



## **Rekomendacja nr 189/2013**

**z dnia 30 grudnia 2013 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**

**w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C40.0, C54, C71.6, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej”**

**Prezes Agencji rekomenduje** usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C40.0, C54, C71.6.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że finansowanie ze środków publicznych terapii obejmującej podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C40.0, C54, C71.6 jest niezasadne. Nie odnaleziono dowodów oceniających skuteczność bewacyzumabu w leczeniu nowotworów złośliwych kości o charakterze pierwotnym. Nie odnaleziono również badań oceniających skuteczność bewacyzumabu w nowotworach złośliwych mózgdzku. 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 randomizowanych badań III fazy z użyciem bewacyzumabu w raku trzonu macicy. Wobec braku dowodów naukowych potwierdzających skuteczność terapii z zastosowaniem bewacyzumabu we wnioskowanych rozpoznaniach nie znaleziono argumentów przemawiających za kontynuacją finansowania tej technologii ze środków publicznych.

### **Przedmiot wniosku**

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C40.0, C54, C71.6, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.



## 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 chrzęstniakomięsaków). 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 wnioskowanego świadczenia

Bewacyzumab jest lekiem o działaniu cytostatycznym. Bewacyzumab wiąże się z czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF), kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonna.

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

Bewacyzumab jest stosowany łącznie z karboplatiną i paklitakselem przez maksymalnie 6 cykli leczenia, a następnie w monoterapii aż do progresji choroby lub przez maksymalnie 15 miesięcy lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, zależnie od tego, które z tych zjawisk wystąpi wcześniej.

Bewacyzumab wskazany jest: w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w poniżej wymienionych chorobach (na podstawie ChPL):

- z fluoropirymidyną w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami w schemacie z fluoropirymidyną.
- z kapecytabiną, 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.
- Z pochodnymi platyny 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.

- w skojarzeniu z interferonem alfa-2a w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsiałym rakiem nerki.
- z karboplatiną i paklitakselem 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.
- z karboplatiną i gemcytabiną 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 (ChPL Avastin).

### **Alternatywna technologia medyczna**

We wnioskowanych 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, Vinorelbinu.
- 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**

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 gwiaździka złośliwego. Bewacyzumab podawano w dawce 10 mg/kg, 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, co 3 tygodnie do progresji choroby lub niedozwolonego 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.

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 płuc do kości. U pacjenta zastosowano bewacyzumab w dawce 7,5 mg/kg, podawany co 3 tygodnie. Uzyskano brak progresji choroby w czasie obserwacji wynoszącym 14 miesięcy. U pacjenta stosowano również terapię onkotermiczną.

## **Skuteczność praktyczna**

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

## **Bezpieczeństwo stosowania**

W niekomparatywnym badaniu fazy II Aghajanian 2011 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). Dwóch pacjentów raportowało 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 odnotowano zgonów związanych z zastosowanym leczeniem .

Do najcięższych działań niepożądanych należały: perforacje żołądkowo-jelitowe, krwotoki, w tym krwotoki płucne/krwiopłucie, częściej występujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i tętniczą zakrzepicą zatorową.

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**

Zgodnie z danymi NFZ, bewacyzumab we wskazaniu określonym kodem ICD-10 C40.0 nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane, jako pierwotne, z wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: łopata i kości długie kończyny górnej w ramach katalogu chemioterapii niestandardowej w 2013 roku (I półrocze) był przedmiotem 2 wniosków o refundację. Wydano 1 zgodę, a wartość leku dla cyklu wyniosła 105 916,86 PLN. We wskazaniu C54 (rak trzonu macicy) wydano 1 zgodę, wartość leku dla cyklu wyniosła 124 800,00 PLN. We wskazaniu C71,6 (nowotwór złośliwy – mózdzek) wydano 1 zgodę, wartość leku dla cyklu wyniosła 30 892,47 PLN.

Pomimo potencjalnie dużej liczby pacjentów z przedmiotowymi wskazaniami bewacyzumab stosowany jest sporadycznie, prawdopodobnie wyłącznie w dalszych liniach leczenia. Zdaniem eksperta terapia bewacyzumabem mogłaby być stosowana dla stosunkowo niewielkiej grupy pacjentek z nawrotowym rakiem trzonu macicy (C54) opornym na standardową chemioterapię stosowaną w tym wskazaniu. Nie otrzymano informacji o liczbie pacjentów z rozpoznaniem C40.0i C71.6 u których stosowanie bewacyzumabu jest wskazane.

## **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono łącznie 9 rekomendacji klinicznych dotyczących przedmiotowych wskazań (PUO – Polska Unia Onkologii, ESMO - European Society for Medical Oncology, NCCN- National Comprehensive Cancer Network). Trzy 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. Trzy rekomendacje dotyczyły terapii nowotworów trzonu macicy, dwie z nich nie odniosły się do stosowania bewacyzumabu a jedna (NCCN 2012) rekomendowała bewacyzumab u pacjentów nowotworem nawrotowym lub, u pacjentów, u których uzyskano progresję w 1 lub 2 cyklu stosowania innej chemioterapii. Trzy rekomendacje dotyczyły leczenia nowotworów kości, jednak żadna z nich nie odniosła się do stosowania bewacyzumabu.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 2.10.2013r. (znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13), w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C40.0, C54, C71.6, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska 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” zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych.

### **Piśmiennictwo:**

1. 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”
2. Raport nr: AOTM-RK-431-22/2013. Bewacyzumab, w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C 40.0; C54; C71.6. Raport ws. w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej, grudzień 2013r.