



## **Rekomendacja nr 131/2014**

**z dnia 26 maja 2014 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Zaltrap  
(aflibercept), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji,  
25 mg/ml, 1 fiolka a 4 ml; Zaltrap, aflibercept, koncentrat  
do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka a 8 ml  
we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie  
zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”.**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Zaltrap (aflibercept) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka a 4 ml, kod EAN 5909991039400; Zaltrap, aflibercept, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka a 8 ml, kod EAN 5909991039462 we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Zaltrap (aflibercept) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka a 4 ml, kod EAN 5909991039400; Zaltrap, aflibercept, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka a 8 ml, kod EAN 5909991039462, w ramach programu lekowego we wskazaniu: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”.

Dostępne dowody naukowe wskazują iż terapia schematem FOLFIRI+aflibercept jest istotnie skuteczniejsza od samego schematu FOLFIRI. Dodatkowo, pośrednie porównanie wykazało brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy obecnie finansowanym w ramach programu lekowego [redacted] a wnioskowanym afliberceptem.

Odnalezione rekomendacje kliniczne, zalecają stosowanie preparatu Zaltrap w II linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, wskazując go jako równorzędną klinicznie opcję terapeutyczną dla bewacyzumabu.

W ocenie Prezesa Agencji, warunkiem finansowania afliberceptu powinno być obniżenie ceny leku co najmniej do progu efektywności kosztowej dla terapii z wykorzystaniem schematu FOLFIRI.



W przeprowadzonej w dożywotnym horyzoncie czasowym analizie minimalizacji kosztów wykazano różnicę na korzyść schematu aflibercept + FOLFIRI w wysokości

Dodatkowo, zgodnie z założeniami podmiotu, wprowadzenie afliberceptu do refundacji może wiązać się ze znacznymi oszczędnościami dla NFZ w wysokości w kolejnych 3 latach (podmiot założył). Niemniej jednak należy podkreślić, iż z uwagi na fakt, iż w analizach uwzględniono oficjalnie dostępną cenę powyższe wyliczenia obarczone są dużym ryzykiem przeszacowania.

W ocenie Prezesa Agencji refundacja afliberceptu jako opcji terapeutycznej dla bewacyzumabu poszerzy możliwości terapeutyczne i udostępni pacjentom lek o porównywalnej skuteczności. Wprawdzie oba leki stosuje się po niepowodzeniu I linii z wykorzystaniem różnych schematów (oksalipatyna/irynotekan), niemniej jednak fakt istnienia alternatywnych, konkurencyjnych terapii może wpłynąć na wybór leczenia I liniowego.

Jednocześnie w ocenie Prezesa zasadne byłoby włączenie produktu leczniczego Zaltrap do obecnie funkcjonującego programu leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, w którym znajduje się bewacyzumab w skojarzeniu z FOLFOX-4, z uwagi na stanowienie dodatkowej opcji terapeutycznej.

### **Przedmiot wniosku**

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Zaltrap (aflibercept) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka a 4 ml, kod EAN 5909991039400; Zaltrap, aflibercept, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka a 8 ml, kod EAN 5909991039462, wnosi o warunki objęcia refundacją:

### **Problem zdrowotny**

Problem zdrowotny obejmuje trzy rozpoznania: nowotwór złośliwy jelita grubego (C18), nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), nowotwór złośliwy odbytnicy(C20).

W Polsce pod względem częstości występowania, nowotwory jelita grubego zajmują 2. miejsce u obu płci (mężczyźni - 12,4%; kobiety - 10,1%), a zachorowalność na ten nowotwór systematycznie wzrasta. Większość zachorowań na nowotwory złośliwe jelita grubego występuje po 50 roku życia (94%), przy czym ponad 75% zachorowań u obu płci przypada na populację osób starszych (po 60 roku życia).

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Aflibercept działa jako rozpuszczalny fałszywy receptor wiążący się z VEGF-A, przy czym cechuje się większym powinowactwem niż natywne receptory oraz związane ligandy PIGFi VEGF-B. Poprzez działanie jako pułapka ligandów, aflibercept zapobiega wiązaniu endogennych ligandów do ich pokrewnych receptorów i dzięki temu blokuje sygnalizację poprzez receptory. Aflibercept blokuje aktywację receptorów VEGF i proliferację komórek śródbłonna, hamując wzrost nowych naczyń krwionośnych dostarczających guzowi tlen i składniki odżywcze. Aflibercept wiąże się z ludzkim VEGF-A (stała dysocjacji w stanie równowagi KD wynosi 0,5 pM dla VEGF-A165 i 0,36 pM

dla VEGF-A121), ludzkim PIGF (KD wynosi 39 pM dla PIGF-2) oraz ludzkim VEGF-B (KD wynosi 1,92 pM) tworząc stabilne obojętne kompleksy bez wykrywalnej aktywności biologicznej.

Wnioskowane wskazanie to stosowanie afliberceptu (produkt leczniczy ZALTRAP®) w skojarzeniu z irynotekanem/5-fluorouracylem/kwasem folinowym (schemat chemioterapii FOLFIRI) u dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, w przypadku oporności lub progresji choroby po uprzednim zastosowaniu w pierwszym rzucie leczenia schematu zawierającego oksaliplatynę (ICD-10 C 18 – C 20)

### **Alternatywna technologia medyczna**

Jako komparator dla afliberceptu w populacji z zaawansowanym rakiem jelita grubego, w analizie wnioskodawcy wskazano

### **Skuteczność kliniczna**

Skuteczność kliniczną oceniono w oparciu o badanie

W badaniu głównym punktem końcowym było

### **Skuteczność praktyczna**

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

W Charakterystyce produktu leczniczego do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych (wszystkich stopni ciężkości, częstość występowania  $\geq 20\%$ ) zgłaszanych z częstością o przynajmniej 2% większą dla schematu ZALTRAP/FOLFIRI w porównaniu do schematu placebo/FOLFIRI w kolejności malejącej częstości występowania to: leukopenia, biegunka, neutropenia, białkomocz, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zapalenie jamy ustnej, zmęczenie, małopłytkowość, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), nadciśnienie tętnicze, utrata masy ciała, zmniejszenie łaknienia, krwawienia z nosa, ból brzucha, zaburzenia głosu, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy oraz ból głowy.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Analiza ekonomiczna została wykonana w [Redacted] dla porównania terapii aflibercept [Redacted]

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono

[Redacted text block]

**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.)**

[Redacted text block]

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

W analizie wpływu na budżet przedstawionym przez wnioskodawcę, oszacowano wpływ na budżet płatnika publicznego finansowania wnioskowanej technologii poprzez porównanie wydatków w dwóch alternatywnych scenariuszach – istniejącym (zakładającym brak realizacji programu leczenia zaawansowanego raka jelita grubego z udziałem afliberceptu) oraz nowym (umieszczenie produktu Zaltrap® w wykazie leków dostępnych w programach lekowych), w horyzoncie pierwszych trzech lat kalendarzowych od przewidywanego uruchomienia programu (lata 2014-2016).

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w 3-letnim horyzoncie czasowym, przy założeniu rozpoczęcia finansowania Zaltrapu w 2014 roku. Analizę wykonano w trzech wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Zaltrap w ramach wnioskowanego programu lekowego, w pierwszych trzech latach kalendarzowych realizacji programu (2014-2016), zostaną uzyskane oszczędności w wysokości:

Wyniki inkrementalne uzyskane na podstawie modelu wnioskodawcy, wskazują iż

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

## Uwagi do zapisów programu lekowego

## Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne, (PUO 2013 Polska Unia Onkologii, ESMO 2012 European Society of Medical Oncology, NCCN 2013 National Comprehensive Cancer Network, ACS 2013 American Cancer Society). Wszystkie rekomendacje zalecają stosowanie preparatu Zaltrap w II linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego.

Odnaleziono 5 dokumentów rekomendacji finansowych. Spośród odnalezionych dokumentów 3 rekomendacje są pozytywne (HAS 2013 Haute Autorite de Sante, SMC 2014 Scottish Medicines Consortium, NCPE 2014 National Centre for Pharmacoeconomics) a 2 negatywne (PBAC 2013 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, NICE 2014 National Institute for Health and Care Excellence).

## Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 20.03.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-16752-90/KK/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Zaltrap, aflibercept, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiołka a 4 ml, kod EAN 5909991039400; Zaltrap, aflibercept, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiołka a 8 ml, kod EAN 5909991039462. w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”, 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 151/2014 z dnia 26 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Zaltrap (aflibercept) (kod EAN: 5909991039400) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)” oraz stanowiska Rady Przejrzystości nr 152/2014 z dnia 26 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Zaltrap (aflibercept) (kod EAN: 5909991039462) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”.

## Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 151/2014 z dnia 26 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Zaltrap (aflibercept) (kod EAN: 5909991039400) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 152/2014 z dnia 26 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Zaltrap (aflibercept) (kod EAN: 5909991039462) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”
3. Wniosek o objęcie refundacją leku Zaltrap (aflibercept) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)” Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4351-10/2014. Maj 2014