

Warszawa, 4 stycznia 2022 r.
nr pisma:
AOTMiT_BAV_04.01.2022_JT

Szanowny Pan
dr n. med. Roman Topór-Mądry
Prezes Agencji Oceny Technologii
Medycznych i Taryfikacji
ul. Przeskok 2
00-032 Warszawa

Dotyczy: Odpowiedź na pismo w sprawie wymagań minimalnych do złożonych analiz HTA dla produktu leczniczego BAVENCIO® - leczenie raka urotelialnego:

- BAVENCIO®; *Avelumabum*; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 20 mg/ml; 1 fiol. po 10 ml; kod GTIN: 04054839462153 – numer sprawy: **R210315911**

Szanowny Panie Prezesie,

w odpowiedzi na pismo z dnia 13 grudnia 2022 r., znak: OT.4231.58.2021.BK.2 w sprawie uwag do analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego BAVENCIO® (dalej „Wniosek”) stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)” względem minimalnych wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (Dz. U. z 2021 r. poz. 74), Merck Sp. z o.o., (dalej „Merck”) będący Wnioskodawcą, przesyła odpowiedź na uwagi do niezgodności analiz, wymienione w wyżej wskazanym piśmie.

W RAMACH ANALIZY EKONOMICZNEJ

1. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia):

- a) W analizie nie uwzględniono kosztów najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) określonego w badaniu JAVELIN Bladder 100 jako postępowanie obejmujące: antybiotykoterapię, terapię żywieniową (ang. *Nutritional support*), nawadnianie chorego, leczenie bólu oraz ewentualnie miejscową, paliatywną radioterapię izolowanych zmian. Alternatywnie nie wykazano, że koszt stosowania BSC to koszt nieróżnicujący.**



Merck Sp. z o.o.

Al. Jerozolimskie 142B
02-305 Warszawa
Tel.: +48 22 53 59 700
Fax: +48 22 53 59 703

www.merck.pl

Rejestr: Sąd Rejonowy dla m. st. Warszawy,
XII Wydział Gospodarczy KRS
Numer KRS: 0000006628
NIP: 526-020-48-02
Kapitał zakładowy: 29.697.500 zł

Odpowiedź Wnioskodawcy

W ramach analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet dla leku Bavencio stosowanego u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (mUC), rozważano uwzględnienie kosztów najlepszego leczenia wspomagającego (BSC), które w badaniu rejestracyjnym *JAVELIN Bladder 100* obejmowało antybiotykoterapię, terapię żywieniową, nawadnianie chorego, leczenie bólu oraz miejscową, paliatywną radioterapię izolowanych zmian i było możliwe do zastosowania w ramieniu komparatora (BSC), ale także w ramieniu awelumabu (AWE + BSC). Przykładowo, aby uwzględnić koszty antybiotykoterapii konieczne byłyby informacje dotyczące rodzaju zastosowanych substancji, dawkowania, czasu trwania leczenia oraz odsetka chorych z daną terapią, odrębnie w podziale na pacjentów stosujących awelumab lub tylko BSC i dodatkowo z wyróżnieniem leków refundowanych w Polsce. Jednakże szczegółowe dane na temat zużycia zasobów składających się na BSC w badaniu *JAVELIN Bladder 100* nie były dostępne na etapie adaptacji modelu do warunków polskich.

Wydaje się więc, że koszty BSC można traktować jako koszty nieróżniące, gdyż wymienione świadczenia w badaniu *JAVELIN Bladder 100* stosowane były u pacjentów z mUC, u których nie wystąpiła jeszcze progresja choroby (przed włączeniem drugiej linii leczenia), a więc ich zastosowanie nie było związane bezpośrednio ze skutecznością zastosowanego leczenia, a raczej z bieżącym (zmiennym w czasie) stanem chorego, zależnym od indywidualnego przebiegu procesu chorobowego. Z uwagi na powyższe, przyjęte upraszczające podejście dotyczące tej kategorii kosztów nie powinno mieć zauważalnego wpływu na wyniki i wnioskowanie z przeprowadzonej analizy ekonomicznej dla leku Bavencio.

Co więcej, również w analizach złożonych w identycznym wskazaniu do brytyjskiej agencji NICE, koszty wymienionych świadczeń również nie zostały bezpośrednio uwzględnione, a jedynie wskazano, że zawierają się one w kosztach postępowania z chorymi w danym stadium nowotworu: „*Instead, costs related to BSC are captured as part of the health-state resource use associated with the management of locally advanced or metastatic UC patients*” (NICE GID-TA10624). W tym samym dokumencie wskazano, że wspomniane koszty postępowania z chorymi (*health-state resource use*) obejmowały koszty wizyt lekarskich (ogólnych i specjalistycznych) oraz wizyt pielęgniarki oraz dietetyka. W ocenie NICE nie było zastrzeżeń do takiego podejścia w analizie ekonomicznej dla awelumabu. Założenie, że koszt BSC zawiera się w koszcie innych świadczeń przyjęto także w polskiej adaptacji, choć rzeczywiście nie zostało to wyraźnie wskazane w opisie analizy.

NICE GID-TA10624

Avelumab for maintenance treatment of locally advanced or metastatic urothelial cancer after platinum-based chemotherapy. Dostępne online pod linkiem: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10624>; data ostatniego dostępu: 20.12.2021 r.



Merck Sp. z o.o.

Al. Jerozolimskie 142B
02-305 Warszawa
Tel.: +48 22 53 59 700
Fax: +48 22 53 59 703

www.merck.pl

Rejestr: Sąd Rejonowy dla m. st. Warszawy,
XII Wydział Gospodarczy KRS
Numer KRS: 000006628
NIP: 526-020-48-02
Kapitał zakładowy: 29.697.500 zł

**Powles 2020
(JAVELIN
Bladder 100)**

Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, Kalofonos H, Radulović S, Demey W, Ullén A, Lorient Y, Sridhar SS, Tsuchiya N, Kopyltsov E, Sternberg CN, Bellmunt J, Aragon-Ching JB, Petrylak DP, Laliberte R, Wang J, Huang B, Davis C, Fowst C, Costa N, Blake-Haskins JA, di Pietro A, Grivas P. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020 Sep 24;383(13):1218-1230. Doi: 10.1056/NEJMoa2002788. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32945632.

2. Analiza wrażliwości nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (§ 5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia):

- a) **W badaniu włączonym do analizy klinicznej (JAVELIN Bladder 100) analizowano wyniki w różnych subpopulacjach, m.in. u pacjentów z dodatnim i ujemnym statusem PD-L1. Biorąc pod uwagę różnice w efektach zdrowotnych pomiędzy populacją ITT, a wyżej wymienionymi subpopulacjami w zakresie ocenianych w badaniu punktów końcowych (m.in. przeżycia wolnego od progresji, przeżycia całkowitego), zasadne wydaje się przedstawienie dodatkowych dwóch wariantów analizy ekonomicznej, w których w modelu uwzględnione zostaną efekty zdrowotne dla podgrupy z dodatnim oraz ujemnym statusem PD-L1.**

Odpowiedź Wnioskodawcy

Ze względu na rejestrację leku Bavencio w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny, a więc bez wyróżnienia subpopulacji chorych ze względu na poziom ekspresji białka PD-L1, w przedłożonym wniosku refundacyjnym i w przygotowanych analizach nie wyróżniono takich podgrup. Badanie JAVELIN Bladder 100 zostało zaprojektowane, aby ocenić OS u wszystkich pacjentów (populacja ITT), oraz w populacji pacjentów z PD-L1 dodatnim (51,1% populacji badania). Populacja PD-L-negatywna nie była przedmiotem analiz w badaniu JAVELIN Bladder 100 w zakresie pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych. Dostępne dane dotyczące OS i PFS dla pacjentów z ujemnym wynikiem PD-L1 nie były punktem końcowym badania, nie przeprowadzono również w tym zakresie formalnej analizy porównawczej z populacją PD-L1+.. Wyniki dla populacji pacjentów z PD-L1 negatywnym nie były uwzględniane we wnioskach z badania, jak również w międzynarodowych wytycznych opartych na jego wynikach (ESMO, EAU, NCCN).

W analizie post-hoc u pacjentów z guzami PD-L1 ujemnymi OS był dłuższy w ramieniu awelumab + BSC o 5 miesięcy w porównaniu z ramieniem kontrolnym (HR 0,83; 95% CI: 0,60; 1,13). W przypadku populacji ITT uzyskano wynik HR(OS) = 0,69 (95% CI: 0,56; 0,86), p = 0,001,



Merck Sp. z o.o.

Al. Jerozolimskie 142B
02-305 Warszawa
Tel.: +48 22 53 59 700
Fax: +48 22 53 59 703

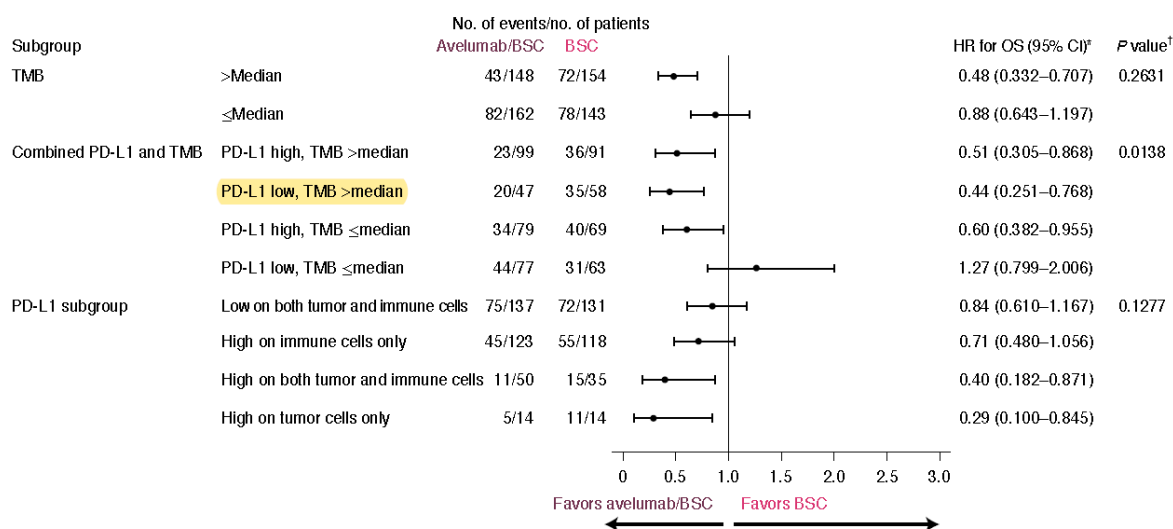
www.merck.pl

Rejestr: Sąd Rejonowy dla m. st. Warszawy,
XII Wydział Gospodarczy KRS
Numer KRS: 0000006628
NIP: 526-020-48-02
Kapitał zakładowy: 29.697.500 zł

natomiast w podgrupie z ekspresją PD-L1, wartość tego parametru była bardziej korzystna dla awelumabu – 0,56 (95% CI: 0,40; 0,79), $p < 0,001$. Analizując wizualnie krzywe Kaplana-Meiera można zauważyć, że w przypadku obu grup ich przebieg jest zbliżony, przy czym w populacji ogólnej, mediana OS była niższa w ramieniu awelumabu, ale jednocześnie także w ramieniu BSC. Stąd wniosek, że skuteczność awelumabu w podgrupie PD-L1-dodatniej może być wyższa, niż w populacji ogólnej, jednakże trudno jednoznacznie ocenić, czy może to mieć znaczenie kliniczne, np. w kontekście zasadności zawężania populacji docelowej. Należy również zauważyć, że istotne statystycznie wyniki OS w populacji ITT nie wynikały wyłącznie z wyników obserwowanych u pacjentów z guzami PD-L1-dodatnimi.

W grudniu 2021 r. ukazała się publikacja dotycząca analizy biomarkerów w badaniu JAVELIN Bladder 100 (POWLES 2021, załącznik 9 do nieniejszego pisma). Praca pokazuje wpływ potencjalnych biomarkerów, obejmujących m.in. ekspresję PD-L1, TMB (tumor mutation burden – obciążenie mutacjami guza), aktywność APOBEC (deaminazy cytozyny), ekspresje genów leżących u podstaw aktywności immunologicznej wrodzonej i nabytej:

- Mimo, że część biomarkerów ma znaczenie predykcyjne dla skuteczności terapii podtrzymującej awelumabem, poszczególne biomarkery nie mogą być wykorzystane do kompleksowej identyfikacji pacjentów, którzy skorzystają z terapii: *„Although established biomarkers such as PD-L1 and TMB showed some predictive value, each biomarker alone missed important subgroups of patients who could potentially benefit from therapy.”* W praktyce oznacza to, że wybierając tylko jeden biomarker (np. ekspresję PD-L1) do zawężenia populacji, pomija się pacjentów, którzy mogliby odnieść korzyści z terapii, wynikające z obecności innego biomarkera (np. wysokie obciążenie mutacjami – TMB).



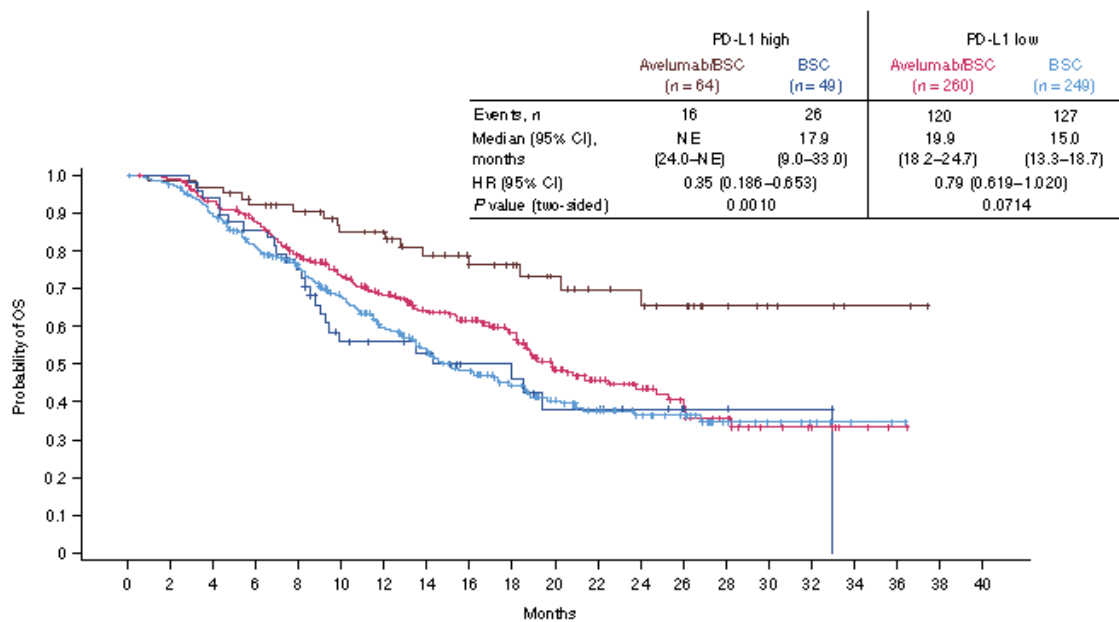
Merck Sp. z o.o.

Al. Jerozolimskie 142B
02-305 Warszawa
Tel.: +48 22 53 59 700
Fax: +48 22 53 59 703

www.merck.pl

Rejestr: Sąd Rejonowy dla m. st. Warszawy,
XII Wydział Gospodarczy KRS
Numer KRS: 0000006628
NIP: 526-020-48-02
Kapitał zakładowy: 29.697.500 zł

- Ekspresja PD-L1 w zależności od sposobu jej określania (w komórkach guza lub komórkach układu immunologicznego) może mieć znaczenie zarówno predykcyjne, jak i prognostyczne. Może to prowadzić (i jak pokazują doświadczenia z innych badań, prowadziło) do błędnej oceny ekspresji PD-L1 w przewidywaniu efektów leczenia: „*PD-L1 classification based on tumor and/or immune cell expression might combine predictive and prognostic information for patients and thereby have led to inconsistent ability of PD-L1 expression to predict outcome in previous trials.*”
- Niezależnie od sposobu określania ekspresji PD-L1 krzywe przeżycia dla terapii podtrzymującej awelumabem wyraźnie oddzielają się od BSC:
 - **W komórkach guza (prawie 5 miesięcy różnicy w medianie OS u pacjentów PD-L1 low):**



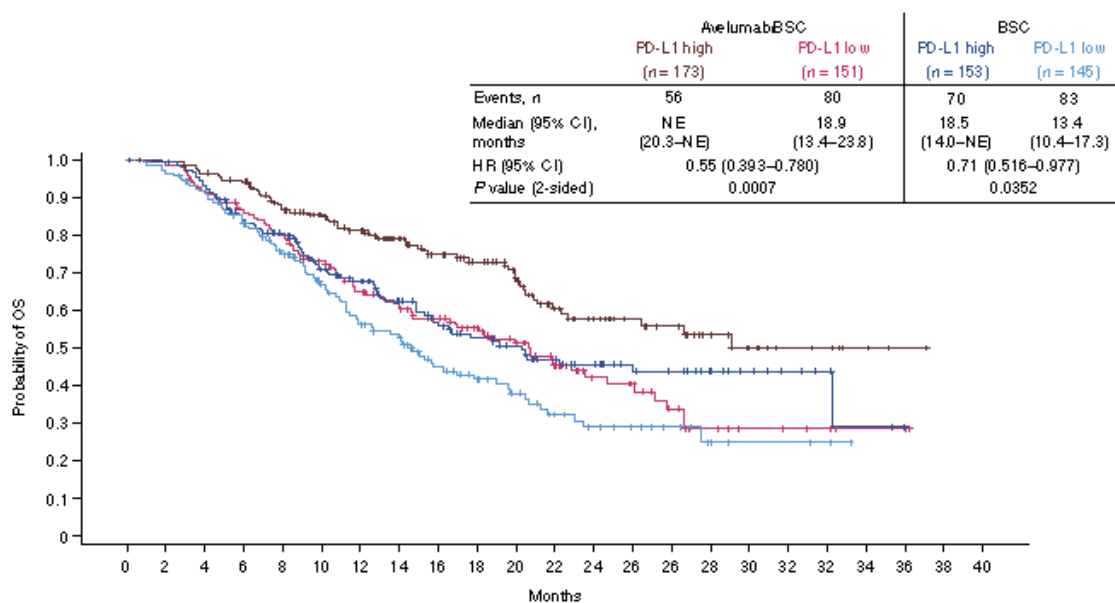
Merck Sp. z o.o.

Al. Jerozolimskie 142B
02-305 Warszawa
Tel.: +48 22 53 59 700
Fax: +48 22 53 59 703

www.merck.pl

Rejestr: Sąd Rejonowy dla m. st. Warszawy,
XII Wydział Gospodarczy KRS
Numer KRS: 0000006628
NIP: 526-020-48-02
Kapitał zakładowy: 29.697.500 zł

- **W komórkach immunologicznych (5,5 miesiąca różnicy w medianie OS u pacjentów PD-L1 low):**



Reasumując, publikowane wyniki dla OS w podgrupie PD-L1(+) nie odbiegają radykalnie od wyników w całej próbie, a nakładające się przedziały ufności nie pozwalają na twierdzenie o lepszych wynikach w podgrupie PD-L1(+) niż w całej próbie niezależnie od występowania receptorów PD-L1. Nawet jeśli w rzeczywistości takie różnice występują, to nie ma podstaw by je stwierdzić, a tym bardziej skwantyfikować.

Podobne zdanie wyraziła EMA w dokumencie EPAR, gdzie w rozdziale 3.3 *Uncertainties and limitations about favourable effects* wskazano, iż nie można wnioskować o zasadności wykluczenia jakiegokolwiek grupy pacjentów na podstawie wyników dot. przeżycia całkowitego: „No conclusion can be drawn that any patient population display a detrimental effect on OS that would motivate an exclusion of this patient population from the indication” (EMA 2020 [redacted])

Warto jednocześnie dodać, że w obecnej sytuacji refundacyjnej w Polsce, w przypadku pacjentów z mUC występuje niezaspokojona potrzeba kliniczna bez względu na ich status PD-L1 – poza chemioterapią nie są w tej grupie refundowane żadne innowacyjne celowane terapie, ani w pierwszej, ani na dalszych liniach leczenia. Ze względów etycznych ograniczanie dostępu do tej skutecznej terapii pacjentom z niższą ekspresją PD-L1 nie powinno mieć miejsca. Zwróciły na to uwagę również towarzystwa naukowe (NCCN, ESMO, EAU), które w swoich wytycznych potwierdzają, że stosowanie



Merck Sp. z o.o.

Al. Jerozolimskie 142B
02-305 Warszawa
Tel.: +48 22 53 59 700
Fax: +48 22 53 59 703

www.merck.pl

Rejestr: Sąd Rejonowy dla m. st. Warszawy,
XII Wydział Gospodarczy KRS
Numer KRS: 0000006628
NIP: 526-020-48-02
Kapitał zakładowy: 29.697.500 zł

awelumabu jako leczenia podtrzymującego po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię opartą na pochodnych platyny powinno być preferowanym wyborem, niezależnie od statusu PD-L1 (kategoria wytycznych IA). [REDACTED]

Poza tym trzeba mieć na uwadze wystąpienie znacznych dodatkowych kosztów wynikających z konieczności testowania poziomu ekspresji tego markera, a jednocześnie szereg ograniczeń związanych np. z dostępnością materiału do badania, kwestię momentu wykonania tego badania (np. przed chemioterapią, czy dopiero po uzyskaniu odpowiedzi), jak również kwestię związaną z dostępnością laboratoriów zajmujących się badaniem statusu PD-L1. Obecność takich miejsc jedynie w większych miastach wojewódzkich ograniczyłoby znacznie możliwość kontraktowania programu lekowego w mniejszych ośrodkach, a co za tym idzie – dostęp chorych do leczenia. Należy wskazać, że mówimy głównie o pacjentach starszych – zgodnie z raportem AOTMiT dotyczącym opieki kompleksowej w raku pęcherza moczowego (AOTMiT 2020): „Rak pęcherza moczowego należy do najczęściej występujących nowotworów u starszych osób – jest czwarty pod tym względem wśród mężczyzn i ósmy wśród kobiet. Nowotwory pęcherza moczowego rozpoznawane są głównie u mężczyzn po 45. roku życia (98% przypadków). Największa zachorowalność obserwowana jest w grupie wiekowej 80-84 lata.”

W Polsce funkcjonuje obecnie tylko jeden program lekowy, w którym niezbędne jest oznaczenie statusu PD-L1 (leczenie 1 linii raka płuca pembrolizumabem w programie B.6.). Taki wybór populacji został podyktowany zapisem w ChPL, zgodnie z którym u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym i niepłaskonabłonkowym oraz ekspresją PD-L1 \geq 50% stosuje się pembrolizumab w monoterapii. W programie lekowym jest jednak możliwość leczenia również pacjentów z ekspresją PD-L1<50%, którzy otrzymują pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią. Oznaczenie statusu PD-L1 nie jest więc w Polsce częstą praktyką, a wybór powyższych wskazań dla pembrolizumabu nie ogranicza pacjentom dostępu do leczenia.

Warto również wskazać, że od momentu styczniowej rejestracji EMA awelumab w leczeniu raka urotelialnego został zrefundowany już w 11 krajach UE/EFTA – z niewielkim wyjątkiem we wszystkich z tych krajów obowiązuje refundacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym (szczegółowa informacja w poniższej tabeli):

Kraj EU/EFTA	[REDACTED]	[REDACTED]
Austria	[REDACTED]	[REDACTED]
Belgia	[REDACTED]	[REDACTED]
Bułgaria	[REDACTED]	[REDACTED]



Merck Sp. z o.o.

Al. Jerozolimskie 142B
02-305 Warszawa
Tel.: +48 22 53 59 700
Fax: +48 22 53 59 703

www.merck.pl

Rejestr: Sąd Rejonowy dla m. st. Warszawy,
XII Wydział Gospodarczy KRS
Numer KRS: 000006628
NIP: 526-020-48-02
Kapitał zakładowy: 29.697.500 zł

Chorwacja		
Cypr		
Czechy		
Dania		
Estonia		
Finlandia		
Francja		
Grecja		
Hiszpania		
Holandia		
Irlandia		
Islandia		
Liechtenstein		
Litwa		
Luksemburg		
Łotwa		
Malta		
Niemcy		
Norwegia		
Portugalia		
Rumunia		
Słowacja		
Słowenia		
Szwajcaria		
Szwecja		
Węgry		
Włochy		



Merck Sp. z o.o.

Al. Jerozolimskie 142B
02-305 Warszawa
Tel.: +48 22 53 59 700
Fax: +48 22 53 59 703

www.merck.pl

Rejestr: Sąd Rejonowy dla m. st. Warszawy,
XII Wydział Gospodarczy KRS
Numer KRS: 0000006628
NIP: 526-020-48-02
Kapitał zakładowy: 29.697.500 zł

EMA 2020

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Bavencio Procedure No. EMEA/H/C/004338/II/0018. 10 December 2020. Dostępne online pod linkiem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/bavencio-h-c-004338-ii-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf; data ostatniego dostępu: 20.12.2021 r.

AOTMiT 2020

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji – Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej. Kompleksowa opieka onkologiczna – model organizacji diagnostyki i leczenia nowotworu złośliwego pęcherza moczowego. Opracowanie analityczne AOTMiT Nr: WS.4320.6.2020. 2 września 2020. Dostępne online pod linkiem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/089/RPT/WS.4320.6.2020_RAPORT_RPM_BIP.pdf data ostatniego dostępu: 28.12.2021 r.

Powles 2021 (JAVELIN Bladder 100 biomarker analysis)

Thomas Powles, Srikala S. Sridhar, Yohann Loriot, Joaquim Bellmunt, Xinmeng Jasmine Mu, Keith A. Ching, Jie Pu, Cora N. Sternberg, Daniel P. Petrylak, Rosa Tambaro, Louis M. Dourthe, Carlos Alvarez-Fernandez, Maureen Aarts, Alessandra di Pietro, Petros Grivas and Craig B. Davis; Avelumab maintenance in advanced urothelial carcinoma: biomarker analysis of the phase 3 JAVELIN Bladder 100 trial. Nature Medicine. 2021 Dec; Vol 27: 2200-2211. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01579-0>

W RAMACH ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

- 3. BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia):**
- a) W oszacowaniach rocznej liczebności populacji w przyjętym horyzoncie czasowym analizy nie uwzględniono pacjentów z rozpoznaniem raka urotelialnego postawionym przed 2022 rokiem, u których rozpoczęto leczenie. Ze względu na to wysokość kosztów płatnika publicznego oszacowanych jako „aktualne” jest wyższa (rozd. 6 BIA wnioskodawcy) niż koszty oszacowane w scenariuszu istniejącym w I. roku analizy (rozd. 7 BIA wnioskodawcy).**

Odpowiedź Wnioskodawcy

Analitycy Agencji słusznie zauważyli, że sposób oszacowania liczby pacjentów i rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ponoszonych na leczenie pacjentów z mUC stanowiących populację docelową dla awelumabu generuje wartość wyższą, niż w scenariuszu istniejącym w pierwszym roku analizy. W badaniu *JAVELIN Bladder 100* istniało okno czasowe pomiędzy zakończeniem wcześniejszej chemioterapii, a rozpoczęciem terapii podtrzymującej, które wynosiło 4-10 tygodni. Oznacza to, że po zakończeniu pierwszej linii leczenia i potwierdzeniu braku progresji choroby, badacze mieli w przybliżeniu około 1 miesiąca, żeby zakwalifikować chorego do terapii podtrzymującej awelumabem. Powyższe kryterium zostało uwzględnione również



Merck Sp. z o.o.

Al. Jerozolimskie 142B
02-305 Warszawa
Tel.: +48 22 53 59 700
Fax: +48 22 53 59 703

www.merck.pl

Rejestr: Sąd Rejonowy dla m. st. Warszawy,
XII Wydział Gospodarczy KRS
Numer KRS: 000006628
NIP: 526-020-48-02
Kapitał zakładowy: 29.697.500 zł

w zapisach wnioskowanego programu lekowego, lecz nie zostało bezpośrednio uwzględnione w oszacowaniu liczebności populacji docelowej. Uzasadnieniem tego faktu jest brak możliwości realnego oszacowania, w przypadku jakiego odsetka chorych w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia powyższe kryterium zostanie spełnione. W związku z tym, można przyjąć, że oszacowanie populacji docelowej ma charakter konserwatywny, gdyż z pewnością mogą się pojawić przypadki, w których chorych spełniający wszystkie pozostałe kryteria do leczenia awelumabem, z jakiegoś względu (np. przyczyn losowych) nie zdąży zostać zakwalifikowany w zdefiniowanym przedziale 4-10 tygodni. Z drugiej jednak strony w kalkulacji nie brano pod uwagę np. kumulowania się pacjentów spełniających kryteria włączenia do awelumabu w danym przedziale rocznym i pacjentów, którzy teoretycznie mogli „zacząć spełniać” te kryteria w roku poprzednim i spełniają je w roku kolejnym. Oczywiście tacy pacjenci mogliby istnieć, ale wydaje się, że byłoby ich relatywnie niewielu – właśnie z powodu ograniczonego okna czasowego pozwalającego na rozpoczęcie terapii awelumabem.

Z tego względu, w przypadku oszacowania aktualnych wydatków płatnika publicznego w rozważanej populacji chorych z rakiem urotelialnym trudność związana z uwzględnieniem kryterium 4-10 tyg. zrodziła wątpliwość dotyczącą sposobu oszacowania wymaganej liczby chorych. Ostatecznie zdecydowano się na pokazanie wydatków w populacji chorych w stadium miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym raka urotelialnego i z brakiem progresji po wcześniejszej chemioterapii opartej na związkach platyny, jednak bez uwzględnienia zawężenia czasowego, zależnego jednak od momentu rozpoczęcia i zakończenia tej chemioterapii. Dlatego koszty płatnika publicznego ostatecznie oszacowano dla populacji skumulowanej, tj. pacjentów z brakiem progresji uzyskanej w poprzednim roku oraz analogicznych chorych z roku bieżącego. Stąd, wyższy koszt płatnika publicznego w tym dodatkowym oszacowaniu wynika wyłącznie z trudności związanych z uwzględnieniem wspomnianego okna 4-10 tyg., choć alternatywnie możliwe byłoby oszacowanie kosztów tylko w populacji *de novo*, w kolejnych przedziałach rocznych analizy wpływu na budżet – przedstawione wydatki wyglądałyby wówczas, przy leczonych [REDAKTOWANE], następująco:

Kategorie kosztów	Wydatki płatnika
Lekowe	0 zł
Interwencja (podanie i monitorowanie)	[REDAKTOWANE]
Zdarzenia niepożądane	[REDAKTOWANE]
Leczenie po progresji	[REDAKTOWANE]
Pozostałe (progresja, opieka terminalna)	[REDAKTOWANE]
Całkowite wydatki płatnika	[REDAKTOWANE]



Merck Sp. z o.o.

Al. Jerozolimskie 142B
02-305 Warszawa
Tel.: +48 22 53 59 700
Fax: +48 22 53 59 703

www.merck.pl

Rejestr: Sąd Rejonowy dla m. st. Warszawy,
XII Wydział Gospodarczy KRS
Numer KRS: 0000006628
NIP: 526-020-48-02
Kapitał zakładowy: 29.697.500 zł

Niemniej jednak, powyższe ograniczenie oszacowania dodatkowego nie ma wpływu na wnioskowanie z niniejszej analizy, a oszacowania przeprowadzone w ramach analizy podstawowej pozostają prawidłowe i aktualne.

Powyższe obliczenia znajdują się w załączonych do niniejszego pisma zaktualizowanej analizie wpływu na budżet (Załącznik nr 5) i modelu w formacie MS Excel (Załącznik nr 1).

- b) Analogicznie do AE, w analizie nie uwzględniono kosztów BSC określonego w badaniu JAVELIN Bladder 100 jako postępowanie obejmujące: antybiotykoterapię, terapię żywieniową (ang. *nutritional support*), nawadnianie chorego, leczenie bólu oraz ewentualnie miejscową, paliatywną radioterapię izolowanych zmian.**

Odpowiedź Wnioskodawcy

Jak wspomniano w odpowiedzi do punktu 1.a) pisma, uwzględnienie kosztów najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) nie było możliwe, gdyż szczegółowe dane na temat zużycia zasobów składających się na BSC w badaniu *JAVELIN Bladder 100* [REDACTED]

[REDACTED] Wydaje się jednak, że koszty BSC można traktować jako koszty nieróżniące, gdyż wymienione świadczenia w badaniu *JAVELIN Bladder 100* stosowane były u pacjentów z mUC, u których nie wystąpiła jeszcze progresja choroby (przed włączeniem drugiej linii leczenia), a więc ich zastosowanie nie było związane bezpośrednio ze skutecznością zastosowanego leczenia, a raczej z bieżącym (zmiennym w czasie) stanem chorego, zależnym od indywidualnego przebiegu procesu chorobowego. Z uwagi na powyższe, wydaje się, że przyjęte upraszczające podejście dotyczące tej kategorii kosztów nie powinno mieć zauważalnego wpływu na wyniki i wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wpływu na budżet dla leku Bavencio.

- 4. Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie zostały dokonane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (§ 6 ust. 2 Rozporządzenia):**

Przyjęty przez wnioskodawcę 2-letni horyzont czasowy jest okresem zbyt krótkim do ustalenia równowagi na rynku, a otrzymane wyniki nie pozwalają na pełną ocenę wpływu objęcia awelumabu refundacją na budżet płatnika publicznego, w związku z czym konieczne jest wydłużenie przyjętego horyzontu czasowego.



Merck Sp. z o.o.

Al. Jerozolimskie 142B
02-305 Warszawa
Tel.: +48 22 53 59 700
Fax: +48 22 53 59 703

www.merck.pl

Rejestr: Sąd Rejonowy dla m. st. Warszawy,
XII Wydział Gospodarczy KRS
Numer KRS: 0000006628
NIP: 526-020-48-02
Kapitał zakładowy: 29.697.500 zł

Odpowiedź Wnioskodawcy

W odpowiedzi na uwagę analityków Agencji, rozszerzono horyzont czasowy analizy do 3 lat, a uzyskane wyniki przedstawiono w zaktualizowanej wersji analizy wpływu na budżet, która stanowi Załącznik nr 5 do niniejszego pisma. Obliczenia przeprowadzono w modelu w formacie MS Excel (Załącznik nr 1).

W razie pytań pozostają do dyspozycji.

Z poważaniem,
Anna Krzyżanowska

Kierownik Działu
Refundacji i Relacji
Zewnętrznych
Merck Sp. z o.o

Załączniki:

Załącznik nr 1 – model Bavencio AE, BIA i AR

Załącznik nr 2 – Bavencio APD

Załącznik nr 3 – Bavencio AKL

Załącznik nr 4 – Bavencio AE

Załącznik nr 5 – Bavencio BIA

Załącznik nr 6 – Bavencio AR

Załącznik nr 7 – załóżcone wersje analiz: APD, AKL, AE, BIA, AR + załóżcona wersja niniejszego pisma (docx)

Załącznik nr 8 – zaczernione wersje analiz: APD, AKL, AE, BIA, AR + zaczerniona wersja niniejszego pisma (pdf)

Załącznik nr 9 – publikacja T. Powles. Avelumab maintenance in advanced urothelial carcinoma: biomarker analysis of the phase 3 JAVELIN Bladder 100 trial. Nature Medicine. 2021 Dec; Vol 27: 2200-2211.

<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01579-0> (pdf)



Merck Sp. z o.o.

Al. Jerozolimskie 142B
02-305 Warszawa
Tel.: +48 22 53 59 700
Fax: +48 22 53 59 703

www.merck.pl

Rejestr: Sąd Rejonowy dla m. st. Warszawy,
XII Wydział Gospodarczy KRS
Numer KRS: 0000006628
NIP: 526-020-48-02
Kapitał zakładowy: 29.697.500 zł