



## **Rekomendacja nr 93/2014**

**z dnia 28 marca 2014 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C71 (nowotwory złośliwe mózgu), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.**

**Prezes Agencji rekomenduje** usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C71 (nowotwory złośliwe mózgu).

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C71 (nowotwory złośliwe mózgu), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Nie odnaleziono przekonujących dowodów naukowych, potwierdzających skuteczność bewacyzumabu w omawianym wskazaniu, w populacji zgodnej z wnioskowaną.

W ramach prac analitycznych odnaleziono dowody w postaci randomizowanych badań klinicznych, oceniające skuteczność stosowania bewacyzumabu w subpopulacji pacjentów z glejakiem (glioblastoma), stanowiących populację węższą od populacji wnioskowanej. Wyniki badań wskazują iż w porównaniu do placebo brak jest istotnej statystycznie różnicy w medianie czasu przeżycia.

#### **Przedmiot wniosku**

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C71 (nowotwory złośliwe mózgu), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

#### **Problem zdrowotny**

Zwyczajowo przyjęto podział nowotworów OUN na nowotwory wewnątrzczaszkowe (90% nowotworów OUN) oraz nowotwory zlokalizowane w kanale kręgowym. Guzy mózgu należą



do guzów wewnątrzczaszkowych. Pierwotne guzy mózgu stanowią niejednorodną grupę nowotworów.

Ponad 40% pierwotnych nowotworów wewnątrzczaszkowych to glejaki, które stanowią jednocześnie 70–80% pierwotnych nowotworów złośliwych OUN. W miarę upowszechnienia obrazowej diagnostyki coraz częściej rozpoznaje się oponiaki, które w niektórych krajach są najczęstszym nowotworem pierwotnym OUN (ok. 30%). Nowotwory pochodzenia neuroepitelialnego występują nieznacznie częściej u mężczyzn, a oponiaki są około 2-krotnie częściej rozpoznawane u kobiet. Zapadalność na złośliwe glejaki i oponiaki wzrasta z wiekiem. Rdzeniaki płodowe i inne prymitywne nowotwory neuroektodermalne (PNET, primitive neuroectodermal tumours), gwiaździaki włosowatokomórkowe oraz wyściółczaki występują głównie u dzieci i młodzieży. Przerzuty innych nowotworów stwierdza się ponad 2-krotnie częściej niż nowotwory pierwotne OUN.

Objawy kliniczne nowotworów OUN zależą głównie od umiejscowienia guza i charakteru wzrostu (poszczególne typy histologiczne guzów mózgu nie wykazują zazwyczaj swoistej symptomatologii; wyjątkiem są czynne hormonalnie gruczolaki przysadki oraz guzy okolicy siodła tureckiego i guzy okolicy szyszynki, nerwów czaszkowych, układu komorowego).

Objawy dzieli się na ogólne, do których należą objawy podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego (ból głowy, nudności i wymioty najbardziej nasilone rano), osłabienie sprawności umysłowej, zaburzenia pamięci, napady padaczkowe, oraz objawy typowe dla lokalizacji guza (niedowład, zaburzenia czucia, zaburzenia mowy, objawy mózdkowe, uszkodzenie nerwów czaszkowych, ogniskowe napady padaczkowe) (PUO 2011).

Zasady postępowania różnią się w zależności od rodzaju nowotworu i dlatego do zaplanowania leczenia konieczne jest rozpoznanie histologiczne (wyjątkiem jest bardzo duże prawdopodobieństwo ustalenia rozpoznania na podstawie obrazowych badań w nowotworach łagodnych i glejakach z typowym obrazem MR). Uzyskanie rozpoznania histologicznego guza wewnątrzczaszkowego zawsze wymaga wykonania zabiegu chirurgicznego i wiąże się z pewnym ryzykiem powikłań. Techniki stereotaktyczne umożliwiają względnie bezpieczne wykonanie biopsji również w przypadkach guzów położonych głęboko i w ważnych czynnościowo okolicach. Powikłania, najczęściej krwawienie wewnątrzczaszkowe, występują w przypadku kilku procent chorych po biopsjach stereotaktycznych, a materiał wystarczający do postawienia diagnozy uzyskuje się w ponad 90% przypadków.

Leczenie złośliwych nowotworów mózgu zwykle polega na połączeniu metod zachowawczych i zabiegowych. W najczęstszych pierwotnych złośliwych nowotworach OUN, czyli w złośliwych glejakach, dostępne metody leczenia skojarzonego umożliwiają jedynie wydłużenie przeżycia. Trwałe wyleczenie uzyskuje się bardzo rzadko (PUO 2011).

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Bewacyzumab neutralizuje aktywność czynnika wzrostu naczyń śródbłonka (VEGF), przez co zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie i hamuje jego wzrost.

### **Alternatywna technologia medyczna**

W przedmiotowych wskazaniach w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lekowe, które mogą stanowić komparatory dla bewacyzumabu: Bleomycini sulphas, Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Cytarabinum, Dacarbazinum, Doxorubicinum, Etoposidum, Hydroxycarbamidum, Ifosfamidum, Irinotecani hydrochloridum trihydricum, Methotrexatum, Temozolomidum, Thiotepea, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas, Vinorelbinum.

### **Skuteczność kliniczna**

Nie odnaleziono wysokiej jakości dowodów oceniających skuteczność kliniczną bewacyzumabu w populacji zgodnej z wnioskowaną. Do przeglądu włączono badanie II fazy, Moller 2012, oceniające

skuteczność bewacyzumabu w skojarzeniu z irinotekaniem w populacji pacjentów z nowotworami mózgu.

Odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa) została osiągnięta u 25% pacjentów z diagnozą glioblastoma, u 59% pacjentów uzyskano stabilizację choroby. Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 5,2 miesiąca. W grupie pacjentów z diagnozą glioma III stopnia złośliwości wg kryteriów WHO odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 21% pacjentów a stabilizację choroby u 45% pacjentów. Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 3,7 miesiąca. Nie uzyskano odpowiedzi na leczenie w grupie pacjentów z glioma II stopnia złośliwości wg kryteriów WHO.

W toku przeglądu systematycznego odnaleziono wysokiej jakości dowody (2 badania randomizowane) oceniające skuteczność stosowania bewacyzumabu w subpopulacji pacjentów z glejakiem, stanowiących populację węższą od populacji wnioskowanej.

Do przeglądu systematycznego analizy klinicznej włączono dwa badania RCT (AVAglio i RTOG) oraz przegląd systematyczny Weller 2013, które oceniały skuteczność bewacyzumabu w leczeniu pacjentów z glioblastoma. Wyników badań randomizowanych nie poddano syntezie ilościowej ze względu na różnice w kryteriach włączenia populacji do każdego z badań oraz różnice w schemacie leczenia.

W badaniu AVAglio uzyskano istotną statystycznie różnicę wyniku w medianie czasu wolnego od progresji na korzyść bewacyzumabu. Nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy wyników w odniesieniu do drugiego pierwszorzędowego punktu końcowego jakim była mediana przeżycia całkowitego. W badaniu RTOG nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy dla żadnego z pierwszorzędowych punktów końcowych (PFS, OS).

Wyniki wskazujące na różnice w czasie do progresji i oceniany za pomocą korelacji z odpowiedzią radiologiczną, czyli ocena wpływu leczenia na chorobę nowotworową dokonana w oparciu o pomiary wielkości guza wykonane w obrazowaniu radiologicznym, mają poważne ograniczenia metodologiczne:

- guzy złośliwe naciekają sąsiednie struktury mózgu, często mają nieregularny kształt i zatarte granice, ponadto często towarzyszy im obrzęk mózgu. Sprawia to, że niekiedy trudno jest dokładnie zmierzyć wielkość guza nawet przy stosowaniu środków kontrastowych.
- stosowanie kortykosteroidów, toczący się proces zapalny, drgawki, niedokrwienie, a także zabieg chirurgiczny czy radioterapia może prowadzić do zmniejszenia szczelności naczyń krwionośnych guza, a w konsekwencji wynacznienia stosowanego w obrazowaniu kontrastu i uzyskania niezgodnego z rzeczywistym rozmiaru guza. Ponadto, na pobór i dystrybucję kontrastu w organizmie może mieć wpływ stosowanie różnych technik radiologicznych, co również może zaważać na ocenie wymiarów zmiany nowotworowej.
- nie jest jasne, czy we wszystkich włączonych do analizy badaniach uwzględniano zjawisko pseudoprogresji, czyli obserwowanego po zastosowaniu niektórych interwencji wzrostu wzmocnienia po zastosowaniu kontrastu (w tym obrzęk z lub bez towarzyszących objawów neurologicznych). Pseudoprogresję wykazuje do 30% pacjentów z nowo zdiagnozowanymi glejakami złośliwymi po zakończeniu terapii temozolomidem. Może ona także wystąpić po zastosowaniu biodegradowalnych polimerów zawierających środki chemioterapeutyczne, immunoterapii, terapii genowej, radioterapii, a także zabiegu chirurgicznego. W przypadku tych dwóch ostatnich interwencji donosi się, że pseudoprogresja może występować do 12 tygodni po ich zakończeniu. Nie są poznane dokładne jej przyczyny, być może wynika ona z toczącego się procesu zapalnego wokół uszkodzonej tkanki (wzrost ukrwienia, zmniejszona szczelność naczyń krwionośnych). Brak jest na dzień dzisiejszy oznaczeń jednoznacznie odróżniających pseudoprogresję od rzeczywistej progresji. W takiej sytuacji progresja może być wiarygodnie stwierdzana jedynie w przypadku zaobserwowania nowej zmiany nowotworowej w innej lokalizacji niż guz pierwotny, potwierdzenia w badaniach histopatologicznych lub powiększenia ocenianego guza w kolejnych badaniach obrazowych.

Zauważyć należy, że stwierdzenie fałszywej progresji może prowadzić do przedwczesnego zakończenia skutecznej terapii adjuwantowej osób cierpiących na guzy mózgu. Z kolei włączanie

do badań klinicznych pacjentów z pseudoprogresją może prowadzić do uzyskania fałszywych wyników, w tym wysokiego odsetka odpowiedzi obiektywnych i PFS. W ocenianych w niniejszej analizie badaniach w kilku przypadkach oprócz bewacyzumabu stosowano równocześnie inne interwencje, m.in. temozolomid, irinotekan czy radioterapię. W niektórych badaniach kryteria włączenia dopuszczały rekrutację pacjentów w okresie czasu krótszym niż 12 tygodni po zabiegu chirurgicznym czy radioterapii.

- leczenie antyangiogenne może wiązać się ze zjawiskiem odwrotnym do pseudoprogresji, a mianowicie – pseudoregresją. W obrazowaniu z zastosowaniem kontrastu widoczne są niekiedy oznaki regresji, co wynika z normalizacji unaczynienia guza/działania antyangiogennej terapii, a nie jej właściwości przeciwnowotworowych (rozumianych jako zmniejszenie masy guza). Leczenie antyangiogenne może zatem bardziej wpływać na zmiany nowotworowe wzmocnione po podaniu kontrastu (szczególnie w krótkim czasie – do kilku dni – po podaniu leku) niż na zmiany nie ulegające wzmocnieniu. Te drugie mogą zwiększać się w czasie terapii i jest to widoczne w obrazowaniu przy użyciu FLAIR lub T2.

- uwzględniając obecnie znany mechanizm działania bewacyzumabu nie jest jasne, czy w obrazowaniu radiologicznym z zastosowaniem kontrastu zaobserwowane zmiany w wielkości guza są wynikiem antyangiogennej terapii czy stabilizującym wpływem na barierę krew-mózg, prowadzącym do zmniejszenia obrzęku mózgu. Możliwe jest, że bewacyzumab poprzez zmniejszenie przepuszczalności naczyń ma wpływ na poprawę funkcjonowania bariery krew-mózg bez bezpośredniego efektu przeciwnowotworowego.

W związku z ograniczeniami analizy klinicznej dotyczącymi trudności oznaczania wielkości guzów mózgowych metodami obrazowymi oraz brakiem korelacji w przedstawionych badaniach pomiędzy czasem wolnym od progresji oraz przeżyciem całkowitym pacjentów zdecydowano, iż wykazanie istotnej statystycznie różnicy wyników jedynie w przypadku punktu końcowego, jakim jest czas wolny od progresji (zależnym od metod obrazowych), przy braku potwierdzenia tegoż wyniku wynikiem przeżycia całkowitego, nie może stanowić o wyższej skuteczności bewacyzumabu w porównaniu z placebo.

### **Skuteczność praktyczna**

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

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 najczęściej obserwowanych działań niepożądanych we wszystkich badaniach klinicznych, u pacjentów otrzymujących Avastin należały nadciśnienie, zmęczenie lub osłabienie, biegunka oraz ból brzucha.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Nie odnaleziono wysokiej jakości dowodów oceniających skuteczność kliniczną bewacyzumabu w populacji zgodnej z wnioskowaną. W związku z tym nie jest możliwe wykonanie pełnej analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji. Agencja zdecydowała o przedstawieniu wyłącznie analizy kosztów-konsekwencji stosowania bewacyzumabu dla populacji pacjentów zgodnej z wnioskiem.

Korzyści zdrowotne dla populacji pacjentów z nowotworami złośliwymi mózgu przedstawiono na podstawie badania Moller 2012, które obejmowało populację zgodną z wnioskowanym wskazaniem. Mediana przeżycia całkowitego zależnie od ocenianej subpopulacji wahała się od 4,1 do 7,9 miesiąca a sześciomiesięczny czas wolny od progresji uzyskało 25-30% pacjentów.

W ramach analizy kosztów zestawiono oszacowane koszty leków przypadające na 1 cykl chemioterapii (6 tygodni) dla możliwych schematów podawania bewacyzumabu oraz koszty stosowania temozolomidu, który stanowi terapię rekomendowaną we wnioskowanym wskazaniu. Koszty temozolomidu oszacowano na ok 8 tys. PLN a koszty bewacyzumabu wahały się od ok 17 tys. PLN do ponad 25 tys. PLN

W toku przeglądu systematycznego odnaleziono wysokiej jakości dowody (2 badania randomizowane) oceniające skuteczność stosowania bewacyzumabu w subpopulacji pacjentów z glejakiem, stanowiących populację węższą od populacji wnioskowanej. W związku z powyższym zdecydowano się przygotować analizę minimalizacji kosztów dla subpopulacji pacjentów z glioblastoma.

W żadnym ze scenariuszy i wariantów analizy minimalizacji kosztów chemioterapia glioblastoma w oparciu o schematy leczenia z udziałem bewacyzumabu nie wykazała przewagi opłacalności nad aktualnie refundowaną i rekomendowaną terapią temozolomidem. Analiza główna wykazała iż zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z temozolomidem będzie się wiązało z szacowanym zwiększeniem kosztów terapii przypadających na jeden cykl chemioterapii średnio o 17 010,00 PLN (8 505,00 PLN – 43 715,70 PLN) zarówno z perspektywy wspólnej płatników jak i z perspektywy płatnika publicznego.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Ze względu na brak szczegółowych danych przedstawiono aktualny stan finansowania wnioskowanych technologii lekowych w przedmiotowych wskazaniach ze środków publicznych w Polsce. Przygotowano także zestawienie szacowanych rocznych kosztów refundacji. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce zestawiono na podstawie danych otrzymanych z NFZ.

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania bewacyzumabu w ramach chemioterapii opartej o schemat bewacyzumab + temozolomid w porównaniu z dotychczas stosowanym schematem leczenia opartym o temozolomid, finansowanie bewacyzumabu ze środków publicznych będzie się wiązało z dodatkowymi nakładami rocznymi rzędu 68 tys. PLN (8,5 tys. PLN – 3,6 mld PLN) z perspektywy płatnika publicznego

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono łącznie 6 rekomendacji klinicznych (PUO 2013 – Polska Unia Onkologii, NCCN 2011 - National Comprehensive Cancer Network, CGRC 2011 - The Canadian Glioblastoma Recommendations Committee, ESMO 2010 – European Society for Medical Oncology, CCO 2010 – Cancer Care Ontario, ACN 2009 - Australian Cancer Network), w tym jedną polską, dotyczących chemioterapii nowotworów złośliwych mózgu. Oprócz rekomendacji polskich, które zostały wydane w 2013 roku, wszystkie pochodzą z roku 2011 lub wcześniejszych lat, a zatem nie obejmują wielu opublikowanych po tym okresie badań klinicznych. Bewacyzumab rekomendowany jest w dalszych liniach leczenia, głównie jako metoda eksperymentalna o nieudowodnionej skuteczności.

Odnaleziono dwie rekomendacje finansowe. Dokument australijski PBAC 2010 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) w którym nie rekomenduje się finansowania bewacyzumabu w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub będącym w trakcie progresji glejakiem wielopostaciowym ze względu na niejasne korzyści kliniczne oraz nieakceptowalnie wysoką i niepewną wartość współczynnika ICER. Równocześnie zwraca się uwagę na brak badań bezpośrednio porównujących bewacyzumab z wybranymi komparatorami. NHSWM z 2011 roku (Wielka Brytania, West Midlands, Cancer Drugs Fund Clinical Panel) nie rekomenduje finansowania bewacyzumabu w monoterapii/ w skojarzeniu z irynotekaniem w ramach Cancer Drugs Fund u pacjentów z nawrotowym glejakiem III/IV stopnia wg WHO. Badania kliniczne nie dostarczyły wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność kliniczną bewacyzumabu. Jednakże NHSWM dopuszcza możliwość wyrażenia zgody

na finansowanie bewacyzumabu w indywidualnych przypadkach, gdzie uzasadniają to wyjątkowe sytuacje kliniczne.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 10.01.2014r. (znak: MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C71 (nowotwory złośliwe mózgu), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 105/2014 z dnia 28 marca 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie bewacyzumabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C71 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 105/2014 z dnia 28 marca 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie bewacyzumabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C71 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
2. Raport Nr: AOTM-RK-431-11/2014. Bewacyzumab, W rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C71. Raport ws. w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotne marzec 2014 r.