



Rekomendacja nr 12/2022

z dnia 4 lutego 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Bavencio, Avelumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod GTIN: 04054839462153, we wskazaniu do stosowania w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Bavencio, Avelumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod GTIN: 04054839462153, we wskazaniu do stosowania w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, [redacted] na dotychczas zaproponowanych warunkach finansowych.

Uzasadnienie rekomendacji

W ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki niezaślepionego badania klinicznego z randomizacją JAVELIN Bladder 100, w którym skuteczność awelumabu stosowanego z najlepszym leczeniem wspomagającym (AWE+BSC) była porównywana ze stosowaniem samego BSC. W ramieniu interwencji zaobserwowano wyższą medianę przeżycia całkowitego (OS) o 7,1 miesiąca względem komparatora (21,4 vs 14,3 miesiąca).

Odnotowano również różnice w ocenie przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*). Mediana PFS, w populacji ITT w ocenie przez zaślepioną, niezależną komisję w ramieniu AWE+BSC była wyższa o 1,7 miesiąca niż w ramieniu BSC. W subpopulacji z dodatnim statusem PD-L1 w ramieniu AWE+BSC mediana PFS wyniosła 5,7 vs 2,1 miesiąca w ramieniu BSC 2,1. W analizie subpopulacji z ujemnym statusem PD-L1 mediany PFS wyniosły odpowiednio 3,0 miesiące i 1,9 miesiąca.

Należy jednak wskazać, że w porównaniu AWE+BSC względem BSC zaobserwowano istotnie statystycznie częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych (AEs), w tym AEs ogółem (98% vs 78%) oraz AEs w stopniu nasilenia ≥ 3 (47% vs 25%).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie AWE+BSC w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania AWE+BSC vs BSC wyniósł [redacted] w wariancie bez RSS oraz [redacted] w wariancie z RSS. Analiza wrażliwości jest spójna



z wynikami analizy podstawowej. Analiza probabilistyczna wskazuje, że prawdopodobieństwo efektywności kosztowej z uwzględnieniem zaproponowanego RSS wynosi [REDAKTOWANE].

Analiza wpływu na budżet wskazuje, że wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Bavencio spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego [REDAKTOWANE] w wariacie z RSS. Ograniczeniem analizy jest znaczna niepewność dotycząca oszacowania liczebności grupy pacjentów, którzy będą stosowali technologię. Zakres niepewności oszacowań w analizie wpływu na budżet (nie pozwala na wnioskowanie o ostatecznym wpływie na wydatki płatnika, przez co dotychczas zaproponowane warunki cenowe uznano za niewystarczające.

Pod uwagę wzięto, że dotychczas zostały wydane 4 rekomendacje pozytywne (szkocka SMC 2021, francuska HAS 2021, niemiecka G-BA 2021, australijska PBAC 2021) i 3 rekomendacje warunkowe (kanadyjska CADTH 2021, holenderska ZN 2021, irlandzka NCPE 2021). W rekomendacjach warunkowych podkreślono konieczność osiągnięcia efektywności kosztowej. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na przedłużenie życia pacjentów oraz brak terapii alternatywnych

Biorąc pod uwagę problem zdrowotny, brak refundowanych aktywnych opcji terapeutycznych w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego oraz stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Bavencio, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (ze względu na graniczną wartość wskaźnika kosztów-efektywności) oraz rozszerzenia warunków cenowych o mechanizm zabezpieczający maksymalny poziom wydatków płatnika publicznego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Bavencio, Avelumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod GTIN: 04054839462153, proponowana cena zbytu netto [REDAKTOWANE].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, produkt dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”, finansowany w ramach [REDAKTOWANE]. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Rak przejściowonabłonkowy (urotelialny) jest nowotworem rozwijającym się najczęściej w dolnych drogach moczowych (pęcherzu moczowym lub cewce moczowej) lub górnych drogach moczowych (miedniczce nerkowej lub moczowodzie). Ok. 95% przypadków raka urotelialnego stanowi rak pęcherza moczowego (RPM), ICD 10 C67. Pozostałe 5% to nowotwory miedniczki nerkowej (ICD-10 C65), moczowodu (ICD-10 C66) oraz cewki moczowej i innych nieokreślonych narządów moczowych (ICD-10 C68).

Rak pęcherza moczowego występuje powszechnie u osób starszych (szczyt zachorowalności przypada między 65 a 69 r.ż.). Roczna zachorowalność plasuje się na poziomie ok. 4 tys. nowych przypadków. Standaryzowany współczynnik zachorowalności (na 100 000 osób na rok) w Polsce wyniósł 16,7 dla mężczyzn i 3,6 dla kobiet.

Odsetek 5-letnich przeżyć wynosi <50%. Rak pęcherza moczowego daje przerzuty do węzłów chłonnych, płuc, wątroby i kości.

Alternatywna technologia medyczna

Leczenie raka urotelialnego polega przede wszystkim na resekcji przezcewkowej guza. U większości chorych nowotwory te mają jednak tendencję do nawrotów, w związku z czym prowadzona jest obserwacja pacjenta (wykonuje się kontrolne cystoskopie, badanie cytologiczne osadu moczu oraz USG). U chorych obciążonych dużym ryzykiem nawrotu choroby stosuje się leczenie adjuwantowe polegające na dopęcherzowym podawaniu szczepionki BCG lub cytostatyku (np. gemcytabiny, antracykliny, taksanu). W przypadku chorych z guzem w stadium T2, T3 lub T4a, leczenie polega na radykalnej cystektomii (wycięciu pęcherza moczowego).

U chorych z rozsiałym RPM stosuje się radioterapię lub chemioterapię, np. schematy oparte na pochodnych platyny MVAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna i cisplatyna) lub GC (gemcytabina i cisplatyna). Chorych na nieoperacyjnego raka przejściowonabłonkowego o lokalizacji pozapęcherzowej leczy się według takich samych zasad jak chorych na RPM.

Obecnie w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego brak jest refundowanych, aktywnych opcji terapeutycznych.

Wnioskodawca jako komparator wskazał stosowanie najlepszego leczenia wspomagającego (BSC, ang. *Best Supportive Care*). Wybór komparatora uznano za prawidłowy.

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-1) i receptorami B7.1. Prowadzi to do zniesienia działania hamującego PD-L1 na cytotoksyczne limfocyty T CD8+, powodując przywrócenie odpowiedzi przeciwnowotworowej limfocytów T.

Produkt leczniczy Bavencio jest wskazany do stosowania:

- w monoterapii u dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (MCC, ang. *Merkel cell carcinoma*);
- w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (UC, ang. *urothelial carcinoma*), którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny;
- w skojarzeniu z aksytynibem jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC, ang. *renal cell carcinoma*).

Wskazanie wnioskowane dotyczy leczenia raka urotelialnego, które jest zgodne z drugim z wymienionych powyżej wskazań rejestracyjnych.

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 analizie klinicznej przedstawiono badanie kliniczne z randomizacją (RCT) JAVELIN Bladder 100, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo awelumabu w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (AWE+BSC; n = 350) względem stosowania wyłącznie BSC (n = 350), w populacji pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem z komórek nabłonka przejściowego dróg moczowych.

Skuteczność

Badanie JAVELIN Bladder 100

Mediana przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) w populacji ITT (ang. *intention to treat*) w ramieniu AWE+BSC wyniosła 21,4 miesiąca (95%CI: 18,9; 26,1), zaś w ramieniu BSC 14,3 miesiąca (95%CI: 12,9; 17,9). Mediana OS w ramieniu AWE+BSC była wyższa o 7,1 miesiąca niż w ramieniu BSC.

W analizie subpopulacji z dodatnim statusem PD-L1 (n = 189) w ramieniu AWE+BSC nie osiągnięto mediany OS, zaś w ramieniu BSC wyniosła ona 17,1 miesiąca. W analizie subpopulacji z ujemnym statusem PD-L1 (n = 139) mediany OS wyniosły odpowiednio 18,8 miesiąca i 13,7 miesiąca.

Stratyfikowany współczynnik ryzyka dla zgonu w populacji ITT wyniósł 0,69 (95%CI: 0,56; 0,86; p = 0,001), zaś w populacji PD-L1(+) 0,56 (95%CI: 0,40; 0,79; p < 0,001).

Odsetek pacjentów, którzy przeżyli pierwszy rok od czasu randomizacji, wyniósł w ramieniu AWE+BSC 71,3% (95%CI: 66,0; 76,0), zaś w ramieniu BSC 58,4% (95%CI: 52,7; 63,7).

Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*) w populacji ITT w ocenie przez zaślepioną, niezależną komisję, w ramieniu AWE+BSC wyniosła 3,7 miesiąca (95%CI: 3,5; 5,5), zaś w ramieniu BSC 2,0 miesiąca (95%CI: 1,9; 2,7). Mediana PFS w ramieniu AWE+BSC była wyższa o 1,7 miesiąca niż w ramieniu BSC. W subpopulacji z dodatnim statusem PD-L1 w ramieniu AWE+BSC mediana PFS wyniosła 5,7 miesiąca, zaś w ramieniu BSC 2,1 miesiąca. W analizie subpopulacji z ujemnym statusem PD-L1 mediany PFS wyniosły odpowiednio 3,0 miesiąca i 1,9 miesiąca.

Obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie zaślepionej, niezależnej komisji, w grupie AWE+BSC zaobserwowano u 9,7% pacjentów, natomiast w grupie BSC u 1,4% pacjentów, a wykazana różnica była istotna statycznie na korzyść AWE+BSC. W ramieniu AWE+BSC odnotowano istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitej odpowiedzi, częściowej odpowiedzi niecałkowitej odpowiedzi lub choroby bez progresji. Wyniki wskazują także na niższe prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby w grupie stosującej AWE+BSC względem BSC.

Czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR, ang. *time to response*) był zbliżony w ramieniu AWE+BSC względem ramienia BSC i wyniósł około 2 miesięcy.

Bezpieczeństwo

Badanie JAVELIN Bladder 100

We wniosku TEAE (ang. *treatment emergent adverse event*) zdefiniowano jako zdarzenia niepożądane odnotowane w czasie trwania badania i do 30 dni po podaniu ostatniej dawki interwencji, lub do czasu rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej.

TEAEs odnotowano u 98,0% chorych z grupy AWE+BSC i 77,7% pacjentów z grupy BSC. TEAEs ≥ 3 stopnia odnotowano odpowiednio u 47,4% vs 25,3% chorych. W grupie AWE+BSC w porównaniu do grupy BSC istotnie statystycznie częściej występowały zarówno TEAEs ogółem (98% vs 78%), jak i TEAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia (47% vs 25%).

Ogółem w grupie AWE+BSC poszczególne TEAEs występowały istotnie statystycznie częściej w porównaniu do grupy BSC. Jedynym TEAE, dla którego różnica nie była istotna statystycznie, był krwimocz.

Dodatkowe informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa

W ChPL Bavencio jako występujące bardzo często ($\geq 1/10$) działania niepożądane leku wymieniono: 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

Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

Ograniczenia

Istotnym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak zaślepienia w badaniu JAVELIN Bladder 100, co może w istotny sposób wpływać na wyniki uzyskiwane dla punktów końcowych opartych na subiektywnych wrażeniach pacjenta, dotyczących np. jakości życia czy wystąpienia określonych zdarzeń niepożądanych.

Dodatkowo do wskazanego powyżej badania włączano pacjentów, których oczekiwana długość życia wynosiła ≥ 3 miesięcy, natomiast

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

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 166 758 zł ($3 \times 55 586$ 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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA, ang. cost-utility analysis), w ramach której stosowanie produktu leczniczego Bavencio (awelumab) stosowanego wraz z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) odniesiono do stosowania samego BSC, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu w pierwszej linii leczenia chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ),

która z uwagi na brak współpłacenia za oceniane interwencje uznana została za tożsamą z perspektywą wspólną (NFZ + świadczeniobiorca).

Analizę przeprowadzono w dwudziestoletnim horyzoncie czasowym, który przyjęto za dożywności. Model opiera się na trzech stanach: stan wolny od progresji, stan po progresji, zgon. Liczby pacjentów przebywających w każdym ze stanów wyznaczono w oparciu o wyniki badania JAVELIN Bladder 100.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie AWE+BSC w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania AWE+BSC vs BSC wyniósł [redacted] zł/QALY w wariancie bez RSS oraz [redacted] zł/QALY w wariancie z RSS. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto (CHB) leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted].

Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wyniki analizy podstawowej – terapia AWE+BSC jest terapią droższą i skuteczniejszą od komparatora (BSC). W wariancie bez RSS we wszystkich analizowanych scenariuszach wartości ICUR przekraczają ustawowy próg opłacalności, natomiast w wariancie z RSS ICUR przekracza wartość proggu w 14 z 35 scenariuszy. Największy wpływ na wzrost wartości ICUR ma przyjęcie przebiegu krzywej zgodnie z danymi dla populacji ITT [redacted] oraz brak uwzględnienia w ramieniu BSC korekty przebiegu krzywej OS o stosowanie inhibitorów PD-L1 [redacted].

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę probabilistyczną – zgodnie z jej wynikami prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej AWE w perspektywie płatnika publicznego wyniosło [redacted] w wariancie bez RSS oraz [redacted] w wariancie z RSS.

Ograniczenia

W analizie ekonomicznej nie uwzględniono części kosztów interwencji BSC, które były obecne w badaniu JAVELIN Bladder 100, m.in. antybiotykoterapię, terapię żywieniową (ang. *nutritional support*), nawadnianie chorego, leczenie bólu oraz ewentualnie miejscową, paliatywną radioterapię izolowanych zmian. Wnioskodawca wskazał, że koszty przyjął jako nieróżnicujące.

Ograniczeniem modelu wnioskodawcy może być również konieczność ekstrapolacji wyników badania JAVELIN Bladder 100 na 20-letni horyzont czasowy – mediana okresu obserwacji dla przeżycia całkowitego wyniosła ponad 19 mies. w każdej z analizowanych grup (data odcięcia: 21.10.2019 r.).

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

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 2021 r. poz. 523, 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 związku z brakiem refundowanego aktywnego leczenia w ocenianym wskazaniu art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie ma zastosowania.

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.

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w trzyletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Wyniki dla perspektywy wspólnej (NFZ + świadczeniobiorca) są tożsame z wynikami dla NFZ. W ramach analizy rozważono dwa scenariusze – istniejący oraz nowy. W scenariuszu istniejącym przyjęto brak refundacji produktu leczniczego Bavencio w rozważanej populacji docelowej. W scenariuszu nowym założono, że produkt leczniczy Bavencio będzie finansowany ze środków publicznych we wskazaniu zgodnym ze złożonym wnioskiem.

Liczebność populacji docelowej, która stosuje wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym i przy uwzględnieniu zakładanych udziałów w rynku, oszacowano w roku I, II i III odpowiednio na: 201, 462 i 589 osób.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Bavencio (awelumab), spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego [redacted] odpowiednio w I., II. i III. roku refundacji w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS.

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany wartości parametrów w 11 scenariuszach. Największy wpływ na wielkość kosztów inkrementalnych ma przyjęcie skrajnych wartości udziałów awelumabu – zakres zmienności wyników AWB wnioskodawcy wynosi od ok. -61-71% (min. wartość udziałów) do ok. +84-100% (maks. wartość udziałów) rocznie, niezależnie od zastosowania RSS.

Ograniczenia

Istotnym ograniczeniem analizy podstawowej jest znaczna niepewność w zakresie udziałów w rynku. Oszacowania wnioskodawcy oparte są o opinie sześciu ekspertów, z których trzech prognozowała niskie udziały AWE, zaś trzech wysokie (rok I: [redacted]; rok II: [redacted]). Mimo wyraźnej i znacznej rozbieżności, wnioskodawca w analizach stosuje medianę, która w omawianym przypadku przyjmuje wartość uśrednioną z odsetków podanych przez dwóch z sześciu ekspertów (rok I: [redacted]; rok II: [redacted]), zaś uzyskane wyniki obliczeń nie odpowiadają prognozie żadnej z dwóch grup wartości przedstawionych w opiniach ekspertów.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

Uwagi do programu lekowego

Eksperci kliniczni wskazują, że

Eksperci kliniczni proponują dodanie zapisu, który

Zaproponowano także wykreślenie rozpoznań C61 (tj. Nowotwór złośliwy prostaty) oraz C68 (tj. Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych) z tytułu programu lekowego.

Zaproponowano także uogólnienie zapisu dotyczącego rodzaju wcześniej stosowanej chemioterapii.

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.

W analizie racjonalizacyjnej zaproponowano rozwiązanie polegające na

Zastosowanie powyższego rozwiązania pozwoli na wygenerowanie oszczędności rocznie. Uwolnione środki pozwolą pokryć oszacowane koszty finansowania produktu leczniczego Bavencio poniesione przez płatnika publicznego w każdym roku, przy uwzględnieniu proponowanego RSS. Suma oszczędności osiągniętych w 3-letnim okresie () pozwoli również na pokrycie łącznych prognozowanych wydatków płatnika w wariantcie bez RSS.

Prognozowane oszczędności nie są wystarczające na pokrycie kosztów leku Bavencio w scenariuszu maksymalnym przy braku RSS.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

We wszystkich odnalezionych wytycznych wskazuje się, że u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których możliwe jest stosowanie platyny należy podać schematy zawierające cisplatynę (NCCN 2021, ESMO 2021, SITC 2021, EAU 2021). Jeśli pacjent nie może przyjmować cisplatyny, u pacjentów PD L1(-) należy podać schematy zawierające karboplatynę, zaś u pacjentów PD-L1(+) pembrolizumab lub atezolizumab. U pacjentów po terapii zawierającej

płatną, jeśli nie doszło do progresji choroby, jako terapię podtrzymującą zaleca się stosowanie awelumabu.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (Scottish Medicines Consortium SMC 2021, Haute Autorité de Santé HAS 2021, Gemeinsame Bundesausschuss G-BA 2021, Pharmaceutical Benefit Advisory Committee PBAC 2021) i 3 rekomendacje warunkowe (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH 2021, Zorginstituut Nederland ZN 2021, National Centre for Pharmacoeconomics NCPE 2021). W rekomendacjach warunkowych podkreślono konieczność osiągnięcia efektywności kosztowej. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na przedłużenie życia pacjentów oraz brak terapii alternatywnych.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Bavencio jest finansowany w krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16 listopada 2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma PLR.4500.534.2021.20.PBO), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktu leczniczego Bavencio, Avelumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 04054839462153, we wskazaniu do stosowania w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”, 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 2021 r. poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 12/2022 z dnia 31 stycznia 2022 roku w sprawie oceny leku Bavencio (awelumab) w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2022 z dnia 31 stycznia 2022 roku w sprawie oceny leku Bavencio (awelumab) w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”
2. Raport nr OT.4231.58.2021 pn. „Wniosek o objęcie refundacją leku Bavencio (awelumab) w ramach programu lekowego: »Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)« Analiza Weryfikacyjna” z 20 stycznia 2022 r.