



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 271/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie
bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów
ICD-10: C40.0; C54; C71.6 realizowanego w ramach „Programu
leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C40.0; C54; C71.6 realizowanego w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.

Uzasadnienie

Nie odnaleziono jakichkolwiek dowodów oceniających skuteczność bewacyzumabu w leczeniu nowotworów złośliwych kości o charakterze pierwotnym. Nie odnaleziono również badań oceniających skuteczność bewacyzumabu w nowotworach złośliwych mózdzku. W niewielkim badaniu II fazy wykazano pewną skuteczność bewacyzumabu u pacjentek z nawrotowym i przetrwałym rakiem trzonu macicy, jednak jest to badanie niekomparatywne, słabej jakości. Brak jak dotychczas randomizowanych badań III fazy z użyciem bewacyzumabu w raku trzonu macicy. Wobec braku dowodów naukowych potwierdzających skuteczność terapii z zastosowaniem bewacyzumabu w wskazanych we wniosku rozpoznaniach Rada nie znalazła argumentów przemawiających za utrzymaniem finansowania tej technologii lekowej w wymienionych wskazaniach z pieniędzy publicznych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane, jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: łopatką i kości długie kończyny górnej (ICD10: C40.0); trzon macicy (ICD10: C54); mózdzek (ICD10: 71.6) w programie chemioterapii niestandardowej.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.)

Problem zdrowotny

Mięsaki kości u dorosłych stanowią zróżnicowaną grupę nowotworów pochodzenia mezenchymalnego. Występują rzadko – stanowią poniżej 0,5% nowych przypadków wszystkich nowotworów złośliwych. W części przypadków szczegółowa histogeneza nie jest znana. Pod względem klinicznym mięsaki kości dzielą się wrzecionowatokomórkowe oraz drobnokomórkowe.



Najważniejszy i wczesny objaw stanowi ból, który zwykle jest silniejszy w nocy i stopniowo narasta w kolejnych miesiącach choroby (wyjątek – większość chłoniaków). Na późniejszych etapach choroby mogą występować guzy i zniekształcenie zarysu kończyny – objawy są związane przez część chorych z urazem (w rzeczywistości uraz jedynie zwraca uwagę na chore miejsce, ale nie wywołuje nowotworu).

Rak trzonu macicy (rak endometrium) jest zaliczany do najlepiej rokujących nowotworów złośliwych narządu płciowego kobiety (przeżycie 5-letnie wynosi ogółem ok. 65%). Częstość zachorowań w Polsce wzrasta – w ostatnich latach rejestruje się w Polsce około 4800 nowych zachorowań rocznie na tego raka (standaryzowany współczynnik zachorowalności – ok. 14,5/100 000). Podstawowym objawem klinicznym raka endometrium są acykliczne krwawienia z dróg rodnych przed menopauzą oraz krwawienia, plamienia, a także ropne upławy z dróg rodnych o różnym nasileniu u kobiet po menopauzie.

Jedynym czynnikiem o potwierdzonym znaczeniu w etiologii pierwotnych nowotworów złośliwych OUN jest promieniowanie jonizujące. Pierwotne chłoniaki mózgu występują częściej u chorych zakażonych wirusem HIV (niezależnie od stopnia osłabienia odporności) i u biorców przeszczepów narządów poddawanych immunosupresji. Objawy kliniczne nowotworów OUN zależą głównie od umiejscowienia guza i charakteru wzrostu (poszczególne typy histologiczne guzów mózgu nie wykazują zazwyczaj swoistej symptomatologii; wyjątkiem są czynne hormonalnie gruczolaki przysadki oraz guzy okolicy siodła tureckiego i guzy okolicy szyszynki, nerwów czaszkowych, układu komorowego).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie bewacyzumabu do obrotu w Polsce: 12 stycznia 2005.

Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami. Terapia skojarzona bewacyzumabem z chemioterapią opartą o paklitaksel jest wskazana, jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi. Terapia skojarzona bewacyzumabem z kapecytabiną jest wskazana, jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi, u których inny rodzaj chemioterapii, w tym taksany lub antracykliny, nie został uznany za odpowiedni. Pacjenci, którzy otrzymali taksany lub antracykliny w ramach leczenia uzupełniającego w czasie ostatnich 12 miesięcy nie powinni być leczeni produktem Avastin w skojarzeniu z kapecytabiną.

Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.

Bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem alfa-2a jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsiałym rakiem nerki.

Bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stadium IIIB, IIIC i IV wg klasyfikacji FIGO Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa) nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej.

Bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwszym nawrotem wrażliwego na związki platyny raka nabłonkowego jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF.

Bewacyzumab neutralizuje aktywność czynnika wzrostu naczyń śródbłonka (VEGF), przez co zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie i hamuje jego wzrost.

Alternatywne technologie medyczne

W przedmiotowych wskazaniach w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lekowe, które mogą stanowić komparatory dla bewacyzumabu:

- Leczenie nowotworów łopatki i kości długich kończyny górnej: Bleomycini sulphas, Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Dacarbazinum, Docetaxelum, Doxorubicinum, Epirubicini hydrochloridum, Etoposidum, Gemcitabinum, Ifosfamidum, Irinotecani hydrochloridum trihydricum, Methotrexatum, Temozolomidum, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas, Vinorelbinum
- Leczenie nowotworów trzonu macicy: Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Dacarbazinum, Doxorubicinum, Epirubicini hydrochloridum, Etoposidum, Fluorouracilum, Ifosfamidum, Paclitaxelum, Tamoxifenum, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas, Vinorelbinum
- Leczenie nowotworów mózdzku: Bleomycini sulphas, Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Cytarabinum, Dacarbazinum, Doxorubicinum, Etoposidum, Hydroxycarbamidum, Ifosfamidum, Irinotecani hydrochloridum trihydricum, Methotrexatum, Temozolomidum, Thiotepa, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas, Vinorelbinum

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność bewacyzumabu w nowotworach złośliwych mózdzku. Odnaleziono jedynie badanie II fazy Vredenburgh 2007 oceniające skuteczność bewacyzumabu w schemacie z irinotekaniem (refundowany w nowotworach mózdzku) w nawrotach gwiaździaka złośliwego. Bewacyzumab podawano w dawce 10 mg/kg m.c., co 2 tygodnie w 6-tygodniowym cyklu chemioterapii. W badaniu oceniano 32 pacjentów. Radiologicznie potwierdzoną odpowiedź na leczenie uzyskano u 63% pacjentów. Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 23 tygodnie (95%CI: 15-30). 6-miesięczny czas wolny od progresji uzyskało 38% pacjentów, a 6-miesięczne przeżycie całkowite 72% pacjentów.

Odnaleziono jedno niekomparatywne badanie fazy II Aghajanian 2011 oceniające skuteczność bewacyzumabu u pacjentek z nowotworem endometrium macicy, u których nie uzyskano regresji lub zaobserwowano nawrót choroby po 1-2 cyklach chemioterapii. W badaniu uczestniczyły 52 pacjentki. Mediana wieku wyniosła 62 lata. Bewacyzumab podawano dożylnie w dawce 15 mg/kg m.c., co 3 tygodnie do progresji choroby lub niepożądanego działania toksycznego. U 7 pacjentek (13,5%) uzyskano odpowiedź na leczenie (u 1 całkowitą odpowiedź, a u 6 częściową odpowiedź). U 21 pacjentek uzyskano co najmniej 6-miesięczny czas wolny od progresji choroby (PFS). Mediana PFS wyniosła 4,2 miesiąca, a przeżycie całkowite 10,5 miesiąca.

W badaniu nie odnotowano zgonów związanych z zastosowanym leczeniem. Zdarzenia niepożądane raportowano zgodnie z sześciostopniową skalą intensywności (0-5), gdzie stopień zero odpowiada zdarzeniom niepożądanym o najmniejszym nasileniu, a stopień 5 zdarzeniom o najwyższym nasileniu. U jednego pacjenta zaobserwowano krwotok z żołądka (stopień 4); u jednego pacjenta zaobserwowano krwotok z odbytu (stopień 3). U dwóch pacjentów zanotowano wystąpienie zatoru lub zakrzepicy (stopień 3 i 4). U dwóch pacjentów zdiagnozowano proteinurię (stopień 3 i 4). U jednego pacjenta zaobserwowano obniżone ciśnienie krwi (stopień 3), a u 4 nadciśnienie (stopień 3).

Nie odnaleziono jakichkolwiek dowodów oceniających skuteczność bewacyzumabu w leczeniu nowotworów złośliwych kości o charakterze pierwotnym. Odnaleziono wyłącznie jeden opis przypadku dokumentujący użycie bewacyzumabu w leczeniu przerzutów niedrobnokomórkowego raka płuca do kości. U pacjenta zastosowano bewacyzumab w dawce 7,5 mg/kg m.c. podawany co 3 tygodnie. Uzyskano brak progresji choroby w czasie obserwacji wynoszącym 14 miesięcy. U pacjenta stosowano również terapię onkotermiczną.

Do najcięższych działań niepożądanych należały:

- Perforacje żołądkowo-jelitowe
- Krwotoki, w tym krwotoki płucne/krwiopłucie, częściej występujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca
- Tętnicza zakrzepica zatorowa.

Odnaleziono komunikat FDA dotyczący zdarzeń niepożądanych bewacyzumabu raportowanych po dacie rejestracji leku. Ostrzeżenia FDA dotyczyły możliwych: powikłań chirurgicznych oraz powikłań gojenia się ran, martwiczego zapalenia powięzi, niewydolności jajników, martwicy kości szczęki, a także żylnych powikłań zakrzepowych u pacjentów, u których stosowano bewacyzumab.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Pomimo potencjalnie dużej liczby pacjentów z przedmiotowymi wskazaniami, bewacyzumab stosowany jest sporadycznie, prawdopodobnie wyłącznie w dalszych liniach leczenia.

W 2013 roku Narodowy Fundusz Zdrowia finansował leczenie bewacyzumabem w przedmiotowych wskazaniach w następujących kwotach: C40.0 – 105 916,86 PLN; C54 – 124 800,00 PLN; C71.6 – 30 892,47 PLN.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono łącznie 9 rekomendacji klinicznych dotyczących przedmiotowych wskazań (PUO, ESMO, NCCN). 3 rekomendacje dotyczyły nowotworów układu nerwowego (nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących nowotworów mózdzku). Rekomendacje pozytywnie oceniały stosowanie bewacyzumabu w nawrotach gwiaździaka, głównie jako terapia ostatniej szansy. 3 rekomendacje dotyczyły terapii nowotworów trzonu macicy, dwie z nich nie odniosły się do stosowania bewacyzumabu, a jedna (NCCN 2012) rekomendowała bewacyzumab u pacjentów z nowotworem nawrotowym lub u pacjentów, u których uzyskano progresję w 1 lub 2 cyklu stosowania innej chemioterapii. 3 rekomendacje dotyczyły leczenia nowotworów kości, jednak żadna z nich nie odniosła się do stosowania bewacyzumabu.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Bewacyzumab, W rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C 40.0; C54; C71.6 Raport ws. w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej, AOTM-RK-431-22/2013, grudzień 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.