



---

**Stanowisko Rady Konsultacyjnej  
nr 87/27/2010 z dnia 20 grudnia 2010r.  
w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych  
albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania,  
świadczenia gwarantowanego „*leczenie raka płuca o histologii  
innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy  
wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab)*”**

Działając na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia dotyczącego przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczeń gwarantowanych (rozumianych jako wchodzące w skład programów terapeutycznych chemioterapii niestandardowej) [...] „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab)”, opierając się na dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny analizach farmakoekonomicznych dotyczących produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumab) stosowanego z paklitakselem i karboplatyną w leczeniu I linii chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, typ adenocarcinoma, i raporcie zawierającym ocenę analityczną tych analiz, Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych *świadczenia „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab)”* (rozumianego jako wchodzące w skład programów terapeutycznych chemioterapii niestandardowej).

**Uzasadnienie stanowiska**

Rada uznała, że wobec braku wpływu produktu leczniczego na przeżycia całkowite, niską efektywność mierzoną zastępczymi punktami końcowymi oraz wysokie ryzyko wystąpienia licznych i poważnych działań niepożądanych, ponoszenie przez płatnika publicznego wysokich kosztów terapii bewacyzumabem nie jest uzasadnione.

**Tryb przygotowania stanowiska**

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (pismo znak: MZ-PL-460-8365-246/GB/10) z dnia 10 kwietnia 2010r.



## **Problem zdrowotny**

Rak płuca, C 34 ICD-10 – nowotwór złośliwy oskrzela i płuca, jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych. W 2008r. był najczęściej rejestrowanym nowotworem złośliwym u mężczyzn (standaryzowany współczynnik zachorowalności 52,2/100 tys) oraz na 3 miejscu wśród najczęściej rejestrowanych nowotworów złośliwych u kobiet (standaryzowany współczynnik zachorowalności 15,4/100 tys).<sup>1,2</sup>

Główne objawy raka płuca to kaszel (45-75% chorych), duszność (30-50% chorych), ból (25-50% chorych). Około 10-20% chorych wykazuje obecność zespołów paraneoplastycznych. Inne objawy to niedodma płuca z ropniem oraz wysiękiem opłucnowym (głównie lokalizacja guza w drzewie oskrzelowym), krwioplucie, chrypka, utrata apetytu i wagi, uczucie osłabienia, zaburzenia połykania, bóle barku, bóle stawów, podwyższenie ciepłoty ciała, zaburzenia czucia powierzchniowego oraz objawy zakrzepowego zapalenia żył. Choroba może również przebiegać bezobjawowo.<sup>1</sup>

Pierwotny rak płuca wywodzi się z komórek nabłonkowych. W praktyce klinicznej stosuje się podział na drobnokomórkowego raka płuca (15% wszystkich przypadków raka płuca) i niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC - 80%), co znajduje uzasadnienie w odmiennym obrazie histopatologicznym, przebiegu klinicznym, podejściu terapeutycznym, a także różnicach w zakresie rokowania. Pozostałe 5% przypadków raka płuca stanowią inne, rzadsze, niesklasyfikowane typy nowotworów. W NSCLC wyróżniany jest rak płaskonabłonkowy (30% wszystkich przypadków raka płuca) oraz rak niepłaskonabłonkowy, w tym rak gruczołowy (40% wszystkich przypadków raka płuca) i rak wielkokomórkowy (10% wszystkich przypadków raka płuca).<sup>1</sup>

Stadia najbardziej zaawansowane, stanowiące prawie 60-80% nowo rozpoznanych przypadków. Rokowanie w raku płuca jest złe; 5-letnie przeżycie u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca wynosi około 15%.<sup>1</sup>

## **Obecna standardowa terapia**

Leczenie NSCLC opiera się w dużej mierze na terapii skojarzonej, w której chemioterapia stosowana jest po chirurgicznym usunięciu guza z lobektomią lub pneumonektomią oraz usunięciu węzłów chłonnych wnetki i śródpiersia (stadium III). U chorych z rozpoznaniem NSCLC w stopniu zaawansowania IIIB z grupy T4N0 lub T4N1 możliwe jest radykalne postępowanie chirurgiczne, natomiast w przypadku stopnia zaawansowania IIIB w grupie T1-3N3 i T4N2-N3 oraz IV możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii, paliatywnej chemioterapii w cyklach 21-dniowych lub jedynie leczenia objawowego.<sup>1</sup>

Wybór terapii zależy od sytuacji klinicznej, często wymagane jest spełnienie warunków takich jak dobry stan sprawności (0 lub 1 w skali Zubroda-ECOG-WHO lub  $\geq 70$  w skali Karnofsky'ego), prawidłowa masa ciała lub jej ubytek nie większy niż 10% w ciągu 3 miesięcy poprzedzających leczenie, nieobecność poważnych chorób współwystępujących lub następstw przebytego wcześniej leczenia, wydolność układu krwiotwórczego, wątroby, nerek oraz układu sercowo-naczyniowego i oddechowego, ograniczona masa guza oraz możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi.<sup>1</sup>

## **Proponowana terapia**

Bewacyzumab jest przeciwciałem monoklonalnym wiążącym się z czynnikiem wzrostu naczyń śródbłonna (VEGF), kluczowym mediatorem angiogenezy. Hamuje wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonna. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa nowopowstałe i normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje wzrost guza.<sup>3</sup>

Bezwacyzumab jest zarejestrowany w następujących wskazaniach: w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w leczeniu pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami, z chemioterapią opartą o paklitaksel lub docetaksel w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z rozsiałym rakiem piersi, w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny 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 w skojarzeniu z interferonem alfa-2a w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z zaawansowanym lub rozsiałym rakiem nerki. Oceniany wniosek dotyczy leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.<sup>3, 4</sup>

W leczeniu raka płuca, bewacyzumab jest podawany jako uzupełnienie chemioterapii opartej na pochodnych platyny przez maksymalnie 6 cykli leczenia, a następnie w monoterapii do wystąpienia progresji choroby w dawce 7,5 mg/kg mc. lub 15 mg/kg mc. podawanej raz na 3 tygodnie we wlewie dożylnym.<sup>3</sup>

Bewacyzumab jest obecnie finansowany w rozpatrywanym wskazaniu ze środków publicznych poprzez „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” realizowany przez NFZ.<sup>4</sup>

## **Efektywność kliniczna**

Wskazania do stosowania bewacyzumabu w NSCLC w populacjach badanych, będących podstawą analiz wnioskodawcy, nie do końca pokrywały się ze wskazaniami wnioskowanymi. Przedstawiono analizy w populacji ogólnej NSCLC, NSCLC o typie gruczołowym oraz NSCLC o typie gruczołowym i wielokomórkowym, natomiast wskazanie z wniosku dotyczyło NSCLC o o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.<sup>4</sup>

Analizę efektywności klinicznej bewacyzumabu w NSCLC przeprowadzono w postaci porównania pośredniego schematu bewacyzumab z paklitakselem i karboplatiną ze schematem pemetreksed z cisplatiną i gemcytabiną, obydwie stosowane w I rzucie leczenia NSCLC. Ze względu na ograniczenia badań pierwotnych włączonych do porównania, dobór porównywanych schematów chemioterapii oraz istotne kontrowersje wokół heterogeniczności populacji pacjentów włączonych do obu badań, wyniki porównania pośredniego należy traktować z najwyższą ostrożnością.

Nie przedstawiono formalnej analizy efektywności klinicznej oceniającej wpływ bewacyzumabu na twarde punkty końcowe w leczeniu pacjentów z NSCLC w porównaniu bezpośrednim do standardowej chemioterapii lub innego aktywnego komparatora.

W porównaniu pośrednim, w ogólnej populacji pacjentów z NSCLC, schemat z zastosowaniem bewacyzumabu w porównaniu do schematu z pemetreksedem, nie wpływał istotnie na medianę

całkowitego przeżycia ani ryzyko zgonu w pierwszym lub drugim roku badania, natomiast istotnie wydłużał medianę przeżycia bez progresji choroby – HR 0,63 (95% CI: 0,53-0,76).<sup>4</sup>

W porównaniu pośrednim, w subpopulacji pacjentów z NSCLC o histologii gruczołowej, schemat z zastosowaniem bewacyzumabu w porównaniu do schematu z pemetrekselem, nie wpływał istotnie na medianę całkowitego przeżycia natomiast wpływał na medianę przeżycia wolnego od progresji – HR 0,72 (95% CI: 0,57-0,91) podobnie jak w subpopulacji pacjentów z NSCLC o histologii gruczołowej i wielkokomórkowej – HR 0,72 (95% CI: 0,58-0,90).<sup>4</sup>

Według doniesień wtórnych z piśmiennictwa, bewacyzumab w dawce 7,5 mg/kg masy ciała i 15 mg/kg masy ciała, nie wpływał istotnie na zwiększenie jednorocznego przeżycia, odpowiednio RR 1,02 (95% CI: 0,89-1,16) i RR 1,09 (95% CI: 0,51-2,79) natomiast w obserwacji dwuletniej zanotowano istotną poprawę przeżywalności jedynie w grupie leczonej wyższą dawką – RR 1,24(95% CI: 1,04-1,49). Jednocześnie, zaobserwowano istotny wzrost ryzyka zgonu pacjentów leczonych bewacyzumabem w dawce 15 mg/kg masy ciała – RR 2,07 (95% CI: 1,19-3,59) w porównaniu do pacjentów nieleczonych bewacyzumabem.<sup>5</sup>

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Avastin®, stosowanie bewacyzumabu we wszystkich wskazaniach wiąże się z bardzo częstym występowaniem następujących działań niepożądanych: gorączka neutropeniczna, leukopenia małopłytkowość, obwodowa neuropatia czuciowa, nadciśnienie, osłabienie, zmęczenie, objawy ze strony układu pokarmowego. Ponadto, do najcięższych działań niepożądanych należą: perforacje żołądkowo-jelitowe, krwotoki (w tym krwotoki płucne/krwiopłucie, częściej występujące u pacjentów z NSCLC) oraz zakrzepica naczyniowa.<sup>3</sup>

Dodanie bewacyzumabu do paklitakselu i karboplatyny powodowało istotny wzrost ryzyka wystąpienie niemal wszystkich ocenianych działań niepożądanych, bólów głowy i krwawień.<sup>4</sup>

W porównaniu pośrednim do pemetreksedu, stosowanie bewacyzumabu istotnie zwiększało ryzyko wystąpienia trombocytopenii, leukopenii i gorączki leukopenicznej.<sup>4</sup>

Dane z doniesień wtórnych wskazują na istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia m.in. nadciśnienia, zatorowości tętniczej, niedokrwienia serca oraz neutropenii i krwawień.<sup>5, 6, 7</sup>

W badaniu IV fazy, obejmującym ponad 2 tys. pacjentów, najczęściej obserwowano następujące działania niepożądane: nadciśnienie, zakrzepica naczyniowa, krwawienia, neutropenia, perforacje w obrębie przewodu pokarmowego, proteinuria.<sup>8</sup>

Producent bewacyzumabu wielokrotnie informował opinię publiczną o nowych działaniach niepożądanych związanych z terapią, m.in. reakcjach nadwrażliwości oraz martwicy kości żuchwy lub szczęki.

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

Przedstawiona analiza ekonomiczna, ze względu na istotne ryzyko niedoszacowania udziału działań niepożądanych oraz kontrowersyjny sposób przedstawienia samych wyników, miała ograniczoną wiarygodność. W porównaniu schematu bewacyzumab z paklitakselem i karboplatyną do schematu pemetrekselem z cisplatiną i gemcytabiną otrzymano następujące wyniki: koszt zyskanego roku życia w stanie „brak progresji” – ok. 102,7 tys. złotych oraz koszt zyskanego roku życia w pełnym zdrowiu w stanie „brak progresji” – ok. 160 tys. złotych. Analiza wrażliwości wykazała, że koszt zyskanego

roku życia w stanie „brak progresji” nie spadał poniżej ok. 88 tys. złotych natomiast koszt zyskanego roku życia w pełnym zdrowiu w stanie „brak progresji” nie spadał poniżej ok. 138 tys. złotych.<sup>4</sup>

Analiza wpływu na budżet wykazała, że finansowanie bewacyzumabu w leczeniu NSCLC w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, na warunkach zaproponowanych przez Producenta wiązałyby się z dodatkowymi wydatkami płatnika publicznego rządu ok. 3 mln złotych w pierwszym roku, ok. 4,8 mln w drugim i ok. 6,6 mln złotych w trzecim roku działania programu, co odpowiadałoby dodatkowym nakładom, odpowiednio w trzech kolejnych latach, o ok. 73 tys., 45,5 tys. i 34 tys. złotych w przeliczeniu na jednego pacjenta.<sup>4</sup>

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna przyjęła stanowisko jak na wstępie.

### **Piśmiennictwo:**

1. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, PUO 2009 – Nowotwory złośliwe płuca i opłucnej
2. <http://epid.coi.waw.pl/krn/>
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Avastin®
4. Materiały dostarczone przez Producenta
5. Kun Yang et al. Effectiveness and safety of bevacizumab for unresectable NSCLC. A meta-analysis. Clin Drug Investig 2010;30(4):229-241.
6. Vishal Ranpura et al. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. Am J of hypertension 2010;23(5):460-468.
7. Vishal Ranpura et al. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Oncologica 2010;49:287-297.
8. Lucio Crino et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase 4 study. Lancet Oncol 2010;11: 733-40.