



Rekomendacja nr 10/2015

z dnia 9 lutego 2015 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Avastin,
bewacyzumab, 100 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do
infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka a 4 ml, Avastin, bewacyzumab, 400 mg,
koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka
a 16 ml, w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie
zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją leku Avastin w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, mając na względzie Stanowisko Rady Przejrzystości oraz całościowe wyniki oceny technologii medycznej dla leku Avastin zastosowanego w ramach przedmiotowego wskazania nie widzi podstaw, aby uznać, że oceniana terapia wpłynie na poprawę zdrowotności pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego, i tym samym nie rekomenduje jego finansowania ze środków publicznych.

Wskazać należy, że dodanie bewacyzumabu do chemioterapii nie wpływa na wydłużenie czasu do progresji choroby, czyli dla podstawowego punktu końcowego będącego jednocześnie kryterium wyłączenia z projektu programu lekowego, w porównaniu do samego schematu FOLFIRI istniejącej terapii, czyli klinicznie terapia ta może nie stanowić wartości dodanej. Za negatywną rekomendacją przemawia również szereg założeń, które wskazują na niedostosowanie analiz do rzeczywistości płatnika publicznego, przez co przedstawione oszacowania wskaźnika kosztów-efektywności terapii oraz wpływu na budżet płatnika są obarczone wyższą niepewnością oszacowań.

Ponadto, proponowane kryteria włączenia do programu lekowego selekcjonują niezasadnie pacjentów ze względu na brak lub obecność mutacji genu KRAS/NRAS, gdyż brak lub obecność wymienionych mutacji nie wpływa na uzyskanie odpowiedzi na leczenie bewacyzumabem



w zaawansowanym stadium raka jelita grubego. Nie identyfikuje się czynników predykcyjnych dla terapii bewczyzumabem w raka jelita grubego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego, dla którego wnioskodawca, we wniosku o objęcie refundacją, zaproponował ceny zbytu netto w wysokości:

- Avastin, bewacyzumab, 100 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka a 4 ml, kod EAN 5909990010486; [REDACTED]
- Avastin, bewacyzumab, 400 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka a 16 ml, kod EAN 5909990010493; [REDACTED]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego „*Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)*”, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej (1095.0 *Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab*). Wnioskodawca w ramach złożonego wniosku zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Kodom C18-C20, zgodnie z klasyfikacją ICD-10 odpowiadają nowotwory jelita grubego oraz odbytu. Stanowiły one w Polsce około 12% u mężczyzn oraz 10% u kobiet nowych zachorowań na nowotwory (dane z 2010 r.). Natomiast standaryzowany współczynnik zachorowalności był równy $16,6/10^5$ u mężczyzn oraz $10,8/10^5$ u kobiet. W przypadku współczynnika umieralności, wynosił on odpowiednio, 12,6 i 7,1.

Czynniki ryzyka zachorowania na raka jelita grubego można podzielić na następujące kategorie:

- Epidemiologiczne: wiek (94% występuje po 50 roku życia), masa ciała i aktywność fizyczna (wraz z masą ciała oraz mniejszą aktywnością fizyczną rośnie ryzyko zachorowania), rasa biała, czynniki geograficzne (w krajach północnej Europy odnotowano największą zapadalność)
- Tak zwane jelitowe: występowanie raka jelita grubego w wywiadzie rodzinnym (krewni 1 stopnia), stany zapalne jelit
- Dietetyczne: zwiększone spożycie tłuszczów, wpływ witamin, zwiększone spożycie alkoholu, wapń (efekt protekcyjny)
- Mieszane: obecność ureterosigmoidostomii, przebycie cholecystektomii lub radioterapii.

Do najczęstszych objawów stwierdzanych w badaniach laboratoryjnych należą: niedokrwistość mikrocytarna, podwyższone stężenie CEA (u 10–15% chorych wynik jest prawidłowy) oraz pozytywny wynik testu na obecność krwi utajonej w kale.

W celu oceny stopnia zaawansowania wykonuje się badania obrazowe: USG, tomografię komputerową jamy brzusznej i miednicy, rentgenogram i/lub tomografię komputerową klatki piersiowej, endoskopową ultrasonografię, rezonans magnetyczny.

Mutacja genów K-RAS i N-RAS w raku jelita grubego zostały uznane za marker rozwoju nowotworów jelita grubego. Niekiedy wskazuje się, że ryzyko zgonu może wzrosnąć u pacjentów ze zmutowanym genem o 25% w porównaniu do osób, które nie mają mutacji w genie K-RAS. Jednocześnie wskazuje się, że w IV stadium zaawansowania raka jelita grubego, czyli w populacji pacjentów, których dotyczy przedmiotowy program lekowy, mutacja genu K-RAS nie jest czynnikiem prognostycznym.

Alternatywna technologia medyczna

W terapii zaawansowanego nowotworu jelita grubego w pierwszej linii leczenia stosuje się najczęściej jeden ze schematów:

- FOLFIRI – irynotekan, kwas folinowy w formie wlewu oraz fluorouracyl
- FOLFOX – oksaliplatyna, kwas folinowy oraz fluorouracyl
- XELOX – kapecytabina, oksaliplatyna
- XELIRI – kapecytabina, irynotekan

Konkretne leczenie systemowe dobiera się na podstawie: możliwości wykonania radykalnej metastazektomii, dynamiki choroby, obecności objawów klinicznych oraz preferencji chorego.

Oceniana technologia medyczna

Bewacyzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które łącząc się z ludzkim czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF – ang. *vascular endothelial growth factor*), hamuje rozrost nowych naczyń krwionośnych.

Aktualnie wnioskowana substancja jest refundowana w ramach programów lekowych:

- „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)”, jako terapia drugiej linii wraz ze schematem FOLFOX.
- „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)”

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio wnioskowaną technologię ze schematem FOLFIRI. Dlatego też przeprowadzono porównanie pośrednie przy zastosowaniu

W wyniku metaanalizy badań przeprowadzonej w ramach porównania pośredniego wykazano, że dodanie bewacyzumabu do schematu FOLFIRI w porównaniu do leczenia schematem FOLFIRI:

- nie wykazuje istotnych statystycznie różnic dla punktów końcowych:
 - przeżycia wolnego od progresji choroby HR=0,62 [0,33; 1,12] – punkt końcowy będący podstawą do wyłączenia z wnioskowanego programu lekowego;
 - obiektywnej odpowiedzi na leczenie OR=1,66 [0,67; 4,10];
 - całkowitej odpowiedzi na leczenie OR=1,55 [0,17; 13,91];
 - częściowej odpowiedzi na leczenie OR=1,65 [0,65; 4,10].
- wykazuje istotne statystycznie różnice dla punktów końcowych:
 - przeżycia całkowitego HR=0,46 [0,26; 0,80];

- o przeżycia 1-rocznego OR=5,04 [1,67; 15,20];

Bezpieczeństwo terapii bewacyzumabem:

W ramach porównania pośredniego przeprowadzono również analizę bezpieczeństwa. Jej wyniki wskazują, że u pacjentów przyjmujących B+FOLFIRI w porównaniu z chorymi leczonymi tylko FOLFIRI, istotna statystycznie zmiana nastąpiła dla jednego punktu końcowego:

- zwiększona częstość występowania neutropenii w ≥ 3 stopniu nasilenia.

Dla pozostałych punktów końcowych w zakresie bezpieczeństwa wyniki oszacowań nie były istotne statystycznie:

- zgonu w okresie 60 dni od rozpoczęcia badania,
- wycofanie z leczenia z AE,
- nudności w ≥ 3 stopniu nasilenia,
- wymioty w ≥ 3 stopniu nasilenia,
- biegunka w ≥ 3 stopniu nasilenia,
- gorączka neutropeniczna.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Avastin do najczęściej występujących działań niepożądanych zalicza się: zaburzenia krwi i układu chłonnego (gorączka neutropeniczna, leukopenia, małopłytkowość, neutropenia), zaburzenia układu nerwowego (obwodowa neuropatia czuciowa), zaburzenia naczyniowe (nadciśnienie), zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, nudności i wymioty), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (osłabienie i zmęczenie).

Ocena skuteczności praktycznej

Ocena skuteczności praktycznej wskazała, że terapia bewacyzumabem (niezależnie od dodanego schematu chemioterapii, tj. FOLFOX, FOLFIRI, XELOX, IFL (irynotekan, kwas folinowy w formie zastrzyku oraz fluorouracyl), FL (fluorouracylu, kwas folinowy)) pozwala na uzyskanie porównywalnych efektów zdrowotnych w zakresie przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego pomiędzy porównywanymi schematami leczenia.

Ocena skuteczności praktycznej wskazała też, że mediana przeżycia bez progresji osiągnięta w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej jest porównywalna z wynikami uzyskanymi w warunkach badania klinicznego.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W przedłożonych analizach został zaproponowany instrument podziału ryzyka, w ramach którego wnioskodawca zobowiązuje się do

-

Ocena ekonomiczna, w tym stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m.in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Do oceny ekonomicznej wykorzystano analizę i model złożony przez wnioskodawcę.

Wykonano analizę kosztów-użyteczności w 8-letnim (dożywotnim) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia – NFZ) oraz wspólnej (NZF+Pacjent).

Na wiarygodność przedstawionych oszacowań wpływa:

- kalkulacja wyników z uwzględnieniem punktu końcowego, dla którego nie udowodniono różnic istotnych statystycznie w ramach analizy klinicznej: czasu wolnego od progresji;
- brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność dodania bewacyzumabu do schematu FOLFIRI w porównaniu z zastosowaniem wyłącznie schematu FOLFIRI (analiza statystyczna zastosowana w porównaniu pośrednim może ograniczać precyzję wyników);
- analiza zakłada kontynuowanie leczenia do wystąpienia progresji choroby bez uwzględnienia przerwania leczenia ze względu na wystąpienie działań niepożądanych;
- oszacowanie użyteczności nie uwzględnia różnic wynikających z działań niepożądanych występujących po zastosowaniu porównywanych schematów leczenia (neutropenia w ≥ 3 stopniu nasilenia, dla której uzyskano różnicę istotną statystycznie);
- założenie, że zdarzenia niepożądane występują niezależnie.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy zestawiono koszty i efekty dwóch schematów leczenia. Jeden obejmował zastosowanie w pierwszej linii bewacyzumabu wraz z FOLFIRI, a w drugiej linii zastosowano FOLFOX. Alternatywny schemat leczenia w pierwszej linii uwzględniał zastosowanie FOLFIRI, a w drugiej bewacyzumab z FOLFOX.

$$\frac{I: B + FOLFIRI}{II: FOLFOX} \text{ vs } \frac{I: FOLFIRI}{II: B + FOLFOX}$$

Zestawienie takie sprawia, że w obu ramionach zastosowano te same substancje czynne, a postępowanie różni się jedynie umiejscowieniem bewacyzumabu w pierwszej bądź drugiej linii leczenia. Porównanie takie lepiej oddawałoby rzeczywistość płatnika publicznego, gdyby dokonano porównania nie tylko rzeczywistych kosztów, ale też rzeczywistych efektów takiego zestawienia terapii. Wówczas mogłoby okazać się, że umiejscowienie poszczególnych terapii w liniach leczenia nie wpływa na skuteczność schematu leczenia i wystarczy porównanie kosztów terapii z wykorzystaniem techniki minimalizacji kosztów (analiza ekonomiczna wnioskodawcy uwzględnia dane o skuteczności jedynie dla porównania B+FOLFIRI vs FOLFIRI).

Przy założeniu wiarygodności oszacowań wskaźnika opłacalności terapii w analizie wnioskodawcy, cena progowa bez uwzględnienia RSS może wynieść:

- w perspektywie NFZ 1 029,97 PLN dla opakowania Avastin 0,1 g/4ml oraz 4 119,89 PLN dla opakowania Avastin 0,4 g/16ml;
- w perspektywie wspólnej 1 028,96 PLN dla opakowania Avastin 0,1 g/4ml oraz 4 115,84 PLN dla opakowania Avastin 0,4 g/16ml.

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 wnioskodawcy nie zawiera randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości leku nad technologiami aktualnie refundowanymi w omawianym wskazaniu, dlatego też 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.

W związku z powyższym oszacowano urzędową cenę zbytu obu opakowań bewacyzumabu zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Oszacowanie uwzględnia:

- jedynie koszt zakupu substancji czynnych,
- udział kosztu bewacyzumabu jest proporcjonalny w porównaniu do kosztu pozostałych substancji w schemacie FOLFIRI i pozostaje na tym samym poziomie,
- dane wejściowe przyjęto z modelu wnioskodawcy (dawkowanie, cena za mg, powierzchnia ciała, masa ciała).

Oszacowana w ten sposób urzędowa cena zbytu powinna wynieść:

- Avastin 100 mg – 76,65 PLN
- Avastin 400 mg – 306,59 PLN

Ocena wpływ na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Oszacowanie wpływu na budżet płatnika zostało przedstawione przy założeniu trzyletniego horyzontu czasowego oraz w perspektywie płatnika publicznego (NFZ).

Oszacowanie populacji zakłada, że do leczenia będą kwalifikowane wyłącznie przypadki nowych zachorowań. Prognoza nie uwzględnia chorobowości raka jelita grubego, czyli objęcia leczeniem pacjentów, którzy zostali zdiagnozowani wcześniej, w innym momencie czasowym i mogą być zakwalifikowani do leczenia, np. pacjenci po operacji nowotworu we wczesnym stadium, u których doszło do progresji nowotworu (tak zdefiniowana populacja może być zakwalifikowana do programu biorąc pod uwagę kryteria włączenia zawarte w opisie programu lekowego). Nie uwzględnienie chorobowości wpływa na zaniżenie oszacowań wpływu na budżet płatnika.

Niespójność między założeniami analizy wpływu na budżet płatnika a brzmieniem opisu programu lekowego (wątpliwości przedstawione w uwagach do zapisów programu lekowego) oraz niedoszacowanie populacji sprawia, że przedstawiona prognoza może nie odzwierciedlać rzeczywistości płatnika publicznego i może nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów wynikających z realizacji programu lekowego.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Proponowany przez wnioskodawcę RSS według oszacowań przedstawionych w analizie ekonomicznej pozwala na osiągnięcie efektywności kosztowej. Jednakże wybrany instrument dzielenia ryzyka nie zabezpiecza budżetu płatnika przed konsekwencjami finansowymi wynikającymi z niepewności oszacowań populacji (przedstawione powyżej wątpliwości). W celu zabezpieczenia całkowitych wydatków na realizację programu lekowego lub zabezpieczenia całkowitych wydatków na refundację leczenia bewacyzumabem zasadne wydaje się ustanowienie instrumentu dzielenia ryzyka uzależniającego wysokość urzędowej ceny zbytu od wielkości obrotu lekiem lub instrumentu dzielenia ryzyka uzależniającego wysokość urzędowej ceny zbytu od zwrotu części uzyskanej refundacji podmiotowi zobowiązanemu do finansowania świadczeń ze środków publicznych (art. 11 ust. 5 pkt 3 lub 4 ustawy o refundacji).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Proponowany opis programu:

- 1) nie precyzuje linii leczenia w ramach kryteriów włączenia do programu, ponieważ w treści samych kryteriów włączenia nie zawarto zapisu, że do leczenia bewacyzumabem kwalifikują się wyłącznie pacjenci uprzednio nieleczeni (np. aktualne brzmienie dopuszcza możliwość zakwalifikowania do leczenia pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię okołoperacyjną we wcześniejszym stadium zaawansowania choroby);
- 2) brak kryterium nieoperacyjności nowotworu i zmian przerzutowych wskazuje na możliwość zakwalifikowania do leczenia pacjentów, u których po resekcji doszło do progresji choroby (dotyczy to pacjentów uwzględnianych w chorobowości raka jelita grubego);
- 3) różnicuje pacjentów ze względu na obecność mutacji KRAS/NRAS, co jest niespójne z dokumentacją wnioskodawcy, która zaznacza, że nie ma różnic w odpowiedzi na leczenie bewacyzumabem w zależności od obecności lub braku mutacji KRAS/NRAS; proponowane kryterium może być czynnikiem prognostycznym we wczesnych stadiach zaawansowania, ale niekoniecznie tak będzie w zaawansowanym stadium nowotworów jelita grubego. Zatem jego uwzględnienie selekcjonuje pacjentów do programu lekowego bez uzasadnienia tego kryterium efektywnością kliniczną terapii bewacyzumabem. Ponadto nie ma kryterium obecności mutacji w aktualnie realizowanym programie leczenia RJG z wykorzystaniem bewacyzumabu.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy zaproponowano rozwiązanie polegające na rozpowszechnianiu wśród pacjentów wiedzy na temat odpowiedników tańszych od podstawy

limitu oraz korzyściach wynikających ze stosowania produktów tańszych niż limit. Efektem czego byłoby przesunięcie limitu finansowania na tańsze leki w ramach grup limitowych.

Obliczenia przedstawione przez wnioskodawcę w analizie racjonalizacyjnej wskazują na wygenerowanie oszczędności, które przekraczają maksymalne roczne koszty inkrementalne płatnika publicznego związane z finansowaniem produktu leczniczego Avastin, które zostały wykazane w podstawowej analizie wpływu na budżet wnioskodawcy (jednakże jedynie w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego RSS). Biorąc pod uwagę niedoszacowanie populacji wynikające z nieuwzględnienia chorobowości raka jelita grubego, przedstawione oszacowania mogą nie pokrywać całości wydatków z budżetu płatnika publicznego.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia 1 linii w zaawansowanym raku jelita grubego. Trzy z dostępnych rekomendacji (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2013, National Comprehensive Cancer Network 2014, European Society for Medical Oncology 2014) były pozytywne dla wnioskowanej technologii. W 2 kolejnych rekomendacjach (Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2011, National Institute for Health and Clinical Excellence 2014), bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynach nie jest rekomendowany do stosowania w 1 linii leczenia. Natomiast w rekomendacji klinicznej Belgian Health Care Knowledge Center 2014 bewacyzumab jest wymieniany jako substancja, która powinna zostać brana pod uwagę w 1 linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego (zarówno z prawidłową jak i zmutowaną postacią genu RAS). Rekomendacja nie podaje jednak schematu leczenia, do którego powinien zostać włączony pacjent.

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych dotyczących zastosowania bewacyzumabu w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (w skojarzeniu ze schematami opartymi na fluoropirymidynie, m. in. FOLFIRI, FOLFOX). Dwie rekomendacje ze wspomnianych (National Institute for Health and Clinical Excellence 2010, The Scottish Medicines Consortium 2008) były negatywne. Jako powód takich rekomendacji podano niekorzystną efektywność kosztową terapii. Dwie rekomendacje były pozytywne (Haute Autorité de santé 2005, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2008). W przypadku rekomendacji Ontario Canada 2009, komitet wydał rekomendację negatywną ze względu na brak efektywności kosztowej. Jednakże Executive Officer, po wzięciu pod uwagę rekomendacji komisji, a także proponowanego przez wnioskodawcę RSS wydał pozytywną decyzję refundacyjną w ramach programu New Drug Funding Program.

Z danych refundacyjnych dostarczonych przez wnioskodawcę wynika, że produkt leczniczy Avastin jest refundowany:

- W 25 krajach UE i EFTA (Austria, Belgia, Bułgaria, Czechy, Dania, Estonia, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Liechtenstein, Litwa, Luksemburg, Niemcy, Norwegia, Portugalia, Rumunia, Słowacja, Słowenia, Szwajcaria, Szwecja, Węgry, Włochy (na 30 dla których informacje przekazano)).
- Lek we wszystkich krajach jest finansowany ze 100% refundacją.
- W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.
- Spośród krajów o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*, rozpatrywany lek jest finansowany w 6 krajach (Estonia, Litwa, Węgry, Słowacja, Grecja, Portugalia)

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.11.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-4610-104(7)/KK/14, odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Avastin, bewacyzumab, 100 mg, koncentrat do sporządzania

roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka a 4 ml, kod EAN 5909990010486; Avastin, bewacyzumab, 400 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka a 16 ml, kod EAN 5909990010493; w ramach uzgodnionego 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

Piśmiennictwo

1. Stanowisko nr 12/2015 z dnia 9 lutego 2015 r.w sprawie oceny leku Avastin (bewacyzumab) (EAN: 5909990010486) w ramach programu lekowego „*Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)*”
2. Stanowisko nr 13/2015 z dnia 9 lutego 2015 r.w sprawie oceny leku Avastin (bewacyzumab) (EAN: 5909990010493) w ramach programu lekowego „*Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)*”
3. Raport nr AOTM-OT-4351-38/2014. Wniosek o objęcie refundacją leku Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego: „*Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)*” Analiza weryfikacyjna.
4. <http://onkologia.org.pl/> - data dostępu 06.02.2015
5. Krzakowski M., Warzocha K. red., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok, Via Medica, Gdańsk 2013
6. Bartczak M., Sałagacka A., Mirowski M., Balcerczak E. Status genu K-RAS jako czynnik prognostyczny i predykcyjny w raku jelita grubego. *Nowotwory Journal of Oncology* 2010, Vol 60(2): 147-56