



Opinia nr 155/2020

z dnia 27 listopada 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: glejak anaplastyczny mózgu (gwiaździatek anaplastyczny) (ICD-10: C71) 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. 2020 poz. 357 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: glejak anaplastyczny mózgu (gwiaździatek anaplastyczny) (ICD-10: C71) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: glejak anaplastyczny mózgu (gwiaździatek anaplastyczny) (ICD-10: C71).

W opinii uwzględniono wyniki analizy klinicznej przeprowadzonej w oparciu o badanie BELOB, które było otwartym, czteroramiennym, randomizowanym badaniem II fazy (publikacja Taal 2014). W badaniu wzięło udział 153 dorosłych pacjentów z pierwszym nawrotem glejaka po chemioterapii. W grupie bewacyzumabu stosowanego w monoterapii (n=50) uzyskano odsetek 9-miesięcznego przeżycia całkowitego na poziomie 38% (95% CI: 25; 51). Zareportowano medianę PFS: 3 miesiące (95% CI: 3; 4) oraz medianę OS: 8 miesięcy (95% CI: 6; 9). Ponadto wyniki badania wskazują, że występowanie metylacji MGMT wśród stosujących bewacyzumab znamiennie zmniejszało ryzyko wystąpienia progresji choroby oraz zgonu w porównaniu do grupy bez metylacji MGMT.

W procesie opiniowania wzięto także pod uwagę, że na podstawie wytycznych klinicznych nie zidentyfikowano technologii alternatywnej rozumianej jako aktywne leczenie, możliwej do zastosowania w analizowanym wskazaniu. Jednocześnie najnowsze wytyczne NCCN 2020 zalecają zastosowanie bewacyzumabu (w monoterapii i skojarzeniu) u chorych z nawracającym glejakiem anaplastycznym.



Uwzględniono również fakt, że chory rozpoczął już leczenie ocenianym lekiem, tym samym opiniowane wskazanie stanowi kontynuację dotychczasowej terapii u pacjenta i ze względu na wykazaną u niego poprawę, kontynuacja tego leczenia jest zasadna.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Avastin, bewacyzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 100 mg/ml, we wskazaniu: glejak anaplastyczny mózgu (gwiazdziak anaplastyczny) (ICD-10: C71) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Kod ICD-10: C71 - Nowotwór złośliwy mózgu

Gwiazdziak anaplastyczny jest guzem mózgu o wysokiej złośliwości (III° według WHO), nie ma diagnostycznych cech glejaka wielopostaciowego, tj. martwicy i/lub proliferacji endotelialnej. Nieleczony w znacznej części przypadków ulega progresji do glejaka wielopostaciowego. Etiologia zdecydowanej większości przypadków tych nowotworów jest nieznana. Niewielką liczbę przypadków wiąże się z napromienianiem mózgowia z powodu innych nowotworów. W genomie rzadko stwierdza się obecność sekwencji DNA wirusa SV40.

Większość gwiazdziaków naciekających w sposób rozlany – niezależnie od stopnia złośliwości – wykazuje obecność mutacji genu TP53 i/lub LOH 17p. Przypadki z TP53 wiążą się z częstszą progresją oraz krótszym czasem do nawrotu i progresji. Dość częstą zmianą jest nadekspresją PDGFR α na poziomie mRNA, bez amplifikacji tego genu.

Według obecnie obowiązującej klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization – WHO) wyróżnia się cztery stopnie złośliwości glejaków (G1-4). Najbardziej złośliwym w tej grupie pierwotnych nowotworów OUN jest glejak wielopostaciowy (glioblastoma multiforme – GBM).

W Polsce nowotwory centralnego układu nerwowego w 2017 roku zostały zdiagnozowane u 2 465 pacjentów (6,42 przypadków na 100 000 mieszkańców). Umieralność wyniosła 2 907 przypadków (7,57 zgonów na 100 000 mieszkańców). W Polsce guzy mózgu stanowią 9. przyczynę zgonów nowotworowych u mężczyzn i 13. u kobiet.

Według rejestru CBTRUS gwiazdziak anaplastyczny dotyczy około 1,7% wszystkich rozpoznań nowotworów złośliwych mózgu, biorąc pod uwagę dane KRN można szacować roczną populację na około 42 osoby.

Rokowanie gwiazdziaka anaplastycznego uwarunkowane jest poprzez stopień złośliwości, określany według klasyfikacji WHO, który pozwala orientacyjnie ocenić medianę czasu przeżycia chorych z danym nowotworem, która wynosi odpowiednio:

- I stopień wg WHO (G I) — gwiazdziak włosowatokomórkowy - przeżycie >10 lat;
- II stopień wg WHO (G II) — glejaki naciekające - przeżycie 5–10 lat;
- III stopień wg WHO (G III) — gwiazdziak anaplastyczny, skąpodrzewiak anaplastyczny - przeżycie 2–5 lat;
- IV stopień wg WHO (G IV) — glejak wielopostaciowy - przeżycie <2 lat.

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 związku z powyższym, uwzględniając wytyczne kliniczne oraz informacje dołączone do zlecenia, można stwierdzić, że alternatywą dla leczenia bewacyzumabem będzie najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które co do zasady jest refundowane w Polsce.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Avastin zawiera substancją czynną bewacyzumab, który 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 Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt Avastin to lek stosowany u osób dorosłych w leczeniu następujących nowotworów, w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi:

- rak okrężnicy (jelita grubego) lub odbytu z przerzutami (który rozprzestrzenił się do innych części ciała), w skojarzeniu z lekami stosowanymi w chemioterapii, które zawierają fluoropirymidynę;
- rak piersi z przerzutami, w skojarzeniu z paklitakselem lub kapecytabiną;
- zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca u pacjentów, u których komórki rakowe nie są w większości typu płaskonabłonkowego; lek stosuje się w skojarzeniu z chemioterapią na bazie platyny;
- zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca u pacjentów, u których komórki rakowe wykazują pewne zmiany („mutacje aktywujące”) w genie białka o nazwie EGFR; lek stosuje się w skojarzeniu z erlotynibem;
- zaawansowany rak nerki lub rak nerki z przerzutami, w skojarzeniu z interferonem alfa-2a;
- rak nabłonkowy jajnika, rak jajowodu (łączącego jajniki z macicą) lub otrzewnej (błony wyścielającej jamę brzuszną). Produkt Avastin stosuje się w skojarzeniu z niektórymi chemioterapeutykami u świeżo zdiagnozowanych pacjentów, gdy rak jest zaawansowany, lub u wcześniej leczonych pacjentów, u których nastąpił nawrót raka (rak nawrotowy).
- przetrwały, nawrotowy lub przerzutowy rak szyjki macicy. Produkt Avastin podaje się w skojarzeniu z paklitakselem i albo z cisplatyną – lekiem na bazie platyny – albo, jeżeli nie można zastosować tego leku, z topotekanem – innym lekiem stosowanym w chemioterapii.

W związku z powyższym analizowane wskazanie nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych leku, jest zatem wskazaniem off-label.

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

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono jedno badanie spełniające kryteria włączenia:

- BELOB (Taal 2014) – randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie II fazy, do którego włączono 153 dorosłych pacjentów z pierwszym nawrotem glejaka po chemioradioterapii

z wykorzystaniem temozolomidu. Chorzy zostali losowo przydzieleni do leczenia doustną lomustyną (LOM) w dawce 110 mg/m² co 6 tygodni, dożylnym bewacyzumabem (BEV) w dawce 10 mg/kg raz na 2 tygodnie lub leczenia skojarzonego: bewacyzumab z lomustyną. Ramię BEV w monoterapii obejmowało 50 pacjentów.

W badaniu oceniano:

- OS (ang. overall survival) – przeżycie całkowite;
- PFS (ang. progression free survival) – przeżycie wolne od progresji;
- ORR (ang. objective response rate) – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

Skuteczność kliniczna

Badanie BELOB

BEV w monoterapii

Pierwszorzędowy punkt końcowy tj. odsetek 9-miesięcznego przeżycia całkowitego:

- 38% (95% CI: 25; 51).

Wyniki drugorzędowych punktów końcowych:

- ORR: 38% (95% CI: 24; 53),
- mediana PFS: 3 miesiące (95% CI: 3; 4),
 - 6-miesięczny PFS: 16% (95% CI: 7; 27),
- mediana całkowitego czasu przeżycia: 8 miesięcy (95% CI: 6; 9),
 - 12-miesięczne przeżycie całkowite: 26% (95% CI: 15; 39).

Należy dodać, że w badaniu uzyskano korzystniejsze wyniki, w zakresie powyższych punktów końcowych, w grupie BEV w skojarzeniu z LOM (110 mg) względem monoterapii BEV.

Ponadto wykazano, że występowanie metylacji MGMT wśród badanych stosujących bewacyzumab jako monoterapię zmniejszało istotnie statystycznie ryzyko progresji choroby (HR = 0,43, 95% CI 0,21-0,85) oraz zmniejszało istotnie statystycznie ryzyko zgonu (HR = 0,27, 95% CI 0,13-0,57). Wyniki były zbliżone do wyników uzyskanych w populacji całkowitej badania.

Bezpieczeństwo kliniczne

Badanie BELOB

Najczęściej zgłaszanymi były zdarzenia związane z liczbą płytek krwi (96% w stopniu 0-1, 2% w stopniu 2, 2% w stopniu 4) oraz białych krwinek (neutropenia) (96% w stopniu 0-1, 4% w stopniu 2), wśród pozostałych charakterystyczne było występowanie nadciśnienia (30% w stopniu 1-2, 26% w stopniu 3) i poczucia zmęczenia, osłabienia (60% w stopniu 1-2, 4% w stopniu 3).

Inne zaraportowane zdarzenia niepożądane obejmowały proteinurię (30%), zakażenia (20%) zaburzenia płucne (14%), nudności i wymioty (12%).

Dwóch pacjentów przerwało leczenie z powodu toksyczności terapii.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Według charakterystyki produktu leczniczego Avastin do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych leczenia należą: gorączka neutropeniczna, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość,

anoreksja, obwodowa neuropatia czuciowa, dyzartria, ból głowy, zaburzenie smaku, zaburzenie oka, zwiększone łzawienie, nadciśnienie, zakrzepica zatorowa (żylna), duszność, nieżyt nosa, krwotok z odbytnicy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaparcia, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha; komplikacje w gojeniu ran, zapalenie skóry złuszczone, sucha skóra, przebarwienie skóry, bóle stawów, białkomocz, niewydolność jajników, zmniejszenie masy ciała, osłabienie, zmęczenie, gorączka, ból, zapalenie błon śluzowych.

Na stronach URPL i EMA odnaleziono informacje odnoszące się do działań niepożądanych leku Avastin pochodzące z lat 2010 - 2014.

Najnowszy komunikat pochodzi ze strony FDA (rok 2020) i obejmuje informację, że lek Avastin, w dawce 10 mg/kg/co dwa tygodnie, jest wskazany w leczeniu glejaka nawrotowego (GBM) u dorosłych.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioski nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Avastin. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Ograniczenia analizy

Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest brak badań klinicznych wysokiej jakości, które jednoznacznie potwierdzałyby skuteczność wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu. Wnioskowanie opiera się na jednym badaniu II fazy, które nie wykazało istotnej roli bewacyzumabu zastosowanego w monoterapii w leczeniu glejaka nawrotowego mózgu. Wyniki sugerują natomiast, że korzystniejszą terapią może być bewacyzumab stosowany w skojarzeniu z lomustyną.

Efektywność technologii alternatywnych

W procesie analizy badań i wytycznych klinicznych nie znaleziono technologii alternatywnej możliwej do zastosowania w ocenianym wskazaniu.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie ze Zleceniem Ministra Zdrowia wartość brutto 3 miesięcy terapii bewacyzumabem (36 fiolek po 100 mg) wynosi ██████████ zł i jest to koszt ██████████ od wyliczonego na podstawie obwieszczenia MZ.

Wnioskowany sposób dawkowania to 6 podań po 600 mg co 2 tyg. Określona we wniosku liczba opakowań ma pokrywać zapotrzebowanie w okresie 3 miesięcy terapii.

W ocenianym wskazaniu brak jest technologii alternatywnej dla bewacyzumabu.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

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

Do oszacowania wpływu na system ochrony zdrowia wykorzystano dane epidemiologiczne uwzględnione w opisie problemu zdrowotnego, zgodnie z którym roczna populacja z wnioskowanym wskazaniem może wynieść około 42 osoby.

Na podstawie przyjętych założeń oszacowano, że koszt brutto finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii w ramach RDTL u 42 pacjentów przez 3 miesiące terapii (6 podań po 600 mg co 2 tyg.) może wynieść ok. ██████████ zł.

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 obowiązywanie instrumentów podziału ryzyka.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 rekomendacje odnoszące się do leczenia zaawansowanych nowotworów mózgu, ze szczególnym uwzględnieniem glejaka anaplastycznego, wydane przez organizacje:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2020)
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2014)
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2014)
- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2018)

Amerykańskie najnowsze wytyczne NCCN rekomendują zastosowanie bewacyzumabu w monoterapii oraz w skojarzeniach z temzolomidem lub kar-/lomustyną. Uwzględniono również, że alternatywą może być zastosowanie terapii zmiennymi polami elektrycznymi.

Polskie wytyczne wskazują na zastosowanie bewacyzumabu w nawrotowych glejakach złośliwych po wcześniejszej CTH z zastosowaniem temozolomidu. Z kolei wytyczne ESMO nie odnoszą się do możliwości zastosowania analizowanej technologii. Wytyczne wskazują na schematy chemioterapii systemowej z wykorzystaniem skojarzenia: prokarbazyna, lomustyna, winkrystyna.

Ponadto w dokumencie NICE z roku 2018 podano, że w glejaku wysokiego stopnia (III oraz IV) bewacyzumab nie jest zalecaną opcją terapeutyczną, podobnie jak erlotynib i cedyranib, rekomendowany jest natomiast schemat PCV lub monoterapia lomustyną.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 27.10.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.3218.2020.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: glejak anaplastyczny mózgu (gwiazdziak anaplastyczny) (ICD-10: C71) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 314/2020 z dnia 23 listopada 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: glejak anaplastyczny mózgu (gwiazdziak anaplastyczny) (ICD-10: C71) oraz raportu nr OT.422.143.2020 Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: glejak anaplastyczny mózgu (gwiazdziak anaplastyczny) (ICD-10: C71) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Data ukończenia: 13 listopada 2020 r.