



Rekomendacja nr 26/2011

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

z dnia 18 kwietnia 2011 r.

w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Terapia skojarzona produktem Avastin z chemioterapią opartą o paklitaksel jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozsiałym rakiem piersi”,

rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Terapia skojarzona produktem Avastin z chemioterapią opartą o paklitaksel jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozsiałym rakiem piersi”, rozumianego jako wchodzące w skład programów terapeutycznych chemioterapii niestandardowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej¹ uważa za niezasadne kontynuowanie finansowania ze środków publicznych opiniowanego świadczenia zdrowotnego.

Prezes Agencji przychyliła się do argumentów zawartych w stanowisku Rady Konsultacyjnej, iż brak jest mocnych dowodów świadczących o celowości stosowania bewacyzumabu w połączeniu z paklitaksellem w rozsiałym raku piersi, uzasadniających finansowanie tej terapii ze środków publicznych.

Dostępne wyniki badań klinicznych nie potwierdzają w sposób jednoznaczny skuteczności przedmiotowego leczenia w analizowanym wskazaniu.

Na podstawie dostępnych badań można wnioskować, iż wykazana została wyższa skuteczność stosowania paklitakselu w skojarzeniu z bewacyzumabem, w porównaniu z monoterapią paklitaksellem, w zakresie wydłużenia czasu przeżycia bez progresji i prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi, jednak w tym konkretnym wskazaniu, dodatkowe korzyści kliniczne są niewspółmiernie małe, w stosunku do niekorzystnego profilu bezpieczeństwa oraz wysokich kosztów produktu leczniczego.



Poza faktem istnienia poważnych wątpliwości odnośnie profilu bezpieczeństwa wymienionej terapii², nie wykazano również poprawy całkowitej przeżywalności ani jakości życia chorych. Ponadto koszt uzyskania wykazanych efektów zdrowotnych jest bardzo wysoki i zdecydowanie przekracza rekomendowane progi efektywności kosztów.

Problem zdrowotny

Rak sutka to patologiczny rozrost komórek wyściełających przewody i gruczoły mleczne. Klasyfikację rodzajów raka sutka uzależniono od miejsca zaatakowanego przez raka (przewód lub gruczoł mleczny), sposobu przenoszenia (poprzez przewody lub gruczoły mleczne) oraz obrazu mikroskopowego komórek rakowych. Chorobie tej przypisano kod C-50, według klasyfikacji ICD-10.²

Według Krajowego Rejestru Nowotworów najczęściej rejestrowanym nowotworem w latach 2006 - 2008 u kobiet był nowotwór złośliwy piersi, (21,51%, 22,42%, 22,22% odpowiednio w 2006 r., 2007 r. i 2008 r.).²

Zachorowalność na nowotwory złośliwe piersi wyniosła 44,2/1000000, 47,7/1000000, 47,1/1000000 odpowiednio w 2006r., 2007r. i 2008r., natomiast odsetek zgonów z powodu nowotworów złośliwych piersi wśród zgonów nowotworowych stanowił 13,08%, 12,94%, 13,13% odpowiednio w 2006 r., 2007 r. i 2008 r.²

Rak piersi u mężczyzn występuje bardzo rzadko; w 2008 roku zanotowano 119 przypadków nowych zachorowań, natomiast dla porównania u kobiet zanotowano 14576 przypadków.²

Etiologia większości przypadków raka piersi jest nieznana. Najważniejszymi czynnikami ryzyka zachorowania na raka piersi są: płeć żeńska, starszy wiek, pierwsza miesiączka we wczesnym wieku, menopauza w późnym wieku, późny wiek pierwszego porodu zakończonego urodzeniem żywego dziecka, długotrwała hormonalna terapia zastępcza, ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego, niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi, rodzinne występowanie raka piersi, zwłaszcza w młodszym wieku, oraz nosicielstwo mutacji niektórych genów (przede wszystkim BRCA1 i BRCA2).²

Zmiany nowotworowe klasyfikuje się zgodnie z ich stopniem zaawansowania. Określanie stadium rozwoju raka polega na sprawdzeniu, ile komórek nowotworowych znajduje się w organizmie i w którym miejscu są one zlokalizowane. Lekarz określa stadium rozwoju nowotworu, gromadząc potrzebne informacje z badań samego nowotworu, węzłów chłonnych oraz innych organów i części ciała.²

Stadium kliniczne określa się na podstawie wyników badania lekarskiego i badań obrazowych. Zmiany patologiczne określa się w oparciu o informacje zebrane podczas operacji usunięcia nowotworu oraz węzłów chłonnych, a także postępowania pooperacyjnego. Stadium raka piersi jest jednym z najważniejszych czynników warunkujących prognozę (rokowania) tj. stopień zagrożenia nawrotem lub przerzutami, a co za tym idzie, odgrywa ważną rolę w doborze najodpowiedniejszej metody leczenia. Dla każdego przypadku raka piersi ustala się indywidualną prognozę, zależną nie tylko od stadium raka, ale i innych czynników, takich jak obecność receptorów hormonalnych, ogólny stan zdrowia czy wybrana metoda leczenia.²

Najczęściej używanym systemem oceny stopnia rozwoju i rozprzestrzeniania się raka piersi jest międzynarodowy system TNM (znany również jako system AJCC — The American Joint Committee on Cancer). W klasyfikacji TNM łączy się informacje o samej zmianie nowotworowej, pobliskich węzłach chłonnych oraz przerzutach do odległych organów i części ciała, a poszczególnym połączeniom przypisuje się różne stadia. Pogrupowane stadia

opisuje się przy użyciu cyfry 0 i rzymskich cyfr od I do IV. T określa wielkość zmiany nowotworowej (mierzoną w centymetrach), N określa przerzuty do pobliskich węzłów chłonnych, M odpowiada metastazie (przerzutom do odległych narządów i organów).²

Eksperci, do których zwrócono się o opinię, są zgodni, iż następstwa schorzenia to: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita albo przejściowa), przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia (trwałe albo przejściowe).²

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Zalecenia Polskiej Unii Onkologicznej z 2009 roku podają, iż ogólną zasadą postępowania terapeutycznego w przypadkach przedinwazyjnego raka przewodowego i inwazyjnego raka piersi o wczesnym zaawansowaniu jest pierwotne leczenie chirurgiczne, ewentualnie w skojarzeniu z radioterapią (RTH) i/lub leczeniem systemowym. W przypadku dużego zaawansowania miejscowo-regionalnego leczenie chirurgiczne i/lub napromienianie jest poprzedzone leczeniem systemowym, natomiast w uogólnionej chorobie główną metodą jest leczenie systemowe. W leczeniu raka piersi stosuje się leczenie chirurgiczne (w tym chirurgiczne leczenie odtwórcze) oraz leczenie uzupełniające, na które składa się uzupełniające napromienianie i/lub uzupełniające leczenie systemowe.²

Celem przedstawienia aktualnej praktyki klinicznej, przeprowadzono badanie kwestionariuszowe dotyczące terapii pierwszej linii raka piersi wśród ekspertów z dziedziny onkologii klinicznej. Najczęściej stosowane leczenie, to schemat docetaksel + doksorubicyna (75 mg/m²; 50 mg/m² co 21 dni); schemat NF1, czyli winorelbina + 5-fluorouracyl (25 mg/m²; 500 mg/m² dzień 1. i 8., co 21 dni); schemat FAC, czyli 5-fluorouracyl + doksorubicyna + cyklofosfamid w monoterapii (500 mg/m²; 50 mg/m²; 500 mg/m² co 21 dni); docetaksel w monoterapii (75-100 mg/m² co 21 dni); i paklitaksel w monoterapii (175 mg/m² co 21 dni).³

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Avastin® zawiera substancję czynną bewacyzumab. Zgodnie z klasyfikacją anatomiczno-terapeutyczno-chemiczną ATC, substancji bewacyzumab jest przypisany kod L01XC07. Bewacyzumab to przeciwciało monoklonalne, działające cytostatycznie, stosowane w terapii chorób nowotworowych. Bewacyzumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym produkowanym z użyciem technologii DNA, w komórkach jajnika chomika chińskiego.⁴

Produkt leczniczy Avastin® stanowi koncentrat o stężeniu 25 mg/ml, do sporządzania roztworu do infuzji.⁴ Zalecane dawkowanie produktu Avastin w rozsianym raku piersi: 10 mg/kg mc. raz na 2 tygodnie lub 15 mg/kg mc. raz na 3 tygodnie we wlewie dożylnym.⁴

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności bewacyzumabu u dzieci i młodzieży. Stosowanie bewacyzumabu u dzieci w zarejestrowanych wskazaniach nie jest właściwe.⁴

Dane farmakokinetyczne dla bewacyzumabu pochodzą z dziesięciu badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z guzami litymi. We wszystkich badaniach bewacyzumab był podawany we wlewie dożylnym.⁴

Wskazania rejestracyjne wg. Europejskiej Agencji Leków, zmienione Decyzją Komisji ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi z dnia 28.02.2011 r., to m.in. terapia skojarzona produktem Avastin z chemioterapią opartą o paklitaksel - wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozsianym rakiem piersi.⁴ Na mocy wymienionej decyzji usunięto ze wskazań rejestracyjnych możliwości stosowania bewacyzumabu w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego raka piersi w skojarzeniu z docetakselem, pozostawiono

natomiast możliwości stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą o paklitaksel. Kryterium podjęcia tej decyzji był bilans korzyści do ryzyka towarzyszący stosowaniu poszczególnych schematów chemioterapii w analizowanym wskazaniu.

Wprowadzono także zapis w Aneksie II – B „Warunki pozwolenia na dopuszczenie do obrotu”. Podmiot odpowiedzialny powinien zbadać odpowiednie biomarkery (włączając VEGF-A), które umożliwiłyby identyfikację i wybór bardziej celowanej populacji pacjentów, którzy z największym prawdopodobieństwem odniosą korzyść ze stosowania Avastinu w skojarzeniu z paklitakselem jako leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z rozsiałym rakiem piersi. Raport z programu badań należy złożyć do 3 miesięcy od wydania Decyzji Komisji. Raport z postępu badań powinien być składany co rok.²

Produkt leczniczy Avastin® (bewacyzumab) został zarejestrowany przez Food and Drug Administration (FDA) 26 lutego 2004 r. Charakterystyka dotycząca MBC (ang. metastatic breast cancer). Rozsiały rak piersi, w skojarzeniu z paklitakselem dla pacjentek które wcześniej nie otrzymały chemioterapii z powodu przerzutów HER2 ujemnego raka piersi. Skuteczność Avastinu [oceniono] w oparciu o poprawę przeżycia wolnego od progresji choroby. Brak danych dotyczących poprawy symptomów związanych z chorobą albo przeżyciem. Nie wskazane w przypadku progresji choroby po zastosowaniu chemioterapii opartej o antracykliny i taksany.²

16 grudnia 2010 r. amerykańska Komisja ds. Żywności i Leków (FDA) podjęła decyzję o usunięciu raka piersi z przerzutami ze wskazań Avastinu. FDA zawiadomiła producenta o swojej decyzji dotyczącej wykluczenia z rejestracji skojarzenia leku Avastin z paklitakselem i wydała tzw. „Notice of Opportunity for a Hearing” (NOOH). Jest to procedura, która stwarza producentowi możliwość przedstawienia argumentów klinicznych na spotkaniach z komisją FDA. 23 grudnia 2010 r. firma Genentech skorzystała z tej procedury i złożyła odwołanie. Do czasu sfinalizowania tych rozmów obowiązuje w USA dotychczasowa rejestracja leku Avastin w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z HER2-ujemnym rozsiałym rakiem piersi w skojarzeniu z paklitakselem.²

Efektywność kliniczna

Celem przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej produktem Avastin (bewacyzumab) w porównaniu z chemioterapią opartą o paklitaksel, jako leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z rozsiałym rakiem piersi. Analizę przeprowadzono w oparciu o przedstawione materiały producenta oraz wyszukiwanie własne.

Przedstawiony przez podmiot odpowiedzialny przegląd obarczony jest ograniczeniami metodologicznymi i nie jest w pełni zgodny z wytycznymi AOTM. Nie mniej, ze względu na zakres problemu decyzyjnego (ocena świadczenia zdrowotnego „terapia skojarzona produktem Avastin z chemioterapią opartą o paklitaksel jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozsiałym rakiem piersi”) umożliwia porównanie skuteczności stosowania substancji leczniczej bewacyzumab w połączeniu z paklitakselem, w porównaniu do stosowania samego paklitakselu, w analizowanym wskazaniu.²

W opracowaniu dostarczonym przez podmiot odpowiedzialny nie odniesiono się do wyników odnalezionych przeglądów systematycznych. Zwraca się uwagę również na wyłączenie aspektu stosowania substancji leczniczej bewacyzumab u pacjentów z tzw. rakiem piersi potrójnie ujemnym (rak piersi wykazujący wyłącznie cechy komórek typu podstawnego, w przypadku których wykazano brak obecności receptorów estrogenowych, progesteronowych oraz HER2).³ EMA (European Medicines Agency) wprowadziła zapis do charakterystyki produktu leczniczego, dotyczący identyfikacji właściwej grupy docelowej,

u której stosowanie produktu leczniczego Avastin pozwoli na uzyskanie, z najwyższym prawdopodobieństwem, optymalnych korzyści klinicznych. Na dzień dzisiejszy, nie można jednoznacznie stwierdzić, iż taką grupę stanowią pacjentki ze wspomnianym rakiem piersi potrójnie ujemnym. Po przeszukaniu rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz po procesie weryfikacji uzyskano 15 nieopublikowanych badań klinicznych (będących w trakcie rekrutacji, po zakończonym procesie rekrutacji oraz zakończonych ale nadal bez opublikowanych wyników). Spośród 15 badań tylko 1 badanie dotyczyło subpopulacji pacjentów z rakiem piersi potrójnie ujemnym.²

Celem umożliwienia oceny skuteczność stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z paklitakselem, w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie paklitakeslu, dokonano analizy wyników badania E2100 (publikacje Miller 2007 oraz Gray 2009).²

Na podstawie analizy danych z badania E2100, zaprezentowanej w publikacji Miller 2007 wykazano, że terapia bewacyzumabem w skojarzeniu z paklitakselem wiąże się ze statystycznie znamienym zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (RB=1,74 [95%CI: 1,36 ; 2,24], p<0,001; NNT= 7 [95%CI: 5 ; 12], p<0,001); oraz istotnie statystycznie dłuższą medianą czasu wolnego od progresji choroby (HR=0,6 [95%CI: 0,51 ; 0,7], p<0,001). Ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w okresie pierwszych 12 miesięcy było mniejsze w grupie leczonej terapią bewacyzumab w skojarzeniu z paklitakselem, różnica była istotna statystycznie (RR=0,7 [95%CI: 0,53 ; 0,93], p=0,01; NNT= 13 [95%CI: 7 ; 62], p=0,01). Różnica w medianie przeżycia całkowitego i jakości życia pomiędzy terapią bewacyzumab w skojarzeniu z paklitakselem a paklitakselem w monoterapii była nieistotna statystycznie.²

W podgrupie chorych, u których nie wykazano ekspresji receptora estrogenowego i progesteronowego (HR= 0,53 [95%CI: 0,4 ; 0,7], p<0,05) a także w podgrupie chorych u których wykazano nadekspresję receptora estrogenowego i progesteronowego (HR= 0,54 [95%CI: 0,4 ; 0,77], p<0,05) zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść terapii bewacyzumab w skojarzeniu z paklitakselem.²

W podgrupach wiekowych 27-49 lat (HR= 0,5 [95%CI: 0,38 ; 0,67]; p<0,05) oraz 50-64 lat (HR= 0,56 [95%CI: 0,44 ; 0,72]; p<0,05) mediana czasu do progresji choroby była istotnie statystycznie dłuższa w grupie otrzymującej leczenie skojarzone bewacyzumab + paklitaksel.²

W retrospektywnej analizie wyników badania E 2100 (Gray R. et al. 2009) przedstawiono wyniki dla populacji 722 pacjentów zrandomizowanych i włączonych do badania. (W publikacji Miller 2007 wyniki liczone były dla populacji 673 pacjentów, bez pacjentów wykluczonych po randomizacji.) Wyniki analizy przeprowadzonej przez Gray R. et al. 2009 mimo niewielkich rozbieżności potwierdziły pierwotne wyniki uzyskane przez Miller 2007.²

Bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo związane ze stosowaniem produktu leczniczego Avastin oceniono na podstawie materiałów dostarczonych przez producenta, charakterystyki produktu leczniczego oraz własnych analiz.

Charakterystyka Produktu Leczniczego przedstawia sumaryczny profil bezpieczeństwa leku Avastin, który jest oparty na danych pochodzących od 3 500 pacjentów z różnymi nowotworami, w większości otrzymujących Avastin w skojarzeniu z chemioterapią w ramach badań klinicznych.⁴

Do najcięższych działań niepożądanych należały: perforacje żołądkowo-jelitowe, krwotoki, w tym krwotoki płucne, krwioplucie (częściej występujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca), tętnicza zakrzepica zatorowa.⁴

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych we wszystkich badaniach klinicznych, u pacjentów otrzymujących Avastin należały nadciśnienie, zmęczenie lub osłabienie, biegunka oraz ból brzucha.⁴

Większość działań niepożądanych występuje zwykle podczas stosowania chemioterapii (np. zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej podczas stosowania kapecytabiny i obwodowa czuciowa neuropatia podczas stosowania paklitakselu czy oksaliplatyny), jednak nie można wykluczyć nasilenia tych reakcji przez stosowanie terapii produktem Avastin.⁴

W badaniach klinicznych produktu Avastin, zastoinową niewydolność serca obserwowano we wszystkich wskazaniach badanych dotychczas, lecz występowała ona głównie u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami. W dwóch badaniach klinicznych III fazy (AVF2119g i E2100) u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami obserwowano zwiększoną częstość występowania CHF stopnia 3 lub wyższego u pacjentów przyjmujących produkt Avastin. Zastoinowa niewydolność serca była zgłaszana u do 3,5% pacjentów leczonych produktem Avastin w porównaniu do maksymalnie 0,9% w ramionach kontrolnych. U większość z tych pacjentów wystąpiła poprawa w zakresie objawów i (lub) funkcji lewej komory po zastosowaniu odpowiedniego leczenia.⁴

Wcześniejsze stosowanie antracyklin i (lub) napromieniowanie okolicy klatki piersiowej mogą być czynnikami ryzyka wystąpienia zastoinowej niewydolności serca.⁴

Zdarzenia niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu to m.in. zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia naczyniowe, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia układu immunologicznego, martwica kości szczęki lub żuchwy.⁴

Komitet doradczy CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) Europejskiej Agencji Leków w grudniu 2010 r., po przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa bewacyzumabu w rozsiałym raku piersi, podtrzymał zasadność stosowania tego leku w skojarzeniu z paklitakselem (wydając jednocześnie negatywną opinię w odniesieniu do skojarzenia z docetakselem)¹.

Natomiast ocena stosunku korzyści do ryzyka stosowania bewacyzumabu w rozsiałym raku piersi przeprowadzona przez FDA dała wynik negatywny – stwierdzono, że ryzyko stosowania tego leku przeważa nad niewielkimi korzyściami dla pacjenta i wiąże się z licznymi ciężkimi działaniami niepożądanymi takimi jak: krwawienia z nosa, wysokie ciśnienie krwi oraz ciężkie nadciśnienie, krwotoki wymagające przetoczenia krwi, perforacje, w tym przegrody nosowej, żołądka i jelit, przetok, zakrzepicy zatorowej tętnic i żył, zawału mięśnia sercowego, niewydolności serca, udaru mózgu, uszkodzenia nerek, powikłań w gojeniu się ran i blizn pooperacyjnych (otwieranie się ran, rozejście blizn), zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS) z towarzyszącym bólem głowy, splątaniem, drgawkami, utratą widzenia czy obrzękiem mózgu zarejestrowanym za pomocą MRI. Ciężkie działania niepożądane wynikają z toksyczności leku, zagrażają życiu, wymagają interwencji lekarza i hospitalizacji, jak również mogą doprowadzić do zgonu. W grupie leczonej Avastinem liczba zgonów wynosiła 0,8 do 1,2%. Podjęto kroki zmierzające do usunięcia przerzutowego raka piersi ze wskazań do stosowania produktu Avastin w USA; do czasu zakończenia trwającego obecnie postępowania odwoławczego rozsiały rak piersi pozostaje jednak wskazaniem rejestracyjnym dla produktu Avastin¹.

Prezes Agencji przychylił się do opinii Rady Konsultacyjnej, iż wobec wątpliwości dotyczących bezpieczeństwa bewacyzumabu, braku udowodnionego wpływu na wydłużenie przeżycia i jakość życia pacjentek, brak jest uzasadnienia dotyczącego finansowania ocenianej terapii ze środków publicznych.

Efektywność kosztowa

Celem realizacji tej analizy była ocena efektywności ekonomicznej stosowania terapii skojarzonej produktem Avastin z chemioterapią opartą o paklitaksel jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozsiałym rakiem piersi, realizowanej ze środków publicznych. Efektywność kosztową oceniono na podstawie materiałów przedstawionych Agencji przez podmiot odpowiedzialny.

Analizę kosztów efektywności i kosztów użyteczności zrealizowano z wykorzystaniem modelu Markowa. Uwzględniono w analizie jedynie bezpośrednio koszty medyczne (koszt substancji, koszt podania leku, koszt monitorowania pacjentów oraz koszt leczenia działań niepożądanych, z pominięciem kosztów leczenia nadciśnienia tętniczego). Dane kosztowe zbierano w okresie styczeń-luty 2010. Dyskontowano koszty leczenia (5%) oraz efekty zdrowotne (3,5%). Użyteczność poszczególnych stanów zdrowia została ustalona na podstawie publikacji Dedes 2009. Analiza nie jest w pełni zgodna z wytycznymi AOTM i jest obciążona licznymi ograniczeniami, które mogą rzutować na uzyskane wyniki. Brak jest przełożenia wyników analizy klinicznej na analizę ekonomiczną oraz nie uwzględniono danych na temat efektywności praktycznej. Ponadto nie odniesiono się w sposób krytyczny do wprowadzonych do modelu wyników efektywności klinicznej, również w komentarzu do analizy wrażliwości.²

Dodanie bewacyzumabu do monoterapii paklitakselem w leczeniu I rzutu chorych na rozsiały raka piersi pozwala uzyskać dodatkowo [] lat życia w stanie „brak progresji” oraz [] lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) w horyzoncie 5 lat, w przeliczeniu na 1 pacjentkę. Koszt zyskanego roku życia w stanie „brak progresji” oraz zyskanego roku życia w pełnym zdrowiu wyniósł odpowiednio [] PLN oraz [] PLN w przypadku zastąpienia monoterapii paklitakselem terapią bewacyzumabem w skojarzeniu z paklitakselem w leczeniu I rzutu chorych na rozsiały raka piersi.²

Dodanie bewacyzumabu do monoterapii paklitakselem w leczeniu I rzutu chorych na rozsiały raka piersi o fenotypie potrójnie ujemnym pozwala uzyskać dodatkowo [] lat życia w stanie „brak progresji” oraz [] 1 lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) w horyzoncie 5 lat, w przeliczeniu na 1 pacjentkę.²

Koszt zyskanego roku życia w stanie „brak progresji” oraz zyskanego roku życia w pełnym zdrowiu wyniósł odpowiednio [] PLN oraz [] PLN w przypadku zastąpienia monoterapii paklitakselem terapią bewacyzumabem w skojarzeniu z paklitakselem.²

Prezes przychylił się do stanowiska Rady Konsultacyjnej¹, iż koszt uzyskania dodatkowego QALY wielokrotnie przekracza próg opłacalności określony jako trzykrotność PKB *per capita*, nawet przy założeniu wdrożenia mechanizmu podziału ryzyka (*risk-sharing*) na zasadach zaproponowanych przez podmiot odpowiedzialny w analizie, zatem dodanie bewacyzumabu do paklitakselu nie można uznać za strategię opłacalną dla płatnika publicznego.

Wpływ na budżet płatnika

Analizę wpływu na budżet płatnika przedstawił podmiot odpowiedzialny. Zrealizowano ją z perspektywy płatnika publicznego, w 3-letnim horyzoncie czasowym. Jej punktem wyjścia był model Markowa, stanowiący bazę do analizy ekonomicznej. Uwzględniono koszty medyczne bezpośrednio: koszt terapii pierwszego rzutu (podania leku oraz koszt substancji czynnych), koszt monitorowania stanu zdrowia pacjentów, koszt terapii działań niepożądanych związanych z terapią rozsiałego raka piersi (nie wliczając kosztów leczenia nadciśnienia tętniczego). Można przyjąć, że w analizie przyjęto podejście konserwatywne, skutkujące bardzo prawdopodobnym przeszacowaniem kosztów.²

Analiza wpływu na budżet wykazała, iż podjęcie decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Avastin w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia w terapii I rzutu z paklitakselem będzie się wiązało z dodatkowymi kosztami z perspektywy płatnika publicznego²:

- W populacji ogólnej – ■■■ PLN w pierwszym roku refundacji, ■■■ PLN oraz ■■■ mln PLN w kolejnych latach. Liczebność populacji docelowej oszacowano na ok. ■■■ chorych rocznie.
- W populacji chorych na raka piersi o fenotypie potrójnie ujemnym przy założeniu liczebności tej populacji na podstawie opinii ekspertów – ■■■ PLN w pierwszym roku refundacji i ■■■ PLN oraz ■■■ PLN w kolejnych latach. Liczebność subpopulacji oszacowano na ok. ■■■ pacjentów w 3 kolejnych latach.
- W populacji chorych na raka piersi o fenotypie potrójnie ujemnym przy założeniu liczebności tej populacji na podstawie danych od podmiotu odpowiedzialnego – ■■■ PLN, ■■■ PLN oraz ■■■ mln PLN w kolejnych latach refundacji. Według danych podmiotu odpowiedzialnego, liczebność ta może wynieść: ■■■ pacjentów w kolejnych latach.

W ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej¹, Prezes Agencji przychylił się do argumentu, iż wyodrębnienie powyżej zdefiniowanej subpopulacji nie ma klinicznego uzasadnienia, ponadto MZ zleciło przeprowadzenie oceny w populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym produktu Avastin.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii.

Odnaleziono 4 rekomendacje dotyczące klinicznego aspektu stosowania bewacyzumabu w leczeniu raka piersi. Jeden dokument pochodzi ze Stanów Zjednoczonych Ameryki (NCCN, National Comprehensive Cancer Network), 3 pozostałe to dokumenty europejskie (ESMO, European Society for Medical Oncology, CESOG, Central European Cooperative Oncology Group, Prescrire). Do niektórych z nich, ze względu na czas wydania, należy odnieść się krytycznie.²

Według informacji wydanej w 2010 r. przez National Comprehensive Cancer Network (NCCN) bewacyzumab w połączeniu z paklitakselem (Taxol®) jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu przerzutowego raka piersi. Rekomendacja ta oparta jest na dowodach z niższego poziomu wiarygodności.

Dokument European Society for Medical Oncology (ESMO) z 2009 „Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up” odnosi się do faktu, że bewacyzumab został zatwierdzony przez FDA i EMEA do stosowania w skojarzeniu z paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego raka piersi. Jednakże, drugie randomizowane badanie III fazy nie potwierdziło skuteczności bewacyzumabu w populacji pacjentów z rakiem piersi i należy dołożyć starań, aby jasno określić, kto może skorzystać z tej kosztownej terapii.

Zalecenia Central European Cooperative Oncology Group (CECOG) z 2009 r. „Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer” wskazują, że do momentu wydania dokumentu żadne z badań nie wykazało korzyści związanych z zastosowaniem bewacyzumabu w odniesieniu do czasu przeżycia. W leczeniu pierwszego rzutu, bewacyzumab w połączeniu z taksanami przyczynia się do poprawy wyników. Nie ma natomiast żadnych danych wskazujących na korzyści ze stosowania bewacyzumabu w chemioterapii drugiego rzutu.

Publikacja Prescrire z 2010 podaje, iż nie rekomenduje się stosowania bewacyzumabu w I linii leczenia rozlanego raka piersi z uwagi na zauważalny wzrost zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu leku bez udowodnionych korzyści związanych z wydłużeniem całkowitego czasu przeżycia.

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.

Odnaleziono cztery lokalne rekomendacje dotyczące finansowania stosowania bewacyzumabu w leczeniu raka piersi. Do niektórych z nich, ze względu na czas wydania, należy odnieść się krytycznie².

Brytyjski National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) w dokumencie z 2011 roku podaje, iż bewacyzumab w połączeniu z taksanami nie jest zalecany w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego raka piersi. Pacjenci z przerzutowym rakiem piersi leczeni aktualnie bewacyzumabem w połączeniu z taksanami w pierwszej linii powinni mieć możliwość kontynuowania leczenia. Decyzja o zaprzestaniu leczenia powinna być przedyskutowana z lekarzem.

Francuski La Haute Autorité de santé (HAS) w rekomendacji z 2008 roku uznaje, że Avastin (bevacizumab) jest wskazany do stosowania w terapii chorych z przerzutowym rakiem okrężnicy lub odbytnicy w skojarzeniu z fluorouracylem/ dożylną chemioterapią bez lub z irynotekanem. Rekomenduje się Avastin w skojarzeniu z paklitakselem jako leczenie pierwszego rzutu u chorych z przerzutowym rakiem piersi.

Brytyjski Worcestershire County Area Prescribing Committee, w 2008 r. po przeprowadzeniu oceny dostępnych materiałów dotyczących wykorzystania bewacyzumabu w leczeniu przerzutowego raka piersi nie rekomenduje finansowania bewacyzumabu w tym wskazaniu jak również w opornym na leczenie lub nawrotowym raku piersi w ramach świadczeń finansowanych ze środków publicznych.

Szkocki Scottish Medicines Consortium (SMC) w zaleceniach z 2007 podaje, że bewacyzumab (Avastin) w połączeniu z paklitakselem nie jest rekomendowany w I linii terapii chorych z przerzutowym rakiem piersi.²

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od firmy Roche, terapia przerzutowego raka piersi produktem leczniczym Avastin® jest obecnie finansowana (w lecznictwie zamkniętym lub otwartym w skojarzeniu z taksanami bądź paklitakselem) w następujących krajach: Austria, Bułgaria, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Grecja, Irlandia, Włochy, Luksemburg, Holandia, Norwegia, Rumunia, Słowacja, Słowenia, Hiszpania, Szwecja, Belgia, Węgry, Szwajcaria.²

Informacje te są sprzeczne z danymi płynącymi z własnych wyszukiwań danych. Wynika z nich, że produkt leczniczy Avastin® nie jest refundowany w żadnym z zarejestrowanych wskazań w Holandii, Danii i Finlandii, Wielkiej Brytanii i Szkocji. Jest natomiast finansowany w Kanadzie oraz w Australii tylko we wskazaniu przerzutowy rak jelita grubego.²

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19 kwietnia 2010 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-460-8365-246/GB/10), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania lub warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka sutka przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab)”, doprecyzowanego pismem z dnia 21.02.2011 r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-389/GB/11), wskazującym na dostosowanie zakresu zlecenia do zapisu charakterystyki produktu leczniczego tj. „terapia skojarzona produktem Avastin z chemioterapią opartą

o paklitaksel jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozsiałym rakiem piersi”, na podstawie art. 31 e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), oraz po uzyskaniu stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 36/2011 z dnia 18 kwietnia 2011 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programów terapeutycznych chemioterapii niestandardowej) „Terapia skojarzona produktem Avastin z chemioterapią opartą o paklitaksel jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozsiałym rakiem piersi”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 36/2011 z dnia 18 kwietnia 2011 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programów terapeutycznych chemioterapii niestandardowej) „Terapia skojarzona produktem Avastin z chemioterapią opartą o paklitaksel jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozsiałym rakiem piersi”.
2. Raport AOTM-OT-0386 w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej Bewacyzumab (Avastin®) w leczeniu raka sutka.
3. Materiały producenta.
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego.