



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Bavencio (awelumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 04054839462153, w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Rada Przejrzystości uważa, że koszt leku powinien być obniżony do co najmniej takiego poziomu, aby prawdopodobieństwo efektywności kosztowej w analizie probabilistycznej zbliżyło się do [redacted]

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

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). 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. W 2014 roku w Polsce na raka pęcherza moczowego zachorowało 6 700 osób (5 100 mężczyzn i 1 600 kobiet). Odsetek 5-letnich przeżyć wynosi <50%. Rak powierzchniowy po wstępnym leczeniu nawraca u 50-80% chorych, a następnie ulega progresji do raka inwazyjnego w 10-25% przypadków.

Leczenie polega przede wszystkim na resekcji przezcewkowej guza. W przypadku chorych z guzem w stadium T2, T3 lub T4a, leczenie polega na radykalnej cystektomii (wycięciu pęcherza moczowego). U chorych z rozsiałym RPM wydłużenie przeżycia uzyskuje się stosując radioterapię lub chemioterapię, np. schematy oparte na pochodnych platyny MVAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna i cisplatyna) lub GC (gemcytabina i cisplatyna).



Produkt leczniczy *Bavencio* jest zarejestrowany m.in. do stosowania w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (ang. *urothelial carcinoma, UC*), którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. W 2019 roku Rada Przejrzystości i Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wydali pozytywne rekomendacje dla awelumabu we wskazaniu rak z komórek Merkla. Obecnie brak jest refundowanych, aktywnych opcji terapeutycznych, stosowanych w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego.

Dowody naukowe

Odnaleziono jedno badanie z randomizacją i bez zaślepienia, *JAVELIN Bladder 100*, w którym oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo terapii podtrzymującej awelumabem (AWE) w skojarzeniu z najlepszą opieką medyczną (BSC) w odniesieniu do BSC w populacji dorosłych pacjentów bez progresji po zastosowaniu chemioterapii pierwszej linii, u których rozpoznano histologicznie potwierdzony, nieoperacyjny, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak z komórek przejściowych nabłonka dróg moczowych. Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu *JAVELIN Bladder 100* było przeżycie całkowite (OS) definiowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Wyniki wskazują na istotnie statystycznie dłuższe przeżycie całkowite w grupie stosującej awelumab w połączeniu z BSC względem grupy stosującej wyłącznie BSC w populacji ITT (HR=0,69, 95% CI: 0,56; 0,86; p=0,001), populacji z dodatnim statusem PD-L1 (HR=0,56; 95% CI: 0,40; 0,79; p<0,001)

Ogółem mediana OS w ramieniu AWE wyniosła 21,4 mies., natomiast w ramieniu BSC 14,3 mies. Nie wykazano różnicy IS w populacji z ujemnym statusem PD-L1, aczkolwiek mediana czasu przeżycia całkowitego była dłuższa w grupie AWE+BSC niż w grupie BSC.

Wykazano istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji w grupie stosującej AWE+BSC względem grupy BSC w każdej z ocenianych subpopulacji.

Obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) 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 grupie AWE+BSC odnotowano również istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitej odpowiedzi, częściowej odpowiedzi oraz niecałkowitej odpowiedzi lub choroby bez progresji. Wyniki wskazują także na niższe prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby w grupie stosującej AWE+BSC względem BSC.

Ogółem w grupie AWE+BSC poszczególne AEs występowały istotnie statystycznie częściej w porównaniu do grupy BSC, jedynym zdarzeniem niepożądanym o mniejszej częstości w grupie awelumabu był krwimocz, aczkolwiek wynik nie był istotny statystycznie. Największe ryzyko w grupie otrzymującej AWE+BSC w porównaniu do grupy BSC zostało odnotowane w przypadku następujących zdarzeń niepożądanych: niedoczynność tarczycy, wysypka oraz świąd.

Nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku pogorszenia jakości życia.

Wytyczne kliniczne

NCCN 2021 (USA), ESMO 2021 (Europa), SITC 2021 (Ameryka Płn.), EAU 2021 (Europa) wskazują awelumab jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z zaawansowaną lub przerzutową chorobą po chemioterapii w schemacie zawierającą pochodne platyny.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (SMC 2021, HAS 2021, G-BA 2021, PBAC 2021), 2 pozytywne, pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej (CADTH 2021, ZN 2021) i 1 rekomendację negatywną warunkowo ze względu na zbyt wysokie koszty (NCPE 2021).

Problem ekonomiczny

Stosowanie produktu leczniczego Bavencio w miejsce wybranego komparatora z perspektywy płatnika publicznego jest [redacted] – ICUR w wariancie bez RSS i z RSS wynosi kolejno [redacted] zł/QALY i [redacted] zł/QALY. Wartości te [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji (obecnie: 166 758 zł/QALY). Przeprowadzone analizy wykazały, że w wariancie z RSS ICUR przekracza wartość progu w 14 z 35 scenariuszy. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej AWE, przy założeniu gotowości do zapłaty na poziomie wartości progu opłacalności, wyniosło [redacted] w wariancie bez RSS oraz [redacted] w wariancie z RSS.

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

Główne argumenty decyzji

1. Niezaspokojona potrzeba medyczna.
2. Wyniki badań wskazują na wyższą skuteczność kliniczną awelumabu od BSC.
3. Wyniki analizy ekonomicznej w wariancie z RSS wskazują na [redacted] prawdopodobieństwo efektywności kosztowej.

4. *Wysokie obciążenie budżetu płatnika.*
5. *Agencje refundacyjne krajów bogatszych od Polski zwróciły uwagę na zbyt wysoką cenę awelumabu.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.58.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Bavencio (awelumab) w ramach programu lekowego: »Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)«”. Data ukończenia: 20 stycznia 2022 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

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.