



Rekomendacja nr 6/2014

z dnia 13 stycznia 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Avastin, bewacyzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol, a 16 ml; Avastin, bewacyzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol, a 4 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Avastin, bewacyzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol, a 16 ml, kod EAN 5909990010486,
- Avastin, bewacyzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol, a 4 ml, kod EAN 5909990010493,

w ramach przedstawionego programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że terapia bewacyzumabem w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C56, C57, C48 oraz zmiany dokonane w kryteriach włączenia do programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)” są zasadne z klinicznego punktu widzenia i pozwolą na zastosowanie terapii w odpowiedniej populacji pacjentów. Istotą proponowanych obecnie zmian jest usunięcie w kryteriach włączenia do programu badania stężenia D-dimerów oraz obniżenie stężenia hemoglobiny do ≥ 10 g/dl. Podwyższone stężenie D-dimerów występuje bardzo często u chorych na raka jajnika, natomiast stężenie hemoglobiny po rozległych zabiegach cytoredukcyjnych jest często obniżone względem normy. Także w badaniu ICON7 w kryteriach kwalifikacji pacjentów przyjęto stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl.



Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, zaproponował dla produktów leczniczych Avastin, bewacyzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, następujące ceny zbytu netto:

Proponowana kategoria dostępności: _____, z poziomem odpłatności dla pacjenta: _____

Problem zdrowotny

Problem zdrowotny obejmuje trzy rozpoznania: rak jajnika (C56), rak jajowodu (C57) lub pierwotny rak otrzewnej (C48) w stadium zaawansowania III lub IV według klasyfikacji 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. Czynniki ryzyka zachorowania na raka jajowodu są prawdopodobnie podobne do tych w raku jajnika. Czynniki ryzyka występowania pierwotnego raka otrzewnej nie są znane, jednak uważa się, że około 10% zachorowań ma podłoże genetyczne.

Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów wskazują, że w 2010 roku w Polsce zarejestrowano 3587 nowych zachorowań oraz 2547 zgonów z powodu złośliwego raka jajnika, 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.

Objawy kliniczne raka jajnika są niecharakterystyczne i pojawiają się, gdy guz osiąga znaczne zaawansowanie. Około 70% rozpoznań raka jajnika stanowią rozpoznania w III i IV stadium zaawansowania.

Odsetek 5-letnich przeżyć dla raka jajnika w III stadium wynosi 37% a w IV 14-25%. Rokowanie uzależnione jest również m.in. od typu nowotworu, wieku pacjentki. Rokowanie w przypadku raka jajowodu wraz z jego rozprzestrzenianiem 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 śródbłonna (VEGF), hamuje jego wiązanie z receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2 (ang. *vascular endothelial growth factor receptor* - receptor czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego) na powierzchni komórek śródbłonna. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa nowopowstałe unaczynienie guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń hamując w ten sposób rozrost guza.

Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego Avastin (bewacyzumab) wskazany jest w leczeniu: rak jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, stanowiące wnioskowane wskazanie, a także w przypadku: raka okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami, rozlanego raka piersi,

nieoperacyjnego, zaawansowanego, z przerzutami lub nawrotowego, niedrobnokomórkowego raka płuca oraz zaawansowanego i (lub) rozlanego raka nerki.

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 paklitakselem 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.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Alternatywna technologia medyczna

[Redacted text block]

Skuteczność kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania



Należy podkreślić, iż dawka bewacyzumabu 7,5 mg/kg m.c. oceniana w ramach badania ICON7, nie jest zgodna z zapisami odnoszącymi się do sposobu dawkowania w ChPL produktu leczniczego Avastin. 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. Zgodnie

z zapisami ocenianego programu lekowego do objęcia finansowaniem przewiduje się bewacyzumab w dawce 7,5 mg/kg m.c. w wyżej wymienionym wskazaniu.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted content]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena efektywności kosztowej stosowania terapii bewacyzumabem (Avastin) w skojarzeniu chemioterapią (paklitaksel i karboplatyna) w porównaniu z samą chemioterapią 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). Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent) [Redacted content].

Dyskontowanie w analizie podstawowej przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. [Redacted content]

[Redacted content]

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.)

Analiza kliniczna zawiera badania randomizowane dowodzące wyższości leku nad alternatywnymi technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu w ramach programu lekowego produktu leczniczego Avastin (trastuzumab) bewacyzumabu w dawce 7,5 mg/kg mc. 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).

[Redacted content]

[Redacted text block]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zgodnie z zapisami ocenianego programu lekowego do objęcia finansowaniem w leczeniu I linii zaawansowanego raka jajnika przewiduje się bewacyzumab 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..

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedstawiona analiza racjonalizacyjna miała na celu wskazanie rozwiązań dotyczących refundacji, które przyniosłyby oszczędności w budżecie na poziomie odpowiadającym co najmniej wzrostowi wydatków NFZ z tytułu objęcia refundacją produktów leczniczych Avastin (bewacyzumab) we wnioskowanych wskazaniach [Redacted text block]

[Redacted text block]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono cztery negatywne rekomendacje kliniczne wydane przez AHS, NCI, NCCN, CCO oraz jedną rekomendację pozytywną PUO dla stosowania preparatu Avastin (bewacyzumab) w I linii leczenia raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III i IV według FIGO.

Polska Unia Onkologii (PUO) w rekomendacji z 2013 roku zaleca Stosowanie bewacyzumabu w dawce 7,5 mg/kg m.c w skojarzeniu z PTX 175 mg/m² + KARB AUC 5-7,5 z leczeniem podtrzymującym (bewacyzumab w monoterapii), ponieważ terapia wydłuża czas przeżycia do wystąpienia nawrotu choroby. Jednocześnie PUO zaznacza, że leczenie bewacyzumabem istotnie wydłuża czas przeżycia jedynie u chorych w III i IV stadium zaawansowania z wielkością resztek > 1cm.

Cancer Care Ontario (CCO 2011) oraz Alberta Health Services (AH 2012S) zauważają, że dowody naukowe wskazują na dłuższy czas przeżycia wolny od progresji choroby u chorych leczonych bewacyzumabem, ale obecnie nie ma wystarczających dowodów, aby rekomendować bewacyzumab a technologia wymaga dalszych badań.

National Cancer Institute (NCI 2012) oraz National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2013) w swoich rekomendacjach powołują się na niekorzystny profil bezpieczeństwa leku z ciężkimi działaniami niepożądanymi w stosunku do niewielkiego wydłużenia przeżycia i jakości życia. NCI stwierdza dodatkowo, że obecnie nie ma przesłanek do stosowania bewacyzumabu w terapii pierwszego rzutu, jednak w przypadku nawrotu choroby bewacyzumab może przyczynić się do dłuższego przeżycia.

Odnaleziono także dwie negatywne rekomendacje refundacyjne wydane przez Scottish Medicines Consortium (SMC) w latach 2012 i 2013. W pierwszej z nich powodem negatywnej rekomendacji był fakt, iż wariant podstawowy analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę uwzględnił niezarejestrowaną przez EMA dawkę BEW (7,5 mg/kg m.c.). Ponadto, wnioskodawca nie przedstawił wystarczająco wiarygodnej analizy ekonomicznej aby uzyskać rekomendację SMC. W drugiej powodem negatywnej rekomendacji był fakt, iż stosunek korzyści zdrowotnych w stosunku do ponoszonych kosztów nie jest wystarczający. Koszt QALY przekracza poziom efektywnego wykorzystania zasobów NHS. Ponadto, wnioskodawca nie przedstawił wystarczająco wiarygodnej analizy ekonomicznej aby uzyskać rekomendację SMC.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 6.11.2013r. (znak: MZ-PLR-460-19449-4/KWA/13), w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny leku Avastin, bewacyzumab,

koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol, a 16 ml, kod EAN 5909990010486; Avastin, bewacyzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol, a 4 ml, kod EAN 5909990010493, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 9/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. w sprawie oceny leku Avastin (bewacyzumab) EAN 5909990010486 we wskazaniu „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika”.

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 9/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. w sprawie oceny leku Avastin (bewacyzumab) EAN 5909990010486 we wskazaniu „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika”.
2. Raport nr: AOTM-RK-431-22/2013. Bewacyzumab, w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C 40.0; C54; C71.6. Raport ws. w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej, grudzień 2013r.