

**Rekomendacja nr 102/2012**  
**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**  
**z dnia 12 listopada 2012 r.**  
**w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego**  
**Avastin (bewacyzumab) koncentrat do sporządzania roztworu**  
**do infuzji, 100 mg, 1 fiol, a 16 ml, kod EAN 5909990010486;**  
**w ramach programu lekowego:**  
**Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika**  
**(ICD-10 C56, C57, C48)**

**Prezes Agencji**, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości,<sup>1</sup> **rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol, a 16 ml, kod EAN 5909990010486 w ramach programu lekowego: Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48).

**Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady, **uważa za zasadne** finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol., a 16 ml, kod EAN 5909990010486 w ramach programu lekowego Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48).

Na podstawie wyników dostępnych randomizowanych badań klinicznych oraz odnalezionych przeglądów systematycznych i wniosków z tych przeglądów można stwierdzić, że bewacyzumab wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby. Ponadto, w przypadku terapii bewacyzumabem w dawce 7,5 mg/kg m.c. (badanie ICON7), wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko zgonu w porównaniu do grupy pacjentek stosujących chemioterapię. Ponadto w przypadku dawki 7,5 mg/kg m.c. wykazano także istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego (OS), definiowany jako czas od randomizacji pacjenta do zakończenia badania oraz wydłużenie mediany przeżycia bez progresji (PFS).

Proponowany program lekowy dotyczy populacji pacjentek w wysokim stadium zaawansowania choroby.

Należy podkreślić, iż dawka bewacyzumabu 7,5 mg/kg m.c. oceniana w ramach badania ICON7 oraz opisana w programie lekowym, nie jest zgodna z dawkowaniem zamieszczonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) dla ocenianego wskazania. Zgodnie z zapisami ChPL produktu leczniczego Avastin, w leczeniu pierwszej linii nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, zalecana dawka bewacyzumabu wynosi 15 mg/kg m.c. Zgodnie z zapisami ocenianego programu lekowego, do objęcia finansowaniem przewiduje się bewacyzumab w dawce 7,5 mg/kg m.c. w ww. wskazaniu. Eksperti kliniczni nie zgłosili uwag do zapisów ocenianego projektu programu lekowego.

Przy zaproponowanym przez Wnioskodawcę mechanizmie podziału ryzyka, Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) nieznacznie przekracza obecnie obowiązujący w Polsce próg opłacalności wynoszący 105 801.

Ponadto **Prezes Agencji** przychyliła się do stanowiska Rada Przejrzystości i akceptuje propozycję obniżenia ceny leku, uważając jednocześnie za uzasadnioną zmianę sugerowanego przez wnioskodawcę mechanizmu podziału ryzyka i podjęcie działań zmierzających do wdrożenia instrumentów umożliwiających [REDAKTOWANE]

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiolel, a 16 ml, kod EAN 5909990010486 w ramach proponowanego programu lekowego: Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48).

Proponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto produktu leczniczego Avastin kod EAN 5909990010486 (100 mg) [REDAKTOWANE]

Wnioskowana technologia lekowa nie była wcześniej przedmiotem prac Agencji we wskazaniu: leczenie raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III lub IV wg FIGO. Natomiast bewacyzumab był już oceniany w innych wskazaniach: rozsiały rak piersi, rak płuca o histologii innej, niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, przerzutowy rak jelita grubego, rak nerki, guzy mózgu.

Aktualnie lek refundowany jest w ramach chemioterapii niestandardowej oraz w programie lekowym: Leczenia zaawansowanego raka jelita grubego.

### **Problem zdrowotny**

Populację docelową dla terapii z wykorzystaniem bewacyzumabu zgodnie z wnioskiem stanowią chore z nowotworem złośliwym jajnika (C56), nowotworem złośliwym innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych (C57) oraz nowotworem złośliwym przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (C48) w stadium zaawansowania III lub IV według FIGO.

Do najważniejszych czynników ryzyka występowania raka jajnika należą: zespoły dziedzicznego raka jajnika i piersi oraz dziedzicznego raka jajnika, nosicielstwo mutacji genów BRCA1 i BRCA2, zespół Lyncha, bezdzietność, leczenie środkami stymulującymi owulację. Rozwój raka jajnika jest bezpośrednio związany z aktywacją onkogenów, wynikającą z nadmiernej aktywności onkoprotein. Efektem ich działania jest zmiana funkcji kinaz białkowych związanych z receptorami HER-2, EGFR oraz FMS lub działających niezależnie od receptorów. Zidentyfikowano również nadekspresję onkogeny MYC i RAD.

Czynniki ryzyka zachorowania na raka jajowodu są prawdopodobnie podobne do tych w raku jajnika, natomiast czynniki ryzyka występowania pierwotnego raka otrzewnej nie są znane, uważa się, że w około 10% zachorowań choroba ma podłoże genetyczne.

Objawy kliniczne raka jajnika nie są swoiste i pojawiają się, gdy guz osiąga znaczne rozmiary. Mogą to być dolegliwości uciskowe w postaci objawów dysurycznych, zaparc, wzdęć, uczucia pełności w brzuchu lub bólów w podbrzuszu. U 1/3 chorych następuje powiększenie obwodu brzucha spowodowane wodobrzuszem.

Rak jajowodu we wczesnych stadiach zaawansowania przebiega najczęściej bezobjawowo. Przyjmuje się, że dla rozpoznania charakterystyczna jest triada objawów: krwawienia, upławy i bóle. Występuje również ból o charakterze kolkowym, uczucie ucisku na pęcherz lub jelita.

Pierwotny rak otrzewnej również daje niespecyficzne objawy w obrębie jamy brzusznej. Choroba objawia się dolegliwościami ze strony układu pokarmowego: uczucie pełności po niewielkim posiłku, zmiana rytmu wypróżnień, ból pleców, zmęczenie, duszność.

Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w 2010 roku w Polsce zarejestrowano 3 587 nowe zachorowania oraz 2 547 zgonów z powodu złośliwego raka jajnika. Odsetek zachorowań wynosi 0,81. Około 70% rozpoznań stanowią rozpoznania w III i IV stadium zaawansowania.

Zachorowania na raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej są trudne do oszacowania, ponieważ kategorie klasyfikacji ICD-10, do których należą te jednostki chorobowe obejmują także inne nowotwory.

Z danych KRN w 2010 wynika, że dla kategorii C57 (do której należy rak jajowodu) zachorowalność wyniosła 114, a dla C48 (do której należy pierwotny rak otrzewnej) – 96. Liczba zgonów wyniosła odpowiednio 261 i 107.

Częstość występowania raka jajowodu szacuje się na 0,18–1,8% wszystkich nowotworów narządu rodowego. Szacuje się, że 10% rozpoznań raka jajnika stanowią przypadki pierwotnego raka otrzewnej, co przy zachorowalności na ten typ nowotworu wynoszącej 3 587 przypadków stanowi 356 chorych z pierwotnym rakiem otrzewnej.

Odsetek 5-letnich przeżyć dla raka jajnika w III stadium wynosi 37%, w IV 14-25%. Rokowanie uzależnione jest m.in. od typu nowotworu i wieku pacjentki. Głównym czynnikiem decydującym o rokowaniu jest doszczętność pierwszego zabiegu cytoredukcyjnego. Rokowanie w przypadku raka jajowodu wraz z jego rozsiewem maleją. W przypadku rozprzestrzenienia nowotworu poza jajowód wskaźnik przeżycia 5-letniego wynosi 45%. Rokowanie w przypadku pierwotnego raka otrzewnej określane jest jako niekorzystne.

### Opis wnioskowanego świadczenia

Bewacyzumb, substancja czynna produktu leczniczego Avastin, jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym o działaniu antyangiogennym. Bewacyzumab wiążąc czynnik wzrostu naczyń śródbłonka (VEGF), hamuje jego wiązanie z receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2 (ang. *vascular endothelial growth factor receptor* - receptor czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego) na powierzchni komórek śródbłonka. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa nowopowstałe unaczynienie guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń hamując w ten sposób rozrost guza.

Zalecana dawka produktu Avastin w przedmiotowym wskazaniu wynosi 15 mg/kg m.c., podawana jest raz na 3 tygodnie we wlewie dożylnym. Avastin jest stosowany łącznie z karboplatiną i paklitaksem przez maksymalnie 6 cykli leczenia, a następnie w monoterapii aż do progresji choroby lub przez maksymalnie 15 miesięcy lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, zależnie od tego, które z tych zjawisk wystąpi wcześniej.

Produkt leczniczy Avastin® pierwszy raz został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 12 stycznia 2005 roku, natomiast w analizowanym wskazaniu 22 września 2011 roku.

Wniosek dotyczy objęcia refundacją ocenianej technologii lekowej w ramach programu lekowego Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48), którego celem jest wydłużenie przeżycia chorych na raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III i IV wg FIGO oraz wydłużenie czasu do progresji choroby.

Lek, zgodnie z założeniami programu lekowego będzie podawany w dawce 7,5 mg/kg m.c. (połowa dawki zalecanej w Charakterystyce Produktu Leczniczego Avstin w tym wskazaniu) zgodnie

z zamieszczonym w ChPL schematem przedstawionym powyżej. Bewacyzumab będzie podawany od pierwszego cyklu chemioterapii lub od drugiego cyklu w przypadku kiedy chemioterapia zostanie rozpoczęta przed upływem 28 dni od poważnego zabiegu operacyjnego.

### Alternatywna technologia medyczna

Jako komparator dla bewacyzumabu w populacji z rakiem jajnika, jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej w stadium III i IV wg FIGO w analizie wnioskodawcy wskazano [REDAKTOWANE]. Według polskich i międzynarodowych rekomendacji klinicznych oraz opinii ekspertów, schemat ten jest złotym standardem leczenia i stanowi aktualną praktykę kliniczną w Polsce, finansowaną ze środków publicznych obejmując stosowanie związków platyny w skojarzeniu z taksoidem.

### Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przedstawił analizę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu w połączeniu z chemioterapią w I linii leczenia zaawansowanego raka jajnika (stopień III i IV wg FIGO).

Skuteczność kliniczną oceniono w oparciu o 2 randomizowane badania kliniczne: GOG281 oraz ICON7 których celem była ocena efektywności klinicznej stosowania bewacyzumabu (BEW) w terapii podtrzymującej tj. w połączeniu z chemioterapią w porównaniu [REDAKTOWANE].

W badaniu ICON7 (bez zaślepienia) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo BEW w dawce 7,5 mg/kg m.c., natomiast w badaniu GOG218 (podwójne zaślepienie), zgodnie z dawkowaniem zamieszczonym w ChPL w dawce 15 mg/kg m.c.

Na podstawie odnalezionych badań randomizowanych (RCT) nie jest możliwe wskazanie wyższości jednej z dwóch ocenianych dawek BEW. W ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki dla obydwu schematów dawkowania BEW, z wykorzystaniem tych samych punktów końcowych w zbliżonych populacjach chorych. Niemniej jednak różnice w metodologii odnalezionych badań, jak również różne czasy obserwacji dla analizowanych punktów końcowych, nie pozwalają na jednoznaczne wskazanie dawki BEW o najwyższej sile interwencji oraz o najkorzystniejszym profilu bezpieczeństwa.

W badaniu GOG218 wykazano, że podawanie BEW w dawce 15 mg/kg m.c., łącznie przez 18 cykli w porównaniu do chemioterapii (bez terapii podtrzymującej BEW) istotnie statystycznie:

- wydłużało czas wolny od progresji (PFS) HR =0,72 (95% CI 0,63; 0,82), p < 0,001;
- zmniejszało ryzyko wystąpienia progresji choroby HR =0,55 (95% CI 0,47; 0,64), p < 0,00001;
- zmniejszało ryzyko progresji choroby i zgonu HR =0,85 (95% CI 0,78; 0,93), p < 0,0003.

Natomiast terapia BEW nie miała wpływu na otrzymany wynik całkowitego czasu przeżycia (OS) oraz na zaobserwowaną liczbę zgonów.

Istotnie statystycznie zmniejszenie liczby zgonów w grupie BEW + CHEM vs. CHEM odnotowano w badaniu ICON7, gdzie podanie BEW istotnie statystycznie wydłużało:

- czas przeżycia całkowitego (OS) - [REDAKTOWANE]
- czas wolny od progresji choroby - [REDAKTOWANE]

Na podstawie wyników odnalezionych przeglądów systematycznych oraz wniosków z tych przeglądów można stwierdzić, że bewacyzumab znamienne statystycznie może wydłużać czas przeżycia wolnego od progresji choroby (zarówno w dawce 15 mg/kg m.c. jak i w dawce 7,5 mg/kg m.c.) i przeżycie całkowite (w przypadku dawki 7,5 mg/kg m.c.).

## Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie przedstawił dowodów na potwierdzenie skuteczności praktycznej wynikającej z zastosowania ocenianej technologii medycznej.

## Bezpieczeństwo stosowania

W ChPL dla leku Avastin, zawarto specjalne ostrzeżenia o możliwości wystąpienia: perforacji żołądkowo-jelitowej, przetok, komplikacji w gojeniu ran, nadciśnienia, zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. *Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome - RPLS*), białkomoczu, zakrzepicy zatorowej tętnic lub żył, krwotoku płucnego/krwiopłucia, zastoinowej niewydolności serca, neutropenii i infekcji, martwicy kości szczęki lub żuchwy, reakcji nadwrażliwości/reakcji podczas wlewu.

Porównanie bezpieczeństwa stosowania BEW [REDACTED]

[REDACTED] Wykazano, że BEW w dawce 15 mg/kg m.c. istotnie statystycznie największa ryzyko zakończenia udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych. Zaobserwowano także istotnie większe, w odniesieniu do grupy leczonej chemioterapią, ryzyko występowania neutropenii w co najmniej 4. stopniu nasilenia oraz nadciśnienie w co najmniej 2. stopniu nasilenia. W okresie obserwacji zdarzenia niepożądane obejmujące powikłania w gojeniu się ran we wszystkich stopniach nasilenia oraz wystąpienie proteinurii nie występowały z istotnie statystycznie (IS) wyższą częstością.

W badaniu ICON7 znamienne statystycznie częściej w grupie leczonych BEW w dawce 7,5 mg/kg występowały zdarzenia niepożądane tj. nadciśnienie, zator tętnicy płucnej, obniżony poziom limfocytów, zaburzenia liczby leukocytów, powikłania związane z raną i rozstęp rany. Nie wykazano istotności statystycznej dla zdarzeń obejmujących wystąpienie neutropenii i proteinurii.

W analizie wnioskodawcy zamieszczono dodatkowe informacje o bezpieczeństwie stosowania bewacyzumabu. *Food and Drug Administration* (FDA) zwraca uwagę na możliwe zdarzenia związane ze stosowaniem bewacyzumabu tj. perforacje żołądkowo-jelitowe (u 0,3% - 2,4% chorych), zaburzenia w gojeniu się ran oraz ciężkie i śmiertelne krwotoki (5-krotnie wyższe ryzyko).

W dokumencie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) 2010 wskazano, że oszacowany wskaźnik ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości związanej z wlewem dożylnym bewacyzumabu wynosi 5%. Zalecane jest monitorowanie chorych, którzy są w trakcie leczenia. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy przerwać podawanie leku.

W ramach przeprowadzonej weryfikacji na stronie *European Medicines Agency* (EMA) odnaleziono cztery komunikaty bezpieczeństwa (2004, 2005, 2006, 2007). W ww. dokumentach przedstawiono ostrzeżenia o możliwości wystąpienia zwiększonego ryzyka poważnych zatorów tętnicznych, obejmujących udar, zawał mięśnia sercowego, przemijający atak niedokrwienny i dusznicę (szczególnie u pacjentów powyżej 65 roku życia i u których wcześniej występowały podobne zdarzenia) oraz o ryzyku zgonu z powodu wymienionych działań niepożądanych. We wrześniu 2006 r. zamieszczono informacje o przypadkach wystąpienia odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS) u pacjentów otrzymujących bewacyzumab. Zdarzenia te występowały rzadziej niż u 1% chorych. W 2007 roku, zarówno na stronach EMA jak i URPL zamieszczono informację, iż w jednym z badań u dwóch spośród 29 pacjentów wystąpiła przetoka tchawiczo-przełykowa; jeden z pacjentów zmarł. Doniesiono również o drugim przypadku śmiertelnym, w którym podejrzewano wystąpienie przetoki [REDACTED]. W listopadzie 2011 URLP opublikowało komunikat o ryzyku wystąpienia martwicy kości szczęki/żuchwy u pacjentów leczonych bewacyzumabem, szczególnie jeśli wcześniej stosowali oni bisfosfoniany w postaci infuzji dożylnej. Występowanie zgłaszanych przypadków szacowano na poniżej 1 na 10 000 pacjentów.

Na podstawie wyników odnalezionych przeglądów systematycznych oraz wniosków z tych przeglądów można stwierdzić, że profil bezpieczeństwa bewacyzumabu zależy od wielkości dawki i wraz z jej wzrostem zwiększa się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak nadciśnienie, zaburzenia i perforacje żołądkowo-jelitowe, krwotoki oraz neutropenie.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



### Uwagi do zapisów programu lekowego

Zgodnie z zapisami ocenianego programu lekowego do objęcia finansowaniem w leczeniu I linii zaawansowanego raka jajnika przewidywano BEW w dawce 7,5 mg/kg m.c.

Zgodnie z zapisami ChPL, bewacyzumab, w leczeniu pierwszej linii nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, należy stosować w dawce 15 mg/kg m.c.

Na podstawie odnalezionych badań RCT nie jest możliwe wskazanie wyższości jednej z dwóch ocenianych dawek BEW. W ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki dla obydwu schematów dawkowania BEW, z wykorzystaniem tych samych punktów końcowych w zbliżonych populacjach chorych. Niemniej jednak różnice w metodologii odnalezionych badań, jak również różne czasy obserwacji dla analizowanych punktów końcowych, nie pozwalają na jednoznaczne wskazanie dawki BEW o najwyższej sile interwencji oraz o najkorzystniejszym profilu bezpieczeństwa.

Eksperti kliniczni nie zgłosili uwag do ocenianego projektu programu lekowego. W przypadku objęcia finansowaniem ze środków publicznych ocenianej technologii, potwierdzają zasadność stosowania schematu dawkowania 7,5 mg/kg.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej była ocena kosztów stosowania bewacyzumabu (Avastin) w dawce 15 mg/kg m.c. w leczeniu pierwszego rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu, pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III lub IV oraz bewacyzumabu w dawce 7,5 mg/kg m.c. w leczeniu pierwszego rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu, pierwotnego raka otrzewnej w grupie chorych wysokiego ryzyka (tj. FIGO III po suboptymalnej

cytoredukcji oraz IV po zabiegu chirurgicznym) w połączeniu z chemioterapią (karboplatyna oraz paklitaksel) w porównaniu [REDACTED]

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, przyjmując takie same założenia dla obydwu perspektyw.

[REDACTED]

W obliczeniach uwzględniono następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego: [REDACTED]

[REDACTED]

W wyniku przeprowadzonych oszacowań w ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy, inkrementalne współczynniki opłacalności w Modelu 15 oraz Modelu 7,5, zarówno [REDACTED]

[REDACTED]

Przeprowadzono oszacowania własne Agencji, przy uwzględnieniu, pominiętych przez w analizie wnioskodawcy, kosztów monitorowania pacjenta w programie lekowym. Wykazano, iż inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) oraz kosztów-efektywności (ICER) [REDACTED] mieściły się powyżej aktualnie obowiązującego progu opłacalności w Polsce (105 801 PLN/ QALY lub LY).

Dla dawki 15 mg/kg m.c. wartość współczynnika ICUR wyniosła [REDACTED]

[REDACTED]

Przy uwzględnieniu progu opłacalności wynoszącego 99 543 PLN, progową cenę zbytu netto za opakowanie produktu leczniczego Avastin, przy wartości współczynnika ICUR oszacowanego w analizie podstawowej przy uwzględnieniu kosztów monitorowania w programie lekowym, dla produktu leczniczego Avastin 100 mg w dawce 15 mg/kg m.c. wynosi [REDACTED] a w przypadku Avastin 400 [REDACTED]. W przypadku uwzględnienia wartości współczynnika ICER dla produktu leczniczego Avastin 100 mg w dawce 15 mg/kg m.c. progowa cena zbytu netto za opakowanie wynosi [REDACTED] a w przypadku Avastinu 400 mg [REDACTED].

Dla dawki 7,5 mg/kg m.c. progowa cen zbytu netto za opakowanie, przy uwzględnieniu wartości współczynnika ICUR (oszacowanego jak powyżej) dla produktu leczniczego Avastin 100 mg w wynosi [REDACTED] a w przypadku Avastin 400 mg [REDACTED]. Przy uwzględnieniu wartości współczynnika ICER, dla produktu leczniczego Avastin 100 mg w dawce 7,5 mg/kg m.c. wynosi [REDACTED] a w przypadku

Avastin 400 mg [REDACTED] Oszacowane ceny progowe są jednakowe zarówno dla analizy przeprowadzonej w perspektywie płatnika publicznego jak i w perspektywie wspólnej.

Ceny progowe zbytu netto dla aktualnego proggu efektywności kosztów wynoszącego 3xPKB *per capita* w wysokości  $3 \times 35\,267 = 105\,801$  PLN (zgodnie z Załącznikiem do obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2012 r. poz. 836) oszacowano przy uwzględnieniu w analizie ekonomicznej wnioskodawcy kosztu monitorowania w programie lekowym.

Progowa cena zbytu netto za opakowanie przy uwzględnieniu wartości współczynnika ICUR dla produktu leczniczego Avastin 100 mg w dawce 15 mg/kg m.c. wynosi [REDACTED] a w przypadku Avastin 400 mg [REDACTED]. Cena progowa zbytu netto przy uwzględnieniu wartości współczynnika ICER, dla produktu leczniczego Avastin 100 mg w dawce 15 mg/kg m.c. wynosi [REDACTED] a w przypadku Avastinu 400 [REDACTED]. Dla dawki 7,5 mg/kg m.c. progowa cena zbytu netto przy uwzględnieniu wartości współczynnika ICUR (oszacowany przy uwzględnieniu kosztów monitorowania w programie lekowym), dla produktu leczniczego Avastin 100 mg wynosi [REDACTED] a w przypadku Avastin 400 mg [REDACTED]. Natomiast ww. cena przy uwzględnieniu wartości współczynnika ICER (oszacowany przy uwzględnieniu kosztów monitorowania w programie lekowym), dla produktu leczniczego Avastin 100 mg w dawce 7,5 mg/kg m.c. wynosi [REDACTED] a w przypadku Avastin 400 mg [REDACTED].

Powyższe oszacowania nie uwzględniają kosztów II linii leczenia zaawansowanego raka jajnika, kosztu leków wspomagających, aktualizacji wyceny komparatorów (według aktualnych obwieszczeń MZ), co może wskazywać, iż otrzymane na podstawie oszacowań własnych wyniki mogą okazać się inne, niż oczekiwane.

**Wskazanie, czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

W opinii Agencji okoliczności z ww. artykułu nie zachodzą ze względu na fakt, iż przedstawiono wyniki RCT ICON7 oraz GOG218, które wykazały wyższą skuteczność BEW w połączeniu z CHEM w porównaniu do CHEM w przedmiotowym wskazaniu.

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

Celem analizy wpływu na budżet była ocena skutków finansowych objęcia refundacją ze środków publicznych bewacyzumabu (Avastin) w Polsce. Populację docelową zdefiniowano, jako pacjentów przyjmujących oceniany lek w dawce:

- 15 mg/kg m.c. (masy ciała) w leczeniu pierwszego rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu, pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III lub IV (dawka zgodna z zapisami ChPL)
- 7,5 mg/kg m.c. w leczeniu pierwszego rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu, pierwotnego raka otrzewnej w grupie chorych wysokiego ryzyka (tj. FIGO III po suboptymalnej cytoredukcji oraz IV po zabiegu chirurgicznym).

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego, [REDACTED] przy założeniu rozpoczęcia finansowania BEW z początkiem 2013 roku.

Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku w latach 2013-2014 wynosi dla dawki 7,5 mg na kg m.c. [REDACTED] (w scenariuszu minimalnym/maksymalnym [REDACTED] i 335 kolejnym roku realizacji projektu (scenariusz minimalny/maksymalny [REDACTED] osób). Natomiast dla dawki 15 mg/kg m.c. w kolejnych latach liczba pacjentów będzie wynosić [REDACTED] (odpowiednio w scenariuszu minimalny/maksymalnym [REDACTED] osoby).



W przeprowadzonych obliczeniach wzięto pod uwagę kategorie kosztów uwzględnione w analizie ekonomicznej tj.: [REDACTED]

W scenariuszu istniejącym założono, iż analizowana populacja docelowa jest leczona [REDACTED] z wyjątkiem 30 pacjentów, którzy podobnie, jak to ma miejsce obecnie, będą leczeni chemioterapią w skojarzeniu z bewacyzumabem w ramach chemioterapii niestandardowej.

W scenariuszu nowym założono, iż, cała analizowana populacja będzie leczona przy użyciu chemioterapii w skojarzeniu z BEW. Scenariusze zróżnicowano na 3 warianty: podstawowy, minimalny i maksymalny ze względu na odsetek określający brak przeciwwskazań do stosowania BEW, [REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami przeprowadzonymi dla scenariusza istniejącego, całkowite wydatki z tytułu leczenia grupy chorych na zaawansowanego raka jajnika w kolejnych latach analizy (2013 i 2014) będą rosły, i wyniosą od [REDACTED] w wariantcie podstawowym dla dawki BEW 15 mg/kg m.c. i [REDACTED] analogicznie dla dawki BEW 7,5 mg/kg.

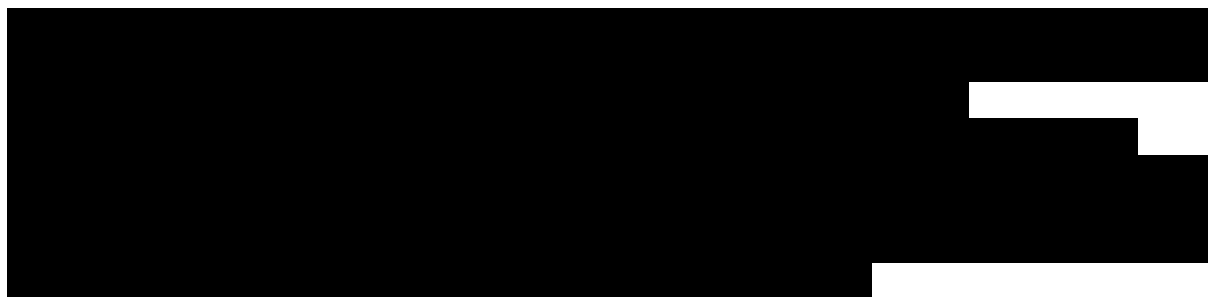
Założenie stałej rocznej liczby zgód na stosowanie terapii BEW w ramach chemioterapii niestandardowej skutkuje stałymi wydatkami na BEW w analizowanym horyzoncie.

Zgodnie z oszacowaniami przeprowadzonymi dla scenariusza nowego [REDACTED] całkowite wydatki z tytułu leczenia grupy chorych na zaawansowanego raka jajnika w kolejnych latach analizy (2013 i 2014) będą rosły, i wyniosą od [REDACTED]

Objęcie refundacją wnioskowanej technologii dla schematu 15 mg/kg, [REDACTED] płatnika na poziomie [REDACTED] w pierwszym roku refundacji do [REDACTED] w drugim roku refundacji. Dla schematu 7,5 mg/kg [REDACTED]

### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca zaproponował rozwiązania racjonalizacyjne, które mają pozwolić na zrównoważenie kosztów refundacji produktu leczniczego Avastin uwzględniając wyniki otrzymane w analizie wpływu na budżet płatnika publicznego dla schematu 7,5 mg [REDACTED] Wnioskodawca argumentuje ww. posunięcie wynikami analiz klinicznej i ekonomicznej, które wykazały, że: „BEW stosowany w niższej dawce w omawianym wskazaniu pozawala na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego i jest również bardziej opłacalny względem dawki 15 mg/kg mc”.



### Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej zalecające stosowanie bewacyzumabu w przedmiotowym wskazaniu. Spośród 15 odnalezionych rekomendacji dotyczących wnioskowanego wskazania – leczenia raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, 4 odnoszą się do stosowania bewacyzumabu. Jedna rekomendacja oparta jest na systematycznym przeglądzie badań. Opisuje ona wyniki badań wskazujące na dłuższy czas przeżycia chorych leczonych dodatkowo bewacyzumabem, ale podkreśla potrzebę prowadzenia dalszych badań. Pozostałe rekomendacje wydane zostały przez panel ekspertów lub na podstawie niesystematycznego przeglądu literatury. Nie zalecają one stosowania bewacyzumabu w terapii I rzutu, ponieważ niewielkie wydłużenie czasu przeżycia odbywa się kosztem zwiększonej toksyczności.

Rekomendacja *Alberta Health Services*, AHS 2012, Kanada, wydana na podstawie przeglądu literatury wskazuje, iż na podstawie wyników badania ICON 7 bewacyzumab potencjalnie może wydłużyć przeżycie stosowany razem z paklitakselem i karboplatiną u pacjentów z nowo zdiagnozowaną chorobą. Zatwierdzenie stosowania wymaga jednak dalszych badań.

*National Cancer Institute*, NCI 2012, stoi na stanowisku, iż obecnie nie ma przesłanek do stosowania bewacyzumabu w terapii pierwszego rzutu, ponieważ niewielkie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby odbywa się kosztem zwiększonej toksyczności i braku poprawy jakości życia. W przypadku nawrotu choroby bewacyzumab może przyczynić się do dłuższego przeżycia.

*National Comprehensive Cancer Network*, NCCN 2012, wskazuje, iż większość ekspertów nie rekomenduje stosowania bewacyzumabu w schemacie z paklitakselem i karboplatiną ponieważ terapia nie przynosi znaczącego wydłużenia przeżycia i zwiększenia jakości życia, natomiast powoduje poważne działania niepożądane.

*Cancer Care Ontario*, CCO 2011, Kanada. Badania RCT wskazują na dłuższy czas przeżycia wolny od progresji choroby u chorych leczonych bewacyzumabem. Obecnie jednak nie ma wystarczających dowodów, aby rekomendować bewacyzumab.

Polska Unia Onkologii, PUO 2011, Polska. Stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu KARB+PTX z leczeniem podtrzymującym (bewacyzumab w monoterapii) nie należy do standardowego postępowania (wydłuża PFS bez wpływu na OS).

Odnaleziono 1 rekomendację dotyczącą finansowania ze środków publicznych leczenia raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej z zastosowaniem bewacyzumabu. Według *Scottish Medicines Consortium*, SMC 2012, finansowanie bewacyzumabu w tym wskazaniu nie jest

rekomendowane. Powodem negatywnej rekomendacji było uwzględnienie w wariancie podstawowym analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę niezarejestrowanej przez EMA dawki BEW 7,5 mg/kg m.c. Ponadto, wnioskodawca nie przedstawił wystarczająco wiarygodnej analizy ekonomicznej aby uzyskać rekomendację SMC.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę



### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja nr 102/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 12 listopada 2012 r. w sprawie objęcia refundacją Avastin (bewacyzumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol, a 16 ml, kod EAN 5909990010486; w ramach programu lekowego: Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48) została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. (znak pisma: MZ-PLA-460-14239-24/MA/12) z art. 35. ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.).

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 112/2012 z dnia 12 listopada 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Avastin (bewacyzumab) (EAN 5909990010486) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)”.
2. DS-4351-03-2012 Wniosek o objęcie refundacją leku Avastin® (bewacyzumab) w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Avastin.