



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 28/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009r.
w sprawie zasadności zakwalifikowania
leczenia zaawansowanego raka nerki przy wykorzystaniu
produktu leczniczego bewacyzumab (Avastin®) w skojarzeniu
z interferonem alfa-2a w leczeniu pierwszego rzutu
u pacjentów z nerkowokomórkowym rakiem nerki
w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego
Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego**

Rada Konsultacyjna nie uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia „leczenie chorych z rakiem nerkowokomórkowym z wykorzystaniem produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumab) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.

Uzasadnienie stanowiska

Rada uznała, iż w porównaniu do poprzedniego wniosku, nie przedstawiono nowych, istotnych danych dotyczących aspektów klinicznych i ekonomicznych leczenia bewacyzumabem, wobec czego Rada podtrzymuje swoje poprzednie stanowisko o braku zasadności finansowania tej terapii ze środków publicznych.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (pismo znak MZ-PL-460-8365-71/GB/09) z dnia 7 września 2009r.

Problem zdrowotny

Rak nerkowokomórkowy (RCC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki. Wczesne rozpoznanie nowotworu jest trudne, gdyż klasyczna triada objawów guza nerki: guz wyczuwalny przez powłoki, ból w okolicy lędźwiowej i krwimocz, występują tylko u <5% chorych, zwykle w stadium zaawansowanego raka z obecnością przerzutów, podczas gdy w 40-60 % rozpoznanie stawiane jest przypadkowo, na podstawie badań wykonywanych z innych przyczyn.¹

Etiologia jest nieznaną. Na ryzyko zachorowania wpływają czynniki genetyczne, styl życia (palenie tytoniu, otyłość z nadciśnieniem tętniczym), inne choroby nerek. Rokowanie jest niekorzystne: 60% chorych przeżywa 5 lat, ale w przypadku pacjentów z przerzutami tylko ok. 20%.¹

Nowotwory złośliwe nerki stanowią w Polsce 3,6% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn i 2,6% u kobiet. RCC występuje 2 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet, najczęściej po 40. r.ż., a średni wiek chorych w chwili rozpoznania wynosi ok. 60 lat. W 2007 r. w Polsce zanotowano 3824 zachorowań i 2452 zgonów z powodu raka nerki.^{1,2}

Obecny standard kliniczny

Podstawą leczenia RCC pozostaje postępowanie chirurgiczne w postaci nefrektomii radykalnej, czyli obejmującej usunięcie nerki ze zmianą nowotworową, torebką tłuszczową, blaszkami powięzi



nerkowej, nadnerczem oraz regionalnymi węzłami chłonnymi, bądź nefrektomii oszczędzającej, zarezerwowanej dla wybranych chorych. Ponadto stosuje się zabiegowe leczenie paliatywne.¹

Możliwości leczenia farmakologicznego są mocno ograniczone i obejmują immunoterapię w postaci interferonu α po nefrektomii u tych chorych, u których istnieje duże ryzyko nawrotu po leczeniu chirurgicznym oraz sunitynib, sorafenib lub temsyrolimus.^{1,3,4,5}

Opis świadczenia

Bewacyzumab jest przeciwciałem monoklonalnym które wiąże się z czynnikiem wzrostu naczyń śródbłonna (VEGF), kluczowym mediatorem waskulogenezy i 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 guza.⁶

Bewacyzumab zarejestrowany jest w następujących wskazaniach: w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w leczeniu pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami; w skojarzeniu z paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu u chorych 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 pacjentów z zaawansowanym lub rozsiałym rakiem nerki. Przedstawiony wniosek dotyczył jedynie ostatniego wskazania.^{6,8}

Bewacyzumab dostępny jest w postaci fiolek zawierających 25mg leku/ml. Zalecane dawkowanie bewacyzumabu w leczeniu RCC to 10 mg/kg mc. raz na 2 tygodnie we wlewie dożylnym. Pierwsza dawka powinna zostać podana w 90-minutowym wlewie dożylnym. W przypadku, gdy pacjent dobrze tolerował podanie leku, drugą dawkę można podać w postaci 60-minutowego wlewu. Jeżeli i w tym przypadku tolerancja była dobra, kolejne wlewy mogą być podawane w ciągu 30 minut. Nie podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie.⁶

Bewacyzumab był już oceniany we wnioskowanym wskazaniu i uzyskał negatywne stanowisko Rady Konsultacyjnej w sprawie finansowania ze środków publicznych.⁷

Efektywność kliniczna

W porównaniu do poprzedniego wniosku, przedstawiono analizę efektywności klinicznej opartą o wyniki tych samych badań, ale dostępne w postaci najnowszych abstraktów konferencyjnych. Metaanaliza wyników tych doniesień wskazuje na statystycznie istotny wpływ na bewacyzumabu w połączeniu z interferonem na śmiertelność ogólną pacjentów z RCC – RB 0,86 (95% CI: 0,76-0,97).⁸

Nie przedstawiono porównania wnioskowanej technologii medycznej z sunitynibem, preparatem również stosowanym w I rzucie leczenia zaawansowanego RCC, finansowanego ze środków publicznych w Polsce. W porównaniach pośrednich dostępnych w światowej literaturze, sunitynib okazał się istotnie skuteczniejszy od bewacyzumabu w zakresie przeżycia wolnego od progresji – HR 0,67 (95% CI: 0,5-0,89) oraz HR 0,75 (95% CI: 0,6-0,93).^{9,10,11}

Bezpieczeństwo stosowania

Stosowanie bewacyzumabu może powodować działania niepożądane ze strony wszystkich narządów i układów.⁶

Ponadto, bewacyzumab zwiększa ryzyko nadciśnienia, proteinurii, zatorów tętniczych, zakrzepicy żyłnej oraz krwawień.^{6,8,12,13}

Bewacyzumab, ze względu na swój mechanizm działania, nie powinien być stosowany u pacjentów z nieleczonymi przerzutami nowotworowymi do ośrodkowego układu nerwowego, zaburzeniami krzepnięcia krwi, procesami zapalnymi w obrębie jamy brzusznej (ryzyko perforacji i przetok) oraz w okresie krótszym niż 28 dni po większym zabiegu chirurgicznym lub do momentu całkowitego wygojenia się ran po zabiegu.⁶

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Zaktualizowano analizy ekonomiczną i wpływu na budżet, uwzględniając uwagi Rady do poprzedniego wniosku.

Nowa analiza ekonomiczna, wskazywała na koszt/QALY ok. 600tys złotych, natomiast w opcji z współpłaceniem producenta ok. 360tys. złotych. Największy wpływ na wyniki analizy miały dane dotyczące efektywności klinicznej leku.⁸

Nowa analiza wpływu na budżet, wskazywała na wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 22mln złotych w pierwszym roku działania programu, 26mln w drugim i 27mln złotych w trzecim roku działania programu.⁸

NICE oraz SMC nie rekomendują finansowania bewacyzumabu ze środków publicznych.^{14, 15}

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, przede wszystkim olbrzymie koszty terapii w porównaniu do dyskusyjnej wiarygodności dowodów na efektywność kliniczną bewacyzumabu oraz finansowanie ze środków publicznych sunitynibu w leczeniu I rzutu zaawansowanego RCC w Polsce, Rada Konsultacyjna uznała za zasadne nierekomendowanie finansowania tego preparatu ze środków publicznych.

Piśmiennictwo:

1. A. Szczekliak i wsp. Choroby wewnętrzne. Podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006.
2. Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://85.128.14.124/krn/index.asp>
3. Stanowisko nr 19/05/2009 z dnia 2 marca 2009 r. w sprawie finansowania sunitynibu (Sutent®) w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami
4. Uchwała nr 22/07/2008 z dnia 30 czerwca 2008 r. w sprawie finansowania sorafenibu (Nexavar®) w drugim rzucie leczenia zaawansowanego raka nerki
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Torisel
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Avastin
7. Stanowisko nr 38/11/2009 z dnia 25 maja 2009 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych bewacyzumabu (Avastin®) w leczeniu raka nerkowokomórkowego
8. Materiały dostarczone przez Wnioskodawcę
9. Stanowisko nr 19/05/2009 z dnia 2 marca 2009 r. w sprawie finansowania sunitynibu (Sutent®) w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami
10. J. Coon et al. Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation, PenTAG 2008, NHS R&D HTA programme 07/72/01
11. Mills E J et al. Metastatic renal cell cancer treatments: An indirect comparison metaanalysis. BMC Cancer 2009, 9:34;
12. Zhu et al. Risks of Proteinuria and Hypertension With Bevacizumab, an Antibody Against Vascular Endothelial Growth Factor: Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Kidney Dis 2007; 49:186-193
13. Nalluri S. R. et al. Risk of Venous Thromboembolism With the Angiogenesis Inhibitor Bevacizumab in Cancer Patients. JAMA. 2008;300(19):2277-2285.
14. NICE TAG 178, Bevacizumab (first-line), sorafenib (first- and second-line), sunitinib (second-line) and temsirolimus (first-line) for the treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma, August 2009
15. Bevacizumab (Avastin) (No. 459/08) Scottish Medicines Consortium, 11 February 2008