



**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**

Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab” jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego.

Uzasadnienie

W opinii Rady wykazana niewielka korzyść kliniczna z dodania bewacyzumabu do chemioterapii w leczeniu II linii przerzutowego raka jelita grubego nie równoważy ryzyka poważnych działań niepożądanych tego leku, nie uzasadnia również ponoszenia wysokich kosztów terapii przez płatnika publicznego.

Zastosowanie bewacyzumabu w II linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego skutkuje niewielkim wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego, przy znacznej toksyczności i braku wykazanych korzyści w zakresie jakości życia. Opublikowana w bieżącym roku metaanaliza wyników badań z randomizacją wykazała, że dodanie bewacyzumabu do chemioterapii pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi zwiększa ryzyko zgonu.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 08.04.2011 r., znak: MZ-PL-460-8365-407/■/11 i raportu opracowanego przez Agencję Oceny Technologii Medycznych¹.

Rada Konsultacyjna dotychczas dwukrotnie rozpatrywała zasadność finansowania bewacyzumabu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego.^{2,3} Obie wspomniane oceny dotyczyły zastosowania bewacyzumabu w I linii, zgodnie z wówczas przedstawionym projektem programu zdrowotnego. Niniejsza ocena dotyczy nowego, zmienionego projektu programu zdrowotnego leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, w którym bewacyzumab miałby być stosowany w terapii II linii.⁴



Problem zdrowotny

Proponowany program zdrowotny adresowany jest do chorych z zaawansowanym (obecność przerzutów) rakiem jelita grubego (Wg ICD-10: C18-C20 – rak okrężnicy, rak zgięcia esiczo-odbytniczego, rak odbytnicy). Zgodnie z proponowanymi kryteriami włączenia do programu, do leczenia bewacyzumabem mają być kwalifikowani dorośli chorzy z rozpoznaniem histologicznym raka jelita grubego w potwierdzonym stadium uogólnionym nowotworu (przerzuty w odległych narządach), po resekcji pierwotnej zmiany w jelicie grubym, bez przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, z oceną stopnia sprawności ogólnej 0 lub 1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO. Kwalifikacji do leczenia bewacyzumabem mają podlegać wyłącznie chorzy, u których nie stosowano dotąd oksaliplatyny lub bewacyzumabu i w przypadku których chemioterapia pierwszej linii z udziałem fluoropirymidyny i irynotekanu nie była skuteczna.⁴

Nowotwory jelita grubego należą do najczęściej występujących nowotworów złośliwych u obu płci w Polsce. W 2008 roku w Krajowym Rejestrze Nowotworów zarejestrowano 14,4 tys. zachorowań i 9,9 tys. zgonów spowodowanych nowotworami jelita grubego. Zachorowalność i umieralność wzrastają z wiekiem, ponad 60% zachorowań występuje u osób po 65. roku życia.^{1,5}

Większość nowotworów jelita grubego powstaje ze zmian o charakterze gruczolaków, których wspólną i podstawową cechą jest dysplazja nabłonka. Obraz kliniczny zależy od umiejscowienia nowotworu i może obejmować bóle, obecność krwi w stolcu, wzdęcia, biegunki, zaparcia i zmianę rytmu wypróżnień.⁵

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%.⁵

Obecna standardowa terapia

W leczeniu uogólnionego raka jelita grubego stosowane są metody obejmujące chemioterapię systemową, chemioterapię regionalną, techniki ablacyjne, paliatywne leczenie chirurgiczne oraz kombinacje różnych metod jednocześnie. Obecnie podejmowanie paliatywnej chemioterapii zaleca się u pacjentów z zadowalającą sprawnością ogólną i wydolnością ważnych narządów oraz bez poważnych chorób współistniejących. U pozostałych chorych właściwe jest prowadzenie leczenia objawowego.⁵

Paliatywna chemioterapia najczęściej podejmowana jest w ramach chemioterapii drugiej linii po niepowodzeniu schematu z udziałem fluorouracylu i folinianu wapnia (leukoworyna). Zaleca się wdrożenie leczenia w chwili wykrycia stanu uogólnienia nowotworu, nawet w przypadku przebiegu bezobjawowego i jego kontynuację do uzyskania odpowiedzi.⁵ W II linii stosowane są schematy z udziałem fluorouracylu w połączeniu z oksaliplatiną lub irynotekaniem; rzadziej kapecytabina w monoterapii.¹ Wszystkie wymienione leki są refundowane w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.

Opcje leczenia drugiej linii obecnie obejmują również cetuksymab (w monoterapii lub skojarzeniu z irynotekaniem) i panitumumab w monoterapii⁵ – wymienione terapie niestandardowe stanowią przedmiot równoległej oceny Rady Konsultacyjnej, której wyniki zostaną przedstawione w odrębnych stanowiskach.

Paliatywna chemioterapia może prowadzić do wydłużenia przeżycia i okresowej poprawy jakości życia, pod warunkiem prawidłowej kwalifikacji chorych.⁵

Opis świadczenia

Program obejmuje paliatywne leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem: (1) bewacyzumabu skojarzonego z chemioterapią FOLFOX-4 w II linii leczenia po wcześniejszej nieskutecznej chemioterapii z udziałem fluoropirymidyny i irynotekanu oraz (2) cetuksymabu lub panitumumabu w monoterapii po wcześniejszej nieskutecznej chemioterapii z udziałem fluoropirymidyny, irynotekanu i oksaliplaty. ⁴

Oceniana interwencja lecznicza obejmuje leczenie skojarzone bewacyzumabem (produkt leczniczy Avastin) z chemioterapią FOLFOX-4 (oksaliplatyna/fluorouracyl we wlewie/leukoworyna). ⁴

Produkt leczniczy Avastin 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji zawiera bewacyzumab (grupa farmakoterapeutyczna: przeciwciało monoklonalne, kod ATC: L01XC07) - rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne, produkowane z użyciem technologii DNA, w komórkach jajnika chomika chińskiego. Bewacyzumab wiąże się z czynnikiem wzrostu naczyń śródbłonna (VEGF), kluczowym mediatorem angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonna. ⁶ Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF przez zahamowanie powstawania nowych naczyń ma ograniczać wzrost guza.

Avastin (bewacyzumab) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie (tu: fluorouracyl) jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami. Wskazania rejestracyjne produktu Avastin obejmują także leczenie chorych z rakiem piersi, płuca i nerki. ⁶

Aktualnie, bewacyzumab w leczeniu raka jelita grubego finansowany jest w ramach świadczenia z zakresu programów zdrowotnych „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Efektywność kliniczna

Ocenę efektywności klinicznej bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX-4 w II linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego przeprowadzono na podstawie wyników systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję. ¹

Zidentyfikowano jedno badanie kliniczne z randomizacją (RCT), opublikowane przez Giantonio i wsp. w 2007 roku, w którym leczenie bewacyzumabem w skojarzeniu z FOLFOX-4 (N=286) lub w monoterapii (N=243) porównano z chemioterapią FOLFOX-4, bez inhibitora angiogenezy (N=291). Populację badania stanowili pacjenci z histologicznie potwierdzonym zaawansowanym lub przerzutowym rakiem okrężnicy lub odbytnicy (wg kryteriów RECIST), wcześniej leczeni irynotekaniem i fluoropirymidynami. ^{1,7}

W badaniu wykazano, że dodanie w II linii leczenia u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem jelita grubego wysokiej dawki bewacyzumabu (tj. 10 mg/kg m.c. co 2 tygodnie) do chemioterapii FOLFOX-4 powoduje:

- istotnie statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego (OS), o przeciętnie 2,1 miesiąca [mediana: 12,9 vs 10,8 mies.; HR=0,75 (95% CI: 0,63; 0,89)];
- statystycznie istotne wydłużenie przeżycia wolnego od progresji (PFS), o przeciętnie 2,6 miesiąca [mediana: 7,3 vs 4,7 mies.; HR=0,61 (95% CI: 0,42; 0,65)];
- statystycznie istotne zwiększenie prawdopodobieństwa przeżycia roku [56% vs 43%; RR=0,77 (95% CI: 0,65; 0,91); NNT=8 (95% CI: 5; 12)];
- statystycznie istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania co najmniej częściowej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST [22,7% vs 8,6%; RR=2,65 (95% CI: 1,72; 4,07); NNT=8 (95% CI: 5; 12)]. ^{1,7}

Polska Unia Onkologii nie zaleca stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu II i kolejnych linii pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego.⁵ *Prescrire* dopuszcza zastosowanie bewacyzumabu w tym wskazaniu wyłącznie w ramach badań klinicznych, dla porównania z cetuksymabem i panitumumabem u pacjentów z mutacją genu *KRAS*.⁸ Zgodnie z wytycznymi ESMO (*European Society for Medical Oncology*) zastosowanie bewacyzumabu należy rozważyć u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, w skojarzeniu z fluoropirymidyną +/- oksaliplatyną lub irynotekaniem.⁹ Amerykańskie wytyczne NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) dopuszczają zastosowanie bewacyzumabu w II linii, o ile lek ten nie był u chorego stosowany uprzednio.¹⁰

Bezpieczeństwo stosowania

W trakcie badania klinicznego *Giantonio 2007* najczęściej u leczonych bewacyzumabem odnotowywano występowanie neuropatii, nadciśnienia, wymiotów, krwawień, głównie z przewodu pokarmowego oraz incydentów zakrzepowo-zatorowych. Stwierdzono istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo pojawienia się ciężkich działań niepożądanych (3. i 4. stopnia) w grupie, w której stosowano chemioterapię FOLFOX-4 wraz z bewacyzumabem w porównaniu do grupy kontrolnej leczonych samą chemioterapią [75% vs 61%; OR=1,94 (95% CI: 1,36; 2,78)]. Do istotnie częściej obserwowanych działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia nasilenia należały: neuropatia (16,3% vs 9,2%; p=0,011), wymioty (10,1% vs 3,2%), nadciśnienie tętnicze (6,2% vs 1,8%) i krwawienia (3,4% vs 0,4%). U trzech pacjentów leczonych bewacyzumabem w skojarzeniu z FOLFOX raportowano perforację jelita cienkiego.^{1,7}

W 2009 r. opublikowano ponadto przegląd systematyczny, w którym dokonano metaanalizy wyników dotyczących działań niepożądanych bewacyzumabu skojarzonego z chemioterapią, w porównaniu z samą chemioterapią, pochodzących ze wszystkich RCT, w których wymienione interwencje porównywano u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, niezależnie od linii leczenia (Cao i wsp., 2009). U pacjentów leczonych z udziałem bewacyzumabu istotnie częściej występowały:

- ciężkie działania niepożądane ogółem (3. i 4. stopnia) [OR=1,79 (95% CI: 1,52; 2,11)];
- nadciśnienie 3. i 4. stopnia [OR=4,19 (95% CI: 2,76; 6,36)];
- krwawienia 3. i 4. stopnia [OR=1,87 (95% CI: 1,10; 3,12)];
- incydenty zakrzepowe/zakrzepowo-zatorowe 3. i 4. stopnia [OR=1,75 (95% CI: 1,21; 2,53)];
- perforacja jelita grubego 3. i 4. stopnia [OR=4,81 (95% CI: 1,52; 15,3)].^{1,11}

Z opublikowanej w bieżącym roku metaanalizy (Ranpura i wsp., 2011), w której uwzględniono wyniki 10 217 pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi, włączonych do 16 RCT wynika, że dodanie bewacyzumabu do chemioterapii zwiększa (względnie) ryzyko zgonu o ponad 40% [2.5% vs 1.7%; RR=1,46 (95% CI:1,09; 1,94)]. Najczęstszymi przyczynami zgonów były: krwotok (23,5%), neutropenia (12,2%) i perforacja przewodu pokarmowego (7,1%).¹²

Na istotne zagrożenia wiążące się ze stosowaniem bewacyzumabu zwracają uwagę autorzy wszystkich cytowanych wyżej wytycznych praktyki klinicznej, w tym rekomendacji ESMO i NCCN, dopuszczających stosowanie tego leku w II linii.^{1,5,8-10}

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Podmiot odpowiedzialny nie dostarczył analizy ekonomicznej. Agencja zidentyfikowała jedną opublikowaną analizę ekonomiczną, w której porównano koszty i efekty zdrowotne włączenia bewacyzumabu do terapii II linii pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, w porównaniu z samą chemioterapią. Porównanie przeprowadzono z perspektywy japońskiego płatnika świadczeń zdrowotnych, z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych; analizę opublikowano w 2007 roku. Oszacowane inkrementalne współczynniki kosztów efektywności (ICER) dla wszystkich kombinacji terapeutycznych z wyjątkiem schematu bewacyzumab + CAPOX (oksalipatyna + kapecytabina) przewyższyły 83 tys. dol. za zyskany rok życia (LYG). Uzyskane wyniki wskazywały, że

prawdopodobieństwo opłacalności leczenia bewacyzumabem w II linii, w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX, przy progu opłacalności przyjmowanym przez płatnika japońskiego, było bardzo niskie – na poziomie ok. 5%.^{1,13}

W przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny analizie wpływu na system ochrony zdrowia dodatkowy koszt dla płatnika publicznego (NFZ), wynikający z włączenia bewacyzumabu do programu leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego, oszacowano na ██████ zł, ██████ zł i ██████ zł – odpowiednio w 1., 2. i 3. roku refundacji. W scenariuszu aktualnym analizy nie uwzględniono jednak wydatków obecnie ponoszonych przez NFZ w związku z finansowaniem bewacyzumabu w ramach chemioterapii niestandardowej. Narodowy Fundusz Zdrowia w analizie własnej oszacował koszt zastosowania samej substancji czynnej (bewacyzumab) na ██████ zł w 1. roku refundacji do ██████ zł w 5. roku refundacji – koszt ten jest ponad dwukrotnie mniejszy od kosztu oszacowanego przez podmiot odpowiedzialny, co wynika przede wszystkim z przyjęcia przez NFZ mniejszej liczebności populacji docelowej programu oraz nieuwzględnienia w schemacie bewacyzumab + FOLFOX-4 kosztów FOLFOX-4. W analizie NFZ nie oszacowano kosztu inkrementalnego.¹

Odnaleziono 3 negatywne (agencje brytyjskie: NICE - 2010, *East Lancashire* - 2011 i SMC - 2008) i 2 pozytywne (francuska HAS - 2009 i Kanadyjska CCO - 2008) rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych bewacyzumabu w II linii leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego. Rekomendacje negatywne uzasadniano przede wszystkim niekorzystnym stosunkiem kosztów do (niewielkich) efektów zdrowotnych, natomiast w rekomendacjach pozytywnych populację docelową zawężono do pacjentów, u których nie stosowano bewacyzumabu w leczeniu I linii.¹

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna podjęła decyzję jak na wstępie.

Piśmiennictwo

1. Raport „Leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab Avastin® w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. Ocena świadczenia opieki zdrowotnej” nr AOTM-OT-430-11. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, sierpień 2011.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rada Konsultacyjna. 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.
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rada Konsultacyjna. 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.
4. Opis programu zdrowotnego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego” (załącznik nr 8 do Raportu nr AOTM-OT-430-11).
5. Nowacki MP, Bujko K, Krzakowski M, Nowakowska D, Rutkowski A. Rak jelita grubego. W: Krzakowski M. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica: Gdańsk, 2009.
6. Charakterystyka produktu leczniczego Avastin 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
7. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, Schwartz MA, Benson AB 3rd; Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol.* 2007 Apr 20;25(12):1539-44.
8. Chemotherapy of metastatic colorectal cancer. Fluorouracil (+folinic acid), oxaliplatin, irinotecan, combinations depending on situation. Translated from *Rev Prescrire* June 2010; 30 (320): 438-443; *Prescrire International* October 2010/Vol. 19 No. 109.
9. Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A; ESMO Guidelines Working Group. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 5:v93-7.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer. Version 3.2011. NCCN.org.

11. Cao Y, Tan A, Gao F, Liu L, Liao C, Mo Z. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing chemotherapy plus bevacizumab with chemotherapy alone in metastatic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2009 Jun;24(6):677-85.
12. Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA.* 2011 Feb 2;305(5):487-94. Review. Erratum in: *JAMA.* 2011 Jun 8;305(22):2294.
13. Shiroya T, Fukuda T, Tsutani K. Cost-effectiveness analysis of bevacizumab combined with chemotherapy for the treatment of metastatic colorectal cancer in Japan. *Clin Ther.* 2007 Oct;29(10):2256-67.