



Opinia nr 46/2020

z dnia 7 maja 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Avastin (bevacizumab) we wskazaniu: nawrotowy rak jajnika (ICD-10 C56), 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 2020 poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Avastin (bevacizumab) we wskazaniu: nawrotowy rak jajnika (ICD-10 C56), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), produktu leczniczego Avastin (bevacizumab) we wskazaniu: nawrotowy rak jajnika (ICD-10 C56) za zasadne.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne AURELIA dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentek z nawrotowym, platynoopornym (platynooporność pierwotna i wtórna) rakiem jajnika.

Wyniki dla wybranych punktów końcowych badania AURELIA dla populacji w podziale na przyjmowane rodzaje chemioterapii zaprezentowano w liście Poveda 2015 oraz EPAR 2014. Zgodnie z przeprowadzoną analizą w EPAR 2014 oraz Poveda 2015 różnica median przeżycia całkowitego pacjentów stosujących bewacyzumab w skojarzeniu z paklitakselem vs paklitaksel wynosiła 9,2 miesiąca (22,4 vs 13,2), w odróżnieniu od oszacowań przedstawionych w liście Poveda 2015 publikacja EPAR 2014 wskazała, że różnica ta była istotna statystycznie. Stosowanie terapii skojarzonej bewacyzumabem z paklitakselem wiązało się również z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji o 6,5 miesiąca (10,4 vs 3,9) zgodnie z listem Poveda 2015 oraz 5,2 miesiąca (9,2 vs 3,9) zgodnie z EPAR 2014. Również odsetek odpowiedzi na leczenie oceniany z zastosowaniem kryteriów RECIST był istotnie statystycznie wyższy w ramieniu stosującym bewacyzumab



z paklitakselem niż w ramieniu stosującym jedynie paklitaksel i wynosił odpowiednio 53,5% i 30,2%.

Wzięto także pod uwagę, że eksperci kliniczni wskazali na zasadność zastosowania opiniowanej technologii medycznej, a Europejska Agencja Leków stosunek korzyści do ryzyka zastosowania leku w tym wskazaniu uznała za pozytywny.

Odnalezione wytyczne kliniczne, zarówno polskie, jak i europejskie, zalecają zastosowanie terapii skojarzonej bewacyzumabem z chemioterapią u pacjentów z nawrotowym, platynoopornym rakiem jajnika.

Mając na względzie wszystkie z powyżej przytoczonych argumentów oraz niezaspokojoną potrzebę medyczną w zdefiniowanej zleceniem populacji, należy uznać za zasadne finansowanie bewacyzumabu w nawrotowym raku jajnika w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin (bevacizumab) we wskazaniu: nawrotowy rak jajnika (ICD-10 C56), 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 2020 r., poz. 357).

Zgodnie ze zleceniem populację docelową stanowią pacjenci z platynoopornym rakiem jajnika (pochodzenia nabłonkowego), u których zastosowano:

- paklitaksel z karboplatiną – wznowa, operacja cytoredukcyjna;
- paklitaksel z karboplatiną – wznowa, operacja cytoredukcyjna;
- doksorubicynę liposomalną – progresja w trakcie leczenia;

którzy stosują bewacyzumab w skojarzeniu z paklitakselem, z bardzo dobrym efektem leczenia.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Nowotwory jajnika stanowią heterogenną grupę zmian histologicznych tkanki jajnika, które klasyfikowane są ze względu na typ histologiczny i stopień zróżnicowania.

Obecnie obowiązująca klasyfikacja histopatologiczna wyróżnia ponad 70 typów guzów, które mogą występować w jajniku. Można je podzielić na dwie duże grupy: nowotwory nabłonkowe i nienabłonkowe. Najczęściej rozpoznawane są nowotwory nabłonkowe (ponad 95% nowotworów złośliwych jajnika), do których zaliczamy guzy wywodzące się z nabłonka pokrywającego jajnik oraz z jego podścieliska. Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO) 2017 platynooporność definiuje jako nawrót choroby do 6 miesięcy od zakończenia pierwszej linii leczenia dotyczy 17,2% pacjentek.

Nowotwory jajnika pod względem częstości występowania w Polsce w 2017 r. stanowiły 6. przyczynę zachorowań (około 3700 zachorowań rocznie) oraz stanowiły 4. pod względem częstości przyczynę zgonów (około 2700 zgonów rocznie) kobiet. Zachorowalność na nowotwory złośliwe jajnika w 2015 roku wynosiła 11,2/ 1 mln mieszkańców. Spośród zgonów nowotworowych u kobiet odsetek zgonów z powodu raka jajnika w 2015 r. wynosił 6,2%. Standaryzowany współczynnik umieralności wynosił dla nowotworów złośliwych jajnika 6,9/ 1 mln.

Rokowanie pacjentek z nawrotowym, platynoopornym rakiem jajnika jest złe. Częstość występowania odpowiedzi na chemioterapię drugiej linii zazwyczaj nie jest wyższa niż 10-15%, natomiast średni czas do progresji wynosi około 3 mies.

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne kliniczne nie wymieniają żadnych technologii nierefundowanych, które mogłyby stanowić alternatywę dla bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią. Należy mieć jednak na uwadze, że w ramach wnioskowanej populacji nie został spełniony warunek wykorzystania wszystkich dostępnych technologii alternatywnych, bo tak jak w przypadku odnalezionego badania AURELIA komparatorem dla terapii skojarzonej bewacyzumabu z chemioterapią jest zastosowanie aktualnie finansowanej chemioterapii.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Bewacyzumab wiąże się z czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF – ang. *vascular endothelial growth factor*), 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 ChPL, produkt leczniczy Avastin jest wskazany w:

- skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami;
- skojarzeniu z chemioterapią opartą o paklitaksel jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi (rejestracja na podstawie badania przeprowadzonego w populacji z przewagą pacjentek HER-2 ujemnych);
- skojarzeniu z kapecytabiną jako leczenie 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 (rejestracja na podstawie badania przeprowadzonego w populacji pacjentek HER-2 ujemnych);
- 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;
- 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);
- skojarzeniu z interferonem alfa-2a 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, topotekanem 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 cisplatyną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny, w skojarzeniu z paklitakselem i topotekanem w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.

Zgodnie ze wskazaniem zarejestrowanym przez EMA, produkt leczniczy Avastin w skojarzeniu z paklitakselem, topotekanem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotem opornego na związki platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, które otrzymały 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. Ze względu na fakt, iż w przypadku opisanym we wniosku zastosowano dwa różne schematy chemioterapii: paklitaksel z karboplatiną oraz doksorubicynę liposomalną przyjęto, że wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

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

Do analizy klinicznej włączono randomizowane badanie kliniczne AURELIA dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią (BEV-CT) w populacji pacjentek z nawrotowym, platynoopornym (platynooporność pierwotna i wtórna) rakiem jajnika. W badaniu bewacyzumab był stosowany w dawce 10 mg/kg m.c. raz na 2 tygodnie w skojarzeniu z paklitakselem (PAC) i pegylowaną liposomalną doksorubicyną (PLD) i w dawce 15 mg/kg m.c. raz na 3 tygodnie w skojarzeniu z topotekanem (TOP). Zgodnie z protokołem badania dawkowanie było uzależnione od schematu chemioterapii, natomiast nie służyło ocenie skuteczności odmiennych dawek bewacyzumabu. Wyniki dotyczące efektów stosowania powyższych skojarzeń były oceniane wspólnie. W związku z tym należy przypuszczać, iż różne dawkowanie bewacyzumabu było traktowane w badaniu równorzędnie. Tym samym zdecydowano o włączeniu do analizy powyższego badania. Mediana czasu obserwacji w badaniu wynosiła:

- BEV-CT – 13,0 mies;
- CT – 13,9 mies;

Randomizacji poddano 361 pacjentów:

- BEV-CT: n=179;
 - BEV-PLD – 62;
 - BEV-TOP – 57;
 - BEV-PAC – 60;
- CT: n=182;
 - PLD – 64;
 - TOP – 63;
 - PAC – 55.

Badanie AURELIA opisano na podstawie:

- 3 publikacji pełnotekstowych:

- Pujade-Lauraine 2014 – publikacja dotycząca wpływu terapii na przeżycie całkowite (OS – ang. *overall survival*), przeżycie wolne od progresji (PFS – ang. *progression free survival*) i odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią (ORR – ang. *objective response ratio*), który był oceniany według kryteriów RECIST (1.0) i/lub kryteriów Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg) – antygen nowotworowy CA125;
- Stockler 2014 – publikacja dotycząca jakości życia;
- Trillsch 2016 – publikacja dotycząca skuteczności terapii w zależności od występowania wtórnej i pierwotnej oporności na związek platyny;
- EPAR z 2014 r.
- listu do redakcji Poveda 2015 – list prezentujący wyniki dotyczące skuteczności poszczególnych schematów BEV + CT w porównaniu z CT (topotekan, paklitaksel, liposomalna doksorubicyna).

Odnaleziono również 7 przeglądów systematycznych (Wang 2018, Yi 2017, Marchetti 2016, Wu 2016, Li 2015, Aravantinos 2014, Ding 2014), w których odniesiono się do skuteczności bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu nawrotowego raka jajnika. Jednakże przedstawiono w nich jedynie wyniki wyżej przytoczonego badania AURELIA (Pujade-Lauraine 2014), dlatego też odstąpiono od szczegółowego opisu odnalezionych przeglądów.

Celem oceny objawów choroby przez pacjentki (ang. Patient-reported outcomes, PRO) posłużono się 3 skalami objawów:

- European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire (QLQ) Ovarian (OV) 28 Abdominal/Gastrointestinal (AB/GI) – stanowi kwestionariusz skupiający się na problemach związanych z obecnością raka jajnika. Ocenia on m.in. objawy brzuszne/ żołądkowo-jelitowe. W ramach kwestionariusza pacjenci proszeni są o wskazanie stopnia, w jakim doświadczyli objawów brzusznych/żołądkowo-jelitowych w tygodniu poprzedzającym ocenę. Dane te są następnie przekształcane do skali od 0 do 100. Niższe wyniki oznaczają lepszy stan zdrowia (mniej objawów). Istnienie odpowiedzi oceniano w przypadku, gdy respondentki uzyskały mniej punktów o 10 lub więcej w porównaniu z wartością wyjściową.
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire C30 (EORTC QLQ-C30) - w narzędziu tym skale oceniające jakość życia chorego dzielą się na funkcjonalne oraz objawowe. Przy pomiarze w skali funkcjonalnej za najlepszy wynik przyjmuje się 100; im wyższy wynik, tym lepsze funkcjonowanie. Przy pomiarze w skali objawowej za najlepszy wynik przyjmuje się 0.
- 8 punktowego narzędzia Functional Assessment of Cancer Therapy -Ovarian Cancer symptom index (FOSI) – w ramach tego kwestionariusza pacjentki udzielają odpowiedzi na pytania dotyczące 8 objawów: braku energii, wymiotów, bólu, nudności, obrzęku w okolicy żołądka, obaw związanych z pogorszeniem stanu zdrowia, zadowolenia z aktualnej jakości życia i skurczów w okolicy żołądka. Wartość FOSI obliczano sumując punktację dotyczącą każdego z symptomów; jest to (32 punktowa skala).

Celem oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *Hazard ratio*, iloraz hazardów;
- RR – ang. *Risk ratio*, ryzyko względne.

Skuteczność kliniczna

Ze względu na wyszczególnienie wyników dla populacji, w której stosowano paklitaxel oraz fakt stratyfikacji pacjentów pod względem stosowanej chemioterapii, w uzasadnionych przypadkach, wyniki dla populacji ogólnej badania AURELIA zaprezentowano w formie skrótowej.

Zgodnie z wynikami uzyskanymi w badaniu AURELIA, w ramieniu interwencji odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji względem komparatora w zakresie:

- Przeżycia całkowitego:
 - Zgodnie z publikacją EPAR 2014 u pacjentów stosujących BEV-PAC vs PAC mediana OS była dłuższa o 9,2 miesiąca (22,4 vs 13,2) – HR= 0,64 (95% CI: 0,41; 0,99);
- Jakości życia:
 - Ocena kwestionariuszem QLQ-OV28 BEV+CT vs CT w ramach populacji ogólnej:
 - W 8/9 tygodniu terapii 12,7% (21,9% vs 9,3%) więcej pacjentek zgłaszało \geq 15% poprawę w zakresie objawów brzusznych/ żołądkowo-jelitowych;
 - W 16/18 tygodniu terapii 9,9% (15,5% vs 5,6%) więcej pacjentek zgłaszało \geq 15% poprawę w zakresie objawów brzusznych/ żołądkowo-jelitowych
 - Ocena kwestionariuszem FOSI BEV+CT vs CT w ramach populacji ogólnej:
 - W 8/9 tygodniu terapii 9,0% (12,2% vs 3,1%) więcej pacjentek zgłaszało \geq 15% poprawę w zakresie objawów brzusznych/ żołądkowo-jelitowych;
 - W 16/18 tygodniu terapii 7,7% (9,0% vs 1,3%) więcej pacjentek zgłaszało \geq 15% poprawę w zakresie objawów brzusznych/ żołądkowo-jelitowych
 - Ocena kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 BEV+CT vs CT w ramach populacji ogólnej:
 - Odnotowano prawie siedmiokrotnie wyższe prawdopodobieństwo poprawy w poskali odnoszącej się do funkcjonowania fizycznego – HR=6,79 (95% CI: 2,06; 22,41);
 - Odnotowano ponad dwukrotnie wyższe prawdopodobieństwo poprawy w poskali odnoszącej się do pełnionej roli – HR=2,22 (95% CI: 1,30; 3,78);
 - Odnotowano prawie dwukrotnie wyższe prawdopodobieństwo poprawy w poskali odnoszącej się do funkcjonowania społecznego – HR=1,81 (95% CI: 1,11; 2,95);
 - Odnotowano prawie dwukrotnie wyższe prawdopodobieństwo poprawy w poskali odnoszącej się do zależnej od stanu zdrowia jakości życia – HR=1,87 (95% CI: 1,17; 3,01);
- Przeżycia wolnego od progresji:
 - Zgodnie z publikacją Pujade-Luaraine 2014 stosowanie BEV+CT vs CT w populacji ogólnej wiązało się z wydłużeniem PFS o 3,3 miesiąca (6,7 vs 3,4) – HR= 0,48 (95% CI: (0,38; 0,60). W EPAR z 2014 r. współczynnik HR był niższy niż oszacowany w ramach publikacji Pujade-Lauraine 2014 i wyniósł 0,379 (95% CI: 0,296; 0,485);
 - Zgodnie z Poveda 2015 stosowanie BEV+PAC vs PAC wiązało się z wydłużeniem PFS o 6,5 miesiąca (10,4 vs 3,9) – HR= 0,46 (95% CI: (0,30; 0,71). Zgodnie z EPAR 2014 różnica wynosiła 5,2 miesiąca (9,2 vs 3,9), a HR=0,47 (95% CI: 0,31; 0,72).
 - Zgodnie z Trillsh 2016 stosowanie BEV+CT vs CT u pacjentów z wtórną platynoopornością wiązało się z wydłużeniem PFS o 6,5 miesiąca (10,2 vs 3,7) – HR= 0,30 (95% CI: (0,18; 0,48);
- Odpowiedzi na leczenie

- Dla porównania BEV+CT vs CT w populacji ogólnej:
 - Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź zgodnie z kryterium RECIST i/lub GCIG CA-125, był wyższy o 18,3% (30,9% vs 12,6%) – oceniano 350 pacjentów;
 - Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź zgodnie z kryterium RECIST, był wyższy o 15,5% (27,3% vs 11,8%) – oceniano 287 pacjentów;
 - Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź zgodnie z kryterium GCIG CA-125, był wyższy o 22,2% (31,8% vs 11,6%) – oceniano 297 pacjentów;
- Dla porównania BEV+PAC vs PAC odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź zgodnie z kryterium RECIST, był wyższy o 23,1% (53,5% vs 30,2%) – oceniano 287 pacjentów;
- Dla porównania BEV+CT vs CT w populacji pacjentów z wtórną platynoopornością, odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg kryteriów RECIST był wyższy o 22% (38% vs 16%) - oszacowany przez Agencję współczynnik RR wyniósł 2,49; (95% CI: 1,2; 5,18).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie:

- Przeżycia całkowitego w ramach:
 - BEV+ CT vs CT w populacji ogólnej,
 - BEV+PAC vs PAC zgodnie z Poveda 2015;
 - BEV+ CT vs CT w populacji z wtórną opornością na związki platyny;
- Jakości życia:
 - w ramach kwestionariusza QLQ-OV28 dla porównania BEV+PAC vs PAC;
 - w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla porównania BEV+CT vs CT w ramach podskali odnoszącej się do funkcjonowania emocjonalnego.

Bezpieczeństwo

Analizę bezpieczeństwa terapii bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią przedstawiono dla całej dostępnej populacji badania AURELIA na podstawie publikacji Pujade-Lauraine 2014. Podczas trwania badania odnotowano po 5 zgonów (2,8% pacjentów), w każdym ramieniu, które nie zostały uznane za zgony związane z progresją choroby. Zgony w ramieniu CT spowodowane były: infekcją z neutropenią, niewydolnością serca, wstrząsem septycznym, zapaleniem otrzewnej i krwotokiem w obrębie przewodu pokarmowego (pacjentka, która rozpoczęła terapię bewacyzumabem z powodu progresji). W ramieniu BEV-CT zgon spowodowane były: infekcją z neutropenią, krwotokiem w obrębie przewodu pokarmowego, perforacją w obrębie przewodu pokarmowego, zatrzymaniem akcji serca i wstrząsem.

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania wystąpiły u 57,0% pacjentek w ramieniu BEV-CT i 40,3% pacjentek w ramieniu CT. Stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią wiązało się w badaniu z większą częstością występowania nadciśnienia i proteinurii stopnia ≥ 2 . Perforacja przewodu pokarmowego i obecność przetok/ropni ≥ 2 stopnia wystąpiła łącznie u 8 pacjentek z grupy BEV-CT i u żadnej z grupy stosujących CT. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania nie zaobserwowano znaczących różnic.

Hematologiczne zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia występowały z podobną częstością w obydwu ramionach badania. Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z wielkością nowotworu, tj.: ból w dole brzucha, wymioty, słabość, bezdech występowały rzadziej w przypadku terapii BEV-CT. Jakkolwiek zespół ręka-stopa i obwodowa neuropatia czuciowa były częstsze w grupie pacjentek

stosujących bewacyzumab. Ze względu na fakt, iż efekt ten jest charakterystyczny dla skumulowanej toksyczności związanej z terapią PLD i PAC oraz biorąc pod uwagę wydłużoną ekspozycję pacjentów na chemioterapię w ramieniu BEV-CT, przeprowadzono dodatkową analizę eksploracyjną, która wykazała, iż odsetek pacjentów, u których występowały te zdarzenia niepożądane w każdym cyklu były zbliżone w obydwu ramionach badania.

Zgodnie z ChPL leku Avastin do najcięższych działań niepożądanych należały: perforacje żołądkowo-jelitowe; krwotoki, w tym krwotoki płucne/krwiopłucie, częściej występujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca; tętnicza zakrzepica zatorowa.

Do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: gorączka neutropeniczna, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, anoreksja, hipomagnezemia, hiponatremia, obwodowa neuropatia czuciowa, dyzartria, ból głowy, zaburzenie smaku, zaburzenie oka, zwiększone łzawienie, nadciśnienie, zakrzepica zatorowa (żylna), duszność, nieżyt nosa, krwawienie z nosa, kaszel, krwotok z odbytnicy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaparcia, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, komplikacje w gojeniu się ran, złuszczone zapalenie skóry, sucha skóra, przebarwienie skóry, bóle stawów, ból mięśni, białkomocz, niewydolność jajników, osłabienie, zmęczenie, gorączka, zapalenie błon śluzowych oraz zmniejszenie masy ciała.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Biorąc pod uwagę, że oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Avastin, stosunek korzyści do ryzyka zastosowania leku w tym wskazaniu Europejska Agencja Leków uznała za pozytywny. Ekspert kliniczny jako korzyści ze stosowania terapii skojarzonej z bewacyzumabem wskazał wydłużenie czasu wolnego od progresji i zwiększenie odsetka obiektywnych odpowiedzi. Jako ryzyko związane ze stosowaniem analizowanej terapii eksperci kliniczni wskazali: nadciśnienie tętnicze, wzrost częstości powikłań zatorowo-zakrzepowych, białkomocz i epizody perforacji przewodu pokarmowego.

Ograniczenia analizy

- W badaniu AURELIA stosowano bewacyzumab w skojarzeniu z trzema różnymi lekami: pegylowaną liposomalną doksrubicyną, paklitakselem i topotekaniem. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej bewacyzumabem w publikacjach pełnotekstowych została przedstawiona wspólnie dla wszystkich rodzajów chemioterapii. Dane dotyczące analizowanego skojarzenia zostały zaprezentowane w formie analizy w podgrupach w ramach listu do redakcji Poveda 2015 i w ChPL Avastin.
- W badaniu AURELIA stosowano inne dawkowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z paklitakselem niż przedstawione w zleceniu oraz w kryteriach włączenia do analizy klinicznej, niemniej biorąc pod uwagę fakt, iż w badaniu nie przedstawiono wyników odrębnie dla zastosowanych dawek, a także fakt, iż w dokumencie EPAR dla leku Avastin wskazano, iż dawki 10 mg/kg m.c. co 2 tyg. i 15 mg/kg m.c. co 3 tyg. są ekwiwalentem dawki 5 mg/kg tydz., dawki te można uznać za tożsame.
- Badanie AURELIA stanowiło próbę otwartą i pierwszorzędowy punkt końcowy – przeżycie wolne od progresji choroby było oceniane przez badacza, co może wpływać na istnienie ryzyka związanego z brakiem obiektywnej oceny tego punktu końcowego.
- Analizowane wskazanie obejmuje nawrotowego raka jajnika z wtórną opornością na terapię związkami platyny, tymczasem w badaniu AURELIA jedynie 99 pacjentów tj. 27,5% populacji badania charakteryzowała wtórna platynooporność. Dla części punktów końcowych: przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby i odpowiedzi na leczenie dostępne były wyniki dla tej populacji. W badaniu nie oceniono odrębnie wyników dla populacji z nawrotowym, wtórnie platynoopornym rakiem jajnika, leczonej bewacyzumabem w skojarzeniu z paklitakselem vs paklitaksel.

- Ocena realnego wpływu stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią na przeżycie całkowite w badaniu AURELIA jest utrudniona ze względu na fakt, iż badanie to nie zostało pierwotnie zaprojektowane do oceny przeżycia całkowitego, a odsetek pacjentek z ramienia chemioterapii rozpoczynających terapię bewacyzumabem w przypadku niepowodzenia leczenia (cross-over) był znaczący i wynosił 40%.
- Wyniki dla wybranych punktów końcowych badania AURELIA dla populacji w podziale na przyjmowane rodzaje chemioterapii zaprezentowano w liście Poveda 2015 oraz EPAR 2014. Ze względu na rozbieżności pomiędzy danymi przedstawionymi w wymienionych powyżej dokumentach, zdecydowano o przedstawieniu wszystkich dostępnych wyników. Należy zauważyć, iż publikacje w formie listu należy traktować jako źródło danych o ograniczonej wiarygodności.
- Jedynym źródłem danych dotyczących zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia był wykres zaprezentowany w publikacji Pujade-Lauraine 2014.

Efektywność technologii alternatywnych

Nie zidentyfikowano technologii alternatywnych.

Ocena konkurencyjności cenowej

W ramach zlecenia wskazano, że do przeprowadzenia 3-mies. terapii niezbędne będzie wykorzystanie 8 fiolek po 16 ml oraz 4 fiolek po 4 ml, natomiast łączny koszt brutto wyniesie [REDACTED]. Nie podano kosztu poszczególnych prezentacji leku Avastin.

Ograniczenia

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na zawarte umowy RSS, nieuwzględnienie innych kosztów ponoszonych przez NFZ oraz niepewność co do skuteczności i czasu trwania terapii u wnioskowanego pacjenta.

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

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję oszacowali liczebność populacji, która mogłaby stosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL od 200 do 500 w skali roku. Uzględniając koszt stosowania technologii przedstawionej we wniosku wydatki poniesione na 3-miesięczne finansowanie bewacyzumabu wynosić będą:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W toku prac otrzymano również dane NFZ dotyczące liczby pacjentek z rozpoznaniem C56 wg kodu ICD-10 (nowotwór złośliwy jajnika), u których w ramach chemioterapii zastosowano paklitaksel, doksorubicynę liposomalną pegylowaną, topotekan lub gemcytabinę po wystąpieniu oporności na związki platyny, definiowanej jako zastosowanie kolejnej chemioterapii w okresie < 6 mies. po refundacji:

- karboplatyny lub cisplatyny w skojarzeniu z paklitakselem;
- karboplatyny lub cisplatyny w skojarzeniu z gemcytabiną;
- karboplatyny w skojarzeniu z doksorubicyną liposomalną pegylowaną;
- karboplatyny w monoterapii.

Dane dotyczą zarówno chorych, w przypadku których jeden z następujących leków: paklitaksel, doksorubicyna liposomalna pegylowana, topotekan lub gemcytabina zastosowano w okresie < 6 mies. od leczenia schematem zawierającym związek platyny, jak i chorych, u których jeden z leków: paklitaksel, doksorubicyna liposomalna pegylowana, topotekan lub gemcytabina zrefundowano po wcześniejszym stosowaniu innego z pozostałych spośród wyżej wymienionych w okresie < 6 mies. od leczenia platyną. Oznacza to, że uzyskana liczebność populacji na podstawie bazy NFZ dotyczy pacjentek, u których zastosowano wcześniej różną liczbę linii leczenia.

Średnia liczebność populacji określonej w powyższy sposób w latach 2016-2018 wyniosła 4 816 osób i jest znacznie wyższa od liczebności populacji docelowej wskazanej przez ekspertów. Należy mieć jednak na uwadze, że uzyskane w ten sposób dane nie uwzględniają kryterium możliwości czy konieczności prowadzenia dalszej terapii.

Uwzględniając populację przedstawioną przez NFZ koszt 3-miesięcznego finansowania bewacyzumabu wynosić będzie [REDACTED].

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej liczby pacjentów, istniejącej umowy podziału ryzyka, czasu leczenia.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono polskie wytyczne Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (2017) oraz Towarzystwa Onkologii Klinicznej (2013). U pacjentów z nawrotowym, platynoopornym rakiem jajnika wskazują na możliwość zastosowania chemioterapii (liposomalna doksorubicyna, topotekan, gemcytabina, paklitaksel) oraz możliwość skojarzenia chemioterapii z bewacyzumabem. W wytycznych podkreślono, że dodanie bewacyzumabu do chemioterapii z następowym podawaniem tego leku w monoterapii do progresji wydłuża PFS, natomiast nie wykazano wydłużenia ogólnego czasu przeżycia.

Europejskie wytyczne ESMO 2019 również wskazują na możliwość stosowania chemioterapii pojedynczymi związkami, a także, że bewacyzumab w połączeniu z chemioterapią nieopartą na związkach platyny (paklitaksel, PLD, topotekan) wykazuje korzyści w odniesieniu do wskaźnika odpowiedzi na leczenie oraz PFS, a także był związany z poprawą jakości życia.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia: 08.04.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.384.2020.1.AB), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu Avastin (bevacizumab) we wskazaniu: nawrotowy rak jajnika (ICD-10 C56), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 95/2020 z dnia 4 maja 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Avastin (bevacizumab) we wskazaniu: nawrotowy rak jajnika (ICD-10 C56) oraz Raportu nr OT.422.36.2020. Avastin (bevacizumab) we wskazaniu: nawrotowy rak jajnika (ICD-10 C56). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/