



Opinia nr 11/2020

z dnia 27 lutego 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: rak jelita grubego (ICD-10: C18), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: rak jelita grubego (ICD-10: C18), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, uważa finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: rak jelita grubego (ICD-10: C18) za zasadne.

W ramach odnalezionego przeglądu Garcia-Alfonso 2019 omówiono 10 badań, w których zastosowano leczenie bewacyzumabem w skojarzeniu ze schematem FOLFOXIRI (oksaliplatyna, folinian wapnia, fluorouracyl, irynotekan) w populacji pacjentów z mutacją KRAS po wcześniejszym leczeniu operacyjnym z rozsiewem do wątroby.

Zgodnie z powyżej wymienionym przeglądem wartość mediany przeżycia całkowitego (OS – ang. *overall survival*) u pacjentów stosujących bewacyzumab w skojarzeniu z FOLFOXIRI wynosiła w badaniach klinicznych od 28 do 34 miesięcy. Przedstawione dane dla przeżycia wolnego od progresji (PFS – ang. *progression free survival*) wskazują, iż w grupie pacjentów przyjmujących wnioskowaną interwencję w pierwszej linii leczenia prowadzi do uzyskania mediany przekraczającej 9 miesięcy.

Terapia bewacyzumabem w skojarzeniu ze schematem FOLFOXIRI jest zalecana wytycznych klinicznych w ramach terapii systemowej dla zaawansowanego lub przerzutowego raka jelita grubego.



Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: rak jelita grubego (ICD-10: C18), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.).

Zgodnie ze zleceniem bewacyzumab miałyby być zastosowany w skojarzeniu ze schematem FOLFOXIRI (oksaliplatyna, folinian wapnia, fluorouracyl, irynotekan) w populacji pacjentów z mutacją KRAS po wcześniejszym leczeniu operacyjnym z rozsiewem do wątroby.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Rak jelita grubego (ang. *colorectal cancer* – CRC) jest to nowotwór występujący w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego, odbytnicy i odbytu.

Rak jelita grubego rozwija 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).

Około 85% wszystkich CRC stanowią gruczolakoraki, a ponad 90% z nich rozwija się z gruczolaków. W 2014 roku w Polsce zachorowało łącznie 17 700 osób (standaryzowane współczynniki zachorowalności wynosiły 17,6/100 000/rok dla kobiet i 30/100 000/rok dla mężczyzn). Raki odbytnicy i okrężnicy rzadko występują u osób poniżej 40 roku życia. Po przekroczeniu tej granicy ryzyko zachorowania zwiększa się i osiąga szczyt w 8 dekadzie życia.

Rokowanie w CRC zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie operacji. Ponieważ aż 80% wszystkich raków jelita znajduje się w chwili rozpoznania w stadiach B (guz przekraczający ścianę jelita), C (przerzuty w węzłach chłonnych) i D (przerzuty odległe), przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 50-60% (w Polsce około 40%).

Alternatywne technologie medyczne

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.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Bewacyzumab wiąże się z czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF), kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonna. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa nowopowstałe unaczynienie guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje wzrost guza.

Zgodnie z Charakterystką Produktu Leczniczego Avastin jest wskazany do stosowania:

- w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami.
- w skojarzeniu z chemioterapią opartą o paklitaksel w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsianym rakiem piersi. W celu uzyskania dalszych informacji dotyczących statusu receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2).

- w skojarzeniu z kapecytabiną w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi, u których inny rodzaj chemioterapii, w tym taksany lub antracykliny, nie został uznany za odpowiedni. Pacjenci, którzy otrzymali taksany lub antracykliny w ramach leczenia uzupełniającego w czasie ostatnich 12 miesięcy nie powinni być leczeni produktem Avastin w skojarzeniu z kapecytabiną. W celu uzyskania dalszych informacji dotyczących statusu receptora HER2.
- w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.
- w skojarzeniu z erlotynibem w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niepłaskonabłonkowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z aktywującymi mutacjami w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).
- w skojarzeniu z interferonem alfa-2a jest w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsiałym rakiem nerki.
- w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stadium IIIB, IIIC i IV wg klasyfikacji FIGO (Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa) rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej.
- w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną lub w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwszym nawrotem wrażliwego na związki platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF.
- w skojarzeniu z paklitakselem, topotekaniem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotem opornego na związki platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, którzy otrzymali wcześniej nie więcej niż dwa schematy chemioterapii i u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF.
- w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatiną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny, w skojarzeniu z paklitakselem i topotekaniem, w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.

Oceniane wskazanie jest zbliżone do wskazania zarejestrowanego (pozycja pierwsza), przy czym należy wskazać, że zlecenie wskazuje konkretną część jelita grubego zajęłą nowotworem (okrężnica), natomiast nie odnosi się do wieku pacjentów. Dodatkowo w zleceniu wskazano, że wskazanie dotyczy pacjentów z rozsiewem do wątroby, a planowane leczenie obejmuje skojarzenie bewacyzumabu ze schematem FOLFOXIRI. Mając na uwadze zapisy ze zlecenia oraz informacje otrzymane z MZ, pacjenci z wnioskowanym wskazaniem nie kwalifikują się do leczenia bewacyzumabem w ramach obecnego programu lekowego (ze względu na brak wcześniejszego leczenia oksaliplatiną).

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W wyniku wyszukiwania systematycznego dla ocenianego schematu terapeutycznego bewacyzumab+FOLFOXIRI we wskazaniu rak jelita grubego zidentyfikowano następujące publikacje i badania:

- przegląd Garcia-Alfonso 2019 omawiający 10 badań zawierających ramię zgodne z przedmiotem analizy:

- OPAL (Stein 2015) – jednoramienne badanie II fazy analizujące Bev+FOLFOXIRI jako pierwszą linię leczenia u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (NCT00940303)
- FOIB (Masi 2010, Cremolini 2017) – jednoramienne badanie II fazy analizujące Bev+FOLFOXIRI jako pierwszą linię leczenia u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (NCT01163396)
- JACCRO CC-11 (Satake 2018) – badanie II fazy analizujące Bev+mFOLFOXIRI (schemat zmodyfikowany) jako pierwszą linię leczenia u pacjentów z mutacją RAS z nieoperacyjnym rakiem jelita grubego z przerzutami (nie zarejestrowano w ClinicalTrials)
- QUATTRO (Oki 2018) – badanie II fazy analizujące Bev+FOLFOXIRI jako pierwszą linię leczenia u pacjentów z populacji japońskiej z rakiem jelita grubego z przerzutami (NCT02246049)
- OLIVIA (Gruenberger 2015) – dwuramienne badanie II fazy porównujące Bev+FOLFOXIRI z Bev+mFOLFOX-6 (zmodyfikowany schemat FOLFOX) jako pierwszą linię leczenia u pacjentów z nieoperacyjnym rakiem jelita grubego z przerzutami (NCT00778102)
- MOMA (Cremolini 2017) – dwuramienne badanie II fazy porównujące dwie strategie leczenia podtrzymującego po pierwszej linii leczenia Bev+FOLFOXIRI u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (NCT02271464)
- CHARTA (Stein 2012) – dwuramienne badanie II fazy porównujące Bev+FOLFOXIRI z Bev+FOLFOX jako pierwszą linię leczenia u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (NCT01321957)
- STEAM (Hurwitz 2019) – badanie II fazy porównujące jednoczesowe lub przemienne podawanie Bev+FOLFOXIRI z podawaniem Bev+FOLFOX jako pierwszą linię leczenia u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (NCT01765582)
- TRIBE (Loupakis 2014, 2016; Cremolini 2015, 2016, 2017) – badanie III fazy obejmujące Bev+FOLFOXIRI w populacji nieleczonych wcześniej pacjentów z mCRC (NCT00719797)
- TRIBE2 (Cremolini 2017) – dwuramienne badanie II fazy porównujące Bev+FOLFOXIRI z Bev+FOLFOX jako pierwszą linię leczenia u pacjentów z nieoperacyjnym rakiem jelita grubego z przerzutami (NCT02339116).

W ramach wyszukiwania odnaleziono również badania pierwotne, jednak wszystkie zostały uwzględnione w przegląd Garcia-Alfonso 2019, w związku z czym odstąpiono od ich szczegółowego przedstawiania w opracowaniu.

Celem przedstawienia skuteczności przytoczono następujące punkty końcowe:

- ORR – ang. *objective response ratio*, całkowity odsetek odpowiedzi;
- OS – ang. *overall survival*, przeżycie całkowite;
- PFS – ang. *progression free survival*, przeżycie wolne od progresji;
- RORR – ang. *R0 Resection Rate*, odsetek resekcji R0;
- SRR – ang. *Secondary Resection Rate*, drugorzędowy odsetek resekcji;
- SRORR – ang. *Secondary R0 Resection Rate*, drugorzędowy odsetek resekcji R0.

Skuteczność kliniczna

Dla ramienia bewacyzumab+FOLFOXIRI uzyskano następujące wyniki:

- OPAL
 - PFS wynosiło 11,1 miesiąca;
 - OS wynosiło 32,2 miesiąca;
 - ORR wynosił 64%;
 - RORR wynosił 18%.
- FOIB
 - 10-miesięczny PFS osiągnęło 74% pacjentów.
- JACCRO CC-11
 - PFS wynosiło 11,5 miesiąca;
 - ORR wynosił 76%;
- QUATTRO
 - 10-miesięczny PFS osiągnęło 75% pacjentów, a mediana PFS wynosiła 13,3 miesiąca,
 - mediany OS nie osiągnięto;
 - ORR wynosił 72%;
 - RORR wynosił 25%.
- OLIVIA – FOLFOXIRI-Bev vs mFOLFOX6-Bev (zmodyfikowany schemat FOLFOX):
 - PFS wynosiło odpowiednio: 18,6 miesiąca vs 11,5 miesiąca;
 - SRR odnotowano odpowiednio u: 61% vs 49%
 - SRORR odnotowano odpowiednio u: 49% vs 23%
 - ORR wynosił odpowiednio: 81% vs 62%.
- MOMA – FOLFOXIRI-Bev a następnie Bev lub metronomiczne podawanie cyklofosfamid z kapecytabiną:
 - PFS wynosiło odpowiednio: 9,4 miesiąca vs 10,3 miesiąca;
 - OS wynosiło odpowiednio: 28 miesięcy vs 22,5 miesiąca;
 - ORR wynosił odpowiednio: 68% vs 57%;
- CHARTA – FOLFOXIRI-Bev vs FOLFOX-Bev:
 - 9-miesięczny PFS odnotowano odpowiednio u: 68% vs 56%;
 - PFS wynosiło odpowiednio: 12,0 miesięcy vs 9,8 miesiąca;
 - OS wynosiło odpowiednio: 28 miesięcy vs 24 miesiące;
 - ORR wynosił odpowiednio: 70% vs 60%;
- STEAM – FOLFOXIRI-Bev vs sFOLFOXIRI-Bev vs FOLFOX-Bev:
 - PFS wynosiło odpowiednio: 12 miesięcy vs 11 miesięcy vs 10 miesięcy;
 - OS wynosiło odpowiednio: 34 miesięcy vs 28 miesięcy vs 31 miesięcy;
 - ORR wynosił odpowiednio: 72% vs 73% vs 62%;
- TRIBE – FOLFOXIRI-Bev vs FOLFIRI-Bev:

- PFS wynosiło odpowiednio: 12,3 miesiąca vs 9,7 miesiąca;
- OS wynosiło odpowiednio: 29,8 miesiąca vs 25,8 miesiąca;
- ORR wynosił odpowiednio: 65% vs 53%;
- RORR wynosił odpowiednio: 15% vs 12%;
- TRIBE2 – FOLFOX-Bev a następnie FOLFIRI-Bev po progresji vs FOLFOXIRI-Bev ponownie podane po progresji:
 - PFS (po pierwszej progresji): 16,2 miesiąca vs 18,9 miesiąca;
 - PFS (do pierwszej progresji): 9,9 miesiąca vs 12,0 miesiąca;
 - ORR (do pierwszej progresji): 61% vs 50%.

Podsumowując, wartość mediany OS wynosi w badaniach klinicznych od 28 do 34 miesięcy. Podanie Bev+FOLFOXIRI w pierwszej linii leczenia prowadzi do uzyskania mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS) przekraczającej 9 miesięcy.

Bezpieczeństwo

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.

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.

Ograniczenia analizy

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Oceniane wskazanie dotyczy pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego, u których zastosowano leczenie operacyjne, stwierdzono mutację w genie KRAS oraz zaobserwowano przerzuty do wątroby. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono niesystematyczny przegląd literatury (tylko 1 baza danych: PubMed) opisujący wyniki 10 badań randomizowanych fazy II i III, w których oceniano leczenie schematem FOLFOXIRI+bewacyzumab w zaawansowanym raku jelita grubego. W przeglądzie nie przeprowadzono metaanalizy wyników.
- Włączone do przeglądu badania oceniały skuteczność analizowanej terapii w porównaniu do komparatorów, które w problemie decyzyjnym nie mogą zostać zastosowane. W związku z powyższym przedstawiono wyniki tylko dla ramienia ocenianej technologii.
- W referowanych badaniach mediana wieku populacji docelowej wyniosła około 60 lat. W dodatkowych informacjach do zlecenia MZ nie podano wieku pacjentów, u których wnioskowana technologia mogłaby zostać zastosowana. W związku z powyższym niepewne jest czy populacja z badania jest zbieżna z wnioskowaną pod kątem wieku.

- W przeglądzie nie wskazano, czy pacjenci leczeni wnioskowanych schematem poddani zostali wcześniej leczeniu operacyjnemu oraz nie przeprowadzono analizy wyników dla subpopulacji zbieżnej z opisanym w zleceniu stanem klinicznym wnioskowanej populacji.

Efektywność technologii alternatywnych

Nie zidentyfikowano technologii alternatywnych.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie ze złożonym wnioskiem koszt trzech miesięcy terapii lekiem Avastin wyniesie [REDACTED] zł brutto. Uwzględniając cenę za opakowanie leku Avastin z aktualnego obwieszczenia MZ, koszt 3-miesięcznej terapii wynosi 32 810,40 zł brutto (28 fiolek, 100 mg).

Koszt 12 miesięcznej terapii 1 pacjenta wynosi w zależności od źródła danych kosztowych (zlecenie MZ/ obwieszczenie MZ) wynosi [REDACTED] zł /131 241,60 zł.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Wielkość populacji docelowej określono na podstawie opinii eksperta klinicznego. Według opinii eksperta klinicznego liczebność populacji docelowej wyniesie około 400 pacjentów.

Obliczenia dokonano z perspektywy płatnika publicznego, uwzględniono koszty leków oszacowane w rozdziale „Konkurencyjność cenowa”. Wyniki stanowią iloczyn oszacowanego kosztu oraz wielkości populacji.

Zgodnie z przyjętymi założeniami leczenie omawianą interwencją wyniesie:

- Uwzględniając cene ze zlecenia MZ:
[REDACTED]
[REDACTED]
- Uwzględniając cene z obwieszczenia MZ:
 - 13,12 mln PLN (w skali 3 miesięcy);
 - 52,50 mln PLN (w skali 12 miesięcy).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Na podstawie najnowszych wytycznych:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2015;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016;

Polskie wytyczne PTOK 2015 wskazują na brak wyraźnych zaleceń do stosowania bewacyzumabu w ramach I linii leczenia. Dodatkowo wskazano, że należy go kojarzyć ze schematem FOLFIRI. 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.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia: 30.01.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.7515.2019.3.AB), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: rak jelita grubego (ICD-10: C18), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), na podstawie 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) oraz Raportu nr BP.422.11.2020. Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: rak jelita grubego (ICD10: C18). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych