - Dla chemioterapii: od 0 do 1%.

Bezpieczeństwo

Stosowanie awelumabu – JAVELIN Merkel 200

W badaniu JAVELIN Merkel 200 ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona dla pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną infuzję awelumabu (populacja mITT, ang. *modified intention to treat*). Mediana okresu leczenia w przypadku populacji 1L wynosiła 12 tygodni (zakres: 2-49,9), natomiast w populacji +2L 17 tygodni (rozstęp kwartyłowy IQR: 7-37).

Zgony

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

Przerwanie leczenia

W populacji 1L 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 populacji +2L leczenie awelumabem 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.

TEAE (ang. *Treatment emergent adverse events*) - zdarzenia niepożądane nasilające się lub pojawiające w trakcie leczenia

Jedynie dla populacji +2L oceniano częstość występowania TEAE w trakcie leczenia awelumabem. Niemal wszyscy pacjenci (97,7%) doświadczyli TEAE, z czego 61,3% w III lub wyższym stopniu nasilenia.

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).

TRAE (ang. *Treatment-related adverse events*) - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W populacji 1L, u których zastosowano terapię awelumabem u 28 (71,8%) chorych doszło do wystąpienia TRAE. 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 populacji +2L w najdłuższym okresie obserwacji (≥ 24 m-cy) 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.

Stosowanie chemioterapii (I linia leczenia)

Ocenę bezpieczeństwa stosowania chemioterapii we wnioskowanej populacji wnioskodawca przeprowadził na podstawie badania Iyer 2016 oraz Voog 1999.

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.

Stosowanie BSC (II linia leczenia)

Wnioskodawca nie przedstawił danych dotyczących bezpieczeństwa dla chemioterapii, uznając iż są one w tym przypadku nieadekwatne z uwagi na fakt, że BSC to głównie monitorowanie 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.

Stosowanie leczenia w populacjach 1L oraz +2L

Voog 1999

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.

W badaniu zaraportowano, iż mielosupresja oraz granulocytopenia były najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi.

Dodatkowe dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie zostały uwzględnione na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Bavencio.

Zdarzenia nie porządane 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;
- 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.

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.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio lub pośrednio porównujących wnioskowaną technologię lekową z komparatorami. Wyniki badań włączonych do analizy zostały przedstawione w formie tabelarycznego (jakościowego) zestawienia wyników. Z uwagi na dużą heterogeniczność zestawianych badań (m.in. w zakresie okresów obserwacji czy rodzaju badań: np. prospektywne badanie kliniczne fazy II vs badanie real world data (Cowey 2017, Becker 2017) jak też raportowania wyników (rozbieżności w sposobie definiowania punktów końcowych z zakresu odpowiedzi na leczenie dla awelumabu i wybranych badań po stronie komparatora (kryteria RECIST (w badaniach Merkel 200, Cowey 2017, Iyer 2016) vs ocena badacza (Becker 2017, Voog 1999)) nie było możliwe wykonanie porównania ilościowego (analizy statystycznej). Tym samym nie ma możliwości wnioskowania na tej podstawie o wyższości lub podobieństwie w zakresie efektywności technologii wnioskowanej i opcjonalnych a wszelkie wnioskowanie jest obarczone znaczną niepewnością.

Dodatkowo na niepewność przedstawionych powyżej wyników mają również wpływ następujące aspekty:

- Niedokładne odzwierciedlenie populacji wnioskowanej w populacji pacjentów włączonych do badań:
 - Nie odnaleziono badań dla populacji pacjentów z nieresekcyjnym rakiem, będących w III stadium zaawansowania choroby;
 - 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.
- 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.
- 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.);
 - 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.
- Liczebność pacjentów:
 - w badaniach dla komparatora była niewielka liczebność pacjentów, a informacje o kryteriach oceny wyników leczenia i okresie obserwacji – ograniczone;
 - W badaniu JAVELIN Merkel 200 B była niewielka liczebność pacjentów, w szczególności po okresie follow-up wynoszącym ≥ 6 m-cy w badaniu. Niska liczebność jest związana z ultra rzadkim charakterem ocenianego wskazania i analizą cząstkową (*interim*);
- Ponadto brak jest oceny bezpieczeństwa w podziale na linie leczenia w badaniach zidentyfikowanych dla chemioterapii;
- Ograniczone dane dotyczące przeżycia - mediana okresu obserwacji w badaniu JAVELIN Merkel 200 B wynosiła 5,1 miesiąca, dlatego też dane dotyczące przeżywalności chorych w tym badaniu są niedojrzałe; w przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych (I linia leczenia) brak danych dotyczących przeżycia całkowitego (OS) z dłuższego okresu obserwacji obejmującego docelową liczebność grupy badanej;
- Brak jest danych dotyczących jakości życia dla pacjentów leczonych awelumabem w ramach I linii leczenia.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach propozycji instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS),

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost utility analysis*). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dożywotnim (przyjęto maksymalną długość życia na poziomie 40 lat) horyzoncie czasowym. W związku z brakiem ponoszonych kosztów przez pacjentów odstępiono od przedstawiania wyników analizy z perspektywy wspólnej. Przyjęto diskontowanie na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

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

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]). Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost utility ratio*), z perspektywy NFZ oszacowano na: [redacted]

- 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:

- 160 472,30 PLN/QALY bez RSS.

Cena progowa zbytu netto za opakowanie wnioskowanego leku, uwzględniająca założenia analizy podstawowej wnioskodawcy, wynosi:

- [redacted] dla porównania chemioterapią;
- [redacted] dla porównania z BSC.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują na prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności wnioskowanej technologii wynoszące:

- około [redacted] dla porównania z chemioterapią w I linii leczenia;
- około [redacted] dla porównania z BSC w II i kolejnych liniach leczenia.

Największy wpływ na wyniki analizy mają założenia [redacted]

Największy wpływ na spadek [redacted]

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem analizy ekonomicznej, podobnie jak analizy klinicznej, jest brak odnalezienia badań porównujących bezpośrednio lub pośrednio wnioskowaną interwencję z komparatorami. Ponadto pozostałe ograniczenia analizy klinicznej, również przekładają się na analizę ekonomiczną.

Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników miały wpływ następujące aspekty:

- 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. Włączone badania miały rozbieżne charakterystyki pacjentów, ale mimo to 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;
- 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. Tym samym analiza ekonomiczna nie opiera się we wspomnianym zakresie na przedstawionej przez wnioskodawcę analizie klinicznej, a jej wiarygodność jest ograniczona;

- 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;
- W modelu dla I linii leczenia przyjęto takie same wartości przeżycia bez progresji jak dla II linii oraz HR przeżycia całkowitego w II linii vs I linii równy 0,8 (co oznacza wydłużenie przeżycia całkowitego w grupie bez wcześniejszego leczenia w porównaniu z pacjentami leczonymi awelumabem w II lub kolejnych liniach). Założenia tego nie można zweryfikować, ze względu na brak stosownych danych klinicznych;
- Brak jest długoterminowych danych dotyczących stosowania wnioskowanej technologii, co wymusza konieczność ekstrapolacji wyników zdrowotnych poza okres obserwacji z badań i wiąże się z niepewnością;
- W analizie nie testowano alternatywnych wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia, co w kontekście odnotowanych różnic w stosunku do wyników prezentowanych w publikacji Bullement 2019 (publikacja opisująca wyniki z wykorzystaniem analogicznego modelu ekonomicznego), wpływa na obniżenie wiarygodności prezentowanych wyników.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, gdyż nie przedstawiono randomizowanego badania dowodzącego wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem.

Wartości urzędowych cen zbytu produktu leczniczego Bavencio, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wyniosły:

- Dla porównania z chemioterapią: 199,19 PLN (cena hurtowa brutto: 225,88 PLN);
- Dla porównania z BSC: 68,19 PLN (cena hurtowa brutto: 77,53 PLN).

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika, której wyniki są zbliżone z perspektywą wspólną. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy liczba pacjentów, którzy będą nowo włączani do wnioskowanego programu lekowego wynosić będzie:

[redacted]

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne:

- 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.

Finansowanie ze środków płatnika publicznego wnioskowanej technologii medycznej, przyczyni się do wzrostu wydatków:

- w wariantcie uwzględniającym RSS:
 - o ok. [redacted] w I roku;
 - o ok. [redacted] w II roku.
- w wariantcie nie uwzględniającym RSS:
 - o ok. 4,08 mln PLN w I roku;
 - o ok. 5,82 mln PLN w II roku.

Koszty inkrementalne oszacowane w ramach scenariusza uwzględniającego [redacted]

Dodatkowo wnioskodawca testował wpływ na wyniki założeń związanych [redacted] oraz względną intensywnością dawki uwzględnionych leków (RDI, ang. *Relative Dose Intensity*). Poniższe wnioski odnoszą się do wyników w wariantcie z RSS.

[Redacted text block]

- Względna intensywność dawki (95,4% dla awelumabu i 66,7% dla chemioterapii w ramach analizy podstawowej):

[Redacted text]

[Redacted text]

Ograniczenia

Liczebność populacji docelowej nie została oszacowana na podstawie danych epidemiologicznych oraz brak jest możliwości wyodrębnienia danych NFZ dla pacjentów z rakiem Merkla co uniemożliwia prawidłową weryfikację.

Ponadto na ograniczenia analizy wpływu na budżet mają również ograniczenia zidentyfikowane w analizie klinicznej oraz ekonomicznej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

Uwagi do 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. Z zapisów kryteriów włączenia nie wynika jednoznacznie, że pacjent może być kwalifikowany do III i kolejnych linii leczenia (punkt 4 kryteriów kwalifikacji do PL)

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Wnioskodawca zaproponował rozwiązania w analizie racjonalizacyjnej, które miałyby uwolnić środki w budżecie na refundację produktu leczniczego Bavencio. Proponowane rozwiązanie polega na upowszechnieniu wśród pacjentów informacji o odpowiednikach leków, tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach wynikających ze stosowania tych produktów.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez wnioskodawcę, oszacowane oszczędności zrekompensowałyby wydatki NFZ związane z refundacją awelumabu we wnioskowanym wskazaniu (wskazane w analizie racjonalizacyjnej oszczędności są wyższe niż maksymalne szacowane dodatkowe wydatki płatnika publicznego z analizy wpływu na budżet).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W ramach wyszukiwania wytycznych klinicznych odnaleziono:

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

Odnalezione wytyczne kliniczne 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.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych (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 (Scottish Medicines Consortium) 2018 nie wyróżniło populacji zgodnie z liniami leczenia, natomiast NICE 2018 oraz HAS (Haute Autorité de Santé) 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.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 11.09.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.645.2019. IV.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Bavencio (awelumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka z komórek Merkla awelumabem (ICD-10 C44)”, na podstawie art. 35 ust 1. 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), po uzyskaniu

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 108/2019 z dnia 2 grudnia 2019 roku w sprawie oceny leku Bavencio (awelumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka z komórek Merkla awelumabem (ICD-10 C44)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 108/2019 z dnia 2 grudnia 2019 roku w sprawie oceny leku Bavencio (awelumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka z komórek Merkla awelumabem (ICD-10 C44)”
2. Raport nr OT.4331.53.2019. 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