



**Stanowisko nr 38/11/2009 z dnia 25 maja 2009 r.
w sprawie finansowania ze środków publicznych
bewacyzumabu (Avastin®) w leczeniu
raka nerkowokomórkowego**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych bewacyzumabu (Avastin®) w leczeniu raka nerkowokomórkowego, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.

Uzasadnienie rekomendacji

Dostępne dane wskazują, że bewacyzumab nie wpływa na ogólne przeżycie pacjentów, a tylko wydłuża czas przeżycia bez progresji choroby. Porównania pośrednie oraz opinie ekspertów wskazują, że bewacyzumab jest nieco mniej efektywny od innych technologii stosowanych w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym. Ponadto, jest on lekiem obciążonym częstymi, poważnymi działaniami niepożądanymi i ma wiele przeciwwskazań do stosowania. Analizę ekonomiczną oparto na założeniach, które znacznie zaniżają koszty uzyskania efektów zdrowotnych poprzez przyjęcie modelu finansowania, wymagającego zawarcia nieistniejącej obecnie umowy z płatnikiem, a pomimo tego koszty te znacznie przekraczają próg efektywności kosztowej rekomendowany przez WHO. Wobec tego finansowanie bewacyzumabu ze środków publicznych nie jest uzasadnione.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (pismo MZ-PL-460-7586-1/BRB/08 z dnia 19 listopada 2008r.) na podstawie wniosku o uruchomienie terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ.

Problem zdrowotny

Nowotwory nerki stanowią około 3% wszystkich nowotworów złośliwych u dorosłych w Polsce. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2005 roku zanotowano około 3900 zachorowań i ok. 2400 zgonów z powodu raka nerki. Rozpoznanie raka nerki ustalane jest w oparciu o histologiczne badanie usuniętego nowotworu. Ponad 80% nowotworów nerki stanowią raki nerkowokomórkowe. Rzadziej rozpoznawane są raki przejściowokomórkowe miedniczki nerkowej. W związku z rozwojem nieinwazyjnych metod obrazowania u około 25-40% chorych raki nerki rozpoznawane są obecnie w okresie bezobjawowym, na podstawie przypadkowo wykonanego badania obrazowego. Klasyczna triada objawów (krwiomocz, ból i wyczuwalny guz w okolicy lędźwiowej) występuje obecnie tylko u 10% chorych. Niemal 1/3 chorych ma w chwili rozpoznania objawowe przerzuty, a u niemal połowy chorych dochodzi do rozsiewu w ciągu roku od rozpoznania. Mediana czasu przeżycia chorych nieleczonych z przerzutowym rakiem nerki wynosi 6-12 miesięcy.^{1,2}

¹ Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.



Obecna standardowa terapia

Do wyleczenia chorych na raka nerki może prowadzić jedynie radykalne leczenie chirurgiczne. U ok. 21% chorych po radykalnym leczeniu chirurgicznym dochodzi do nawrotu nowotworu, przy czym średni czas do nawrotu to 17 miesięcy, a miejscem nawrotu są przeważnie płuca. Leczenie systemowe ma ograniczoną wartość i może być rozważane jedynie u chorych w dobrym stanie ogólnym, z niewielką masą nowotworu i rozsiewem w długim czasie po nefrektomii. W Polsce podstawą terapii systemowej jest immunoterapia, ale nie ma jednoznacznych zaleceń rekomendujących jej schemat i optymalne dawkowanie. Wskaźniki odpowiedzi na immunoterapię interferonem alfa lub interleukiną-2 nie przekraczają 20%. Dłuższe przeżycia obserwuje się rzadko, a toksyczność leków jest bardzo znaczna. Do nowych leków, które prawdopodobnie będą stosowane w nerkowokomórkowym raku nerki należą: wielokinazowy inhibitor angiogenezy – sorafenib, inhibitor szlaku przekazu sygnałów m-TOR – temsirolimus oraz inhibitor kinazy białkowo-tyrozynowej – sunitynib.¹

Proponowana terapia

Bewacyzumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1, które hamuje tworzenie naczyń krwionośnych poprzez wiązanie naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF), będącego stymulatorem tworzenia nowych naczyń krwionośnych guza i kluczowym mediatorem angiogenezy. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF zmniejsza wcześniej wytworzone unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje jego wzrost. Avastin w skojarzeniu z interferonem alfa-2a jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z zaawansowanym lub rozsianym rakiem nerki.³

Przedstawiony wniosek dotyczył wskazania „leczenie pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym lub rozsianym rakiem nerki, w skojarzeniu z interferonem alfa-2a”.⁴

Zalecane dawkowanie bewacyzumabu w analizowanym wskazaniu to 10 mg/kg mc. raz na 2 tygodnie, we wlewie dożylnym.³

Skuteczność proponowanej terapii

Nie udowodniono wpływu bewacyzumabu na przeżycie całkowite.^{4,5,6}

Lek istotnie zwiększał natomiast przeżycie wolne od progresji choroby o 4,8 lub 3,3 miesiąca, zależnie od analizowanego badania klinicznego.^{4,5}

Brak jest wiarygodnych danych na temat jakości życia pacjentów leczonych bewacyzumabem. Prawdopodobnie takie badania zostały przeprowadzone, ale nie opublikowane.⁷

W analizie wnioskodawcy nie przeprowadzono porównania pomiędzy bewacyzumabem a innymi preparatami stosowanymi w tym wskazaniu.⁴ Doniesienia wtórne wskazują, że w porównaniu pośrednim bewacyzumab jest istotnie mniej skuteczny od sunitynibu w zakresie przeżycia wolnego od progresji: HR 0,63 (95% CI 0,50-0,89) lub HR 0,68 (95% CI 0,60-0,93) w zależności od porównania.^{5,6} Ponadto, istnieją dowody, że leczenie sunitynibem zmniejsza śmiertelność ogólną pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym.⁸

Bezpieczeństwo terapii

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.^{3,7}

Ponadto, bewacyzumab zwiększa ryzyko nadciśnienia, proteinurii, zatorów tętniczych, zakrzepicy żyłnej oraz krwawień. Stosowanie tego produktu leczniczego może powodować działania niepożądane ze strony wszystkich narządów i układów.³

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Analiza ekonomiczna oparta była na założeniu o współpłaceniu producenta za terapię bewacyzumabem, co nie jest uzgodnione z płatnikiem publicznym, a zdecydowanie obniżyło wskaźniki farmakoekonomiczne. Nie przedstawiono scenariuszy niezawierających tego założenia. Brak jest również porównania z innymi technologiami medycznymi stosowanymi w analizowanym wskazaniu.⁴

Wg przedstawionej analizy, koszt roku życia skorygowanego o jakość (QALY) oscylował na poziomie ok. 280 tys. zł, podczas gdy wg NICE wynosił on ok. 170 tys. funtów.^{4,5}

Analiza wpływu wprowadzenia refundacji bewacyzumabu na budżet, również oparta na założeniu współpłacenia, wykazała dodatkowe koszty dla płatnika publicznego na poziomie 80 mln zł w ciągu 3 lat. Analiza wrażliwości wykazała, że najważniejszą zmienną wpływającą na wynik była liczebność docelowej populacji. Autorzy przedstawili analizę dla 400 chorych, podczas gdy potencjalnie do leczenia mogłoby się kwalifikować ok. 500-600 pacjentów.^{4,7}

Angielski NICE nie rekomenduje finansowania bewacyzumabu ze środków publicznych w leczeniu I rzutowym zaawansowanego raka nerki.²

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna postanowiła rekomendować niefinansowanie bewacyzumabu ze środków publicznych.

Piśmiennictwo:

1. Stelmach A. et al. Nowotwory układu moczowo-płciowego [w:] Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2007
2. National Institute for Health and Clinical Excellence, Final appraisal determination. 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, April 2009
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Avastin
4. Materiały dostarczone przez wnioskodawcę
5. Thompson Coon J et al. on behalf of NICE. Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation - PenTAG 2nd May 2008
6. Mills E J i wsp. Metastatic renal cell cancer treatments: An indirect comparison metaanalysis. BMC Cancer 2009, 9:34;
7. Stanowisko Prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie Onkologii Klinicznej
8. Stanowisko nr 19/05/2009 z dnia 2 marca 2009 r. w sprawie finansowania sunitynibu (Sutent®) w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami.