



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 12/2018 z dnia 15 stycznia 2018 roku
w sprawie oceny leku Avastin (bewacyzumab),
w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego
raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”**

Rada Przejrzystości nie kwestionując zasadności refundacji produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab):

- *koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN 5909990010486;*
- *koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 16 ml, kod EAN 5909990010493,*

w ramach obowiązującego obecnie programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”, przy przyjętych w nim kryteriach włączenia i wyłączenia pacjentów do terapii z udziałem ocenianej technologii, uważa za niezasadne objęcie refundacją ww. produktu leczniczego w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”, w zakresie rozszerzenia możliwości stosowania ww. produktu leczniczego w skojarzeniu ze schematem FOLFOXIRI na grupę chorych z mutacją V600E w genie BRAF, ze względu na brak korzyści klinicznych i efektywności kosztowej takiego leczenia w wymienionej subpopulacji. Zdaniem Rady program nie bierze natomiast pod uwagę pierwotnej lokalizacji raka jelita grubego, która w świetle ostatnich doniesień może mieć wpływ na wyniki leczenia, niezależnie od statusu genów RAS.

Jednocześnie, Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją ww. produktu leczniczego w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)” w zakresie uściślenia i zmian zapisów programu, dotyczących stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI oraz sprecyzowania wymogu braku wcześniejszego systemowego leczenia paliatywnego z powodu przerzutów zaawansowanego raka jelita grubego.

Lek powinien być objęty refundacją w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawany bezpłatnie.



Rada Przejrzystości uważa, że instrument dzielenia ryzyka powinien być pogłębiony z uwagi na poszerzenie populacji chorych leczonych w programie lekowym.

Uzasadnienie

Problem kliniczny

Raki jelita grubego są to nowotwory występujące w obrębie okrężnicy (kod ICD-10: C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (kod ICD-10: C19) lub odbytnicy i odbytu (kod ICD-10: C20). Rozwijają się w większości przypadków na podłożu uszypułowanego, znacznie rzadziej nieuszypułowanego gruczolaka, w którym poprzez procesy metaplastyczne doszło do powstania raka nieinwazyjnego (tzw. raka *in situ*; CIS) – obecnego wyłącznie w obrębie błony śluzowej, a następnie inwazyjnego (po nacieczeniu poza blaszkę właściwą błony śluzowej). W przypadku raka odbytu proces nowotworzenia rozpoczyna się najczęściej w obrębie strefy przejściowej między nabłonkiem płaskim kanału odbytu, a nabłonkiem typu gruczołowego odbytnicy.

Nowotwory jelita grubego i odbytu są trzecim najczęściej występującym na świecie nowotworem u mężczyzn (10% ogółu przypadków) i drugim u kobiet (9%). Są odpowiedzialne na świecie za 8% zgonów z powodu chorób nowotworowych, co stawia je na czwartym miejscu w tej kategorii. Umieralność jest niższa u kobiet niż u mężczyzn. W Polsce raki jelita grubego zajmują 2 miejsce. Współczynniki zachorowalności wynosiły 17,6/100 000/rok u kobiet i 30/100 000/rok u mężczyzn. Zarówno u kobiet jak i u mężczyzn rak okrężnicy jest nieco częstszy niż rak odbytnicy. Raki te rzadko występują u osób poniżej 40 roku życia.

Rokowanie w przypadku raka jelita grubego zależy głównie od stopnia zaawansowania nowotworu w chwili kwalifikacji do zabiegu operacyjnego. 80% wszystkich raków jelita grubego w chwili rozpoznania znajduje w się stadium B, C i D zaawansowania choroby, a przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 50-60% (w Polsce ok. 40%). W przypadku nowotworów najbardziej zaawansowanych odsetek przeżyć 5-letnich wynosi jedynie ok. 6%.

Podstawą diagnostyki raka jelita grubego jest endoskopia (rektoskopia, sigmoidoskopia, kolonoskopia), która umożliwia wykrycie guza, pobranie wycinków oraz kontrolę pozostałej części jelita (guzy synchroniczne). Ostatnio rośnie również znaczenie kolonografii metodą KT (wirtualnej kolonoskopii).

W przypadkach nieresekcyjnego raka jelita grubego z przerzutami (mCRC) stosuje się chemioterapię (CTH) z zastosowaniem fluorouracylu (FU). U chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej preferowane jest zastosowanie w pierwszej linii leczenia schematów zawierających poza fluoropirymidyną także irynotekan (np. FOLFIRI) lub oksaliplatynę (np. FOLFOX 4 lub CAPOX). Skojarzenie kapecytabiny i irynotekanu, ze względu na złą tolerancję leczenia,

nie jest polecane. Chorzy w nieco gorszym stanie sprawności lub z przeciwwskazaniami do podania irynotekanu bądź oksaliplatyny mogą być leczeni FU z folinianem wapniowym lub samą kapecytabiną.

Wykorzystywane są także leki ukierunkowane molekularnie z grupy przeciwciał monoklonalnych. Należą do nich bewacyzumab będący antagonistą VEGF, cetuksymab i panitumumab wśród antagonistów EGFR, a ostatnio także aflibercept określany mianem tzw. pułapki dla VEGF. Dla bewacyzumabu i afliberceptu nie ma żadnych czynników predykcyjnych. Aby rozpocząć leczenie cetuksymabem lub panitumumabem, konieczne jest wykluczenie mutacji w genach z rodziny RAS (KRAS lub NRAS). U 45% chorych występują mutacje aktywujące tych genów i terapia jest wówczas nieskuteczna. Wymogiem rejestracyjnym dla cetuksymabu jest potwierdzenie dodatkowo obecności EGFR w przynajmniej 1% komórek raka [PUO, 2015]. Dodatkowo w wytycznych NCCN 2017 zaznaczono, iż także w przypadkach mutacji V600E genu BRAF uzyskanie odpowiedzi na leczenie cetuksymabem lub panitumumabem jest wysoce nieprawdopodobne.

Zgodnie z zapisami programu lekowego B.4 obowiązującego na mocy aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych od dnia 1 stycznia 2018, rozpoczęcie leczenia cetuksymabem lub panitumumabem może nastąpić po wykluczeniu u chorego mutacji w kodonach 2, 3 i 4 genów RAS oraz mutacji V600E w genie BRAF. Ta ostatnia występuje u 8–12% chorych z mCRC. U 2/3 spośród nich guz umiejscowiony jest w prawej części jelita grubego, częściej występują przerzuty w otrzewnej i w pozaregionalnych węzłach chłonnych, a rzadziej w płucu. Obecność mutacji w genie BRAF ma silną negatywną wartość prognostyczną. Mediana całkowitego czasu przeżycia 10,4 miesiąca w porównaniu z 34,7 miesiąca u chorych bez mutacji (allele genu typu dzikiego – WT). Wyniki badań genów RAS oraz genu BRAF stanowią kryterium rokownicze, stanowią o doborze leczenia oraz powinny być brane pod uwagę przy doborze grup chorych kwalifikowanych do badań klinicznych.

Zgodnie z zapisami w/w programu lekowego u chorych ze stwierdzoną mutacją w genach KRAS lub NRAS uzasadnione jest skojarzenie schematu terapeutycznego FOLFIRI z podawaniem bewacyzumabu. W programie przewiduje się również skojarzenie bewacyzumabu ze schematem FOLFOX-4, choć nie są w ślad za nim jasno podane kryteria molekularne jakie muszą być spełnione przed włączeniem tego typu terapii. Zapisy tego programu nie sankcjonują natomiast możliwości podawania bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFOXIRI u chorych ze stwierdzoną mutacją V600E w genie BRAF, co jest jednym z zasadniczych postulatów zawartych we wniosku opiniowanym

przez Radę. W propozycji tej brak jest odniesienia do wyników badań genów RAS.

Dowody naukowe

Skuteczność terapii z zastosowaniem bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFIRI w populacji RAS WT oceniano na podstawie dwóch badań RCT. Mimo różnych końcowych punktów pierwszorzędowych, z uwagi na brak znamiennej heterogeniczności klinicznej i metodologicznej eksperymentów, przeprowadzono metaanalizę wyników dla zbieżnych punktów końcowych skuteczności (PFS i OS), których wyniki dostępne były dla porównywanych w raporcie interwencji BEW+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI. Nie wykazano istotnej statystycznie przewagi żadnej z ocenianych interwencji w I linii leczenia pacjentów RAS WT z mCRC w ocenie przeżycia całkowitego (OS) odpowiednio dla okresów obserwacji 33-47 miesięcy i 40-47 miesięcy (heterogeniczność statystyczna), ale zaobserwowano trend na niekorzyść bewacyzumabu. Wyniki z materiałów konferencyjnych wskazują, że bewacyzumab w skojarzeniu z FOLFIRI jest istotnie statystycznie gorszy od cetuksymabu w skojarzeniu z FOLFIRI.

Podobnie, w przypadku analizy hazardu względnego przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniki metaanalizy dwóch włączonych badań wskazują na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy BEW+FOLFIRI i CET+FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów z populacji RAS WT z mCRC.

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy skuteczności terapii bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFOXIRI w populacji chorych z potwierdzoną mutacją genu BRAF. Spośród badań RCT odnaleziono jedynie 1 randomizowane badanie fazy III, w którym bezpośrednio porównywano terapię bewacyzumab + FOLFOXIRI ze schematem bewacyzumab + FOLFIRI, w I linii leczenia dorosłych pacjentów z mCRC. W ramieniu BEW+FOLFOXIRI wyniki dotyczą bardzo niewielkiej grupy chorych dotyczące pacjentów z mutacją genu BRAF (n=16). Przeżycie całkowite (OS) wynosiło odpowiednio 41,7 miesięcy dla populacji RAS i BRAF WT oraz zaledwie 19 miesięcy w populacji z mutacją genu BRAF, dla okresu obserwacji 48,1 miesiąca

W populacji ITT, wartości przeżycia całkowitego notowano na poziomie 31 i 29,8 miesięcy odpowiednio dla dwu analizowanych okresów obserwacji: 32,2 miesiące i 48,1 miesiąca. Zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFOXIRI w analizowanej populacji pacjentów prowadziło w badaniu TRIBE do uzyskania przeżycia wolnego od progresji choroby na poziomie 12,1 i 12,3 miesięcy (dla populacji ITT) dla odpowiednio 32,2 oraz 48,1 miesięcznego okresu obserwacji. Odmienne wyniki dostępne dla dłuższego z tych okresów

follow-up raportowano w podgrupach, tj. RAS i BRAF WT (13,7 miesięcy) oraz z mutacją BRAF (7,5 miesięcy).

Porównanie profilu bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI (BEW+FOLFIRI) oraz cetuksymabu w skojarzeniu z FOLFIRI (CET+FOLFIRI) nie wykazuje istotnych statystycznie różnic, jednakże stosowanie bewacyzumabu wiązało się z wyższym ryzykiem wystąpienia zgonu związanego z AEs (różnica istotna statystycznie przy wzięciu pod uwagę parametru RD, natomiast przy parametrze RR różnica nie osiąga poziomu istotności statystycznej). Z odnotowanych 5 zgonów w grupie BEW+FOLFIRI 2 (spowodowane arytmia i infekcją z neutropenią) uznano za zależne od zastosowanego leczenia.

Z kolei u co piątego pacjenta, leczonego BEW+FOLFOXIRI w badaniu TRIBE, notowano poważne zdarzenia niepożądane. Najczęściej raportowanym AE była neutropenia (u połowy pacjentów). W 32 miesięcznym okresie obserwacji ponad 50% pacjentów zmarło, a przyczyną większości zgonów była progresja choroby. Z powodu zdarzeń niepożądanych zmarło 2,4% pacjentów.

Zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia nasilenia) odnotowano u wszystkich pacjentów włączonych do badania randomizowanego OLIVIA, z czego większość była w ≥ 3 . stopniu nasilenia (95%). Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożdanymi, zarówno ogółem jak i ≥ 3 . stopniu nasilenia, były biegunka i neutropenia, natomiast wśród AEs związanych z bewacyzumabem – biegunka. Co piąty pacjent został wycofany z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.

Problem ekonomiczny

Wnioskowane zmiany zakresu wskazań, a tym samym populacji objętej leczeniem bewacyzumabem w programie lekowym dedykowanym leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego generują dodatkowe koszty dla płatnika publicznego. W rekomendacjach negatywnych dotyczących refundacji bewacyzumabu zwraca się uwagę na wysoki stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych oraz małe korzyści w tym zakresie w stosunku do chemioterapii standardowej. Konieczne są również dalsze badania dotyczące profilu bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu.

Główne argumenty decyzji

Proponowane zmiany w zapisach programu lekowego B.4 dotyczące przede wszystkim rozszerzenia zakresu stosowania bewacyzumabu na chorych o profilu molekularnym RAS WT, a także skojarzenia ocenianej technologii ze schematem FOLFOXIRI u chorych z potwierdzoną mutacją V600E w genie BRAF. Ten ostatni wniosek, jak dotąd, nie znajduje uzasadnienia w świetle dowodów naukowych z punktu widzenia korzyści klinicznych w stosunku do ponoszonych kosztów.

Niezbędne są również dalsze badania dotyczące profilu bezpieczeństwa w przypadkach stosowania bewacyzumabu we wnioskowanych populacjach.

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 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr OT.4331.10.2017 „Wnioski o objęcie refundacją leków Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”. Data ukończenia: 04.01.2018 r.