

09 mei 2017 -07:45

Eierstokkanker: beste resultaten voor bevacizumab aangetoond bij uitgezaaide tumor

Bevacizumab (merknaam Avastin®) wordt bij eierstokkanker in combinatie met chemotherapie voorgeschreven. Het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) ging zijn veiligheid, werkzaamheid en kosteneffectiviteit na. Bevacizumab houdt de tumor langer onder controle, maar doet de globale levenskwaliteit van de patiënte minstens tijdelijk verslechteren. Er is geen bewijs dat het geneesmiddel een significant effect heeft op de totale overleving, behalve dan bij patiëntes bij wie de eierstokkanker is uitgezaaid tot buiten de buikholte. De beste resultaten voor kosteneffectiviteit worden dan ook bij deze laatste groep behaald. Het KCE beveelt aan om met deze bevindingen rekening te houden bij het beslissingsproces m.b.t. (verdere) terugbetaling van bevacizumab. Het geneesmiddel wordt momenteel als behandeling van eierstokkanker binnen het kader van een tijdelijke conventie terugbetaald.

In België is eierstokkanker de achtste meest voorkomende kanker bij vrouwen: jaarlijks wordt hij bij ongeveer 850 vrouwen vastgesteld. Als oorzaak van kankersterfte bij de vrouw staat de aandoening op de vijfde plaats. Doordat eierstokkanker vrij laat klachten veroorzaakt, wordt hij bij meer dan 70% van de gevallen pas in een gevorderd stadium ontdekt. De tumor heeft zich dan vaak al uitgezaaid (stadium IV).

In 2016 publiceerde het KCE al een richtlijn over de diagnose, behandeling en follow-up van eierstokkanker ([rapport nr 268](#)). De kanker wordt meestal (zo veel mogelijk) operatief verwijderd en dikwijls ook behandeld met chemotherapie. Naast chemotherapie wordt in bepaalde gevallen ook bevacizumab voorgeschreven, gekend onder de merknaam Avastin®. Het geneesmiddel wordt via een infuus toegediend en beperkt de groei van de bloedvaten in en naar de tumor. Het KCE ging de veiligheid, de werkzaamheid en de kosteneffectiviteit van bevacizumab na.

(Tijdelijke) verslechtering levenskwaliteit

Bij een eerste behandeling (eerstelingsbehandeling) met bevacizumab blijkt de globale levenskwaliteit van de patiënte op korte termijn (18 weken) te verslechteren. Na ongeveer 60 weken zou dit negatieve effect verdwijnen, maar de klinische studies spreken elkaar hierover tegen.

Bij een behandeling van een terugkerende of niet-reagerende tumor (tweedelingsbehandeling) stelde geen enkele klinische studie een verbetering van de globale levenskwaliteit vast. Er was wel één klinische studie die een vermindering van de buikklachten (bv pijn) vaststelde.

Ernstige bijwerkingen eerder beperkt

De typische bijwerkingen van bevacizumab zijn o.a. hoge bloeddruk, bloedingen, bloedklonters en darmperforatie. Gelukkig is de kans op de meer ernstige bijwerkingen eerder beperkt, waardoor het risico bij deze aandoening als aanvaardbaar kan worden beschouwd.

Langere totale overleving enkel aangetoond bij patiëntes met uitgezaaide eierstokkanker

(stadium IV)

Uit het onderzoek blijkt dat bevacizumab als eerste- en tweedelijnsbehandeling een positief effect heeft op de zogenaamde progressievrije overleving van de patiënte (zie kader), maar dit ging niet gepaard met een verbetering van de globale levenskwaliteit. De onderzoekers stelden vast dat het geneesmiddel ook geen significant effect heeft op de totale overleving, behalve dan bij patiëntes bij wie de eierstokkanker is uitgezaaid tot buiten de buikholte (verbetering van mediane overleving van bijna 8 maanden).

Uit patiëntbevragingen blijkt dat de meeste vrouwen met eierstokkanker een geneesmiddel pas nuttig vinden als het niet alleen de progressievrije overleving, maar ook de totale overleving met minstens 5 maanden verlengt. Er is echter vaak geen sterk verband tussen beide (zie kader). Bovendien blijkt dat patiënten voor minder nevenwerkingen een kortere progressievrije overleving aanvaardden.

Het KCE beveelt dan ook aan dat de fabrikanten bij hun klinische studies ook de totale overleving en levenskwaliteit als te meten resultaten in aanmerking nemen, en deze transparant rapporteren.

Over progressievrije en totale overleving

De term progressievrije overleving (PFS - Progression Free Survival) wordt vooral in oncologie gebruikt om de werkzaamheid van een geneesmiddel aan te duiden. Het heeft betrekking op de periode tussen de eerste dag van de behandeling en het moment dat de ziekte opnieuw verergert.

Daarnaast wordt de term totale overleving (OS-Overall Survival) gebruikt: de periode tussen de opstart van de behandeling en het overlijden van de patiënt, aan de aandoening of door een andere oorzaak.

Omdat het bij klinische studies langer duurt om de OS te kennen, gaat men vaak al de PFS-resultaten gebruiken, zodat geneesmiddelen sneller op de markt kunnen worden gebracht en terugbetaald. Het lijkt logisch dat een verlenging van de PFS ook automatisch een verlenging van de OS als gevolg heeft. Toch is dit vaak niet het geval, vooral niet bij uitgezaaide kankers. Zo kan een tumor na een stabiele (progressievrije) periode een 'inhaalbeweging' maken. In dat geval wordt dan wel de PFS verlengd, zonder dat dit daarom zorgt voor een langere OS.

Beste kosteneffectiviteit voor patiënten met uitgezaaide eierstokkanker (stadium IV)

Bevacizumab wordt in ons land in sommige gevallen terugbetaald voor de behandeling van eierstokkanker. Deze terugbetaling is gebaseerd op een zogenaamde art 81 conventie, een tijdelijke, vertrouwelijke overeenkomst tussen de minister van Volksgezondheid en de fabrikant, waarbij de overheid ermee akkoord gaat om het geneesmiddel voor de duur van de overeenkomst terug te betalen. Volgens de wetgeving zijn de bijlagen van de overeenkomsten vertrouwelijk. Daarom hebben we onze berekeningen gebaseerd op de officiële marktprijs, en voerden we simulaties met verschillende kortingen uit.

Rekening houdend met de werkzaamheid van het geneesmiddel en zijn impact op de levenskwaliteit, berekende het KCE dat vanuit gezondheidseconomisch standpunt de kostprijs meer dan €150.000 (eerstelijnsbehandeling) en meer dan €170.000 (tweedelijnsbehandeling) per gewonnen kwaliteitsvol levensjaar bedraagt. Veruit de belangrijkste factor in de berekening van deze kostprijs per gewonnen levensjaar is de verkoopprijs van het geneesmiddel, wat een extra kost van ongeveer €40.000 per patiënte met zich meebrengt (zonder rekening te houden met mogelijke kortingen).

Voor de stadium IV patiëntes, bij wie het geneesmiddel wel een positief effect heeft op de totale

overleving, bedraagt de meerprijs ongeveer €52.000 per gewonnen kwaliteitsvol levensjaar. Voor deze groep van ongeveer 150 patiëntes per jaar, moet er worden nagegaan of deze overleving ook op lange termijn behouden blijft. Momenteel zijn er minstens drie buitenlandse studies hierover lopende. De resultaten van deze studies worden dus best opgevolgd, net als de lange termijnresultaten van de reeds gepubliceerde studies.

Het KCE beveelt aan om met al deze bevindingen rekening te houden bij het beslissingsproces m.b.t. de (verdere) terugbetaling van bevacizumab, na afloop van de art 81 conventie.

Ook bij uitbreiding terugbetaling naar andere indicaties is er een economische evaluatie nodig

Het dossier dat de fabrikant indiende voor de terugbetaling van bevacizumab bij ovariumkanker bevatte geen economische evaluatie, omdat bevacizumab reeds wordt gebruikt voor andere indicaties, zoals voor borst- en dikke darmkanker. Economische evaluaties zijn in de huidige reglementering enkel vereist voor klasse I-geneesmiddelen (waarvoor de fabrikant een toegevoegde waarde claimt) in de eerste indicatie waarvoor een terugbetaling wordt aangevraagd. Toch kan de kosteneffectiviteit van eenzelfde geneesmiddel voor verschillende indicaties sterk uiteenlopen, door verschillen in werkzaamheid, bijwerkingen, invloed op de levenskwaliteit, gemiddelde behandelingsduur, enz.

Het KCE pleit er daarom voor dat ook bij een uitbreiding van de terugbetaling, economische evaluaties aan de fabrikant worden gevraagd.

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
Administratief Centrum Kruidtuin, Doorbuilding (10e verdieping)
Kruidtuinlaan 55
1000 Brussel
België
+32 2 287 33 88
<http://kce.fgov.be>

Gudrun Briat
Verantwoordelijke communicatie en P&O
+32 475 274 115
press@kce.fgov.be