



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 89/2020 z dnia 27 kwietnia 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku
Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: skaza naczyniowa
Rendu-Webera-Oslera (ICD-10: I78.0)

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, 25 mg/ml, 1 fiol. po 16 ml, we wskazaniu: skaza naczyniowa Rendu-Webera-Oslera (ICD-10: I78.0).

Rada Przejrzystości uważa, iż dla tej grupy pacjentów należałoby stworzyć osobny program lekowy.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Wrodzona naczyniakowatość krwotoczna, zwana chorobą Rendu, Oslera i Webera, jest skazą krwotoczną naczyniową, dziedziczną autosomalnie dominująco, w której występują różne malformacje naczyniowe, w tym rozszerzeniem naczyń krwionośnych (teleangiektazje) na skórze i błonach śluzowych oraz malformacjami tętniczo-żylnymi w płucach, wątrobie i mózgu. Typowe objawy to nawracające krwawienia najczęściej z nosa (u 95% chorych), z przewodu pokarmowego (u 70%), co prowadzi w ciężkich postaciach choroby do uporczywych niedokrwistości z niedoboru żelaza wymagających przetoczeń krwi. Choroba wiąże się ze skróceniem oczekiwanej długości życia i znacznym obniżeniem jego jakości. Częstość tej choroby w populacji wynosi ok. 1/10 000, natomiast ciężki przebieg dotyczy około 2-3% pacjentów.

Wniosek dotyczy pacjenta z wrodzoną naczyniakowatością krwotoczną z teleangiektazjami i malformacjami naczyń tętniczych i żylnych skóry, nosa, płuc i przewodu pokarmowego oraz ośrodkowego układu nerwowego. Nasilone krwotoki z nosa, ucha i do przewodu pokarmowego występują do 8 dziennie i doprowadziły do ciężkiej anemii pokrwotocznej wymagającej hospitalizacji i przetoczeń. W dotychczasowym leczeniu u pacjenta stosowano wlewy dożylnie



preparatu żelaza, preparaty krwiopochodne, doustne leki przeciwfibrynolityczne i uszczelniające naczynia krwionośne.

Produkt leczniczy Avastin nie był przedmiotem oceny Agencji w tym wskazaniu.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Produkt Avastin (bewacyzumab) stosuje się we wskazaniach z zakresu onkologii, w leczeniu skojarzonym w tym w leczeniu dorosłych z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami, z rozsiałym rakiem piersi, z nieoperacyjnym zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, z zaawansowanym i (lub) rozsiałym rakiem nerki, z zaawansowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej, z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.

W wyniku przeglądu systematycznego Agencji odnaleziono:

- przegląd systematyczny Rosenberga i wsp. z 2019 (N=195). Badanie objęło serie przypadków i pojedyncze przypadki chorych w wieku od 5 do 85 lat, z których większość była leczona bewacyzumabem i.v. w dawce 5 mg/kg m.c. podawanej co 2 lub 3 tygodnie przez 12 tygodni. Dobrą odpowiedź na leczenie bewacyzumabem i ograniczenie krwawień uzyskano u 141 (87%) chorych, a u 122 (88%) spośród 139, u których krwawienie z nosa i/lub krwawienie z przewodu pokarmowego było wskazaniem do leczenia, bewacyzumab był skuteczny.
- jednośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne Vazqueza i wsp. z 2020 (N=20) nie zawarte w przeglądzie Rosenberga. W badaniu uwzględniono chorych w średnim wieku 63 lata, w tym 13 osób z oporną na leczenie niedokrwistością z niedoboru żelaza. W standardowej terapii indukcyjnej wcześniej nieleczeni pacjenci otrzymali 6 podań bewacyzumabu w dawce 5 mg/kg m.c. co 14 dni. Mediana liczby cykli leczenia w ciągu roku wyniosła 6, a u 5 (31%) pacjentów powtórzono leczenie.
- badanie obserwacyjne Buscariniego i wsp. z 2019 (N=69) nie zawarte w przeglądzie Rosenberga. Bewacyzumab otrzymywało 69 pacjentów, w tym 32 chorych z powodu krwawień. W standardowej terapii indukcyjnej pacjenci otrzymali 6 podań bewacyzumabu w dawce 5 mg/kg co 2-3 tygodnie, a w terapii podtrzymującej ta sama dawka podawana co 4-12 tygodni. Średni czas leczenia wyniósł 11 miesięcy, 38 (55%) pacjentów stosowało wyłącznie terapię indukcyjną, a u 31 (45%) chorych stosowano także terapię podtrzymującą trwającą średnio 20,8 miesięcy.

- retrospektywne badanie Al-Samkariego i wsp. z 2019 (N=140) dostępne jako abstraktu z kongresu ASH w grudniu 2019, w którym u pacjentów z niedokrwistością (N=104) po trzech miesiącach terapii bewacyzumabem odnotowano wzrost średniego stężenia hemoglobiny z 8,6 g/dl (95% CI: 8,4-8,9) do 11,9 g/dl (95% CI: 11,4-12,5) ($p < 0,0001$), a po 12 miesiącach do 12,5 g/dl (95% CI: 11,8-13,1) ($p < 0,0001$). U pacjentów wymagających przetoczenia krwinek czerwonych (N=81) zaobserwowano zmniejszenie zapotrzebowania na transfuzje, tj. spadek z 8 (IQR: 3-16) w ciągu poprzedzających leczenie 6 miesięcy do mediany 0 (IQR: 0-2) w ciągu 6 miesięcy leczenia bewacyzumabem ($p < 0,0001$). U pacjentów wymagających podawania i.v. żelaza (N=99) zapotrzebowanie zmniejszyło się z mediany 4 (IQR: 2-8) infuzji do 2 (IQR: 1-3) infuzji ($p < 0,0001$) w ciągu pierwszych 6 miesięcy. Po 12 miesiącach mediana potrzebnych przetoczeń i wlewów preparatów żelaza wyniosła 0, co oznaczało redukcję zapotrzebowania o odpowiednio 86% i 66% w porównaniu do stanu przed leczeniem, bez związku z wyjściowym nasileniem krwawienia.

Ekspert prof. dr hab. n. med. Jerzy Windyga ocenił, że skuteczność bewacyzumabu jest wysoka w chorobie Rendu-Oslera-Webera. Zalecenia Europejskiego Towarzystwa Hematologicznego z 2018 roku zalecają rozważenie leczenia bewacyzumabem u pacjentów z niedokrwistością (przy nieskuteczności lub przeciwwskazaniach do leków antyfibrynolitycznych – dawkowanie bewacyzumabu i.v. 5 mg/kg co 2 tygodnie x 4 dawki) lub krwawieniami z nosa.

Dotąd nie opublikowano wyników pierwszego badania z randomizacją prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby - BABH (NCT03227263), które ocenia skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bewacyzumabu i.v. w porównaniu do placebo w leczeniu krwawień u pacjentów z chorobą Rendu-Oslera-Webera.

Bezpieczeństwo stosowania

W przeglądzie systematycznym Rosenberga i wsp. najczęstszym zdarzeniem niepożądanym było nadciśnienie, wstępujące u 17 (9%) pacjentów. Pięciu pacjentów (3%) zmarło w czasie, ale bez związku z leczeniem bewacyzumabem. W badaniu Vazqueza i wsp. u 4 chorych zaobserwowano trudne gojenie się ran, u 2 wystąpiło pogorszenie kontroli nadciśnienia tętniczego, a 4 osób astenia lub ból mięśni. Niedokrwienny udar mózgu wystąpił u jednego pacjenta, ale bez związku z bewacyzumabem. W grupie pacjentów z anemią stwierdzono dwa zgony.

W badaniu Buscariniego odnotowano 33 zdarzenia niepożądane (32 zdarzenia stopnia 1-3) u 28 pacjentów (41%), najczęściej bóle stawów u 9 (13%)

i nadciśnienie u 5 (7%) chorych, a także jeden zgon uznany za prawdopodobnie związany z terapią bewacyzumabem.

W badaniu Al-Samkariego i wsp. zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z bewacyzumabem wystąpiły u 36% pacjentów, najczęściej występowało nowo zdiagnozowane lub pogorszenie nadciśnienia (16%) i zmęczenie (9%), a 5 pacjentów (4%) przerwało leczenie bewacyzumabem z powodu zdarzeń niepożądanych, natomiast 3 pacjentów (2%) zaprzestało leczenia z powodu braku jego skuteczności.

W ChPL produktu leczniczego podano jako bardzo częste ($\geq 1/10$) poważne działania niepożądane następujące stany: gorączka neutropeniczna, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, obwodowa neuropatia czuciowa, nadciśnienie, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, osłabienie, zmęczenie.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Avastin, zatem nie przeprowadzono oceny relacji korzyści do ryzyka. Ekspert prof. dr hab. n. med. Jerzy Windyga ocenił, że korzyść przeważa nad ryzykiem związanym z działaniami niepożądanymi w tej sytuacji klinicznej.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ, koszt brutto 3 miesięcznej terapii wynosi ██████ zł i jest ██████ niż ten wyznaczony na podstawie obwieszczenia MZ. Obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, przede wszystkim z powodu zależności dawki od masy ciała pacjenta.

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej.

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

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 27 pacjentów w Polsce (oszacowanie na podstawie danych eksperta) przez 3 miesiące wyniesie: ██████ zł brutto. Przy założeniu maksymalnej liczebności populacji, tj. 50 pacjentów, koszty brutto ponoszone przez płatnika publicznego mogą wynieść ██████ zł. Ponadto u niektórych pacjentów może być wymagane powtórzenie leczenia lub terapia podtrzymująca, co może zwiększyć koszt tej technologii.

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

Biorąc pod uwagę odnalezione dane z badań obserwacyjnych, w tym przeglądu systematycznego z 2019 roku oraz fakt, że w ocenianej populacji chorych zostały

wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych, uznano, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

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: OT.422.31.2020 „Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: skaza naczyniowa Rendu-Webera-Oslera (ICD-10: I78.0)”. Data ukończenia: 22 kwietnia 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Roche Registration GmbH.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Registration GmbH 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: Roche Registration GmbH.