

**Stanowisko Rady Konsultacyjnej  
nr 8/3/2010 z dnia 1 lutego 2010 r. w sprawie zasadności  
zakwalifikowania świadczenia „leczenie przerzutowego raka jelita  
grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego bewacyzumab  
(Avastin®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego  
Narodowego Funduszu Zdrowia” jako świadczenia gwarantowanego**

Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przerzutowego raka jelita grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego bevacizumab (Avastin®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem przyjęcia sposobu finansowania zapewniającego efektywność kosztową, nie mniejszą niż poziom rekomendowany przez WHO (3 x PKB per capita).

**Uzasadnienie stanowiska**

Bewacyzumab poprawia przeżycie pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego średnio o ok. 5 miesięcy w porównaniu do innych stosowanych obecnie schematów chemioterapii. Ze względu na liczne i częste działania niepożądane oraz potrzebę rygorystycznego przestrzegania wskazań do terapii bewacyzumabem, może on być stosowany jedynie w ramach programu zdrowotnego. Rada uznała jednocześnie, że koszty terapii są niewspółmiernie wysokie do osiąganym korzyści zdrowotnych i aby można uznać za zasadne finansowanie jej ze środków publicznych, wymagają istotnego obniżenia.

**Tryb przygotowania stanowiska**

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (pismo znak MZ-PL-460-8363-78/GB/09) z dnia 28 września 2009 r.

**Problem zdrowotny**

Nowotwory jelita grubego zajmują drugie miejsce co do częstości występowania u obu płci w Polsce. W 2007 roku było 14,2 tys. zachorowań i 9,3 tys. zgonów spowodowanych nowotworami jelita grubego.<sup>1</sup>

Większość nowotworów jelita grubego powstaje ze zmian o charakterze gruczolaków, których wspólną i podstawową cechą jest dysplazja nabłonka.<sup>1</sup>

Wskaźnik 5-letniego przeżycia chorych na nowotwory jelita grubego w Polsce wynosi około 30–33% i jest nieco wyższy w przypadku raka odbytnicy w porównaniu z rakiem okrężnicy. W krajach Europy Zachodniej odsetki te sięgają 50%.<sup>1</sup>

**Obecny standard kliniczny**

Leczenie raka jelita grubego zależy od jego zaawansowania. Podstawą terapii jest leczenie chirurgiczne, będące jedyną terapią w niezaawansowanych stadiach choroby (I i IIA). W przypadku

nowotworu jelita grubego z przerzutami (około połowa chorych w czasie rozpoznania nowotworu) stosuje się również radio i chemioterapię.<sup>1</sup>

Chemioterapia opiera się na stosowaniu fluorouracylu i folinianu wapnia w połączeniu z irynotekaniem lub z oksaliplatyną.<sup>2</sup>

### Opis świadczenia

Bewacyzumab hamuje wiązanie się czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF), kluczowego mediatora angiogenezy, z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonka. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje wzrost guza.<sup>3</sup>

Bewacyzumab jest zarejestrowany w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego i stosuje się go w postaci infuzji dożylniej w dawce 5 lub 10 mg/kg masy ciała podawanej co 2 tygodnie albo w dawce 7,5 mg/kg lub 15 mg/kg masy ciała podawanej co 3 tygodnie.<sup>3</sup>

Bewacyzumab w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego był już oceniany przez Radę i uzyskał negatywne stanowisko w sprawie finansowania ze środków publicznych.<sup>5</sup>

### Efektywność kliniczna

Zastosowanie bewacyzumabu (5 mg/kg m.c. co 2 tygodnie) w skojarzeniu ze schematem irynotekan + fluorouracyl (bolus) + leukoworyna (IFL) w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego wpływa na poprawę całkowitego przeżycia (OS) oraz czasu przeżycia bez progresji (PFS), w porównaniu do grupy leczonej schematem IFL, dając odpowiednio:

- Istotne wydłużenie mediany OS o 4,7 miesiąca (20,3 vs 15,6 miesięcy); ryzyko śmierci dla tej grupy wyniosło HR=0,66 (p<0,001),
- wydłużenie mediany PFS o 4,4 miesiąca (10,6 vs 6,2 miesięcy); ryzyko progresji choroby dla grupy eksperymentalnej wyniosło HR=0,54 (p=0,001).<sup>4</sup>

Wykazano również istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy leczonej bewacyzumabem z IFL w zakresie wskaźnika obiektywnej odpowiedzi nowotworu na leczenie (44,8% vs. 34,8%; p=0,004). Korzyść względna wynosiła RB=1,29 (95% CI 1,08 – 1,53).<sup>4</sup>

Zastosowanie bewacyzumabu w innych schematach chemioterapii w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego, w porównaniu do chemioterapii bez bewacyzumabu wiązało się z wydłużeniem PFS dla schematów: 5-FU/LV: 5-fluorouracyl (wlew) + leukoworyna, a także XELOX: kapecytabina + oksaliplatyna oraz FOLFOX: oksaliplatyna + fluorouracyl (we wlewie) + leukoworyna).<sup>4</sup>

### Bezpieczeństwo stosowania

Według charakterystyki produktu leczniczego do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych we wszystkich badaniach klinicznych, u pacjentów otrzymujących Avastin® należały nadciśnienie, zmęczenie lub osłabienie, biegunka oraz ból brzucha. Do najcięższych obserwowanych działań niepożądanych należą perforacje żołądkowo-jelitowe, krwotoki, w tym krwotoki płucne/krwiopłucie, tętnicza zakrzepica zatorowa.<sup>3</sup>

Według przedstawionych analiz, w grupie terapii skojarzonej z bewacyzumabem odnotowano istotnie wyższe ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej samą chemioterapię.<sup>4</sup>

Stosowanie bewacyzumabu wiązało się również ze zwiększonym ryzykiem występowania nadciśnienia (niezależnie od stopnia nasilenia) oraz białkomoczu w porównaniu do grupy kontrolnej.<sup>4</sup>

Wyniki badań obserwacyjnych wydają się potwierdzać, obserwowany w badaniach klinicznych odsetek działań niepożądanych w przypadku populacji pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, u których zastosowano chemioterapię w połączeniu z bewacyzumabem w I linii leczenia.<sup>4</sup>

## **Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika**

Przedstawiona analiza ekonomiczna, w 7-letnim horyzoncie czasowym, oceniała koszt efektywność i koszt użyteczność stosowania schematu zawierającego Avastin® (bewacyzumab) w połączeniu ze schematem IFL, w odniesieniu do zastosowania tego schematu bez bewacyzumabu.<sup>4</sup>

Nie przedstawiono scenariusza dotyczącego finansowania omawianej terapii jedynie ze środków publicznych. Przedstawione scenariusze zakładały przejęcie finansowania bewacyzumabu przez podmiot odpowiedzialny z własnych środków po przekroczeniu u pojedynczego pacjenta sumarycznej dawki bewacyzumabu wynoszącej 10 tys. mg lub 21 tys. mg.<sup>4</sup>

W zależności od przyjętego scenariusza oszacowano, że przy zastosowaniu w pierwszym rzucie leczenia przerzutowego raka jelita grubego chemioterapii IFL z bewacyzumabem, koszt zyskania jednego dodatkowego roku życia (LYG) wyniesie ok. 190 (167 – 240) tys. zł (10 tys. mg) albo ok. 217 tys. zł (21 tys. mg), a koszt zyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) ok. 247 (207 – 280) tys. zł (10 tys. mg) albo ok. 283 tys. zł (21 tys. mg).<sup>4</sup>

Analiza wpływu na budżet płatnika zakładała finansowanie ze środków publicznych preparatu Avastin® stosowanego jako terapia dodana do schematu IFL w I linii leczenia pacjentów z rozsiałym rakiem jelita grubego w Polsce, w ramach programu zdrowotnego dla grupy 760 pacjentów rocznie, wzrastającej o 1,8 % rocznie, w 3 letnim horyzoncie czasowym. Nie przedstawiono scenariusza dotyczącego finansowania omawianej terapii jedynie ze środków publicznych, a przedstawione scenariusze przyjęły założenie przejęcia finansowania przez podmiot odpowiedzialny, jak w analizie ekonomicznej. Decyzja o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Avastin® w omawianym wskazaniu i schemacie, może wiązać się ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego o ok. 29 mln zł w pierwszym roku; 36 mln w drugim i 46 mln zł w trzecim roku (10 tys. mg) albo o ok. 29 mln zł, 44 mln zł oraz 54 mln zł (21 tys. mg), w kolejnych trzech latach od pozytywnej decyzji o finansowaniu programu.<sup>4</sup>

## **Dodatkowe uwagi Rady**

Zdaniem Rady, współmierność kosztów do osiągniętych korzyści zdrowotnych wynikających z realizacji przedmiotowego świadczenia, można osiągnąć np. poprzez obniżenie ceny preparatu leczniczego Avastin o co najmniej 50% lub przez podział ryzyka (Risk Sharing) pomiędzy płatnika publicznego, a podmiot odpowiedzialny.

## **Piśmiennictwo:**

1. Marek P. Nowacki, Krzysztof Bujko, Maciej Krzakowski, Dorota Nowakowska, Andrzej Rutkowski. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, część I. Via Medica - Wydawnictwo Medyczne. 2009
2. Stanowisko eksperckie Prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie Onkologii Klinicznej
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Avastin
4. Materiały dostarczone przez podmiot odpowiedzialny
5. Uchwała nr 41/11/2008 z dnia 6 sierpnia 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych bewacyzumabu (Avastin®) w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami