



**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”**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie 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”.

Uzasadnienie

W opinii Rady Konsultacyjnej nie ma mocnych dowodów na rzecz celowości stosowania bewacyzumabu w połączeniu z paklitaksellem w rozsiałym raku piersi, uzasadniających finansowanie tego leczenia ze środków publicznych. Wyniki badań klinicznych nie potwierdzają w sposób jednoznaczny skuteczności leczenia skojarzonego bewacyzumabem z chemioterapią opartą o paklitaksel w analizowanym wskazaniu. Korzyści z dodania bewacyzumabu do paklitakselu wykazano wyłącznie w zakresie wydłużenia czasu przeżycia bez progresji i prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi. Wykazano natomiast brak poprawy całkowitej przeżywalności i jakości życia chorych, co jest szczególnie istotne w kontekście paliatywnego założenia ocenianej terapii. Dostępne obecnie dowody naukowe nie wskazują w sposób jednoznaczny na przewagę korzyści z włączenia bewacyzumabu do leczenia pacjentek z rozsiałym rakiem piersi nad ryzykiem. Koszt uzyskania wykazanych efektów zdrowotnych jest bardzo wysoki i zdecydowanie przekracza rekomendowane progi efektywności kosztowej.

Wydając niniejszą opinię Rada ma na uwadze, że w najbliższym czasie powinny zostać opublikowane wyniki badań, które mogą dostarczyć bardziej dokładnych i wiarygodnych danych dotyczących efektywności klinicznej ocenianego leczenia.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu „Bewacyzumab (Avastin®) w leczeniu raka sutka. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej” nr AOTM-OT-0386¹.



Problem zdrowotny

Rak piersi (rak sutka) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Według danych z 2008 roku rak piersi jest w Polsce najczęstszym rozpoznaniem wśród nowotworów złośliwych u kobiet oraz drugą (za rakiem płuca) przyczyną zgonu z powodu nowotworu złośliwego. W 2008 roku odnotowano w Polsce blisko 14,6 tys. przypadków zachorowań i ponad 5,3 tys. zgonów z powodu raka piersi¹.

Ryzyko zachorowania jest związane z wiekiem, czynnikami genetycznymi, hormonalnymi, otyłością, występowaniem chorób proliferacyjnych, wcześniejszym rakiem piersi w drugiej piersi i dietą, jednak u blisko 75% chorych nie występuje żaden z obecnie znanych czynników ryzyka².

Nieleczony rak piersi prowadzi do zgonu. W zależności od cech biologicznych przebieg choroby może obejmować powolny wzrost nowotworu, rozwój miejscowy, następnie destrukcję gruczołu, owrzodzenia i martwicę; w wyniku wystąpienia zakażenia lub masywnego krwawienia może dojść do śmierci, a w przypadku dłuższego przeżycia – do przerzutów odległych. U części chorych obserwuje się przerzuty już w momencie rozpoznania, szybki przebieg choroby i krótki czas przeżycia².

Jednym z najważniejszych czynników rokowniczych jest stadium zaawansowania klinicznego, określane na podstawie wyników badania lekarskiego i badań obrazowych. Stopień zaawansowania raka piersi ocenia się zgodnie z klasyfikacją TNM (guz, węzły chłonne, przerzuty; z ang. *Tumor, Node, Metastases*). Obecność przerzutów odległych (T1-4, N1-3, M1) oznacza najwyższy, IV stopień klinicznego zaawansowania raka piersi – stadium uogólnione. Dla każdego przypadku ustala się prognozę indywidualnie, zależnie nie tylko od stadium zaawansowania raka, ale również od innych czynników, jak obecność receptorów hormonalnych i ogólny stan zdrowia. Wskaźnik przeżyć 5-letnich kształtuje się w zakresie od 95% dla stadium I do <5% w IV stadium zaawansowania klinicznego².

Obecna standardowa terapia

W uogólnionym (rozsianym) raku piersi leczenie prowadzone jest z założeniem paliatywnym, tj. ma na celu wydłużenie i poprawę jakości życia. W pierwszej kolejności zalecane jest rozważenie hormonoterapii, a w następnej kolejności - gorzej tolerowanej chemioterapii. U chorych z szybką progresją nowotworu i objawowymi przerzutami zlokalizowanymi w narządach miękkich oraz u chorych z ER/PgR (-) należy zastosować chemioterapię³.

Wskazanie optymalnego schematu chemioterapii nie jest obecnie możliwe. Chemioterapia wielolekowa pozwala uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi i dłuższy czas do progresji niż jednolekowa, jednak związana jest z wyższą toksycznością, przy braku jednoznacznych danych na większą skuteczność mierzoną wydłużeniem całkowitego przeżycia. Decyzja o wyborze leczenia uwarunkowana jest indywidualną sytuacją kliniczną, na którą składa się stan ogólnej sprawności, choroby przebyte i współistniejące i ich leczenie oraz rodzaje wcześniej stosowanej chemioterapii. W grupie pacjentek z nadekspresją HER2 zaleca się zastosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią. Ogólną zasadę stanowi prowadzenie hormonoterapii do wystąpienia progresji lub toksyczności, a chemioterapii – do 6 miesięcy lub wystąpienia progresji lub toksyczności. W terapii wykorzystuje się również radioterapię paliatywną, radioizotopy, bisfosfoniany i leczenie chirurgiczne o charakterze paliatywnym³.

Opis świadczenia

W ramach ocenianego świadczenia interwencją leczniczą stanowi leczenie skojarzone bewacyzumabem (produkt leczniczy Avastin) z chemioterapią opartą o paklitaksel¹. Chemioterapia paklitakseliem zalicza się od metod stosowanych standardowo w leczeniu uogólnionego raka piersi³, z tego względu ocenę ukierunkowano na identyfikację korzyści, zagrożeń i kosztów związanych z dodaniem do tej terapii bewacyzumabu.

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. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa nowopowstałe unaczynienie guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje wzrost guza⁴.

Terapia skojarzona produktem Avastin z chemioterapią opartą o paklitaksel jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozsiałym rakiem piersi. Wskazania rejestracyjne produktu Avastin obejmują także leczenie raka okrężnicy, raka odbytnicy, niedrobnokomórkowego raka płuca i raka nerki⁴. Populację docelową analizowanego świadczenia zdefiniowano zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, tj. podanie bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą o paklitaksel w pierwszej linii leczenia chorych z rozsiałym rakiem piersi. Podmiot odpowiedzialny wystąpił z propozycją zawężenia populacji docelowej do chorych z rozsiałym rakiem piersi o fenotypie potrójnie ujemnym (wykazany brak ekspresji ER, PGR i HER2), co nie zostało jednak zaakceptowane przez Ministerstwo Zdrowia¹.

Aktualnie, bewacyzumab w leczeniu raka piersi finansowany jest w ramach świadczenia z zakresu programów zdrowotnych „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Paklitaksel finansowany jest w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.

Efektywność kliniczna

Podmiot odpowiedzialny przedstawił analizę efektywności klinicznej, zawierającą wyniki systematycznego przeglądu badań klinicznych, w których porównywano skuteczność terapii skojarzonej bewacyzumabem z paklitakselem do paklitakselu w monoterapii, w leczeniu pierwszej linii chorych na przerzutowego raka piersi. W ramach krytycznej weryfikacji przedstawionych materiałów zidentyfikowano szereg poważnych ograniczeń metodologicznych ocenianej analizy, zwłaszcza w zakresie analizy bezpieczeństwa: brak odniesienia do wyników analiz EMA (Europejska Agencja Leków) i FDA (Amerykańska Agencja do spraw Żywności i Leków), jak również brak krytycznego odniesienia do wyników badań w ramach „dyskusji wyników” (wbrew zaleceniom Wytycznych Oceny Technologii Medycznych autorzy analizy skupili się wyłącznie na przesłankach pozytywnych, na rzecz skuteczności ocenianego leku, nie podejmując dyskusji z wynikami ocen negatywnych, np. autorstwa FDA)¹. W analizie podmiotu odpowiedzialnego wyodrębniono wyniki dla subpopulacji z rakiem o fenotypie „potrójnie ujemnym”, jednak ze względu na niezgodność z przedmiotem oceny zleconym przez MZ Rada nie rozpatrywała wyników uzyskanych w tej subpopulacji.

Kryteria włączenia do analizy skuteczności spełniło jedno otwarte badanie z randomizacją, ECOG 2100, w którym leczeniu poddano łącznie 722 osoby – leczeniu skojarzonemu paklitakselem z bewacyzumabem (paklitaksel 90 mg/m² w 1., 8., 15. dniu 28-dniowego cyklu + bewacyzumab 10 mg/kg masy ciała, w 1., 15. dniu 28-dniowego cyklu) lub samej chemioterapii paklitakselem (90 mg/m² w 1., 8., 15. dniu 28-dniowego cyklu). Dodanie bewacyzumabu do chemioterapii paklitakselem powodowało istotne statystycznie wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby [mediana: 5,9 vs 11,8 miesięcy; HR=0,6 (95% CI: 0,51; 0,7)], zmniejszenie ryzyka zgonu bez względu na przyczynę w okresie 12 miesięcy [RR=0,70 (95% CI: 0,53; 0,93); NNT=13 (95% CI: 7; 62)] oraz zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie [RR=1,74 (95% CI: 1,36; 2,24); NNT=7 (95% CI: 5; 12)]. Mediany przeżycia całkowitego w porównywanych grupach były jednak bardzo zbliżone (26,7 mies. w grupie leczonej bewacyzumabem i 25,2 mies. w grupie kontrolnej) i różnica całkowitej przeżywalności nie była statystycznie istotna [HR=0,88 (95% CI: 0,74; 1,05)]. Dodanie bewacyzumabu nie spowodowało również poprawy jakości życia pacjentek, mierzonej kwestionariuszem FACT-B (*Functional Assessment of Cancer Treatment - Breast*) w 17. i 33. tygodniu od włączenia do badania¹.

Bezpieczeństwo stosowania

Przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny analiza bezpieczeństwa została ograniczona do badań, w których bewacyzumab z paklitakselem stosowany w pierwszej linii leczenia raka piersi porównywano z paklitakselem (1 RCT i 1 badanie obserwacyjne). W procesie oceny bezpieczeństwa przeprowadzonej w Agencji wzięto pod uwagę również wyniki wiarygodnych badań wtórnych

(przeглядów systematycznych) oraz analiz agencji zajmujących się oceną bezpieczeństwa leków, w których stosunek korzyści do ryzyka bewacyzumabu oceniono biorąc pod uwagę szerszy zakres danych¹.

W badaniu z randomizacją włączonym do przedstawionej analizy efektywności klinicznej (ECOG 2100), u pacjentów przyjmujących bewacyzumab w skojarzeniu z paklitakselem w pierwszej linii leczenia, w porównaniu do grupy przyjmującej paklitaksel, stwierdzono statystycznie istotne wyższe ryzyko wystąpienia następujących działań niepożądanych stopnia 3 i 4: infekcji, znużenia, neuropatii czuciowej, jak również działań niepożądanych, których nie obserwowano w grupie leczonej paklitakselem w monoterapii - nadciśnienia tętniczego, udaru i mózgowych epizodów niedokrwienych, bólu głowy i proteinurii. Różnice w częstości krwotoków, perforacji przewodu pokarmowego, zatorowości i zakrzepicy nie były statystycznie istotne (wszystkie podane wyniki dotyczą działań niepożądanych 3 i 4 stopnia)¹.

Z przeprowadzonego w Agencji przeglądu opublikowanych w ostatnich latach metaanaliz (2008-2011) wynika, że zastosowanie bewacyzumabu w populacji z rakiem piersi istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia zastoinowej niewydolności krążenia, nadciśnienia 3 lub 4 stopnia i białkomoczu, a dla szerszej populacji, z rozpoznaniem różnych nowotworów, stwierdzono dodatkowo istotne statystycznie zwiększenie ryzyka śmiertelnych działań niepożądanych, zakrzepicy zatorowej tętnic i perforacji przewodu pokarmowego¹.

Wyniki ocen bezpieczeństwa bewacyzumabu przeprowadzonych przez EMA i FDA nie są zgodne w końcowej ocenie stosunku korzyści do ryzyka stosowania bewacyzumabu w rozsiałym raku piersi. 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). Analogiczna ocena stosunku korzyści do ryzyka stosowania bewacyzumabu w rozsiałym raku piersi przeprowadzona przez FDA dała jednak wynik negatywny. Biorąc pod uwagę wyniki stosowania Avastinu w pierwszym i drugim rzucie leczenia 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. Analiza toksyczności w badaniu E2100 ujawniła wzrost częstości działań niepożądanych 3-5 stopnia o 26% (ciężkich zdarzeń niepożądanych, działań niepożądanych zagrażających życiu, zgonów związanych z leczeniem) po włączeniu leku do terapii. W grupie leczonej Avastinem liczba zgonów wynosiła 0,8 do 1,2%^{5,6}. Podjęto kroki zmierzające do usunięcia przerzutowego raka piersi ze wskazań do stosowania produktu Avastin w USA; do czasu zakończenia trwającego obecnie postępowania odwoławczego rozsiany rak piersi pozostaje jednak wskazaniem rejestracyjnym dla produktu Avastin¹.

W opinii Rady, wobec wątpliwości dotyczących bezpieczeństwa bewacyzumabu, jak również braku udowodnionego wpływu na wydłużenie przeżycia, czy też na jakość życia pacjentek, dostępne dane nie uzasadniają finansowania ocenianej terapii ze środków publicznych. W najbliższych latach powinny zostać opublikowane wyniki kolejnych badań (już zakończonych oraz aktualnie trwających), co umożliwi przeprowadzenie bardziej precyzyjnej oceny relacji korzyści do ryzyka analizowanej terapii.

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Opłacalność interwencji oceniono na podstawie analizy ekonomicznej przedłożonej przez wnioskodawcę i jej krytycznej weryfikacji. Przedstawiona analiza spełniała większość kryteriów prawidłowej oceny świadczeń opieki zdrowotnej, stwierdzono jednak szereg uchybień

metodologicznych obniżających jej wiarygodność, między innymi błędy w metodzie oszacowania kosztów monitorowania programu zdrowotnego, jak również w interpretacji wyników analizy wrażliwości¹. Wnioskodawca przedstawił analizę efektywności kosztów i użyteczności kosztów leczenia skojarzonego bewacyzumabem z paklitakselem, w porównaniu z paklitakselem w monoterapii, w leczeniu I linii kobiet z rozsianym rakiem piersi oraz dla subpopulacji z rakiem o fenotypie „potrójnie ujemnym”, przy czym Rada brała pod uwagę wyłącznie wyniki dotyczące populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym i zleceniem MZ.

Analizy przeprowadzono z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia, z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych (koszty podania, substancji czynnych, monitorowania i leczenia najczęściej występujących działań niepożądanych), w horyzoncie 5 lat od rozpoczęcia leczenia bewacyzumabem,

[REDAKCYJNE]. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia bez progresji choroby przy dodaniu bewacyzumabu do paklitakselu oszacowano na [REDAKCYJNE] zł, a koszt uzyskania dodatkowego życia w pełnym zdrowiu (QALY) – na [REDAKCYJNE] zł¹. Koszt uzyskania dodatkowego QALY wielokrotnie przekracza próg opłacalności określony jako trzykrotność PKB *per capita*, zatem dodania bewacyzumabu do paklitakselu nie można uznać za strategię opłacalną dla płatnika publicznego,

[REDAKCYJNE].
W przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny analizie wpływu na budżet płatnika publicznego oszacowano koszty finansowania bewacyzumabu dla pacjentek z rozsianym rakiem piersi w ramach programu zdrowotnego, w porównaniu z niefinansowaniem tego leku ze środków publicznych. Liczebność populacji docelowej oszacowano na ok. 1750 chorych rocznie, a koszt inkrementalny NFZ miałyby, zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami, wynieść od [REDAKCYJNE] zł w pierwszym, do [REDAKCYJNE] zł w trzecim roku refundacji¹. W przypadku objęcia programem jedynie pacjentek z rakiem o fenotypie „potrójnie ujemnym” koszt byłby niższy, jednak w opinii Rady wyodrębnienie tak zdefiniowanej subpopulacji nie ma klinicznego uzasadnienia a ponadto MZ zleciło przeprowadzenie oceny w populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym produktu Avastin.

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

Piśmiennictwo

1. Raport „Bewacyzumab (Avastin®) w leczeniu raka sutka. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej” nr AOTM-OT-0386. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, kwiecień 2011.
2. Krzemieniecki K, Komorowski A, Wysocki W. Wybrane nowotwory. W: Szczeklik A (red.). Choroby wewnętrzne – stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna: Kraków, 2010.
3. Jassem J, Bobek-Billewicz B, Krzakowski M, Olszewski W, Senkus-Konefka E, Steffen J, Tchórzewska H, Towpiak E, Wesołowska E. Rak Piersi. W: Krzakowski M, Herman K, Jassem J, Jędrzejczak W, Kowalczyk JR, Podolak-Dawidziak M, Reinfuss M. (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Część I. Onkologia w Praktyce Klinicznej. Via Medica: Warszawa, 2007.
4. Charakterystyka produktu leczniczego Avastin 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
5. Food and Drug Administration. Summary Minutes of the Oncologic Drugs Advisory Committee July 20, 2010. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM224753.pdf>
6. FDA Center For Drug Evaluation And Research. Memorandum to the File BLA 125085 Avastin (bevacizumab). December 15, 2010. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM237171.pdf>