



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie 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)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.*

*Rada Przejrzystości uważa zaproponowany instrument dzielenia ryzyka za niewystarczający i wskazuje na konieczność dalszego obniżenia ceny leku.*

*Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego: należy jednoznacznie wskazać, w której linii leczenia jest możliwe zastosowanie leku. Kryteria wyłączenia powinny uwzględniać jednoczesne stosowanie chemioterapii lub ukierunkowanych leków molekularnych.*

### Uzasadnienie

#### Problem decyzyjny

*Pismem z dnia 11.09.2019 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)”.*

*Produkt leczniczy Bavencio (awelumab) był przedmiotem oceny Agencji w 2019 r. w analogicznym wskazaniu, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Rada uznała wówczas za zasadne finansowanie tego leku u pacjentów, u których nie ma możliwości zastosowania chemioterapii.*



### Dowody naukowe

Zidentyfikowano jedno prospektywne badanie 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 dotyczących odpowiednio: oceny skuteczności i tolerancji stosowania awelumabu u chorych wcześniej nieleczonych oraz poddanych wcześniejszej chemioterapii. Odnaleziono też cztery retrospektywne badania obserwacyjne dotyczące stosowania awelumabu w omawianym wskazaniu.

Wnioskodawca przedstawił analizę efektywności klinicznej dla awelumabu w oparciu o wyniki badanie JAVELIN Merkel 200, odnosząc ją (na podstawie danych z piśmiennictwa) do skuteczności stosowania komparatorów: chemioterapii i BSC, odrębnie dla pierwszej i kolejnych linii leczenia.

W populacji pacjentów, wcześniej nieleczonych, u których zastosowano terapię awelumabem mediana czasu przeżycia bez progresji (PFS) wynosiła 4,1 miesiąca. Mediana przeżyć całkowitych nie została osiągnięta. W populacji chorych po wcześniejszym leczeniu systemowym, dla okresu obserwacji wynoszącego minimum 36 miesięcy, mediana PFS wynosiła 2,7 miesiąca. Dla okresu obserwacji wynoszącego 24 miesiące terapia awelumabem pozwoliła na uzyskanie mediany przeżycia całkowitego (OS) wynoszącej 12,6 miesięcy. Porównania pośrednie sugerują korzyść ze stosowania awelumabu względem BSC lub chemioterapii. Terapia awelumabem w grupie chorych wcześniej leczonych systemowo związana jest z wyższym odsetkiem obiektywnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu z chemioterapią. W przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych stosowanie awelumabu w porównaniu z chemioterapią związane jest ze zbliżonym odsetkiem obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

Zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu JAVELIN i badaniach obserwacyjnych są typowe dla leków immunokompetentnych. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: zmęczenie oraz reakcje związane z infuzją leku.

W badaniu JAVELIN Merkel 200 (A) dokonano oceny jakości życia dla chorych uprzednio leczonych cytostatykami (+2L). W grupie tej leczenie awelumabem nie wpływało na obniżenie jakości życia, w stosunku do stanu sprzed leczenia.

Rada zwraca uwagę, że dla omawianej technologii lekowej brak jest wysokiej jakości badań prezentujących wyniki efektywności klinicznej awelumabu w porównaniu z komparatorami, stąd oszacowania oparte są o analizy pośrednie i obarczone dużą niepewnością. Brak jest danych dotyczących efektywności klinicznej awelumabu w populacji pacjentów z nieresekcyjnym rakiem, będących w III stadium zaawansowania choroby. Korzystne wyniki leczenia pacjentów z

rakiem z komórek Merkla uzyskano również podając pembrolizumab lub niwolumab.

#### Problem ekonomiczny

Rak z komórek Merkla to choroba bardzo rzadka. Szacuje się, że liczba chorych, którzy spełnią kryteria włączenia do programu to około [redacted] osób/rok.

Analiza stosunku kosztów leczenia do uzyskiwanych efektów zdrowotnych wskazuje, że stosowanie terapii lekiem Bavencio w miejsce chemioterapii w I linii leczenia, jak też stosowanie terapii lekiem Bavencio w miejsce BSC w II i kolejnych liniach leczenia, wiąże się z uzyskaniem wyższych efektów zdrowotnych oraz wyższych kosztów terapii. Wnioskowana technologia nie jest użyteczna kosztowo, [redacted]

[redacted]. W perspektywie NFZ, w wariantcie z RSS, refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się do znaczącego wzrostu wydatków płatnika publicznego.

[redacted].  
Rada Przejrzystości uważa, zatem, zaproponowany instrument dzielenia ryzyka za niewystarczający. Uwzględniając wytyczne kliniczne PTOK 2018 i NCCN 2019, przy ustalaniu ceny awelumabu można brać pod uwagę także ceny innych leków immunokompetentnych o podobnym mechanizmie działania - niwolumabu i pembrolizumabu.

#### Główne argumenty decyzji

Rak z komórek Merkla jest chorobą rzadką, dotychczas stosowane metody leczenia w przypadkach, gdy nie jest możliwe radykalne leczenie chirurgiczne, (chemioterapia, radioterapia, BSC) wykazywały niezadowalającą skuteczność. Dowody naukowe, w których oceniano bezpieczeństwo i skuteczność stosowania awelumabu w pierwszej i drugiej linii leczenia systemowego, są niskiej jakości (jedno prospektywne badanie jednoramienne i retrospektywne badania obserwacyjne), wskazują jednak na aktywność terapeutyczną tego leku w omawianym wskazaniu. Czas obserwacji chorych w dotychczas zrealizowanych badaniach jest krótki, jednak porównania z historycznymi grupami kontrolnymi, leczonymi przy zastosowaniu dostępnych dotychczas metod terapeutycznych, sugerują poprawę OS u chorych leczonych awelumabem. Analizy farmakoekonomiczne wskazują jednak, że wnioskowana technologia nie jest użyteczna kosztowo, [redacted]

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 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.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 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)»”. 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. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

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