



## **Rekomendacja nr 57/2011**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**

**z dnia 8 sierpnia 2011 r.**

### **w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab” jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego**

**Prezes Agencji rekomenduje** zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab” jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego na okres trzech lat, wyłącznie po spełnieniu warunków zawartych w rekomendacji.

Zgodnie z przekazanym przez Ministra Zdrowia projektem Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego”, rekomendacja dotyczy stosowania bewacyzumabu wyłącznie w leczeniu chorych na zaawansowanego (obecność przerzutów) raka jelita grubego (C18-C20 według ICD-10 – rak okrężnicy, rak zagięcia esico-odbytniczego, rak odbytnicy) w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX-4 w drugiej linii leczenia po wcześniejszej nieskutecznej chemioterapii z udziałem fluoropirymidyny i irynotekanu.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie zaawansowanego raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab” na okres trzech lat, u pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego, w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX-4 w drugiej linii leczenia, po wcześniejszej nieskutecznej chemioterapii z udziałem fluoropirymidyny i irynotekanu, wyłącznie po spełnieniu warunków zawartych w rekomendacji.

Prezes Agencji przychyła się do uwagi Rady Konsultacyjnej <sup>1</sup>, iż koszty terapii przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab w ocenianym wskazaniu wydają się być niewspółmiernie wysokie do osiągniętych efektów zdrowotnych i działań niepożądanych powodowanych przez lek i przy uwzględnieniu prognozy opłacalności dla świadczeń w Polsce.

Dostępne dane kliniczne wskazują, iż dodanie bewacyzumabu do chemioterapii FOLFOX-4 w II linii leczenia u pacjentów po niepowodzeniu chemioterapii opartej na irynotekanie poprawia skuteczność leczenia. Wyniki wykazują istotną statystycznie korzyść zarówno w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji, jak też przeżycia całkowitego. Zaobserwowano również istotnie większe prawdopodobieństwo przeżycia 1-rocznego



oraz prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w porównaniu do stosowania samej chemioterapii FOLFOX-4.

W chwili obecnej Agencja Oceny Technologii Medycznych nie dysponuje analizą ekonomiczną, w której oszacowano by koszty inkrementalne stosowania bewacyzumabu w porównaniu ze standardową chemioterapią paliatywną dla warunków polskich.

Finansowanie omawianego świadczenia w warunkach polskich uzasadnione będzie wyłącznie w przypadku przedstawienia przez podmiot odpowiedzialny propozycji cenowej lub instrumentów podziału ryzyka (partycypacji w kosztach leczenia), które umożliwią zbliżenie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) lub w przypadku braku możliwości jego przedstawienia, kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (LYG) do prognozy efektywności kosztowej, przyjętego na poziomie trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca w Polsce.

Aktualnie jedynym odnalezionym dokumentem do którego można się odnieść wyznaczając efektywność kosztową bewacyzumabu jest raport oceny technologii medycznych brytyjskiego NICE z grudnia 2010 r., wskazujący iż podawanie bewacyzumabu skojarzonego ze schematami zawierającymi oksaliplatinę (w porównaniu do samych schematów z oksaliplatiną), w II linii przerzutowego raka jelita grubego, wiąże się z wysokością ICER na poziomie 103 000 £ za QALY.

Z uwagi na fakt, iż lek jest obecnie podawany w ramach programu chemioterapii niestandardowej, nie ma pewności, że chorzy zawsze kwalifikowani są do terapii w sposób prawidłowy. Kryteria włączenia określone w programie terapeutycznym umożliwią podawanie leku pacjentom, u których przyniesie on potencjalnie największe korzyści.

Należy również wprowadzić ścisłe monitorowanie leczonych osób, czego nie gwarantuje finansowanie leczenia w ramach chemioterapii niestandardowej. W przypadku uruchomienia programu terapeutycznego dla leków stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego, płatnik powinien zapewnić system sprawozdawczy oparty na zasadach rejestru pozwalający na monitorowanie zasad włączania do terapii zgodnie z przyjętymi kryteriami, a także działań niepożądanych terapii, co umożliwi ocenę skuteczności leczenia i bezpieczeństwa terapii.

Wskazany trzyletni okres warunkowego finansowania świadczenia ze środków publicznych, podyktowany jest szybkim postępowaniem w onkologii, a także systematycznie pojawiającymi się nowymi doniesieniami naukowymi i badaniami klinicznymi dotyczącymi skuteczności i bezpieczeństwa technologii stosowanych w raku jelita grubego. Po tym czasie powinna nastąpić weryfikacja decyzji refundacyjnej na podstawie uaktualnionej oceny farmakoekonomicznej oraz ewentualne dalsze negocjacje dotyczące ceny lub instrumentów dzielenia ryzyka dla bewacyzumabu.

Jednocześnie należy przypomnieć, że Prezes Agencji w Rekomendacji z 1 lutego 2010 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przerzutowego raka jelita grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego bewacyzumab (Avastin®) w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia” jako świadczenia gwarantowanego, zarekomendował zakwalifikowanie ww. świadczenia, wskazując jednocześnie na potrzebę podjęcia negocjacji cenowych w odniesieniu do omawianego produktu leczniczego.<sup>4</sup>

Oceniane wówczas świadczenie obejmowało zastosowanie bewacyzumabu w ramach pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie z irynotekanem.

Brak czynników predykcyjnych (terapii celowanej) w stosowaniu bewacyzumabu mogło stanowić zbyt częste, nieuzasadnione stosowanie omawianej technologii w I linii leczenia raka jelita grubego.

Obecna rekomendacja zawęża stosowanie bewacyzumabu do II linii leczenia po wcześniejszej nieskutecznej chemioterapii z udziałem fluoropirymidyny i irynotekanu, co jest zgodne z opisem terapeutycznego programu zdrowotnego przekazanego przez Ministerstwo Zdrowia.

### **Problem zdrowotny**

Rak jelita grubego według klasyfikacji ICD - 10 obejmuje: C18 – rak okrężnicy; C19 – nowotwór złośliwy zagięcia esico-odbytniczego; C20 – nowotwór złośliwy odbytnicy.<sup>2</sup>

Przyczyny powstawania raka jelita grubego nie zostały ostatecznie poznane, jednak podkreśla się rolę takich czynników ryzyka jak: dziedziczne uwarunkowania, polipy gruczołowe jelita grubego, choroby zapalne jelita grubego, czynniki środowiskowe (dietetyczne) oraz wiek. Większość raków jelita grubego powstaje ze zmian o charakterze gruczolaków, których wspólną i podstawową cechą jest dysplazja nabłonka. Potencjalną zdolność do przemiany złośliwej można określić na podstawie oceny wielkości, typu makroskopowego, typu mikroskopowego i stopnia dysplazji. Zaleca się usuwanie wszystkich polipów stwierdzanych endoskopowo.<sup>2</sup>

Rozpoznanie nowotworu jelita grubego opiera się na badaniu podmiotowym, przedmiotowym oraz badaniach dodatkowych. Najczęstszymi objawami w zależności od umiejscowienia są: prawa część okrężnicy - niecharakterystyczne tępe bóle, niedokrwistość niedobarwliwa, osłabienie, zawroty głowy, brunatne, ciemne lub zmieszane z krwią stolce, palpacyjny guz; obraz kliniczny czasami sugeruje choroby pęcherzyka żółciowego lub przewlekłe zapalenie wyrostka robaczkowego; lewa część okrężnicy - wzdęcia, bóle (kolka jelitowa), zaparcia, biegunki, świeża krew na stolcu, zwężone stolce, zmiany rytmu wypróżnień, niedrożność; odbytnica - świeża krew na stolcu, daremne parcia, poranna biegunka, kolka jelitowa, ból, niedrożność; odbył - krwawienie, ból, bolesne parcie, świąd odbytu, wydzielina, uczucie przeszkody lub ciała obcego, nietrzymanie gazów i stolca, kilkukrotne w ciągu dnia niewielkich objętości stolca z domieszką śluzu lub krwi, co niekiedy nazywane jest „pseudobiegunką”, powiększone węzły pachwinowe. Celem ustalenia rozpoznania przeprowadzane jest: badanie przedmiotowe jamy brzusznej, badanie per rectum badania endoskopowe (rektoskopia, fibrosigmoideoskopia – FSS, kolonoskopia), badanie materiału biopsyjnego pobranego podczas endoskopii.<sup>2</sup>

W celu określenia stopnia zaawansowania konieczne należy wykonać następujące badania dodatkowe: ultrasonografia (USG) i/lub komputerowa tomografia (KT) jamy brzusznej i miednicy, rentgenogram (RTG) klatki piersiowej (projekcja tylno-przednia i boczna), oznaczenie poziomu antygenu karcinoembrionalnego (CEA). W wybranych przypadkach zalecane jest również wykonanie USG transrektalnej oraz badania magnetycznym rezonansem (MR) miednicy.<sup>2</sup>

Makroskopowo wyróżnia się 4 typy zaawansowanego raka jelita grubego: polipowaty, owrzodziały i grzybiasty, owrzodziały i zwężający oraz rozległe naciekający. Najczęściej spotykanym typem histologicznym jest rak gruczołowy o 3 stopniach zróżnicowania: 25% wysoki (G1), 60% średni (G2) i 15% niski (G3).<sup>2</sup>

Ocena zaawansowania klinicznego: klasyfikacja TNM (Tumor Nodus Metastases) i klasyfikacja Dukes'a w modyfikacji Astler-Collera i Turnbulla.<sup>2</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>2</sup>

W strukturze zachorowań nowotwory jelita grubego (najczęściej rak) zajmują obecnie drugie miejsce u obu płci (mężczyźni — 11,9%, kobiety — 10,3%). W 2008 roku liczba zarejestrowanych zachorowań wyniosła 7951 u mężczyzn i 6490 u kobiet, co daje w sumie ok. 14 441 chorych, stanowiących populację docelową, dla porównania łączna liczba zarejestrowanych zachorowań wyniosła w roku 2005: 13 700 osób, w roku 2006 – 13 624 osób i w roku 2007 – 14 244 osób. Zachorowalność i umieralność zwiększają się u obu płci wraz z przechodzeniem do kolejnych grup wiekowych, przy czym wzrost jest szybszy u mężczyzn. W populacji mężczyzn z rozpoznaniem nowotworów jelita grubego, 62% występuje u osób powyżej 65. roku życia, podczas gdy u kobiet — 66% (zgon odpowiednio — 70% i 77%). Liczba zachorowań maleje u obu płci dopiero po 75. roku życia. Rosnący trend umieralności utrzymuje się nawet powyżej 65. roku życia u mężczyzn, podczas gdy u starszych kobiet tempo wzrostu umieralności ulega zahamowaniu. W 2008 r. z powodu nowotworu jelita grubego zmarło w Polsce 5385 mężczyzn i 4530 kobiet, łącznie 9915 osób. Dla porównania łączna liczba zgonów wyniosła w roku 2005: 8768 osób, w roku 2006 – 8963 osób i w roku 2007 – 9732 osób.<sup>2</sup>

Według ekspertów klinicznych w II linii leczenia populację ocenia się na około ■■■ chorych rocznie.<sup>2</sup>

Według analiz producenta w scenariuszu prawdopodobnym w kolejnych trzech latach liczba pacjentów kwalifikowanych do leczenia bewacyzumabem w II linii terapii raka jelita grubego przedstawia się następująco: ■■■, ■■■, ■■■ osób.<sup>2</sup>

Liczba pacjentów kwalifikowanych do leczenia bewacyzumabem w II linii terapii raka jelita grubego według analizy NFZ w scenariuszu prawdopodobnym wyniesie w kolejnych trzech latach: ■■■, ■■■, ■■■. W latach 4 i 5 liczba ta utrzyma się na poziomie ■■■ osób.<sup>2</sup>

Różnica w oszacowaniach populacji docelowej między podmiotem odpowiedzialnym a NFZ wynika z: przyjęcia różnych wartości populacji wyjściowej, tzn. liczby chorych na raka jelita grubego, NFZ przyjął wartość na podstawie danych z systemu informatycznego NFZ BO 6.5, a podmiot odpowiedzialny przyjął oszacowania z Krajowego Rejestru Nowotworów; przyjęcia różnych wartości odsetka pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania terapii bewacyzumabem; i tak NFZ przyjął 11%, natomiast podmiot odpowiedzialny 30% oraz przyjęcia w analizie NFZ odsetka pacjentów leczonych schematem FOLFOX-4 + bewacyzumab w II rzucie raka jelita grubego na podstawie wyników badania ankietowego firmy Synovate Market Research i Cegedim, natomiast w analizie podmiotu odpowiedzialnego przedstawiano populację potencjalnie mogącą skorzystać z leczenia bewacyzumabem w II linii, a nie populację która obecnie jest leczona bewacyzumabem w II linii leczenia w ramach chemioterapii niestandardowej.<sup>2</sup>

Skutki następstw choroby według stanowiska ekspertów klinicznych to: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji i pracy, przewlekłe cierpienie lub choroba oraz obniżenie jakości życia. Świadczenie wpłynęłoby na zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych i zapobiegnie przedwczesnemu zgonowi. Świadczenie posiada znaczenie dla zdrowia obywateli, przy uwzględnieniu konieczności: ratowania życia i uzyskania pełnego wyzdrowienia, ratowania życia i uzyskania poprawy stanu zdrowia, zapobiegania przedwczesnemu zgonowi oraz poprawiania jakości życia bez istotnego wpływu na jego długość.<sup>2</sup>

#### **Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna**

Zaawansowanie nowotworu jest najważniejszym czynnikiem rokowniczym. Sposób leczenia raka jelita grubego zależy od stopnia zaawansowania i umiejscowienia nowotworu. W przypadku stwierdzenia raka w stopniu uogólnionym stosowane są metody obejmujące chemioterapię systemową, chemioterapię regionalną, techniki ablacyjne, paliatywne leczenie chirurgiczne oraz kombinacje różnych metod jednocześnie.<sup>2</sup>

Wytyczne leczenie raka odbytnicy poniżej 10-12 cm od brzegu odbytu: stopień 0 (Tis, N0, M0) – leczenie chirurgiczne; stopień I (T 1-2, N0, M0) – leczenie chirurgiczne; stopień II (T 3-4, N0, M0) – radioterapia, leczenie chirurgiczne i ewentualnie chemioterapia; stopień III A i B (T 1-4, N 1-3, M0) – radioterapia, radioterapia w połączeniu z chemioterapią przed zabiegiem, następnie leczenie chirurgiczne i ewentualnie chemioterapia; stopień IV (T 1-4, N 0-3, M1) – leczenie paliatywne (leczenie chirurgiczne w połączeniu z radio i chemioterapią).<sup>2</sup>

Wytyczne leczenie raka odbytnicy powyżej 10-12 cm od brzegu odbytu: stopień 0 (Tis, N0, M0) – leczenie chirurgiczne; stopień I (T 1-2, N0, M0) – leczenie chirurgiczne; stopień II (T 3-4, N0, M0) – leczenie chirurgiczne i ewentualnie chemioterapia; stopień III A i B (T 1-4, N 1-3, M0) – leczenie chirurgiczne i adjuwantowa chemioterapia oraz stopień IV (T 1-4, N 0-3, M1) – leczenie paliatywne (leczenie chirurgiczne w połączeniu z radio i chemioterapią).<sup>2</sup>

Paliatywne leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego w praktyce najczęściej jest stosowane w ramach chemioterapii drugiej linii po niepowodzeniu schematu złożonego z fluorouracylu i folinianu. Paliatywną chemioterapię powinno się podejmować w chwili wykrycia stanu uogólnienia nowotworu, nawet w przypadku przebiegu bezobjawowego. Leczenie należy kontynuować do uzyskania odpowiedzi. W leczeniu drugiej lub kolejnych linii można rozważyć zastosowanie cetuksymabu (monoterapia lub łącznie z irynotekaniem nawet po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii z udziałem irynotekanu) lub panitumumabu (monoklonalne przeciwciało o działaniu blokującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu) w monoterapii. Skojarzenie chemioterapii z postępowaniem chirurgicznym (metastazektomia) jest też uzasadnione u osób z nawrotem choroby (przerzuty do wątroby i/lub płuc) zarówno w sytuacji braku możliwości wykonania pierwotnej resekcji, jak również u chorych z przerzutami możliwymi do wycięcia. Chorzy, u których mimo zastosowania chemioterapii nie ma możliwości wycięcia zmian, powinni otrzymać leczenie drugiej linii.<sup>2</sup>

Polska Unia Onkologii (PUO) – 2009<sup>2</sup>

Dołączenie do chemioterapii bewacyzumabu można rozważyć w ramach paliatywnego leczenia pierwszej linii raka okrężnicy i odbytnicy. Znamienne korzyści pod względem wskaźników przeżycia uzyskano w badaniach, w których bewacyzumab w ramach pierwszej linii leczenia stosowano w skojarzeniu ze schematami zawierającymi irynotekan (IFL) lub oksaliplatynę (FOLFOX-4). Nie zaleca się obecnie stosowania bewacyzumabu w ramach leczenia mCRC (przerzutowy rak jelita grubego) łącznie z chemioterapią w ramach leczenia drugiej i kolejnych linii, uzasadnienia nie ma także monoterapia tym lekiem. Szczególną sytuację kliniczną stanowi postępowanie u chorych z pierwotnym rozpoznaniem raka jelita grubego i synchronicznych przerzutów (wątroba, płuca, jama otrzewnej). W przypadku obecności zmian możliwych do wycięcia obecnie zaleca się zastosowanie wstępnej chemioterapii z udziałem oksaliplatyny lub irynotekanu, a następnie chirurgiczne leczenie. Zastosowanie bewacyzumabu w ramach postępowania skojarzonego z leczeniem chirurgicznym nie zostało dotychczas ocenione w badaniach randomizowanych i nie powinno być podejmowane w powszechnej praktyce. Z podawaniem bewacyzumabu wiąże się występowanie specyficznych działań niepożądanych (np. krwawień, zaburzeń układu krzepnięcia z incydentami zakrzepowo-zatorowymi, nadciśnienia tętniczego i upośledzonego gojenia ran), co należy bezwzględnie uwzględnić przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Dostępne informacje nie pozwalają na identyfikację czynników o istotnym znaczeniu predykcyjnym dla leczenia bewacyzumabem, co w zestawieniu z bardzo wysokim kosztem leku zasadniczo ogranicza jego wykorzystanie w praktyce klinicznej.

**Opis wnioskowanego świadczenia**

Zgodnie z przygotowanym przez Konsultanta Krajowego projektem terapeutycznego programu zdrowotnego, świadczenie obejmuje paliatywne leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem: bewacyzumabu skojarzonego z chemioterapią FOLFOX-4 w II linii leczenia po wcześniejszej nieskutecznej chemioterapii z udziałem fluoropirymidyny i irynotekanu oraz cetuksymabu lub panitumumabu w monoterapii po wcześniejszej nieskutecznej chemioterapii z udziałem fluoropirymidyny, irynotekanu i oksaliplatyny.

Bewacyzumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym produkowanym z użyciem technologii DNA, z komórek jajnika chomika chińskiego. Główny mechanizm działania polega na hamowaniu tworzenia naczyń krwionośnych (tj. angiogenezy) poprzez wiązanie się z czynnikiem wzrostu naczyń śródbłonna (VEGF) - kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa nowopowstałe unaczynienie guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje wzrost guza.<sup>2</sup>

Podanie bewacyzumabu lub macierzystego przeciwciała mysiego w modelach doświadczalnych nowotworów po przeszczepieniach obcogatunkowych u nagich myszy prowadziło do aktywności przeciwnowotworowej o szerokim zakresie w stosunku do ludzkich nowotworów, w tym raka okrężnicy, piersi, trzustki i gruczołu krokowego. Występowało hamowanie progresji zmian przerzutowych i zmniejszenie przepuszczalności naczyń mikrokrążenia.<sup>2</sup>

Komparatorami dla wnioskowanej technologii są: irynotekan, oksaliplatina, kapecytabina oraz fluorouracyl. Najczęściej stosowanymi substancjami czynnymi w terapii nowotworów jelita grubego, według badania kwestionariuszowego firmy Synovate Market Research są fluorouracyl, oksaliplatina, irynotekan i kapecytabina, co potwierdzają dane z NFZ dotyczące ilości pacjentów leczonych w ramach katalogu chemioterapii.<sup>2</sup>

Wskazania zarejestrowane: bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami; terapia skojarzona bewacyzumabem i paklitakselem jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u chorych z rozsianym rakiem piersi; bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa oraz bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem alfa-2a jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsianym rakiem nerki.<sup>2</sup>

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy „leczenia raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego jako świadczenia gwarantowanego”.<sup>2</sup>

Proponowany program zdrowotny obejmuje paliatywne leczenie chorych na zaawansowanego (obecność przerzutów) raka jelita grubego (C18-C20 wg ICD-10 – rak okrężnicy, rak zgięcia esiczo-odbytniczego, rak odbytnicy) z wykorzystaniem bewacyzumabu skojarzonego z chemioterapią FOLFOX-4 w drugiej linii leczenia po wcześniejszej nieskutecznej chemioterapii z udziałem fluoropirymidyny i irynotekanu.<sup>2</sup>

### **Efektywność kliniczna**

Przeprowadzono skróconą analizę efektywności klinicznej. Ocenę stosowania bewacyzumabu w leczeniu mCRC przeprowadzono na podstawie 1 badania klinicznego z randomizacją dotyczącego II linii terapii - Giantonio 2007. W badaniu tym analizowano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo bewacyzumabu (w dawce 10 mg/kg co 2 tygodnie) w leczeniu II rzutu zaawansowanego raka okrężnicy lub odbytnicy, stosowanego bez skojarzenia lub w skojarzeniu z oksaliplatiną, fluorouracylem i leukoworyną. Do badania kwalifikowano pacjentów, którzy byli wcześniej poddani chemioterapii opartej na fluoropirymidynie z irynotekaniem. Pacjenci byli losowo przydzielani

do jednego z trzech ramion w stosunku 1:1:1: FOLFOX-4+BEV (N=286), FOLFOX-4 (N=291) lub BEV w monoterapii (N=243).<sup>2</sup>

Dodanie w II linii leczenia u pacjentów po niepowodzeniu chemioterapii opartej na irynotekanie, wysokiej dawki bewacyzumabu (tj. 10 mg/kg m.c. co 2 tygodnie) do chemioterapii FOLFOX-4, wykazało istotną statystycznie korzyść zarówno w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji (HR=0,61; 95% CI: 0,42 - 0,65; p<0,0001) oraz przeżycia całkowitego (HR=0,75; 95% CI: 0,63 - 0,89; p = 0,0011). Zaobserwowana dla tych punktów końcowych różnica na korzyść terapii skojarzonej wyniosła odpowiednio 2,6 miesiąca w odniesieniu do mediany czasu przeżycia wolnego od progresji (7,3 vs 4,7 m-cy) oraz 2,1 miesiąca w odniesieniu do mediany czasu całkowitego przeżycia (12,9 vs 10,8 m-cy). W badaniu Giantonio 2007 stwierdzono również istotnie większe, w przypadku skojarzenia chemioterapii FOLFOX-4 z bewacyzumabem prawdopodobieństwo przeżycia 1-rocznego (56% vs 43%), jak również prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie (22,7% vs 8,6%), w porównaniu do grupy kontrolnej.<sup>2</sup>

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)

Sumaryczny profil bezpieczeństwa bewacyzumabu jest oparty na danych pochodzących od 3 500 pacjentów z różnymi nowotworami, w większości otrzymujących bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią w ramach badań klinicznych.<sup>3</sup>

Do najcięższych działań niepożądanych należały: perforacje żołądkowo-jelitowe; krwotoki, w tym krwotoki płucne/krwiopłucie, częściej występujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca; tętnicza zakrzepica zatorowa.<sup>3</sup>

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych we wszystkich badaniach klinicznych, u pacjentów otrzymujących bewacyzumab należały nadciśnienie, zmęczenie lub osłabienie, biegunka oraz ból brzucha. Z analizy danych dotyczących bezpieczeństwa wydaje się, że występowanie nadciśnienia i białkomoczu w trakcie terapii bewacyzumabem prawdopodobnie zależy od dawki leku.<sup>3</sup>

Ponadto podczas terapii bewacyzumabem pacjenci mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia: perforacji w obrębie żołądka lub jelit, przetoki, krwotoki oraz komplikacje w gojeniu ran.

U pacjentów przyjmujących bewacyzumab we wszystkich wskazaniach obserwowano większą częstość występowania epizodów tętniczej zakrzepicy zatorowej w tym incydentów mózgowo-naczyniowych, zawałów serca, przemijających napadów niedokrwienych mózgu i innych incydentów zakrzepowo-zatorowych. Również częstość występowania epizodów żylniej zakrzepicy zatorowej w badaniach klinicznych we wszystkich wskazaniach, wahała się od 2,8% do 17,3% u chorych otrzymujących bewacyzumab w porównaniu do częstości występowania od 3,2% do 15,6% w grupach kontrolnych. Epizody żylniej zakrzepicy zatorowej stopnia 3-5 obserwowano maksymalnie u 7,8% pacjentów poddawanych chemioterapii wraz z bewacyzumabem.<sup>3</sup>

Wśród obserwowanych działań niepożądanych występowało również poważne nadciśnienie, białkomocz, stwierdzano także zastoinową niewydolność serca (CHF) oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych.<sup>3</sup>

Wyniki pierwotnych badań klinicznych, wyszukane dane z przeglądów systematycznych, URPL, Prescrire, MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency), oraz badań obserwacyjnych potwierdzają wcześniejsze informacje o bezpieczeństwie stosowania bewacyzumabu.<sup>2</sup> Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi były: neurotoksyczność, zaburzenia w obrębie przewodu pokarmowego, zaburzenia hematologiczne, incydenty zakrzepowo-zatorowych w obrębie żył, nadciśnienie, białkomocz oraz perforacje w obrębie przewodu pokarmowego.

## **Efektywność kosztowa**

W chwili obecnej Agencja Oceny Technologii Medycznych nie dysponuje analizą ekonomiczną, w której oszacowano by koszty inkrementalne stosowania bewacyzumabu w porównaniu ze standardową chemioterapią paliatywną dla warunków polskich.

Oszacowanie efektywności kosztowej włączenia bewacyzumabu do terapii II rzutu przerzutowego raka jelita grubego w skojarzeniu z terapią FOLFOX4, z perspektywy japońskiego płatnika, przeprowadzono w ramach opracowania Shiroiwa 2008. Do porównania wykorzystano dane w II linii terapii: FOLFOX4 – Giantonio 2007, dane dotyczące terapii II rzutu- tj. FOLFOX, FOLFIRI –Tournigand 2004 (GERCOR study).

Ustalono horyzont czasowy aż do zgonu, analiza została wykonana z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (health care payer). Była to analiza kosztów-efektywności, model uwzględnił 4 stany, jednostką był ¥/LYG. W badaniu brak informacji na temat dyskontowania. Uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne, tj. koszty bewacyzumabu, chemioterapii, innych preparatów stosowanych pomocniczo, koszt monitorowania, koszt obrazowania diagnostycznego, badań laboratoryjnych oraz koszt pompy infuzyjnej. Przy przyjęciu podstawowych założeń, oszacowany przez Shiroiwa i wsp. przy włączeniu bewacyzumabu do chemioterapii II linii w mCRC – schemat FOLFOX-4, koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYG) względem samej chemioterapii, oszacowano na ok. ¥14,1 mln (\$118,000). Oszacowane przez Shiroiwa i wsp. inkrementalne współczynniki kosztów efektywności (ICER) dla wszystkich kombinacji terapeutycznych z wyjątkiem schematu bewacyzumab +CAPOX przewyższały ¥10,0 mln (\$83,000) za LYG. Przeprowadzona w ramach opracowania probabilistyczna analiza wrażliwości wskazała, że przy granicy opłacalności na poziomie ¥10,0 mln, prawdopodobieństwo, że leczenie II linii pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego przy zastosowaniu bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFOX będzie kosztowo - efektywna (tj. ICER<¥10,0 mln) wyniosło 5%.<sup>2</sup>

Zgodnie z informacjami zawartymi w raporcie oceny technologii medycznych brytyjskiego NICE z grudnia 2010 r., podmiot odpowiedzialny oszacował dla bewacyzumabu skojarzonego z schematami zawierającymi oksaliplatynę stosowanego w leczeniu drugiej linii przerzutowego raka jelita grubego (w porównaniu do samych schematów zawierających oksaliplatynę) ICER na poziomie 102 644 £ za QALY.

## **Wpływ na budżet płatnika**

Celem analizy wpływu na budżet była ocena, w horyzoncie trzech lat, konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu stosowania bewacyzumabu podawanego w skojarzeniu z FOLFOX-4 ze środków publicznych w ramach programu zdrowotnego w leczeniu II rzutu chorych na przerzutowego raka jelita grubego w warunkach polskich, w porównaniu do praktyki, w której bewacyzumab nie jest finansowany ze środków publicznych w ww. wskazaniu. Analizę przeprowadzono w horyzoncie trzech lat. Analiza została przeprowadzona z perspektywy Narodowy Fundusz Zdrowia (terapia w ramach programu zdrowotnego jest bezpłatna dla pacjenta).<sup>2</sup>

W ramach analizy porównano dwa scenariusze. Scenariusz A obejmuje stosowanie standardowej chemioterapii FOLFOX-4 (fluorouracyl, oksaliplatyna i kwas foliowy) u pacjentów poddawanych terapii II rzutu przerzutowego raka jelita grubego, którzy w I rzucie nieskutecznie leczeni byli fluoropirymidyną i irynotekaniem, założono brak finansowania ze środków publicznych bewacyzumabu. W scenariuszu B założono że bewacyzumab będzie finansowany ze środków publicznych w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w programach zdrowotnych. W scenariuszu B bewacyzumab podawany jest w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX-4 u części pacjentów z analizowanej populacji, pozostali otrzymują leczenie chemioterapią FOLFOX-4. Istniejącą praktykę kliniczną w analizowanej populacji pacjentów określono na podstawie: projektu programu zdrowotnego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego” i wyników badania ankietowego



przeprowadzonego przez firmę Synovate w grudniu 2010 r. oraz badania firmy Cegedim w maju 2011 r.<sup>2</sup>

Populację docelową stanowią chorzy włączeni do terapii II rzutu zaawansowanego raka jelita grubego, u których nie powiodło się wcześniejsze leczenie chemioterapeutyczne przy zastosowaniu fluoropirymidyny i irynotekanu.<sup>2</sup>

Przyjęto następującą strukturę finansowania terapii II rzutu chorych na zaawansowanego raka jelita grubego: w scenariuszu A w trzech kolejnych latach dla bewacyzumabu + FOLFOX-4: brak finansowania, dla FOLFOX-4 – 100% finansowania, w scenariuszu B w trzech kolejnych latach dla bewacyzumabu + FOLFOX-4: 50%, 70%, 90%, dla FOLFOX-4: 50%, 30%, 10%. Wielkość analizowanej populacji chorych na przerzutowego raka jelita grubego leczonej w 2 rzucie w scenariuszu minimalnym w kolejnych trzech latach przedstawia się następująco: ■■■, ■■■, ■■■ osób, w scenariuszu prawdopodobnym: xxx, xxx, xxx osób, w scenariuszu maksymalnym: ■■■, ■■■, ■■■ osób.<sup>2</sup>

Analizowano tylko koszty bezpośrednio medyczne istotne z perspektywy płatnika publicznego: koszt bewacyzumabu stosowanego z chemioterapią FOLFOX-4 oraz koszt chemioterapii FOLFOX-4, koszt podawania bewacyzumabu z chemioterapią FOLFOX-4, koszt podawania chemioterapii FOLFOX-4, koszt terapii działań niepożądanych.<sup>2</sup>

Zalecana dawka bewacyzumabu podawana w postaci infuzji dożylniej to zarówno 5 mg/kg masy ciała lub 10 mg/kg masy ciała podawana co 2 tygodnie jak i 7,5 mg/kg masy ciała lub 15 mg/kg masy ciała podawana co 3 tygodnie. W analizie przyjęto dawkowanie 10 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie. Zgodnie z aktualną ceną rynkową koszt 1 mg bewacyzumabu wynosi ■■■ PLN, a koszt jednego 2-tygodniowego cyklu – około ■■■ PLN (cena detaliczna lub producenta brutto za rozł. doż. 25 mg/ml 4ml x1 to ponad ■■■ PLN, a za rozł. doż. 25 mg/ml 16ml x1 to ponad ■■■ PLN). Cena proponowana przez firmę ROCHE w BIA za 1 mg bewacyzumabu to ■■■ PLN, koszt jednego 2-tygodniowego cyklu to ponad ■■■ PLN PLN (cena detaliczna lub producenta brutto za rozł. doż. 25mg/ml 4ml x1 to ponad ■■■ PLN, a za rozł. doż. 25mg/ml 16ml x1 to ponad ■■■ PLN). W ramach analizy podstawowej przyjęto marżę hurtową na poziomie ■■■% i z uwzględnieniem ■■■% stawki VAT. Średnia masa ciała pacjenta – 73,3 kg. Średnia dawka preparatu bewacyzumabu – 733 mg. Obliczona na tej podstawie wycena punktowa 1 mg bewacyzumabu w ramach programu zdrowotnego wyniosłaby ■■■ punkta (koszt 1 pkt. wynosi 10 PLN).<sup>2</sup>

Według danych NFZ koszt substancji czynnej bewacyzumab wyniesie odpowiednio w latach 2012 do 2016: ponad ■■■ PLN, około ■■■ PLN, i około ■■■ PLN w kolejnych 3 latach.<sup>2</sup>

Dla porównania dane dla komparatorów bewacyzumabu przedstawiają się następująco (zgodnie z NFZ): irynotekan: ■■■ PLN za 1mg, liczba pacjentów leczonych w 2009 roku- ■■■, w 2010 roku – ■■■, w I kwartale 2011 roku – ■■■; oksaliplatyna: ■■■ PLN za 1 mg, liczba pacjentów leczonych w 2009 roku- ■■■, w 2010 roku – ■■■, w I kwartale 2011 roku – ■■■; kapecytabina: ■■■ PLN za 1mg, liczba pacjentów leczonych w 2009 roku- ■■■, w 2010 roku – ■■■, w I kwartale 2011 roku – ■■■; fluorouracyl: ■■■ PLN za 1 mg, liczba pacjentów leczonych w 2009 roku- ■■■, w 2010 roku – ■■■, w I kwartale 2011 roku – ■■■.<sup>2</sup>

W projekcie programu zdrowotnego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego” zapisano, że przerwanie terapii następuje w przypadku wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych działań niepożądanych, tym samym nie zdefiniowano czasu ani maksymalnej liczby cykli stosowania schematu bewacyzumab + chemioterapia FOLFOX-4. W związku z powyższym liczbę cykli stosowania przyjęto zgodnie z referencyjnym badaniem klinicznym 10 cykli dla schematu bewacyzumab + FOLFOX-4 (czas do progresji choroby 7,3 miesiąca) i 7 cykli dla schematu FOLFOX-4 (czas do progresji choroby wyniósł 4,7 miesiąca).<sup>2</sup>

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. W analizie, obok scenariusza najbardziej prawdopodobnego rozważono również scenariusz maksymalny i minimalny. W ramach analizy

scenariuszy skrajnych rozważono scenariusz minimalny – zakłada minimalną liczebność populacji oraz przejście rynku FOLFOX-4 przez schemat bewacyzumabu + FOLFOX-4 o 50% niższe niż w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym oraz scenariusz maksymalny – zakłada maksymalną liczebność populacji oraz przejście rynku FOLFOX-4 przez schemat bewacyzumabu + FOLFOX-4 o 50% wyższe niż w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym.<sup>2</sup>

W wariantcie najbardziej prawdopodobnym wyniki analizy podstawowej sugerują, że realizacja scenariusza B (wariant najbardziej prawdopodobny, finansowanie bewacyzumabu w ramach programu zdrowotnego) zamiast scenariusza A (brak finansowania bewacyzumabu ze środków publicznych) wiąże się z inkrementalną zmianą całkowitych nakładów finansowych płatnika publicznego wynoszącą odpowiednio w kolejnych trzech latach: ■ PLN, ■ PLN, ■ PLN od podjęcia rozważanej w opracowaniu decyzji.<sup>2</sup>

Wyniki dotyczące wariantu minimalnego wpływu rozważanej decyzji na budżet płatnika publicznego sugerują, że włączenie bewacyzumabu do katalogu substancji czynnych stosowanych w programach zdrowotnych wiąże się z inkrementalną zmianą całkowitych nakładów finansowych płatnika publicznego wynoszącą odpowiednio w kolejnych trzech latach: ■ PLN, ■ PLN, ■ PLN od podjęcia rozważanej w opracowaniu decyzji.<sup>2</sup>

Wyniki dotyczące wariantu maksymalnego wpływu rozważanej decyzji na budżet płatnika programach zdrowotnych wiąże się z inkrementalną zmianą całkowitych nakładów finansowych płatnika publicznego wynoszącą: ■ PLN w 1 roku, ■ PLN w 2 roku, ■ PLN w 3 roku od podjęcia rozważanej w opracowaniu decyzji.<sup>2</sup>

Bewacyzumab jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu zdrowotnego – program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Według danych NFZ liczba wydanych zgód na 2009 rok wyniosła łącznie (dla wskazań C18, C19, C20) - ■x, na rok 2010 – ■ i na I kwartał 2011 roku - ■. Koszty refundacji dla bewacyzumabu we wskazaniu wg ICD-10 C18-C20 dla programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa na rok 2009 wyniosła ■ PLN, na rok 2010- ponad ■ PLN (według danych producenta – prawie ■ PLN) i na I kwartał 2011 roku – około ■ PLN. Należy zwrócić uwagę, że obecnie NFZ ponosi koszt bewacyzumabu stosowanego w leczeniu raka jelita grubego w pierwszej jak i drugiej linii leczenia w ramach programu zdrowotnego – „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, na podstawie danych NFZ nie można ustalić jaki procent spośród leczonych bewacyzumabem, leczony był w ramach drugiej linii.<sup>2</sup>

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

#### Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono łącznie 4 rekomendacje kliniczne, z czego jedna zaleca stosowanie bewacyzumabu w II linii leczenia raka jelita grubego tylko w ramach badań klinicznych.

#### Europa – European Society for Medical Oncology (ESMO) – 2010<sup>2</sup>

Bewacyzumab wydłuża przeżycie całkowite oraz czas wolny od progresji w połączeniu ze schematem FOLFOX-4 w leczeniu drugiego rzutu przerzutowego raka jelita grubego [I, B]. Z jego zastosowaniem związane są jednak takie efekty uboczne jak: nadciśnienie tętnicze, białkomocz, zakrzepica, krwawienie z błon śluzowych, perforacja przewodu pokarmowego i problemy z gojeniem się ran. U pacjentów powyżej 65 r.ż z przebytymi zatorami tętnic w wywiadzie zwiększa się ryzyko zakrzepicy tętniczej. Nie zaleca się kontynuacji leczenia bewacyzumabem w przypadku wystąpienia progresji choroby po leczeniu tym preparatem, ze względu na brak danych klinicznych, które wskazywałyby na zasadność takiej kontynuacji. Powinien on być stosowany z fluoropirymidyną ± oksaliplatyną lub irynotekanem do momentu wystąpienia progresji, efektów toksycznych lub wycięcia przerzutów.

#### Francja – Prescrire – 2010<sup>2</sup>

Lekami z wyboru u chorych z rakiem jelita grubego powinny być: fluorouracil (w połączeniu z kwasem folinowym), oksaliplatyna, oraz irynotekan w kombinacji dostosowanej do danej sytuacji indywidualnie. W praktyce istnieją trzy sytuacje kliniczne: liczne nieoperacyjne przerzuty – należy rozpocząć leczenie od 5-FU/LV, granicznie resekcyjne zmiany przerzutowe – zastosowanie chemioterapii ma na celu zmniejszenie przerzutów i ich chirurgiczne usunięcie, przerzuty kwalifikujące się do usunięcia – należy wybrać pomiędzy terapią neoadjuwantową (przed operacją) lub kontrowersyjną adjuwantową pooperacyjną. W II-linii leczenia preparaty te powinny być stosowane wyłącznie w ramach badań klinicznych głównie w celu potwierdzenia hipotezy, że cetuksymab lub panitumumab są skuteczniejsze u pacjentów z mutacją genu KRAS. W oparciu o badanie E3200 dotyczącym zastosowania bewacyzumabu ze schematem FOLFOX-4 u pacjentów leczonych wcześniej fluoropirydyną i irynotekaniem (FOLFIRI) zwrócono uwagę na częstsze występowanie poważnych działań niepożądanych w tej grupie (krwawienia, wymioty, neuropatie).

USA, National Comprehensive Cancer Network – NCCN Guidelines Version 3.2011<sup>2</sup>

Nie zaleca się kontynuacji leczenia bewacyzumabem w przypadku wystąpienia progresji choroby po leczeniu I linii, ze względu na brak danych klinicznych, które wskazywałyby na zasadność takiej kontynuacji. W przypadku, kiedy bewacyzumab nie było stosowany w terapii I rzutu, przy braku przeciwwskazań, można rozważyć zastosowania bewacyzumabu w II linii leczenia. Należy jednak podkreślić, iż u pacjentów  $\geq 65$  r.ż. wzrasta ryzyko wystąpienia zawałów serca. Zastosowanie bewacyzumabu może również wpływać na komplikacje w gojeniu ran. Nie zaleca się łączenia schematów chemioterapii z więcej niż jednym lekiem biologicznym.

Kanada, Cancer Care Ontario (CCO) – 2008<sup>2</sup>

Dane kliniczne wskazują, iż bewacyzumab należy rozpatrywać w kontekście terapii I rzutu. Pomimo, iż dowody wydają się wskazywać na mniejszy efekt kliniczny w przypadku zastosowania bewacyzumabu w II linii, zaleca się jego stosowanie w przypadku, gdy nie został zastosowany w I linii leczenia mCRC. Zwrócono uwagę, iż stosowanie bewacyzumabu w połączeniu chemioterapią jest związane z występowaniem znacznych działań niepożądanych zwłaszcza nadciśnienie, krwawienia, powikłania zakrzepowo-zatorowe i białkomocz.

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Odnaleziono łącznie 5 rekomendacji finansowych, z czego 3 nie zalecają finansowania bewacyzumabu ze środków publicznych w leczeniu raka jelita grubego.

Francja: Haute Autorité de santé (HAS) – 2009<sup>2</sup>

The Transparency Committee rekomenduje finansowanie bewacyzumabu w II linii leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego w ramach lecznictwa zamkniętego (szpitalnego). Lek ten miałyby przyjmować osoby, które nie otrzymały go w I linii leczenia ze względu na ryzyko krwawień w wyniku powstania guza lub wysiewu komórek nowotworowych do otrzewnej (carcinosis peritonei) – ok 20% chorych. Podstawą do wydania rekomendacji są wyniki badania E3200, które wykazało dłuższe o 2,2 miesiąca przeżycie całkowite grupy przyjmującej schemat FOLFOX4 z bewacyzumabem w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej schematem FOLFOX4, odpowiednio dłuższy o 3 m-ce czas wolny od progresji (PFS), wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie.

Wielka Brytania: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – 2010<sup>2</sup>

Bewacyzumab nie jest rekomendowany w skojarzeniu z oksaliplatyną i 5-fluorouracylem z kwasem folinowym lub kapecytabiną w leczeniu raka jelita grubego. Pacjenci leczeni powyższym schematem powinni mieć możliwość kontynuowania leczenia do momentu podjęcia decyzji przez lekarzy prowadzących o przerwaniu kuracji. Podmiot odpowiedzialny dla bewacyzumabu skojarzonego z schematami zawierającymi oksaliplatynę stosowanego w leczeniu drugiej linii przerzutowego raka jelita grubego, oszacował ICER na poziomie 103 000 £ za QALY. Związku z czym Komitet Oceniający

stwierdził, że bewacyzumab nie może być rekomendowany jako kosztowo-efektywne leczenie drugiej linii.

Anglia: East Lancashire Health Economy (ELMMB) – 2011 <sup>2</sup>

Nie rekomenduje się stosowania bewacyzumabu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego.

Szkocja: Scottish Medicines Consortium (SMC) – 2008 <sup>2</sup>

Bewacyzumab nie jest rekomendowany do stosowania w ramach NHS Scotland w kombinacji z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w leczeniu pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy. W ramach randomizowanych prób klinicznych stwierdzono niewielką korzyść ze stosowania bewacyzumabu w połączeniu ze standardową chemioterapią, w porównaniu do tych samych schematów zastosowanych bez bewacyzumabu, w kontekście czasu przeżycia wolnego od progresji. Uznano, że współczynnik kosztów efektywności przedstawiony we wniosku jest zbyt wysoki dla tej terapii. Należy zaznaczyć, iż przedstawiona we wniosku ocena dotyczyła głównie pacjentów w I linii leczenia i porównania zastosowania bewacyzumabu w połączeniu ze schematami XELOX i FOLFOX. W kluczowym badaniu klinicznym porównywano zastosowanie bewacyzumabu w połączeniu ze schematem FOLFOX (BEV + FOLFOX-4). Jednakże producent stwierdził, że wstępna analiza ekonomiczna dla schematu BEV+FOLFOX-4 w porównaniu z FOLFOX-4 wykazała, że jest mało prawdopodobne, aby powyższy schemat był opłacalny, dlatego nie ujęto tego porównania w analizie.

Kanada: Cancer Care Ontario (CCO) – 2008 <sup>2</sup>

Rekomenduje się stosowanie bewacyzumabu w II linii leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, u których nie zastosowano go w schemacie w pierwszym rzucie leczenia. Nie zaleca się stosowania bewacyzumabu (za wyjątkiem badań klinicznych) w kolejnych etapach leczenia ze względu na brak jednoznacznych wyników badań. <sup>2</sup>

Na podstawie odnalezionych danych bewacyzumab jest refundowany ze środków publicznych w 25 krajach europejskich w tym w Wielkiej Brytanii oraz w Norwegii. <sup>2</sup>

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 8 kwietnia 2010 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-460-8365-407/GB/11) oraz pism: z dnia 15 maja 2011 r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-435/GB/11) oraz z dnia 27 maja 2011 r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-426/GB/11) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego jako świadczenia gwarantowanego”, na podstawie art. 31a-c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz po uzyskaniu stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 71/2011 z dnia 8 sierpnia 2011 r. w sprawie niezasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego” jako świadczenia gwarantowanego.

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 71/2011 z dnia 8 sierpnia 2011 r. w sprawie niezasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego” jako świadczenia gwarantowanego.
2. Raport AOTM-OT-430-11, Leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab Avastin® w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, ocena świadczenia opieki zdrowotnej, 2011.

3. Charakterystyka produktu leczniczego.
4. Rekomendacja nr 5/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 1 lutego 2010r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przerzutowego raka jelita grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego bewacyzumab (Avastin®) w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia” jako świadczenia gwarantowanego.