



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 42/2020 z dnia 24 lutego 2020 roku
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku
Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: rak jelita grubego
(ICD-10: C18)

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, we wskazaniu: rak jelita grubego (ICD-10: C18), w skojarzeniu ze schematem FOLFOXIRI i dobrym stanie funkcjonalnym pacjenta (0-1 wg WHO).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rak jelita grubego zajmuje w Polsce 2. miejsce wśród przyczyn zgonów na nowotwory złośliwe. Zapadalność i umieralność na ten nowotwór nadal rosną. Rokowanie w raku jelita grubego zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie operacji. Przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 50-60% (w Polsce ~40%).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano dodatkowe informacje dot. wskazania (rozsiew do wątroby, obecność mutacji KRAS), wcześniejszych terapii (leczenie operacyjne) oraz planowane dalsze leczenie (schemat FOLFOXIRI z bewacyzumabem).

Analizowane wskazanie jest zgodne z ChPL. Lek został również zarejestrowany przez FDA 26 lutego 2004 r. w leczeniu pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami.

Oceniany produkt leczniczy we wskazaniu szerszym niż analizowane, tj. w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20) w ramach programu lekowego, uzyskał negatywne opinie zarówno Prezesa AOTMiT, jak i Rady Przejrzystości [SRP 12/2018, RPA 11/2018], ale od tego czasu zmieniły się okoliczności refundacyjne ocenianej technologii.

Bewacyzumab jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.4. „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”



w skojarzeniu z chemioterapią: FOLFIRI – pierwsza linia leczenia; FOLFOX-4 – druga linia leczenia.

Pacjenci z wnioskowanym wskazaniem (bewacyzumab w skojarzeniu ze schematem FOLFOXIRI) pacjenci z wnioskowanym wskazaniem nie kwalifikują się do leczenia bewacyzumabem w ramach obecnego programu lekowego (ze względu na brak wcześniejszego leczenia oksaliplatyną).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Przegląd Garcia-Afonso 2019 przedstawia dane dla 10 badań, w których w leczeniu raka jelita grubego zastosowano Bewacyzumab+FOLFOXIRI. Wartość mediany OS wynosi w badaniach klinicznych od 28 do 34 miesięcy, a w I linii leczenia prowadzi do uzyskania mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS) przekraczającej 9 miesięcy.

Europejskie wytyczne ESMO 2016 w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego w oparciu o terapie celowane, wskazuje na możliwość zastosowania bewacyzumabu ze schematem FOLFOXIRI w przypadku wybranych pacjentów, u których można zastosować intensywne leczenie, są zmotywowani do leczenia, a celem jest zmniejszenie guza. Możliwe jest również zastosowanie powyższego skojarzenia w przypadku pacjentów z mutacją BRAF, u których można zastosować intensywne leczenie. Wytyczne NCCN 2020 w ramach terapii systemowej dla zaawansowanego lub przerzutowego raka jelita grubego w przypadku pacjentów leczonych w ramach intensywnej terapii zalecają podanie schematu FOLFOXIRI w połączeniu z bewacyzumabem (siła zaleceń 2A).

Bezpieczeństwo stosowania

W przeglądzie Garcia-Alfonso 2019 udało się pozyskać informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania Bev+FOLFOXIRI w 9 z 10 badań klinicznych (w badaniu TRIBE2 nie opublikowano danych dotyczących bezpieczeństwa). We wszystkich badaniach odnotowano wystąpienie działań niepożądanych stopnia 3 lub wyższego. We wszystkich 9 badaniach wystąpiła neutropenia (20-73% pacjentów), w 8 biegunka (11-30% pacjentów), w 4 gorączka neutropeniczna (5-22% pacjentów) i w 3 nadciśnienie tętnicze (22-35%). Inne działania niepożądane stopnia 3 lub wyższego sprawozdawane w badaniach to: zakrzepowe zapalenie żył, nudności, wymioty, leukopenia, neuropatia obwodowa i zapalenie jamy ustnej.

Odnaleziono komunikat EMA z 12.11.2019r. w którym wskazano, że do najczęściej występujących działań niepożądanych po zastosowaniu bewacyzumabu należą nadciśnienie, zmęczenie lub osłabienie, biegunka i ból brzucha. Najpoważniejsze działania niepożądane to perforacja przewodu pokarmowego (dziura w ścianie jelita), krwotok i tętnicza choroba zakrzepowozatorowa.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Z uwagi na fakt, że produkt leczniczy Avastin (bewacyzumab) posiada centralną rejestrację EMA wskazaniu szerszym niż wnioskowane można przyjąć, że relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została pozytywnie oceniona przez EMA.

Konkurencyjność cenowa

Zgodnie ze złożonym wnioskiem koszt trzech miesięcy terapii lekiem Avastin 6 podań po 240 mg co 2 tygodnie; 6 fiolek po 4 ml, 12 fiolek po 10 ml, 10 mg/ml wyniesie 24 337,64 zł brutto.

Uwzględniając cenę za opakowanie leku Avastin z aktualnego obwieszczenia MZ, koszt 3 miesięcznej terapii wynosi 32 810,40 zł brutto (28 fiolek).

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Koszt trzech miesięcy terapii lekiem Avastin 400 pacjentów wyniesie w zależności od źródła oszacowanego kosztu 9 735 056 zł (koszt ze zlecenia MZ) - 13 124 160 zł (koszt na podstawie Obwieszczenia MZ). Wydaje się jednak, że rzeczywisty koszt będzie o wiele mniejszy od prognozowanego, ze względu na zawężenie populacji wnioskowanej.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. W toku procesu analitycznego nie zidentyfikowano alternatywnej technologii lekowej dla produktu leczniczego Avastin. Wytyczne jako potencjalne alternatywne technologie do zastosowania bewacyzumabu wskazują na cetuksymab, panitumumabu, nivolumab lub pembrolizumab, aflibercept czy regorafenib. Niemniej jednak w ocenianym wskazaniu, żadna ze wskazanych technologii nie może zostać zastosowana.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: BP.422.11.2020 „Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: rak jelita grubego (ICD10: C18)”. Data ukończenia: 19.02.2020.