



## Rekomendacja nr 11/2018

z dnia 18 stycznia 2018r.

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

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 16 ml; Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

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

W ramach analizy klinicznej nie wykazano różnicy istotnej statystycznie w zakresie porównania bewacyzumabu z cetuksymabem jako terapii dodanej do schematu FOLFIRI w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby (wynik metaanalizy). Natomiast w jednym z badań wykazano różnicę istotną statystycznie na niekorzyść bewacyzumabu w zakresie przeżycia całkowitego. Ponadto badania włączone do tego porównania cechowały się ograniczeniami, gdzie najważniejszym z nich jest objęcie badaniem populacji szerszej niż wnioskowana (populacja z mutacją w genie BRAF)

Natomiast dla porównania bewacyzumabu z chemioterapią jako terapii dodanych do schematu FOLFOXIRI nie odnaleziono badań, które spełniałyby kryteria włączenia do przeglądu. Przedstawiono jedynie wyniki z publikacji Cremolini 2016, która zawierała analizę retrospektywną danych z dwóch różnych badań (TRIBE i Falcone 2007, bewacyzumab dodany



do schematu FOLFOXIRI ze schematem FOLFOXIRI). w której porównywano bewacyzumab dodany do schematu FOLFOXIRI ze schematem FOLFOXIRI

Należy także wskazać, że w ramach analizy klinicznej wnioskodawca nie stosował konsekwentnie przyjętych założeń, co skutkuje obniżeniem jej wiarygodności. Ponadto włączone do analizy badania odbiegają od zapisów programu lekowego chociażby w zakresie przyjętych schematów leczenia, co utrudnia odniesienie uzyskanych wyników do rzeczywistej praktyki klinicznej.

W zakresie analizy ekonomicznej przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania z cetuksymabem, które wskazują, że terapia wnioskowana jest tańsza. Niemniej jednak wątpliwość budzi przyjęcie takiej techniki analitycznej, gdyż na podstawie dostępnych danych klinicznych utrudnione jest wnioskowanie o równoważności terapii. Ponadto w jednym z badań w zakresie przeżycia całkowitego odnotowano różnice na niekorzyść bewacyzumabu.

Dla porównania bewacyzumabu z chemioterapią w schemacie FOFOXIRI przedstawiono wyniki analizy kosztu użyteczności, które sugerują opłacalność kosztową wnioskowanej technologii w wariancie z RSS. Niemniej jednak dane kliniczne dot. skuteczności zaczerpnięto z publikacji Cremolini 2016, która nie spełniała kryteriów włączenia do przeglądu. Należy zatem podkreślić, że wyniki analizy ekonomicznej nie pozwalają na jednoznaczne wnioskowanie w zakresie opłacalności omawianej terapii.

Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją wnioskowanej technologii wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego. Przy czym zastrzeżenie budzi niekonsekwentne wykorzystywanie w różnych miejscach analizy różnych odsetków pacjentów w odniesieniu do występowania mutacji genowych, co znacznie obniża wiarygodność oszacowań.

### **Przedmiot wniosku**

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

- Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 16 ml, EAN 5909990010493; cena zbytu netto: [redacted] PLN
- Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, EAN 5909990010486; cena zbytu netto: [redacted] PLN

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w ramach istniejącej grupy limitowej „1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne – bewacyzumab” , w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”. Wniosek zawiera propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Nowotwór jelita grubego jest to nowotwór występujący w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego, odbytnicy i odbytu. Klinicznie bywa dzielony na raka okrężnicy i odbytnicy. Rak kanału i brzegu odbytu jest osobną jednostką kliniczną.

Rak jelita grubego rozwija się w większości przypadków na podłożu uszypułowanego, znacznie rzadziej nieuszypułowanego gruczolaka, w którym poprzez procesy metaplastyczne doszło do powstania raka nieinwazyjnego (tzw. raka in situ, CIS) – obecnego wyłącznie w obrębie błony śluzowej, a następnie

inwazyjnego (po nacieczeniu poza blaszkę właściwą błony śluzowej). W przypadku raka odbytu proces nowotworzenia rozpoczyna się najczęściej w obrębie strefy przejściowej między nabłonkiem płaskim kanału odbytu a gruczołowym odbytnicy.

Rak jelita grubego zajmuje w Polsce 2 miejsce wśród przyczyn zgonów na nowotwory złośliwe. Zapadalność i umieralność na ten nowotwór nadal rosną. W 2011 roku standaryzowane współczynniki zachorowalności wynosiły 17,6/100 000/rok dla kobiet i 30/100 000/rok dla mężczyzn. Raki odbytnicy i okrężnicy rzadko występują u osób poniżej 40 roku życia. Po przekroczeniu tej granicy ryzyko zachorowania zwiększa się i osiąga szczyt w 8 dekadzie życia. Zarówno u kobiet jak i u mężczyzn, rak okrężnicy jest nieco częstszy niż rak odbytnicy.

Rokowanie w raku jelita grubego zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie operacji. Według danych pochodzących z badania EURO CARE-4 odsetek 5-letnich przeżyć chorych na raka okrężnicy, u których ustalono rozpoznanie w latach 1995–1999, wyniósł w Polsce 39% (średnia w Europie — 55%).

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, w leczeniu I linii raka jelita grubego rekomenduje się stosowanie chemioterapii skojarzonej: schemat FOLFOX (leukoworyna, fluorouracyl, oksaliplatyna) lub FOLFIRI (irynotekan, oksaliplatyna, leukoworyna, fluorouracyl). W przypadku pacjentów, którzy nie posiadają mutacji w genach RAS (KRAS i NRAS typ dziki) zaleca się połączenie chemioterapii skojarzonej z preparatami ukierunkowanymi molekularnie.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz. 129) obecnie leczeniu raka jelita grubego ze środków publicznych w Polsce finansowane są odpowiednie schematy w ramach chemioterapii obejmujące substancje: kwas lewofolinowy, folinian wapnia, kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, mitomycyna, oktreatyd, oksaliplatyna, winblastyna, winkrystyna, winorelbina, temozolomid.

W ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18 – C 20)”, refundowane są leki zawierające następujące substancje czynne: bewacyzumab, cetuksymab, panitumumab oraz aflibercept. Do programu kwalifikowani są pacjenci do leczenia w pierwszej (cetuksymab, bewacyzumab, panitumumab), drugiej (bewacyzumab, aflibercept) i trzeciej (panitumumab, cetuksymab) linii leczenia.

W ramach analiz wnioskodawca jako technologię alternatywną wskazał schemat ceuksymab z FOLFIRI (schemat obejmujący: irynotekan, folinian wapnia, fluorouracyl) oraz chemioterapię (FOLFOXIR, schemat obejmujący: oksaliplatyna, folinian wapnia, fluorouracyl, irynotekan I). Wybór ten należy uznać za zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Bewacyzumab (BEW) wiąże się z czynnikiem wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF), kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonka. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa nowopowstałe unaczynienie guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje wzrost guza.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Avastin posiada zarejestrowane wskazania 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 rozsianym rakiem piersi;
- w skojarzeniu z kapecytabiną w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsianym 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 erlotynibem w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niepłaskonabłonkowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z aktywującymi mutacjami w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR);
- w skojarzeniu z interferonem alfa-2a w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsianym rakiem nerki;
- w skojarzeniu z karboplatiną 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 lub w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem 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 u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny, w skojarzeniu z paklitakselem i topotekanem, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.

Wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie pierwszej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w populacji pacjentów KRAS WT i RAS WT i ze schematem FOLFOXIRI w populacji z mutacją w genie BRAF.

Należy wskazać, że bewacyzumab (Avastin) jest obecnie finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)” W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją, w ramach uzgodnionego programu lekowego, jest szersza od populacji zgodnej z obecnie funkcjonującym programem lekowym. Zmiany obejmują:

- sprecyzowanie wymogu braku wcześniejszego systemowego leczenia paliatywnego z powodu choroby przerzutowej;
- dodanie możliwości wcześniejszego stosowania chemioterapii przedoperacyjnej (obok uzupełniającej) z oksaliplatyną i dodanie warunku niestosowania chemioterapii z irynotekaniem w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI;
- zniesienie warunku potwierdzenia obecności aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI;
- dodanie warunku wcześniejszego niestosowania chemioterapii uzupełniającej lub przedoperacyjnej z oksaliplatyną lub irynotekaniem w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOXIRI;
- dodanie warunku potwierdzenia mutacji V600 w genie BRAF w przypadku stosowania bewacyzumabu

### **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.*

Do analizy skuteczności bewacyzumabu włączono:

- porównanie z cetuksymabem (BEW+FOLFIRI vs. CET+FOLFIRI):
  - FIRE-3 (Heinemann 2014, Stintzing 2016, Stintzing 2017) - wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne (RCT) III fazy porównujące B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI u pacjentów nieleczonych wcześniej z mCRC;
  - CALGB/SWOG 80405 (Venook 2017, Venook 2005) - wieloośrodkowe RCT III fazy porównujące B+mFOLFOX6/FOLFIRI vs C+mFOLFOX6/FOLFIRI u pacjentów nieleczonych wcześniej z mCRC lub zaawansowanym lokalnie CRC (wyniki w podgrupach uwzględniających różne C.

Liczba pacjentów w badaniach wynosiła 410 i 2334 pacjentów, zaś okres obserwacji wynosił 39 i 47,7 miesiąca.

- porównanie z chemioterapią (BEW+FOLFOXIRI vs. CT):
  - 1 badnie III fazy (TRIBE) porównujące schematy BEW+FOLFOXIRI vs BEW+FOLFIRI w populacji nieleczonych wcześniej pacjentów z mCRC. Liczba pacjentów w badaniu wynosiła 508 pacjentów, zaś mediana okresu obserwacji wynosił 32,2 miesiąca. W niniejszej rekomendacji przedstawiono jedynie wyniki dla ramienia BEW+FOLFOXIR
  - 1 badanie retrospektywne (Cremolini 2016) stanowiące analizę badań randomizowanych TRIBE oraz Falcone 2007 (NCT01219920), której celem było

porównanie BEW+FOLFOXIRI ze schematem FOLFOXIRI w I linii leczenia pacjentów z mCRC. W analizie wykorzystano dane dla 252 pacjentów z mCRC leczonych B+FOLFOXIRI z badania TRIBE, opisanego w analizie głównej, oraz dla 122 pacjentów z mCRC leczonych schematem FOLFOXIRI w I linii z badania Falcone 2007 (GONO). W badaniu III fazy Falcone 2007 łącznie 244 nieoperacyjnych pacjentów z mCRC nieleczonych wcześniej było randomizowanych do dwóch grup: FOLFOXIRI lub FOLFIRI i leczonych do 12 cykli CT. Pierwszorzędowym punktem końcowym w tym badaniu był wskaźnik odpowiedzi RR, a drugorzędowo oceniano PFS i OS

- Badanie OLIVIA (Gruenberger 2015) - badanie RCT II fazy porównujące B+FOLFOXIRI vs B+mFOLFOX6 u 41 pacjentów początkowo zakwalifikowanych jako nieoperacyjni dorośli z mCRC, wcześniej nieleczeni – jedynie w analizie bezpieczeństwa.

Ocena jakości badań zgodnie ze skala Cochrane wskazała na wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w domenach zaślepienie pacjentów i personelu i zaślepienie oceny wyników w badaniach FIRE-3, CALGB/SWOG, TRIBE (brak zaślepienia). W pozostałych domenach ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniono jako niskie.

#### Skuteczność

#### Populacja pacjentów KRAS WT ( bez mutacji w genie KRAS) i RAS WT (bez mutacji w genie NRAS i KRAS) – porównanie BEW+FOLFIRI vs. CET+FOLFIRI

Metaanaliza badań FIRE-3 i CALGB/SWOG 80405 nie wykazała różnic istotnych statystycznie pomiędzy ocenianymi technologiami w zakresie przeżycia całkowitego (OS) zarówno w populacji pacjentów KRAS WT i RAS WT oraz przeżycia bez progresji choroby w populacji pacjentów (PFS) RAS WT.

Wyniki badania FIRE-3 wskazały różnicę statystyczną na niekorzyść bewacyzumabu w zakresie wyższego ryzyka zgonu (OS) w obydwu populacjach:

- w populacji KRAS WT, HR (iloraz hazardów, ang. hazard ratio)= 1,30 (95%CI: 1,04; 1,61) Mediana wynosiła 25,0 (95%CI: 22,7; 27,6) miesiąca w ramieniu ocenianej technologii i 28,7 (95%CI: 24,0; 36,6) miesiąca w ramieniu komparatora
- w populacji RAS WT, HR= 1,43 (95%CI: 1,11; 1,85). Mediana wynosiła 25,0 (95%CI: 23,0; 28,1) miesiąca w ramieniu ocenianej technologii i 33,1 (95%CI: 24,5; 39,4) mies. w ramieniu komparatora

W badaniu FIRE-3 w populacji KRAS WT odnotowano różnicę istotną statystycznie na niekorzyść bewacyzumabu w zakresie wyższej szansy uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie OR (iloraz szans, ang. odds ratio) = 0,30 (95%CI: 0,10;0,93)

Ponadto brak różnic istotnych statystycznie odnotowano w zakresie:

- PFS w obydwu badaniach
- OS w badaniu CALGB/SWOG 80405
- Obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), całkowitej odpowiedzi (CR) w populacji RAS WT, częściowej odpowiedzi (PR) w badaniu FIRE-3

#### Populacja pacjentów z obecną mutacją BRAF- porównanie BEW+FOLFOXIRI vs. CT

Przeżycie całkowite (OS) wynosiło odpowiednio 41,7 miesiące dla populacji RAS i BRAF WT oraz 19 miesięcy w populacji BRAF+, a więc wnioskowanej (dla okresu obserwacji 48,1 miesiąca). W populacji

ITT (ang. intention to treat, zgodnej z zaplanowanym leczeniem), wartości przeżycia całkowitego notowano na poziomie 31 i 29,8 miesięcy odpowiednio dla dwu analizowanych okresów obserwacji.

Zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFOXIRI w analizowanej populacji pacjentów prowadziło w badaniu TRIBE do uzyskania przeżycia wolnego od progresji choroby na poziomie 12,1 i 12,3 miesięcy (dla populacji ITT) dla odpowiednio 32,2 oraz 48,1-miesięcznego okresu obserwacji. Odmienne wyniki dostępne dla dłuższego z tych okresów follow-up raportowano w podgrupach, tj. RAS and BRAF wild-type (13,7 miesięcy) oraz BRAF+ (7,5 miesięcy).

Odpowiedź na leczenie ogółem wystąpiła u ok. 65% pacjentów w obu okresach obserwacji. Taki sam odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie zanotowano w podgrupie RAS and BRAF wild-type w ciągu ok. 48 miesięcy obserwacji. W subpopulacji BRAF+ uzyskano 56%-owy współczynnik odpowiedzi na leczenie ogółem.

Całkowitą odpowiedź na leczenie, którą oceniano dla 32,2 miesięcznego okresu follow-up zaobserwowano u 4,8% pacjentów.

Analiza porównawcza badań Cremolini 2016, TRIBE i Falcone 2007 wskazała, że w związku z dodaniem BEW mediana OS wydłużyła się o 6,2 miesiąca, a mediana PFS o 2,3 miesiąca.

### *Bezpieczeństwo*

#### Porównanie BEW+FOLFIRI vs. CET+FOLFIRI

W badaniu FIRE-3 odnotowano 5 zgonów w grupie BEW+FOLFIRI, spowodowanych zdarzeniami niepożądanymi (arytmia, sepsa, zdarzenie zakrzepowo-zatorowe oraz dwa przypadki infekcji z neutropenią), z czego jedynie 2 zgony uznano za zależne od leczenia BEW+FOLFIRI (arytmia oraz infekcja z neutropenią). Istotna statystycznie różnica między grupami została zaobserwowana w przypadku parametru RD(ang. risk difference, różnica ryzyka)= 0,02 (95% CI, 0; 0,03),.

Różnica w częstości zdarzeń niepożądanych o  $\geq 3$  stopniu nasilenia ogółem nie była istotna statystycznie.

Także w ocenie przerwania leczenia wskutek zdarzeń niepożądanych (agn. adverse events, AEs) związanych z tym leczeniem nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy BEW+FOLFIRI i CET+FOLFIRI.

Dla badania CALGB/SWOG 80405 nie przedstawiono wyników dot. bezpieczeństwa, gdyż nie odnaleziono danych dla podgrupy pacjentów stosujących FOLFIRI jako schemat chemioterapii w połączeniu z porównywanymi terapiami

#### Porównanie BEW+FOLFOXIRI vs. CT

Najczęściej notowanym zdarzeniem niepożądanym w badaniu TRIBE w grupie BEW+FOLFOXIRI była neutropenia, która wystąpiła u 50% pacjentów. U 20,4% pacjentów stosujących bewacyzumab w skojarzeniu z FOLFOXIRI raportowano poważne zdarzenia niepożądane. W czasie 32,2-miesięcznego okresu obserwacji 52% pacjentów zmarło. Przy czym 48,4% zgonów wystąpiło z powodu progresji choroby. Z powodu zdarzeń niepożądanych zmarło 2,4% pacjentów w grupie BEW+FOLFOXIRI.

W badaniu II fazy OLIVIA zdarzenia niepożądane raportowano u wszystkich pacjentów, natomiast u 95% osób zakwalifikowanych do leczenia BEW+FOLFOXIRI notowano AEs w  $\geq 3$ . stopniu nasilenia. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były biegunka (u 88% pacjentów), neutropenia (73%), wymioty (63%) oraz nudności (53%). Wśród AEs w  $\geq 3$ . stopniu nasilenia, najczęściej raportowano neutropenię (50%) oraz biegunkę (30%). 20% pacjentów z próby klinicznej OLIVIA utracono z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. U jednego pacjenta wystąpił zgon.

### *Dodatkowa analiza bezpieczeństwa*

Odnaleziono badania obserwacyjne, których wyniki opisano poniżej:

- ARIES: populacja chorych z nawracającym lub nowozdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jelita grubego (IV stadium). Działania niepożądane towarzyszące podaniu bewacyzumabu tj. krwawienia, perforacje, komplikacje w gojeniu się ran występowały rzadko, a ich częstotliwość nie przekraczała 3%. Częściej w grupie bewacyzumabu raportowano przypadki nadciśnienia (ok. 9,2 vs 8,6%), jak również przypadki wystąpienia żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (6,4 vs 13,2%, odpowiednio dla BEW + FOLFOX/ BEW + FOLFIRI).
- Sobrero 2009: oceniano efektywność praktyczną bewacyzumabu podawanego wraz ze schematem FOLFIRI w populacji 209 pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego. Do najczęstszych działań niepożądanych w 3 oraz 4 stopniu raportowanych w badaniu należały: neutropenia (29%), zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (18%), biegunka (12%) oraz zmęczenie (10%). Obserwowane przypadki nadciśnienia, które stwierdzono u 28 (5%) pacjentów, były dobrze kontrolowane za pomocą standardowych leków p/ciśnieniowych.
- BEAT: łącznie 1 965 pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego kwalifikujących się do chemioterapii I linii z zastosowaniem pochodnych fluoropirymidyny. Ciężkie działania niepożądane raportowano u około 11% chorych. Najczęściej występującymi SAE związanymi z samą chemioterapią były biegunka (4%) oraz gorączka (3%). Łącznie odnotowano 101 przypadków nadciśnienia w 3 lub 4 stopniu nasilenia. Przypadki białkomoczu raportowano u 10% pacjentów leczonych, w tym u 1% w 3-4 stopniu nasilenia. Krwawienie ogółem u 31% chorych. Perforację przewodu pokarmowego, podobnie jak zaburzenia zakrzepowe tętnic, odnotowano u 2% pacjentów.
- BRITE: łącznie 1953 wcześniej nieleczonych chorych w zaawansowanym rakiem jelita grubego. Poszczególne działania niepożądane charakterystyczne dla terapii bewacyzumabem raportowano u nie więcej niż 5% chorych. Najliczniejszą grupę stanowiły zdarzenia związane z pooperacyjnymi komplikacjami związanymi z gojeniem się ran, które wystąpiły u 23/521 (4,4%) pacjentów poddanych resekcji guza. Perforacje żołądkowo-jelitowe, zdarzenia zakrzepowo zatorowe oraz krwawienia w 3-4 stopniu nasilenia obserwowano u ok. 2% leczonych.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Avastin najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: gorączka neutropeniczna, leukopenia, neutropenia, małopłytkowośćobwodowa neuropatia czuciowa, nadciśnienie, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, osłabienie, zmęczenie

Na stronach internetowych instytucji monitorujących bezpieczeństwo leków odnaleziono komunikaty i doniesienia związane z bewacyzumabem:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL): 55 przypadków martwicy kości żuchwy u pacjentów onkologicznych leczonych dodatkowo bisfosfonianami, przypadki martwiczego zapalenia powięzi (w tym część zakończona zgonem);
- Agencji ds. Żywności i Leków (FDA): komunikaty dotyczyły niewydolności jajników u 179 kobiet w okresie przedmenopauzalnym, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u 1401 pacjentów z mCRC, komplikacji w gojeniu się ran oraz martwicy zapalenia powięzi (wtórna zwykle po powikłaniach gojenia się ran, perforacji żołądka lub przetoki, część zakończona zgonem, białkomoczu oraz zakrzepicy zatorowej tętnic występujących u pacjentów leczonych bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią (pacjenci, u których wcześniej stwierdzono występowanie



zakrzepicy zatorowej tętnic, cukrzycy oraz mający więcej niż 65 lat, są istotnie częściej narażeni na jej wystąpienie)

- Europejskiej Agencji Leków (EMA): komunikaty dotyczyły odwracalnej tylnej leukoencefalopatii/ encefalopatii nadciśnieniowej u pacjentów onkologicznych, przypadków mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej (MAHA) u pacjentów onkologicznych leczonych bewacyzumabem wraz z wysokimi dawkami sunitynibu, przypadków martwicy kości żuchwy u pacjentów onkologicznych leczonych bisfosfonianami, przypadków niewydolności jajników u pacjentów z rakiem jelita grubego (populacja kobiet przed menopauzą), przypadków komplikacji w gojeniu, w tym nieszczelności zespolenia, u pacjentów onkologicznych (część zakończyła się zgonem pacjenta, przypadków martwiczego zapalenia powięzi u pacjentów onkologicznych (część zakończyła się zgonem pacjenta), zaburzenia płodu u kobiet leczonych bewacyzumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią, występowania białkomoczu w IV stopniu nasilenia u pacjentów leczonych bewacyzumabem

#### *Skuteczność praktyczna*

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 6 badań klinicznych, w tym JACCRO CC-3, Kopetz 2010, Loupakis 2013, CONCERT oraz Stein 2015 dla bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFIRI bez grupy kontrolnej, w których oceniano efektywność bewacyzumabu w leczeniu I linii zaawansowanego raka jelita grubego.

W analizowanych badaniach stosowanie BEW+FOLFIRI w rozpatrywanej populacji pacjentów prowadziło do uzyskania przeżycia wolnego od progresji choroby na poziomie 10,4-12,8 miesięcy. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 22,0 – 31,3 miesięcy. W 3 spośród 4 badań, w których analizowano odpowiedź na leczenie, u około 60% pacjentów zanotowano obiektywną odpowiedź na leczenie ogółem, z czego w większości przypadków miała ona charakter częściowy (partial response).

Wycofanie z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych raportowano u ok. 11-19% pacjentów. W dwóch ocenianych badaniach nie odnotowano zgonów (związanych z toksycznością lub w ciągu 60 dni od rozpoczęcia leczenia). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi ogółem były: neutropenia, anemia, nudności, biegunka, wymioty, zmęczenie, łysienie oraz zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. Wśród AE w 3-4 stopniu nasilenia najczęściej raportowane to neutropenia, anemia, zmęczenie oraz zapalenie błony śluzowej jamy ustnej ogółem.

#### *Ograniczenia analizy*

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

- Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych. Podejście w analizie wnioskodawcy bywa niespójne i brak jest konsekwencji w stosowaniu kryteriów włączenia i wykluczenia badań. W wielu miejscach analizy wnioskodawca podkreśla, że mutacja w genie BRAF jest negatywnym czynnikiem rokowniczym i dlatego ta populacja pacjentów jest szczególnie potrzebująca. Dopiero wobec braku wiarygodnych danych porównawczych dla BEW + FOLFOXIRI vs CT w tej populacji pacjentów stwierdza, że właściwie obecność rozpatrywanej mutacji nie ma znaczenia. Można się zgodzić jedynie, że mutacja BRAF nie jest czynnikiem predykcyjnym dla bewacyzumabu, ponieważ nie jest to terapia celowana dla tej grupy pacjentów. Oczekiwane czasy przeżycia i przeżycia bez progresji choroby są jednak zdecydowanie różne w populacji BRAF+ i BRAF- na co wskazuje literatura i rekomendacje. Wyniki badania TRIBE, gdzie przedstawiano wyniki w podgrupach są różne w zależności od podgrupy;

- przegląd badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku. Analizy wnioskodawcy nie uwzględniają licznych zmian populacji docelowej wprowadzonych na etapie uzgadniania programu lekowego. Ponadto, wnioskodawca włączył do przeglądu badania uwzględniające populację szerszą niż wnioskowana, np. bez wymaganej mutacji aktywującej w genie BRAF dla populacji, która ma stosować bewacyzumab w skojarzeniu z FOLFOXIRI;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną w przypadku populacji z mutacją w genie BRAF – jedyne dane porównawcze odnośnie porównania bewacyzumabu + FOLFOXIRI z FOLFOXIRI (a więc tylko jednej z kilku chemioterapii dobranych jako komparator) pochodzą z badania o niskiej jakości Cremolini 2016, które nie spełnia kryteriów włączenia do analizy. Ponadto, publikacja Cremolini 2016 porównuje 2 badania: TRIBE i Falcone 2007, których populacje różnią się od siebie, co obniża wiarygodność wyników. Brak jest również wyników dla podgrup ze względu na obecność mutacji BRAF. Natomiast w badaniu TRIBE uczestniczyła bardzo nieliczna grupa pacjentów z mutacją BRAF.

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ aspekt wymieniony poniżej:

- dane OS i PFS z badania CALGB/SWOG 80405 dla populacji RAS WT wykorzystane do metaanalizy pochodziły z materiałów konferencyjnych, a na nich opiera się twierdzenie wnioskodawcy w analizie ekonomicznej, że CET + FOLFIRI i BEW + FOLFIRI są terapeutycznie równorzędne, mimo, że badanie FIRE-3 sugeruje inaczej, mianowicie, że BEW + FOLFIRI jest istotnie statystycznie gorszy pod względem OS;
- badania włączone do analizy klinicznej odbiegają od zapisów programu lekowego:
  - w badaniach dla populacji RAS WT kryterium wykluczenia było: wcześniejsze stosowanie chemioterapii w leczeniu raka jelita grubego, z wyjątkiem chemioterapii adjuwantowej ukończonej co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania (FIRE-3) lub wcześniejsze stosowanie chemioterapii w leczeniu raka jelita grubego z wyjątkiem chemioterapii adjuwantowej trwającej do 6 miesięcy i ukończonej 12 miesięcy przed nawrotem choroby (CALGB/SWOG 80405), zaś kryterium kwalifikacji do leczenia w programie jest wcześniejsze stosowanie chemioterapii uzupełniającej lub przedoperacyjnej z oksaliplatyną i niestosowanie chemioterapii z irynotekaniem;
  - w ramach wnioskowanego programu lekowego bewacyzumab ma być stosowany w skojarzeniu z FOLFIRI podawanym w schemacie:
    - a. irynotekan 180 mg/m<sup>2</sup> dożylnie we wlewie trwającym 30-90 minut – dzień 1.;
    - b. folinian wapniowy w postaci racemicznej 200 mg/m<sup>2</sup> lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce (50% dawki racematu) we wlewie trwającym 2 godziny – dzień 1. i 2.;
    - c. fluorouracyl 400 mg/m<sup>2</sup> dożylnie we wstrzyknięciu i następnie 600 mg/m<sup>2</sup> we wlewie trwającym 22 godziny – dzień 1. i 2.natomiast w badaniach włączonych do analizy chemioterapia FOLFIRI skojarzone z bewacyzumabem była podawana w schemacie:
    - a. irynotekan 180 mg/m<sup>2</sup> dożylnie w infuzji trwającej 60-90 minut (w badaniu FIRE-3) lub 90 minut (w badaniu CALGB/SWOG) - dzień 1.;

- b. 120-minutowa infuzja racemicznego kwasu folinowego (400 mg/m<sup>2</sup>) lub leukoworyny (400 mg/m<sup>2</sup>) w dniu 1.;
  - c. bolus fluorouracylu 400 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1., a następnie 46-godzinny wlew fluorouracylu (2400 mg/m<sup>2</sup>);
- w przypadku metaanalizy PFS wnioskodawca zastosował model fixed effect, podczas gdy wg Agencji, ze względu na heterogeniczność powinien zostać wykorzystany model efektów losowych, tak jak przy OS.

### 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 próg opłacalności wynosi 134 514 PLN (3 x 44 838 PLN).*

*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 bewacyzumabu przeprowadzono względem:

- w populacji pacjentów bez mutacji aktywującej w genach KRAS lub NRAS – BEW + FOLFIRI vs CET + FOLFIRI - analiza minimalizacji kosztów (CMA) obejmująca koszty I, II oraz III linii leczenia mCRC;
- w populacji pacjentów z mutacją aktywującą w genie BRAF - BEW + FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI, FOLFIRI lub inny schemat chemioterapeutyczny (FOLFOX-4, FOLFOX-6, CAPEOX, XELIRI, IFL, LF4, LVFU2, kapecytabina w monoterapii). - analiza kosztów-użyteczności (CUA) w dożywotnim (10 lat) hotyzoncie czasowym. W analizie uwzględniono koszty substancji stanowiących interwencję/komparator; koszty podania; koszty diagnostyki i monitorowania i leczenia; koszty

leczenia zdarzeń niepożądanych; koszty po progresji choroby; koszty leczenia wspomagającego; koszty opieki paliatywnej.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że interwencja wnioskowana jest tańsza od komparatora, tj. CET + FOLFIRI o ok. [redacted] odpowiednio w wariacie bez i z RSS.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie BEW + FOLFOXIRI w miejsce chemioterapii FOLFOXIRI jest droższe (o ok. 95 tys. zł w wariacie bez RSS oraz [redacted] tys. zł w wariacie z RSS) i przynosi większe korzyści zdrowotne wyrażone w jednostkach QALY (o 0,6034). Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu użyteczności (ICUR) dla porównania BEW + FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI wyniósł ok. 157 tys. zł/QALYG w wariacie bez RSS i [redacted] zł w wariacie z RSS. Oznacza to, że BEW + FOLFOXIRI nie jest terapią kosztowo-użyteczną w wariacie bez RSS, ale jest terapią kosztowo-użyteczną w wariacie z RSS.

W przypadku analizy minimalizacji kosztów nie jest wyznaczana cena progowa, tylko cena zrównująca koszty porównywanych interwencji – dla porównania BEW + FOLFIRI vs CET + FOLFIRI cena tak wyznaczona wynosi 1861 zł/[redacted] zł za opakowanie 100 mg/4 ml oraz 7 444 zł/[redacted] zł za opakowanie 400 mg/4 ml odpowiednio w wariacie bez i z RSS. W przypadku analizy kosztów-użyteczności, przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności (134 514 zł), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- 982,85 zł/[redacted] zł w wariacie odpowiednio bez i z RSS w przypadku opakowania 100 mg/4 ml;
- 3 931,40 zł/[redacted] zł w wariacie odpowiednio bez i z RSS w przypadku opakowania 400 mg/4 ml.

Natomiast proponowana cena zbytu netto to [redacted] zł/[redacted] zł odpowiednio dla opakowania 100 mg/4 ml i 400 mg/4 ml, a zatem cena proponowana jest wyższa od progowej.

W analizie wrażliwości BEW + FOLFIRI jest tańszy od CET + FOLFIRI w każdym wariacie analizy

Dla porównania BEW + FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI w wariacie bez RSS zmiana wnioskowania (ICUR spada minimalnie poniżej progu opłacalności) występuje w 2 przypadkach – przy przyjęciu minimalnej masy ciała pacjentów (60,9 kg) i zerowej stopy dyskontowej dla kosztów i efektów. Najwyższa wartość współczynnika ICUR wiąże się z wariantem, w którym horyzont czasowy skracany jest do 5 lat – ICUR rośnie wtedy aż do ok. 267 tys. zł.

W wariacie z RSS zmiana wnioskowania (BEW + FOLFOXIRI przestaje być interwencją kosztowo-użyteczną w porównaniu z FOLFOXIRI) w wariacie polegającym na skróceniu horyzontu czasowego do 5 lat. Dostępne dane kliniczne z publikacji Cremolini 2016 (słabej jakości) dotyczą jeszcze krótszego okresu. ICUR wynosi wtedy ok. [redacted]. zł. W pozostałych przypadkach wnioskowanie nie ulega zmianie.

Probabilistyczną analizę wrażliwości wykonano dla porównania BEW + FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI. Dla tego porównania BEW + FOLFOXIRI jest terapią kosztowo-użyteczną z prawdopodobieństwem ok. [redacted].

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ:

- Wątpliwości budzi wybrana technika analityczna dla porównania BEW + FOLFIRI vs CET +

FOLFIRI, ponieważ nie wykazano równorzędności tych interwencji w sposób nie budzący wątpliwości (np. poprzez badanie z hipotezą equivalence). Wyniki są wątpliwe ponieważ badanie FIRE-3 – wysoko oceniane przez wnioskodawcę i wykorzystywane jako źródło wielu założeń - sugeruje, że pod względem przeżycia całkowitego bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFIRI jest istotnie statystycznie gorszy od cetuksymabu skojarzonego z FOLFIRI w analizowanej populacji pacjentów. Na brak istotnych statystycznie różnic wskazują wyniki badania CALGB/SWOG 80405 oraz metaanaliza tego badania i badania FIRE-3 (jeśli stosowany jest model efektów zmiennych przyznający badaniu FIRE-3 mniejszą wagę niż model efektów stałych) - z trendem na niekorzyść bewacyzumabu w przypadku OS. Dane OS i PFS z badania CALGB/SWOG 80405 dla populacji RAS WT wykorzystane do metaanalizy pochodziły z materiałów konferencyjnych. Analizowanie wyłącznie kosztów zestawianych interwencji może więc w tym przypadku nie być uzasadnione.

- W przypadku porównania BEW + FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI opierano się o dane niskiej jakości z publikacji Cremolini 2016. Dane o skuteczności porównywanych interwencji wykorzystane w tej publikacji pochodzą z dwóch różnych badań. Dla zmniejszenia błędu związanego z brakiem randomizacji i prospektywnych danych wykonano propensity score-adjusted model. Ponadto, tylko w badaniu TRIBE wykonano analizę pod względem mutacji BRAF, ale drugie z zestawionych badań nie obejmowało takiej analizy, a tym samym niemożliwe było wyodrębnienie odpowiedniej podgrupy w publikacji Cremolini 2016 – więc uwzględnione przez wnioskodawcę wyniki nie odpowiadają docelowej populacji pacjentów. Biorąc pod uwagę, że obecność mutacji aktywującej w genie BRAF jest negatywnym czynnikiem rokowniczym, nie sposób uznać, żeby dane o przeżyciu czy PFS dla szerszej populacji mogły być odpowiednie do zastosowania w rozważanej populacji pacjentów; Ponadto dla wskazanego porównania nie wykonano porównania z innymi schematami chemioterapii stanowiącymi komparatory.

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ:

- w wariancie z RSS dla komparatorów przyjęto koszty wg komunikatów DGL, ale mogą one nie uwzględniać np. obniżki ceny wynikającej z bardzo często proponowanego paybacku. W rozpatrywanym przypadku obserwuje się w wariancie z RSS tylko minimalne spadki ceny komparatora;
- dla cetuksymabu (+ FOLFIRI) uwzględniono wyższe koszty podania niż dla bewacyzumabu (+FOLFIRI) ze względu na schemat podawania, jednak należy zauważyć, że od stycznia 2018 r. wprowadzono możliwość podawania cetuksymabu w schemacie co 14-dni. Wybór pomiędzy schematem co 7- a co 14-dniowym należy do lekarza prowadzącego;
- dla porównania BEW + FOLFIRI vs CET + FOLFIRI przyjęto, że w drugiej linii leczenia 20% pacjentów otrzymuje FOLFIRI a 80% FOLFOX-4 (na podstawie badania FIRE-3); jednakowo w przypadku obu porównywanych ramion. W III linii otrzymywane leczenie zróżnicowano w zależności od ramienia – w przypadku BEW założono, że 31% pacjentów otrzyma monoterapię cetuksymabem, a 69% panitumumabem (na podstawie sprawozdania z działalności NFZ z 2016 r.), które mogą być stosowane tylko w przypadku braku wcześniejszego leczenia panitumumabem lub cetuksymabem, a więc wyłącznie w ramieniu interwencji. Taki rozkład jest możliwy, ale jest niepewny, a założono znacznie wyższy udział tańszego panitumumabu. W przypadku CET przyjęto, że 100% pacjentów otrzymuje monoterapię kapecytabiną (jeden z tańszych, ale nie najtańszy z możliwych schematów chemioterapii);
- dla porównania BEW + FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI, w II linii leczenia pacjenci leczeni w I linii BEW + FOLFOXIRI stosują jedynie chemioterapię, a pacjenci w I linii otrzymujący FOLFOXIRI dużo droższy schemat BEW + FOLFOX-4 (aż 10 163,74 zł za cykl). Taka sekwencja leczenia jest możliwa, ale działa w kierunku podniesienia kosztów komparatora;

- dla porównania BEW + FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI, czasy przebywania w poszczególnych stanach modelowano w oparciu o ekstrapolowane krzywe przeżycia i PFS, przy czym czas leczenia skorygowano w ten sposób, że rzeczywiste leczenie jest krótsze od czasu do wystąpienia progresji choroby i wynosi 0,8 czasu spędzanego w stanie PFS, ponieważ przerwanie leczenia następuje również z innych przyczyn niż progresja. Takie samo założenie przyjęto dla obu ramion, ale jest to wątpliwe ponieważ przerwanie leczenia może następować z inną częstotliwością w ramieniu interwencji i komparatora;
- niepewne i słabo uzasadnione są założenia wnioskodawcy odnośnie częstotliwości zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.

#### *Obliczenia własne Agencji*

W ramach obliczeń własnych uwzględniono możliwości stosowania wprowadzonego od stycznia 2018 r. alternatywnego schematu podawania cetuksymabu (co 2 tygodnie zamiast co tydzień; przyjęto go dla wszystkich pacjentów) oraz korektę ceny panitumumabu, który stosowany jest w III linii leczenia w ramieniu interwencji (koszty panitumumabu stosowanego w 69% w III linii leczenia w ramieniu interwencji uległy obniżeniu, działa to więc na korzyść interwencji).

Po korekcie, wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że interwencja wnioskowana jest tańsza od komparatora, tj. CET + FOLFIRI o [ ] zamiast [ ] w wariantcie bez RSS i o [ ] zł zamiast [ ] w wariantcie z RSS.

Dodatkowo, pomimo że zgodny z zarządzeniem NFZ, wątpliwy jest dużo wyższy koszt monitorowania cetuksymabu (4 056,00 zł) niż bewacyzumabu (2 433,60 zł). Jest to trudne do wytłumaczenia biorąc pod uwagę, że zalecane jest wykonanie takich samych badań (w przypadku bewacyzumabu jest ich nawet trochę więcej) i z taką samą częstotliwością (obecnie cykl leczenia w obu przypadkach może być 14-dniowy). Koszty monitorowania mają jednak niewielki wpływ na wyniki analizy – w przypadku ich zrównania różnica w kosztach BEW i CET spada o około kolejne tysiąc złotych.

#### **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. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm)**

*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 komparatorami zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Brak danych o skuteczności komparatorów dla BEW + FOLFOXIRI powoduje, że nie jest możliwe wykonanie poprawnego rankingu stosunku koszt/efekt i wskazanie terapii o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Ze względu na fakt, iż jest to terapia dodana do obecnie istniejącej nie ma możliwości podania ceny wynikającej z 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 uwzględniając horyzont czasowy wynoszący 2 lata, z perspektywy NFZ. Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie bewacyzumab po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi:

- [ ] osób w kolejnych latach finansowania w schemacie BEW+FOLFIRI
- [ ] i [ ] osób w kolejnych latach finansowania w schemacie BEW+FOLFOXIRI

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

W przypadku rozszerzenia refundacji bewacyzumabu (Avastin) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego w ramach programu lekowego roczne wydatki płatnika publicznego zwiększyłyby się o 18,69 mln zł / [ ] zł w 2018 r. oraz o 19,15 mln zł / [ ] zł w 2019 r. (odpowiednio w wariantach bez i z RSS) w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Największy wpływ na wyniki analizy w przypadku uwzględnienia jak i braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka obserwuje się w przypadku uwzględnienia:

- maksymalnej wartości odsetka pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby ([ ] zamiast [ ]);
- maksymalnej wartości odsetka pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikujących się do leczenia systemowego (chemioterapia I linii), u których jest niemożliwe radykalne leczenie operacyjne, w stanie sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO, w wieku powyżej 18. roku życia ([ ] zamiast [ ]);
- maksymalnej wielkości przejęcia udziałów w rynku przez schemat BEW+FOLFOXIRI ([ ] w przypadku zarówno populacji P2 jak i P3 zamiast odpowiednio [ ] i [ ]). Należy zwrócić uwagę, że w dalszym ciągu w tym wypadku prognozowane jest nieznaczne przejęcie rynku.

Wykorzystanie powyższych wartości powoduje prawie dwukrotny wzrost wydatków inkrementalnych w stosunku do analizy podstawowej.

#### Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- niekonsekwentne jest wykorzystywanie w różnych miejscach analizy (do oszacowania populacji docelowej i wyznaczenia udziałów w rynku) różnych odsetków pacjentów w odniesieniu do występowania mutacji genowych. W istocie jest to ta sama dana i dlatego, że jest wykorzystywana do innego rodzaju oszacowań nie może dowolnie się różnić. Przy wyliczaniu populacji docelowej odsetek pacjentów KRAS/NRAS/BRAF WT wynosił 36% (zgodnie z publikacją Peeters 2015), natomiast w celu „zachowania spójności pomiędzy

odpowiedziami (ww. ankietowanych ekspertów – dop. analityka), a także z zapisami obowiązującego i projektowanego programu lekowego” przy szacowaniu udziałów w rynku wykorzystano odsetek równy [ ] (źródło tej danej nie zostało podane). Nie zostało to wiarygodnie wyjaśnione przez wnioskodawcę, a ponieważ odsetek pacjentów z mutacją/bez mutacji nie może być zmienny, przynajmniej jedno z przyjętych założeń musi być błędne. Niespójność przedstawianych danych obniża ich wiarygodność.

- W analizie wnioskodawca uwzględniła subpopulację pacjentów z mutacją w genie BRAF, która ma otrzymywać leczenie BEW+FOLFIRI, mimo tego iż w innym miejscu analiz wskazuje, że „w populacji z obecną mutacją w genie BRAF, schemat bewacyzumab+FOLFIRI nie będzie stosowany (w grupie tej występuje wyłącznie leczenie bewacyzumab+FOLFOXIRI)”.

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- Szacowanie populacji opiera się o dane niepewne, tj. badanie ankietowe przeprowadzone przez wnioskodawcę.
- Wnioskodawca nie uwzględnił w analizie kosztu codziennego podania cetuksymabu. Jednak ta zmiana w obowiązującym programie lekowym została wprowadzona dopiero w styczniu 2018 r.

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

Biorąc pod uwagę niepewny efekt, zasadne jest zaproponowanie RSS opartego o efekty zdrowotne, tak aby leczenie z uwzględnieniem bewacyzumabu było o podobnej skuteczności co monoterapia.

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

W programie lekowym sprecyzowano sposób podawania schematów stosowanych w skojarzeniu z BEW jak FOLFIRI, podczas gdy praktyka w poszczególnych ośrodkach wydaje się być zróżnicowana (przede wszystkim biorąc pod uwagę długość wlewu fluorouracylu). Schemat podawania opisany w programie odbiega też od stosowanego w badaniach klinicznych.

W najnowszym obowiązującym programie lekowym dotyczącym leczenia zaawansowanego nowotworu jelita grubego odnośnie mutacji w genie BRAF podaje się precyzyjnie, że chodzi o mutację V600E. Wnioskowany program odnosi się do mutacji V600.

Warto rozważyć zasadność wyodrębnienia programu leczenia jelita grubego bewacyzumabem podczas gdy funkcjonuje program o takim samym co wnioskowany tytule dotyczący kompleksowo leczenia zaawansowanego nowotworu jelita grubego różnymi substancjami czynnymi.

Program nie bierze pod uwagę pierwotnej lokalizacji raka jelita grubego, która w świetle ostatnich doniesień może mieć wpływ na wyniki leczenia.

### **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.*

Proponowanym rozwiązaniem racjonalizacyjnym jest upowszechnienie wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach wynikających ze stosowania produktów



tańszych niż limit w grupie limitowej „178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne”.

Całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego (z uwzględnieniem RSS) związane z finansowaniem preparatu Avastin w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego wyniosą około [ ] w pierwszym roku oraz [ ] w drugim roku w wariancie z RSS. Mogą one zostać pokryte poprzez rozwiązanie oszczędnościowe zastosowane w grupie limitowej 178.2. Oszacowane w analizie oszczędności dla NFZ wynoszą 61,77 mln zł rocznie (i są wystarczające również do pokrycia wydatków płatnika w przypadku wariantu bez RSS).

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

Odnaleziono rekomendacje kliniczne 5 organizacji :

- National Comprehensive Cancer Network - NCCN 2017,
- European Society of Medical Oncology - ESMO 2016,
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej – PTOK 2015,
- National Institute for Health and Care Excellence – NICE 2017.
- Spanish Society of Clinical Oncology - SEOM 2015

Wytyczna NCCN 2017 rekomenduje stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFIRI oraz FOLFOXIRI; zaznaczono w niej także, iż w przypadku mutacji BRAF V600E, uzyskanie odpowiedzi na leczenie cetuksymabem lub panitumumabem jest wysoce nieprawdopodobne oraz, iż dodatek cetuksymabu, panitumumabu lub bewacyzumabu do chemioterapii, traktowane są jako równorzędne wybory terapeutyczne w leczeniu I linii u chorych z RAS WT, w przypadku wystąpienia przerzutów.

ESMO (wytyczne z 2016 r.) rekomenduje stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFIRI oraz FOLFOXIRI w analizowanej populacji pacjentów, zaleca potencjalnie stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFOXIRI u pacjentów z nowotworami z mutacją BRAF oraz stwierdza, że do tej pory nie ma jednoznacznego dowodu na wyższość jednego biologicznego preparatu nad innymi (bewacyzumab w porównaniu z terapią przeciwciałami anty-EGFR) w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z mCRC i RAS typu dzikiego.

W wytycznej PTOK 2015 przedstawiono wątpliwości dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa bewacyzumabu – wartość leku w I linii leczenia jest przedmiotem kontrowersji. Jeśli lek jest stosowany to powinno się go łączyć ze schematem FOLFIRI.

W wytycznych hiszpańskich (SOEM 2015) rekomendowano stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFIRI. Wskazano, iż leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z RAS (typ dziki) mCRC powinno obejmować połączenie chemioterapii i przeciwciała monoklonalnego (anty-EGFR lub bewacyzumabu), leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z zmutowanym RAS mCRC powinno obejmować kombinację chemioterapii podwójnej i bewacyzumabu.

Natomiast wg wytycznych NICE 2017 bewacyzumab nie jest rekomendowany jako pierwsza linia leczenia raka jelita grubego z przerzutami.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono trzy rekomendacje negatywne (Haute Autorité de Santé 2016, NICE 2010, Scottish Medicines Consortium 2008) i dwie rekomendacje pozytywne warunkowo (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2016, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2008). Rekomendacja HAS, wskazuje na korzyść ze stosowania bewacyzumabu tylko w populacji z mutacją RAS, w której bewacyzumab jest już refundowany, ale już nie w populacji RAS WT, a więc wnioskowanej. Rekomendacje dotyczą też często populacji szerszej niż

wnioskowana. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się uwagę na korzyść ze stosowania bewacyzumabu. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na wysoki stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych oraz małą korzyść w porównaniu do standardowej chemioterapii.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Avastin (zarówno opak. po 4 ml jak i po 16 ml) jest finansowany w 26 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w 7 o PKB *per capita* zbliżonym do Polski (Estonia, Litwa, Łotwa, Portugalia, Słowacja, Węgry, Grecja). W 26 krajach finansowanie produktów leczniczych Avastin jest nieograniczone w leczeniu szpitalnym. We wszystkich rozpatrywanych krajach nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.11.2017. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.902.2017.12.PP, PLR.4600.901.2017.9.PP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 16 ml, EAN 5909990010493; Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, EAN 5909990010486; 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. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 12/2018 z dnia 15 stycznia 2018 roku w sprawie oceny leku Avastin (bewacyzumab), w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2018 z dnia 15 stycznia 2018 roku w sprawie oceny leku Avastin (bewacyzumab), w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20
2. Raport nr OT.4331.10.2017 „Wnioski o objęcie refundacją leków Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”. Data ukończenia: 04.01.2018 r.