

## Rekomendacja nr 37/2016

z dnia 8 lipca 2016

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Avastin,  
Bevacizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji,  
400 mg/16ml, 1 fiol. po 16 ml; Avastin, Bevacizumabum, koncentrat  
do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4ml, 1 fiol. po 14 ml  
w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka  
szyjki macicy (ICD-10 C53)”**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Avastin, Bevacizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16ml, 1 fiol. po 16 ml, kod EAN: 5909990010493; Avastin, Bevacizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4ml, 1 fiol. po 14 ml, kod EAN: 590999001048 w ramach programu lekowego „leczenie zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)”.

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Avastin we wnioskowanym wskazaniu.

W ramach analizy skuteczności wykazano, że stosowanie bewacyzumabu może wydłużać przeżycie całkowite o 3,2 miesiąca przy skojarzeniu ze schematem cisplatyna+paklitaksel w porównaniu do samej chemioterapii. Należy mieć jednak na uwadze, że nie osiągnięto różnicy w jakości życia dla ww. porównania. Ponadto wnioskowana technologia charakteryzuje się gorszym profilem bezpieczeństwa i wysoką toksycnością. Dodatkowo dla porównania terapii skojarzonej z BEV i chemioterapii opartej o schemat topotekan+paklitaksel nie osiągnięto istotnych statystycznie różnic (w zakresie analizy przeżycia całkowitego).

Należy także wskazać, że utrudnione jest wnioskowanie na temat efektywności długookresowego stosowania bewacyzumabu ze względu na brak wiarygodnych badań wykraczających poza okres 30 miesięcy. Co ważne, dużą niepewnością obarczone jest także utrzymywanie się korzystnego wpływu dodania BEV do schematu chemioterapii na przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji u pacjentów w okresie obserwacji dłuższym niż 2 lata.

Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo efektywne jedynie przy zastosowaniu zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Należy mieć jednak na uwadze ograniczenia analizy związane z przyjętymi wartościami użyteczności oraz koniecznością ekstrapolacji danych poza okres badania. Jednocześnie probabilistyczna analiza wrażliwości wskazała na niepewność oszacowań związaną głównie z szacowaniem efektów zdrowotnych – prawdopodobieństwo, że technologia będzie kosztowo użyteczna wynosi 51-58% w wariancie z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka (RSS), zaś przy jego braku praktycznie 0%.

Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją bevacizumabu wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego [redacted] w 3 kolejnych latach przy zastosowaniu instrumentu dzielenia ryzyka. W przypadku braku RSS koszty dla płatnika publicznego są znacznie wyższe.

Podkreślić należy fakt, że RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie redukuje ryzyka płatnika i nie zabezpiecza w odpowiedni sposób jego budżetu na refundację wnioskowanej technologii, co wydaje się być niewłaściwe. [redacted]

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Avastin, Bevacizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16ml, 1 fiol. po 16 ml, kod EAN: 5909990010493, cena zbytu netto [redacted]
- Avastin, Bevacizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4ml, 1 fiol. po 14 ml, kod EAN: 5909990010486, cena zbytu netto: [redacted]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)”. Wniosek zawiera propozycję instrumentu podziału ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Rak szyjki macicy (łac. carcinoma cervicis uteri, ang. cervical cancer) to pierwotny nowotwór złośliwy szyjki macicy. Najczęstszym typem histologicznym raka szyjki macicy jest rak płaskonabłonkowy (około 80%), a znacznie rzadziej występuje rak gruczołowy (około 10%). Bardzo rzadkimi typami histologicznymi są: rak drobnokomórkowy, pierwotny chłoniak i mięsak szyjki macicy. Jest to nowotwór złośliwy o wolnym przebiegu, często nie dający objawów. Jego obecność może być potwierdzona przez badanie cytologiczne. Głównym i najważniejszym czynnikiem ryzyka raka szyjki macicy jest wirus brodawczaka ludzkiego HPV (ang. human papilloma virus).

Dane światowe wskazują, że rak szyjki macicy jest czwartym najczęściej występującym rodzajem raka wśród kobiet. W 2012 roku odnotowano 527 624 nowych przypadków i 265 625 zgonów. Na świecie śmiertelność raka szyjki macicy jest znacząco niższa niż zapadalność, ze stosunkiem śmiertelności do zapadalności wynoszącym 50,3% (dane GLOBOCAN z 2012 r.).

W Europie rak szyjki macicy znajduje się na szóstym miejscu wśród najczęściej występujących nowotworów u kobiet, zaś w grupie wiekowej 15-44 lat - na miejscu drugim. Rocznie diagnozuje się około 58 373 nowych przypadków raka szyjki macicy, zaś z jego powodu umiera około 24 404

Europejek (dane na 2012 r.). W Polsce rocznie diagnozuje się około 3 513 nowych przypadków raka szyjki macicy, natomiast z jego powodu rocznie umiera ok. 1 858 kobiet.

Rokowania pacjentek ustala się w oparciu o czynniki ryzyka wg Moore'a (obejmujące: stan sprawności > 0, wznowa miednicy, pochodzenie afroamerykańskie, czas wolny od choroby < 1 roku, wcześniejsze zastosowanie pochodnych platyny). Niekorzystnym czynnikiem rokowniczym jest także wiek > 50 r.ż. Pacjentki ze złym rokowaniem to takie, które posiadają od 4-6 czynników ryzyka. W tej grupie chemioterapia paliatywna wydaje się być bezzasadna a mediana czasu przeżycia wynosi około 2 miesiące.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, w leczeniu przerzutowego raka szyjki macicy (stadium IVB wg klasyfikacji FIGO z 2009 r.) rekomenduje się m.in. chemioterapię paliatywną (działania mające na celu m.in. zmniejszenie guza i łagodzenie objawów choroby), najlepszą opiekę wspomagającą oraz radioterapię (dobraną indywidualnie do pacjentki), której celem jest złagodzenie lub kontrola objawów raka, a także innych dodatkowych chorób w obrębie miednicy.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 48) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu raka szyjki macicy są: bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, irynotekan, mitomycyna, paklitaksel, topotekan (i.v.), winblastyna, winkrystyna, winorelbina.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

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

Produkt leczniczy Avastin jest wskazany do stosowania:

- w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie - w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami;
- w skojarzeniu z chemioterapią opartą o paklitaksel - jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi;
- w skojarzeniu z kapecytabiną - jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi, u których inny rodzaj chemioterapii, w tym taksany lub antracykliny, nie został uznany za odpowiedni. Pacjenci, którzy otrzymali taksany lub antracykliny w ramach leczenia uzupełniającego w czasie ostatnich 12 miesięcy nie powinni być leczeni produktem Avastin w skojarzeniu z kapecytabiną;
- w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny - w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa;
- w skojarzeniu z interferonem alfa-2a - w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsiałym rakiem nerki;
- w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem - w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stadium IIIB, IIIC i IV wg klasyfikacji FIGO Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa) rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej;

- w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną - w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwszym nawrotem wrażliwego na związki platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF;
- w skojarzeniu z paklitakselem, topotekanem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną – w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotem opornego na związki platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, którzy otrzymali wcześniej nie więcej niż dwa schematy chemioterapii i u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF;
- w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub alternatywnie w skojarzeniu z paklitakselem i topotekanem u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny - w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.

Populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa od wskazania rejestracyjnego leku (ostatnie z ww.) - i uwzględnia wyłącznie chorych ze stopniem sprawności  $\leq 1$  wg WHO, u których czas od zastosowania wcześniejszej chemoradioterapii był nie krótszy niż 6 tyg., a w przypadku radioterapii nie krótszy niż 3 tyg.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i 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.*

Ocenę skuteczności BEV w skojarzeniu z cisplatyną + paklitakselem (CIS+PAX) lub topotekanem+paklitakselem (TOP+PAX) przeprowadzono w porównaniu ze schematem obejmującym chemioterapię (CT): CIS+PAX oraz TOP+PAX. Do analizy włączono 1 randomizowane badanie GOG-240 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii w populacji pacjentek z przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy (RSM) niekwalifikujących się do wytrzewienia lub radioterapii lub z pierwotnie przerzutowym (stadium IVB). Liczba pacjentek włączonych do badania wynosiła 452 osoby, zaś mediana okresu obserwacji 20,8 miesiąca. Badanie zostało ocenione na 3/5 punktów w skali Jadad.

#### *Skuteczność*

W badaniu GOG-240 raportowano różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej dla analizowanych punktów końcowych, obejmujących:

- wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego (OS) z 13,3 mies. do 17,0 mies. W porównaniu z chemioterapią ogółem (CT ogółem) (HR - iloraz hazardów, *ang. hazard ratio* (98%CI)=0,71(0,54;0,95)),
- wydłużenie mediany czasu OS z 14,3 mies. do 17,5 mies. w podgrupie pacjentek, które w ramach CT stosowały schemat CIS + PAX (HR(95%CI)=0,68(0,48;0,97)),

- wydłużenie mediany czasu OS z 13,3 mies. do 16,8 mies. w porównaniu z CT ogółem po dłuższym okresie obserwacji (HR(95%CI)= 0,76 (0,62; 0,94)),
- wydłużenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) z 5,9 mies. do 8,3 mies. W porównaniu z CT ogółem (HR(95%CI)= 0,67 (0,54; 0,82)),
- zwiększenie 1,3 krotnie ogólnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu z CT ogółem (RR-ryzyko względne *ang. relative risk, risk ratio* (95%CI)= 1,33 (1,07; 1,66)) oraz 1, 7 krotnie w porównaniu z TOP+PAX (RR (95%CI)=1,75 (1,22; 2,52)),
- zwiększenie prawie dwukrotnie całkowitej odpowiedzi na leczenie w porównaniu z CT ogółem (RR (95%CI)= 1,98 (1,07; 3,66)),
- zmniejszenie o 42% ryzyka występowanie objawów neurotoksycznych wg FACT/GOG-Ntx w porównaniu z CT ogółem (OR- iloraz szans *ang. odds ratio* (98%CI) = 0,58 (0,17; 0,98)) oraz o 49% dla porównania z TOP+PAX (OR(95%CI) = 0,51 (0,11; 0,91)).

Brak istotnie statystycznych różnic odnotowano w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych w porównaniu wnioskowanej technologii medycznej ze schematem chemioterapii obejmującej TOP+PAX (OS) i chemioterapii ogółem (PFS). W zakresie drugorzędowych punktów końcowych brak różnic odnotowano w zakresie porównania z CIS+PAX. Nie odnotowano także różnic dla żadnego z porównań w zakresie jakości życia.

Analiza skuteczności w podgrupach (post hoc) w zakresie przeżycia całkowitego wykazała istotnie statystyczne różnice na korzyść schematu zawierającego BEV u pacjentek: w wieku 48-56 lat, ze statusem sprawności 1, poddawanych wcześniej radiochemioterapii z wykorzystaniem CIS, z nowotworem w stadium nawrotowym lub przetrwałym, nieleczonych TOP, rasy czarnej i nie czarnej, z nowotworem płaskonabłonkowym oraz z lokalizacją nawrotu w miednicy.

Ponadto wyniki OS i PFS dla porównania CT + BEV vs CT wykazały istotną statystycznie różnicę na korzyść wnioskowanej technologii medycznej u pacjentek:

- ze średnim ryzykiem (2-3 czynniki prognostyczne wg kryteriów Moore'a)
  - różnica median OS wyniosła 5,8 mies. (17,9 vs 12,1 mies.) - HR(95%CI)=0,695(0,51-0,94)
  - różnica median PFS wyniosła 2,1 mies. (7,9 vs 5,8 mies.) - HR(95%CI)=0,63(0,48-0,82).
- z wysokim ryzykiem (4-5 czynników prognostycznych wg kryteriów Moore'a)
  - różnica median OS wyniosła 5,8 mies. (12,1 vs 6,3 mies.) - HR(95%CI)=0,38(0,20-0,71)
  - różnica median PFS wyniosła 3,0 mies. (6,0 vs 3,0 mies.) - HR(95%CI)=0,51(0,28-0,93).

W podgrupach pacjentek: w wieku  $\leq 40$  r. ż, od 40 do  $\leq 48$  r. ż,  $> 56$  r. ż, ze stopniem sprawności 0, niepoddawanych wcześniejszej radiochemioterapii z wykorzystaniem CIS, z nowotworem w stadium przetrwałym, leczonych TOP, z nowotworem gruczolowo-płaskonabłonkowym, gruczolakiem i innym oraz brakiem nawrotu w miednicy nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla przeżycia całkowitego.

Ponadto analiza (w porównaniu z CT ogółem) w subpopulacji pacjentek z niskim ryzykiem nie wykazała różnic istotnych statystycznie w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji.

### Bezpieczeństwo

W zakresie analizy bezpieczeństwa zanotowano większe ryzyko wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych w ramieniu wnioskowanej technologii medycznej (wyniki istotne statystycznie):

- Przetoka (ogółem) (RR (95% CI) =12,94 (1,71; 98,07))
- Przetoka żołądkowojelitowa (RR (95% CI)=14,93 (0,86; 259,9))
- Nadciśnienie tętnicze (RR (95% CI)=13,44 (4,95; 36,47))
- Neutropenia (RR (95% CI)= 1,36 (1,02; 1,81))
- Powikłania zatorowozakrzepowe (RR (95% CI)=5,97 (1,78; 19,99))

Ponadto w próbie klinicznej GOG-240 odnotowano w sumie 8 zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych (AE), po 4 przypadki na każde z ramion.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Avastin działania niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) obejmują:

- gorączkę neutropeniczną, leukopenię, neutropenię, małopłytkowość;
- anoreksję;
- obwodową neuropatię czuciową, dyzartria, ból głowy, zaburzenie smaku;
- zaburzenie oka, zwiększone łzawienie;
- nadciśnienie, zakrzepice zatorową (żylną);
- duszność, nieżyt nosa;
- krwotok z odbytnicy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaparcia, biegunki, nudności, wymioty, ból brzucha;
- komplikacje w gojeniu ran, zapalenie skóry złuszczone, sucha skóra, przebarwienie skóry;
- bóle stawów;
- białkomocz;
- niewydolność jajników;
- zmniejszenie masy ciała
- osłabienie, zmęczenie, gorączkę, ból, zapalenie błon śluzowych.

Odnaleziono także liczne komunikaty na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) i Europejskiej Agencji Leków (EMA) dotyczące cyklicznych uaktualnień ulotki preparatu Avastin o występowaniu zdarzeń niepożądanych oraz zawierające informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne m.in. w zakresie ryzyka wystąpienia przetok.

#### *Ograniczenia analizy*

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Badanie zostało oceniane na 3/5 punktów w skali Jadad ze względu na brak zaślepienia. Wyniki w zakresie PFS i obiektywnej odpowiedzi na leczenie były oceniane przez badacza, co może być czynnikiem zakłócającym. W związku z powyższym, znaczenie wyników w tym zakresie jest ograniczone (EMA 2015, SMC 2016).
- Brak jest wyników długookresowych (powyżej 30 miesiąca). Należy jednocześnie zaznaczyć, że w przypadku analiz OS oraz PFS krzywe BEV zbiegają się z krzywymi komparatora przeważnie między 24 a 30 miesiącem obserwacji, a w przypadku porównania TOP vs TP+BEV - między 18 a 24 miesiącem od randomizacji (krzywe Kaplana-Meiera), co może budzić wątpliwości co do korzystnego wpływu dodania BEV do CT na przeżycie całkowite i przeżycie

wolne od progresji u pacjentek w okresie obserwacji dłuższym niż 2 lata. Należy mieć jednak na uwadze, że w końcowych miesiącach analizy liczebności populacji w obu ramionach były niewielkie.

- Nie odnaleziono żadnych badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, których celem byłaby ocena efektywności klinicznej BEV dodanego do chemioterapii w RSM.
- Ujawnienie przez Data Safety Monitoring Board raportu z drugiej analizy interim badaczom i pacjentom w przybliżeniu 8-9 miesięcy przed datą odcięcia w grudniu 2012 r. mogło stanowić czynnik zakłócający (operational bias) badania, brakuje jednak dowodów na uzasadnienie tych obaw (EMA 2015).
- Brak danych w zakresie długofalowych efektów dla 21 pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie, którzy przegrali terapię w badaniu GOG-240 (PTAC 2015).
- Pomimo, że badanie GOG-240 przeprowadzono wg schematu 2x2 (factorial design), to nie oceniano w nim interakcji między poszczególnymi schematami leczenia, a jedynie efekty główne (PTAC 2015).
- Zmniejszenie względnego ryzyka zgonu wykazane w badaniu GOG-240 dla porównania CT vs CT+BEV było nieznacznie mniejsze (HR=0,71) niż uznane arbitralnie przez autorów badania za istotne klinicznie (HR≤0,70).

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek 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 125 955 zł (3 x 41 985 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.

Ocenę efektywności kosztowej BEV+CT przeprowadzono względem CIS+PAX i TOP+PAX, przy użyciu analizy kosztu-użyteczności w dożywotnym (30 lat) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej (pacjent +NFZ).

Zgodnie z oszacowaniami, stosowanie BEV+CIS+PAX w miejsce CIS+PAX jest w perspektywie NFZ użyteczne kosztowo w wariantcie uwzględniającym zaproponowany RSS. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) wynosi [redacted] (bez RSS 327 050 zł/QALY).

Podobnie stosowanie BEV+TOP+PAX w miejsce TOP+PAX jest w perspektywie NFZ użyteczne kosztowo w wariantcie uwzględniającym zaproponowany RSS. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wynosi [redacted] (bez RSS 301 459 zł/QALY).

W perspektywie wspólnej inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności wynosił dla porównania BEV+CIS+PAX vs. CIS+PAX [redacted] z RSS i 327 149 zł/QALY bez RSS, dla porównania BEV+TOP+PAX vs. TOP+PAX [redacted] z RSS i 301 553 zł/QALY bez RSS.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości proggu opłacalności (125 955 zł), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

Z perspektywy NFZ:

- dla porównania BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX:
  - opakowanie 100 mg: 467,90 zł bez RSS; [redacted];
  - opakowanie 400 mg: 1 871,61 zł bez RSS; [redacted];
- dla porównania BEV + TOP + PAX vs TOP + PAX:
  - opakowanie 100 mg; 509,46 zł bez RSS; [redacted];
  - opakowanie 400 mg: 2 037,82 zł bez RSS; [redacted];

Z perspektywy NFZ + pacjent:

- dla porównania BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX:
  - opakowanie 100 mg: 467,52 zł bez RSS; [redacted];
  - opakowanie 400 mg: 1 870,07 zł bez RSS; [redacted];
- dla porównania BEV + TOP + PAX vs TOP + PAX:
  - opakowanie 100 mg: 509,06 zł bez RSS; [redacted];
  - opakowanie 400 mg: 2 036,24 zł bez RSS; [redacted];

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na niepewność oszacowań związaną z szacowaniem efektów zdrowotnych. Wyniki wskazują, że prawdopodobieństwo, że BEV+CIS+PAX będzie kosztowo użyteczny w stosunku do CIS+PAX, uwzględniając RSS, wynosi 50,6% (nie uwzględniając RSS prawdopodobieństwo to wynosi tylko 0,6%). Podobnie w przypadku drugiego porównania, prawdopodobieństwo, że BEV+TOP+PAX będzie kosztowo użyteczny w stosunku do TOP+PAX, uwzględniając RSS, wynosi 57,6% (nie uwzględniając RSS prawdopodobieństwo to wynosi tylko 0,4%).

Przeprowadzono także jednokierunkową analizę wrażliwości. Parametrami mającymi największy wpływ na wyniki były: horyzont czasowy (skracanie horyzontu czasowego skutkuje wzrostem ICUR), metoda ekstrapolacji długoterminowego przeżycia (potencjalny wzrost ICUR o ponad 20%), metoda dopasowania do danych odnośnie OS z badania GOG 240 (potencjalny spadek ICUR o ok 20%) oraz masa i wzrost pacjentek (zwiększanie masy ciała skutkuje wzrostem ICUR).



### Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Należy zwrócić, uwagę, że mediana okresu obserwacji w głównym badaniu wynosiła 20,8 miesiąca, więc w celu wykonania modelu ekonomicznego (w horyzoncie 30 lat; 360 miesięcy) niezbędne było estymowanie danych na znacznie dłuższy okres obserwacji, co zwiększa niepewność oszacowań. W celu zbudowania modelu wykorzystano dane z rejestru SEER (The Surveillance, Epidemiology and End Results), przy czym nie uwzględniono opisanego w ramach analizy klinicznej zbliżania się krzywych w końcowych miesiącach badania dla przeżycia całkowitego, co może mieć wpływ na zawyżenie zysku efektów zdrowotnych.
- W analizie podstawowej uwzględniono dane dotyczące użyteczności w stanie progresja na podstawie danych dla innych nowotworów (rak piersi i rak jajnika). Uwzględnienie względnego spadku użyteczności na podstawie tych danych jest założeniem obciążonym dużą niepewnością. Parametr ten testowano jednak w ramach analizy wrażliwości, a jego wpływ na wyniki analizy nie jest znaczny.

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Należy zauważyć, że zgodnie z założeniami analizy przyjęto, że podanie samej chemioterapii odbywa się w ramach świadczenia „hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie” (5.08.05.0000171), natomiast podanie schematów zawierających bewacyzumab będzie wykonywane w ramach „hospitalizacji związanej z wykonaniem programu” (5.08.07.0000001).” Brak jest uzasadnienia dla przyjęcia wyższych kosztów podania samej chemioterapii w porównaniu do chemioterapii skojarzonej z bewacyzumabem. Przyjęcie takiego założenia skutkuje zawyżeniem kosztów w ramieniu komparatora i tym samym zaniżeniem wartości współczynnika ICUR. Agencja przeprowadziła obliczenia przy założeniu zrównania ww. kosztów, które przedstawiono poniżej.
- Zgodnie z aktualnym na dzień przekazania AWA Obwieszczeniem MZ jest niższa niż cena uwzględniona przez autorów analizy wnioskodawcy [redacted] Zmiana ta prowadzi do zawyżenia wyników bez RSS.

### Obliczenia własne Agencji

W ramach przeprowadzonych obliczeń własnych uwzględniono równe koszty podania dla porównywanych interwencji (koszt jednego podania przyjęto na poziomie 468 zł – zgodnie z kosztem uwzględnionym przez wnioskodawcę dla terapii zawierających BEV) oraz cenę bewacyzumabu zgodną z aktualnym Obwieszczeniem MZ.

Zgodnie z obliczeniami wartość inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności z perspektywy NFZ wynosi dla porównania BEV+CIS+PAX vs CIS+PAX 310 106 zł/QALY bez RSS ([redacted]), natomiast dla porównania BEV+TOP+PAX vs TOP+PAX 288 007 zł/QALY bez RSS ([redacted]).

Przy wartości ICUR oszacowanej w ramach obliczeń własnych Agencji, oszacowana wartość progowa ceny zbytu netto leku, wynosi:

Z perspektywy NFZ:

- dla porównania BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX:
  - opakowanie 100 mg: 463,80 zł bez RSS; [redacted];

- opakowanie 400 mg: 1 855,21 zł bez RSS; [REDACTED]
- dla porównania BEV + TOP + PAX vs TOP + PAX:
  - opakowanie 100 mg: 496,22 zł bez RSS; [REDACTED];
  - opakowanie 400 mg: 1 984,87 zł bez RSS; [REDACTED];

Z perspektywy NFZ + pacjent:

- dla porównania BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX:
  - opakowanie 100 mg: 463,24 zł bez RSS; [REDACTED];
  - opakowanie 400 mg: 1 853,67 zł bez RSS; [REDACTED];
- dla porównania BEV + TOP + PAX vs TOP + PAX:
  - opakowanie 100 mg: 495,82 zł bez RSS; [REDACTED];
  - opakowanie 400 mg: 1 983,29 zł bez RSS; [REDACTED].

**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. 2015 poz. 345)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W związku z przedstawieniem badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

**Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*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.*

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono w 3 letnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ oraz wspólnej (pacjent + NFZ). Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie BEV w skojarzeniu z CIS+PAX lub TOP+PAX po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi 701, 694, 687 osób w kolejnych latach finansowania.

Zgodnie z wynikami analizy wnioskodawcy uzyskanymi dla perspektywy NFZ, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] w pierwszym roku refundacji, [redacted] w drugim roku oraz ok. [redacted] w trzecim roku finansowania przedmiotowej technologii. Natomiast, przy założeniu, że proponowany instrument dzielenia ryzyka nie zostanie wprowadzony, koszt refundacji wnioskowanego leku dla budżetu państwa wzrośnie o ok. 5,6, 22,7 i 31,9 mln zł w odpowiednio pierwszym, drugim i trzecim roku refundacji. Wydatki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wydatków z perspektywy NFZ, zarówno w wariancie z RSS, jak i bez RSS.

W ramach analizy wrażliwości przetestowano zmiany w zakresie liczebności populacji docelowej, rozpowszechnienia BEV, kosztu cyklu terapii, kosztu podania leków oraz efektywności terapii. Największy wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet ma przyjęta w ramach analizy wrażliwości liczebność populacji docelowej oraz rozpowszechnienie BEV w populacji docelowej.

Przyjęcie założenia o minimalnej liczebności populacji docelowej z uwzględnieniem RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ odpowiednio o [redacted] zł w kolejnych latach finansowania. Z kolei w wariancie maksymalnym (w oparciu o najwyższy odsetek pacjentek wskazany przez eksperta), wydatki inkrementalne na wnioskowaną technologię wzrosną do poziomu [redacted] [redacted] odpowiednio w roku 2016, 2017 i 2018.

Przy uwzględnieniu proponowanego RSS w ramach minimalnego wariantu rozpowszechnienia finansowanie wnioskowanej technologii spowoduje wzrost wydatków inkrementalnych o [redacted] [redacted] w kolejnych latach. Natomiast w wariancie maksymalnym z RSS decyzja o refundacji przyczyni się do wzrost wydatków inkrementalnych na BEV do [redacted] [redacted], odpowiednio w 2016, 2017 i 2018 r.

#### *Ograniczenia analizy*

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- Oszacowania dotyczące populacji docelowej zostały przeprowadzone na podstawie danych odnośnie rocznej liczby zgonów pacjentek z rakiem szyjki macicy na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów. W celu oszacowania liczby pacjentek w poszczególnych stadiach choroby oraz kwalifikujących się do programu lekowego wykorzystano opublikowane dane literaturowe oraz opinie ekspertów klinicznych. Ze względu na brak rzetelnych danych epidemiologicznych wskazujących na rozpowszechnienie poszczególnych stadiów choroby oraz typów nowotworów przeprowadzone oszacowanie może odbiegać od rzeczywistej liczby pacjentek.
- Oszacowania dotyczące rozpowszechnienia BEV oparto na dostępnych danych dotyczących stosowania BEV w leczeniu zaawansowanego raka jajnika w programie lekowym: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)”, co może odbiegać od rzeczywistego udziału w rynku bewacyzumabu w przypadku raka szyjki macicy.
- Zgodnie z aktualnym na dzień przekazania AWA Obwieszczeniem MZ cena jest niższa niż cena uwzględniona przez autorów analizy wnioskodawcy [redacted] [redacted] Zmiana ta prowadzi do zawyżenia wyników bez RSS.
- Należy zauważyć, że zgodnie z założeniami analizy przyjęto, że podanie samej chemioterapii odbywa się w ramach świadczenia „hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie” (5.08.05.0000171), natomiast podanie schematów zawierających bewacyzumab będzie wykonywane w ramach „hospitalizacji związanej z wykonaniem programu” (5.08.07.0000001).” Brak jest uzasadnienia dla przyjęcia wyższych

kosztów podania samej chemioterapii w porównaniu do chemioterapii skojarzonej z bewacyzumabem. Przyjęcie takiego założenia skutkuje zawyżeniem kosztów w ramieniu komparatora i tym samym zaniżeniem kosztów inkrementalnych.

#### *Obliczenia własne Agencji*

W ramach przeprowadzonych obliczeń własnych uwzględniono równe koszty podania dla porównywanych interwencji (koszt jednego podania przyjęto na poziomie 468 zł – zgodnie z kosztem uwzględnionym przez wnioskodawcę dla terapii zawierających BEV) oraz cenę bewacyzumabu zgodną z aktualnym Obwieszczeniem MZ.

Z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) we wnioskowanym wskazaniu spowodują, w wariantcie z RSS wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok. [redacted] w kolejnych latach finansowania. Różnica w stosunku do wariantu podstawowego BIA wnioskodawcy w kolejnych latach wynosi odpowiednio 0,03 mln zł, 0,13 mln zł i 0,17 mln zł. Natomiast wariantcie bez RSS, koszt refundacji leku Avastin wzrośnie o ok. 5,3, 21,6 i 30,3 mln zł w kolejnych latach refundacji. Wydatki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wydatków z perspektywy NFZ, zarówno w wariantcie z RSS, jak i bez RSS. Różnica w stosunku do wariantu podstawowego BIA wnioskodawcy w kolejnych latach wynosi odpowiednio - 0,28 mln zł, -1,13 mln zł i -1,58 mln zł.

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

- Wnioskowany program lekowy (PL) nie precyzuje dopuszczalnego, maksymalnego czasu między podaniami kolejnych kursów leczenia.
- W badaniu GOG-240 oceny odpowiedzi na leczenie dokonywano co drugi kurs, a progresję choroby miała połowa pacjentów między 6 a 8 miesiącem od momentu włączenia do badania. W świetle powyższych spostrzeżeń można rozważyć, czy w ramach proponowanego PL oceny odpowiedzi nie powinno dokonywać się częściej.
- Kryteria kwalifikacji wnioskowanego PL powinny zawierać zapis jednoznacznie wskazujący, że do leczenia kwalifikowani są jedynie pacjenci, którzy nie stosowali wcześniej samodzielnej chemioterapii.
- Należy rozważyć, czy zapis dotyczący schematu dawkowania w ramach wnioskowanego PL nie powinien jasno ograniczać stosowania schematu PAX + TOP do pacjentów z przeciwwskazaniami do podania CIS, co ma silne uzasadnienie na podstawie wyników badania GOG-240. We wspomnianej próbie klinicznej wykazano, że schemat PAX + TOP był znamienne gorszy niż schemat CIS+PAX. Ponadto, zgodnie z ChPL: „Bewacyzumab, w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny, w skojarzeniu z paklitakselem i topotekaniem, jest wskazany

w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.”

- Należy rozważyć, możliwość stosowania BEV wyłącznie u pacjentek ze średnim i wysokim ryzykiem wg Moore’a. Zgodnie z wynikami analizy skuteczności w podgrupach, w subpopulacji pacjentek z niskim ryzykiem nie osiągnięto różnic istotnych statystycznie świadczących o wyższości BEV nad dostępnymi komparatorami.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, w którym głównym źródłem oszczędności ma być w wprowadzenie na rynek leku generycznego w grupie limitowej 242.0 (Leki działające na układ nerwowy – pregabalina).

Wyniki analizy racjonalizacyjnej wskazują, że zastosowanie tego rozwiązania obniży koszty inkrementalne łącznie o ok. ██████████ we wszystkich latach finansowania.

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

W ramach wyszukiwania odnaleziono 12 rekomendacji klinicznych wskazujących opcje terapeutyczne możliwe do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu.

W leczeniu przerzutowego raka szyjki macicy (stadium IVB) wytyczne praktyki klinicznej rekomendują chemioterapię paliatywną (działania mające na celu m.in. zmniejszenie guza i łagodzenie objawów choroby), udział pacjenta w badaniu klinicznym, najlepszą opiekę wspomagającą oraz radioterapię (dobrana indywidualnie do pacjentki), której celem jest złagodzenia lub kontrola objawów raka, a także innych dodatkowych chorób w obrębie miednicy.

W przypadku przetrwałego lub nawrotowego raka szyjki macicy poszczególne interwencje rekomendowane są w zależności od uprzednio przebytej radioterapii oraz podatności pacjenta na leczenie miejscowe. Rekomendowane są następujące opcje terapeutyczne: chemioterapia (nawrót niekwalifikującego się do leczenia miejscowego), najlepsza opieka wspomagająca, radioterapia, zabieg chirurgiczny oraz udział pacjenta w badaniu klinicznym. W zakresie chemioterapii większość wytycznych wskazuje na CIS z PAX jako preferowany schemat leczenia. Niektóre opracowania wskazują na możliwość zastąpienia CIS karboplatiną, która charakteryzuje się mniejszą ilością zdarzeń niepożądanych oraz łatwiejszym podaniem.

Aktualne polskie wytyczne Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego 2015 wskazują, że nawrotowy, przetrwały lub rozsiany rak szyjki macicy powinien zostać poddany leczeniu chemioterapią opartą o związku platyny lub TOP łącznie z BEV, a leczenie powinno być kontynuowane do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanych działań niepożądanych. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne rekomenduje zastosowanie kombinacji CIS (50 mg/m<sup>2</sup>) z PAX (135 mg/m<sup>2</sup>), a w przypadku niemożności podania PAX – kombinację CIS z winorelbina, gemcytabiną lub TOP. Na możliwość poprawy całkowitego przeżycia i przeżycia wolnego od progresji poprzez dodanie do chemioterapii BEV zwrócono również uwagę w krajowych wytycznych Onkologia Kliniczna 2015.

W leczeniu nawrotowego oraz przerzutowego raka szyjki macicy amerykańskie wytyczne National Comprehensive Cancer Network 2016 jednoznacznie, i w oparciu o dowody wysokiej jakości, rekomendują zastosowanie schematów skojarzonych z BEV, tj. CIS + PAX, PAX + TOP, KBP + TOP, a także terapię dwulekową CIS + PAX. Według zaleceń National Cancer Institute 2015 powołujących się na wyniki próby klinicznej GOG-240, dodanie BEV do rekomendowanych schematów chemioterapii może być rozważone w populacji docelowej badania. Autorzy dokumentu Spanish Society of Medical Oncology 2015 wskazują, że schemat z wykorzystaniem BEV powinien być rozpatrywany jako nowy standard leczenia w nawrotowym i/lub przerzutowym raku szyjki macicy (wysoki stopień rekomendacji). Podobnie, BEV w połączeniu z CIS-PAX rekomendowany jest w wąskiej grupie chorych, którą stanowią pacjenci odpowiadający charakterystyce populacji badania GOG-240 przez kanadyjskie wytyczne CCO 2014.

Wytyczne Alberta Health Service 2015, European Society of Medical Oncology 2012, European Society of Gynecological Oncology 2010, Greater Metropolitan Clinical Taskforce 2009, National Institute for Health and Care Excellence 2009 i Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2008 nie odnoszą się do chemioterapii z wykorzystaniem BEV.

Odnaleziono także 4 rekomendacje refundacyjne, z czego 3 były pozytywne z ograniczeniami (Scottish Medicines Consortium 2016, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2015, Pharmaceutical Management Agency. 2015), zaś 1 negatywna (National Health Service 2015).

Negatywna rekomendacja NHS spowodowana jest większą toksycznością BEV oraz brakiem różnic w ocenie jakości życia w stosunku do komparatorów. Ponadto zaznaczono niewielkie dowody na korzyść w zakresie OS oraz na brak wiarygodnych sugestii co do efektu różnicującego na korzyść BEV z upływem czasu na ogonie krzywych PFS i OS.

Ograniczenia pozytywnych rekomendacji dotyczyły m.in. ograniczenia do wszystkich typów histologicznych za wyjątkiem raka drobnokomórkowego (chorzy z odpowiednim stanem sprawności), stosowania BEV przez lekarzy specjalizujących się w onkologii w zaawansowanym lub przerzutowym raku szyjki macicy oraz stosowania wyłącznie w skojarzeniu z CIS i PAX.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Avastin jest finansowany w 12 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W 1 kraju finansowanie leku Avastin jest ograniczone do leczenia w skojarzeniu z wyłączeniem TOP pacjentek chorych na rak szyjki macicy w pierwotnym stopniu zaawansowania IVB, nawrotowym lub przetrwałym niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego i/lub radioterapii. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 27.04.2016. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.441.2016.4.BR), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Avastin, Bevacizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16ml, 1 fiol. po 16 ml, kod EAN: 5909990010493, Avastin, Bevacizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4ml, 1 fiol. po 14 ml, kod EAN: 5909990010486 w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C 53)” po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości 54/2016 z dnia 4 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Avastin (bevacizumabum) kod EAN: 5909990010486, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C 53)” i 55/2016 z dnia 4 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Avastin (bevacizumabum) kod EAN: 5909990010493, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C 53)”.

## **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 54/2016 z dnia 4 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Avastin (bevacizumabum) kod EAN: 5909990010486, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C 53)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2016 z dnia 4 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Avastin (bevacizumabum) kod EAN: 5909990010493, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C 53)”
3. Raport nr OT.4351.17.2016 Wniosek o objęcie refundacją leku Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C 53)”. Data ukończenia: 24 czerwca 2016 r.