



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Biuro Obsługi Rady Konsultacyjnej**

**Bewacyzumab,**  
**W rozpoznaniach zakwalifikowanych**  
**do kodów ICD-10: C71**  
Raport ws. w sprawie oceny świadczenia opieki  
zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-RK-431-11/2014

Warszawa, marzec 2014 r.

Zastosowane skróty:

**AA** – ang. anaplastic astrocytoma – gwiaździak anaplastyczny

**AE** – ang. Adverse Event – zdarzenie niepożądane

**AG** – ang. anaplastic glioma – glejak anaplastyczny (G-III wg WHO)

**AJCC** – American Joint Committee on Cancer

**ALT** – ang. Alanine Aminotransferase – aminotransferaza alaninowa

**ANC** – ang. Absolute Neutrophil Count – bezwzględna liczba neutrofilii

**AO/AOD** – ang. anaplastic oligodendroglioma – skąpodrzewiak anaplastyczny

**AOA** – ang. anaplastic oligoastrocytoma – skąpogwiaździak anaplastyczny

**AST** – ang. Asparaginian Aminotransferase – aminotranferaza asparginowa

**BCNU** - karmustyna

**BSG** – ang. brainstem glioma –glejak pnia mózgu

**BV/BVC** – bewacyzumab

**CET** - cetuksymab

**CHMP** – ang. Committee for Human Medicinal Products – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**CP** - karboplatyna

**CT** – ang. Computer Tomography – Tomografia Komputerowa/TK

**CTCAE** – ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events

**CTH** – chemioterapia

**DIPG** - ang. diffuse intrinsic pontine glioma – rozlany glejak pnia mózgu

**EGFR** – ang. Endothelial Growth Factor Receptor – receptor dla czynnika wzrostu śródbłonna

**EIAED** – ang. Enzyme-Inducing AntiEpileptic Drugs - leki przeciwepileptyczne indukujące enzymy

**ETO** – etopozyd

**ERL** - erlotynib

**FDG - PET** – ang. FluoroDeoksyGlukose – Positron Emission Tomography - pozytonowa tomografia emisyjna przy użyciu 18-fluorodeoksyglukozy

**FLAIR** – ang. Fluid Light Attenuation Inversion Recovery – jedna z sekwencji w obrazowaniu przy użyciu rezonansu magnetycznego

**GB/GBM** – ang. glioblastoma – glejak wielopostaciowy

**HFSRT** – ang. HyperFunctional Stereotactic RadioTherapy - hiperfunkcyjna stereotaktyczna radioterapia

**HGG** – ang. high grade glioma – glejak G-III I G-IV wg WHO

**HTH** – hormonoterapia

**IRF** – ang. Independent Radiology Facility – niezależna komisja radiologiczna

**Irin** - irinotekan

**ITT** – ang. Intention To Treat – zgodnie z zaplanowanym leczeniem

**KCh** – Katalog Chemioterapii – katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów

**KPS** – ang. Karnofsky Performance Status - stan sprawności wg klasyfikacji Karnofskiego

**KRN** – Krajowy Rejestr Nowotworów

**LGG** – ang. low grade glioma – glejak niskiego stopnia

**LPS** – ang. Lansky Performance Status - stan sprawności wg klasyfikacji Lanskiego

**MG** – ang. malignant glioma – glejak złośliwy

**mITT** – ang. modified Intention To Treat – zmodyfikowana analiza zgodna z intencją

**MRI** – ang. Magnetic Resonance Imaging – rezonans magnetyczny/obrazowanie z zastosowaniem rezonansu magnetycznego

**NCI-CTC** – ang. National Cancer Institute – Common Terminology Criteria (for Adverse Events) – kryteria terminologii zdarzeń niepożądanych wg Narodowego Instytutu Nowotworów

**NLPZ** – Niesteroidowe Leki PrzeciwZapalne

**OUN** – ośrodkowy układ nerwowy

**OUN** – ośrodkowy układ nerwowy

**PC** – ang. Platelet Count – liczba płytek (krwi)

**PCV** – schemat chemioterapii prokarbazyna + lomustyna + winkrystyna

**PICO** – ang. Population, Intervention, Comparator, Outcome – populacja, interwencja, komparator, wynik

**PP** – ang. Per Protocol – zgodnie z protokołem

**QUOROM** – ang. The Quality of Reporting of Meta-analyses – jakości raportowania metaanaliz

**RCT** – ang. Randomized Clinical Trials – randomizowane badania kliniczne

**RT/RTH** – RadioTerapia

**SRCH** - Stereotaktyczna RadioChirurgia

**SRF** - Stereotaktyczna Radioterapia Frakcjonowana

**T1** – sekwencja T1-zależna w obrazowaniu rezonansem magnetycznym

**T2** – sekwencja T2-zależna w obrazowaniu rezonansem magnetycznym

**TGF-b** – ang. transforming growth factor b – transformujący czynnik wzrostu b

**TK** – Tomografia Komputerowa/CT

**TMZ** – Temozolomid

**TPZ** – Terapeutyczny Program Zdrowotny

**ULN** – ang. Upper Limit of Normal – górna granica normy

**UPC** – ang. Urine Protein:Creatinine ratio

**VEGF** – ang. Vascular Endothelial Growth Factor – czynnik wzrostu śródbłonna naczyń

**VEGFR** – ang. Vascular Endothelial Growth Factor Receptor – receptor dla czynnika wzrostu śródbłonna naczyń

**WBC** – ang. White Blood Cell Count – liczba krwinek białych

**WHO** – ang. World Health Organization – Światowa Organizacja Zdrowia

---

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców posiadających aktualne dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancję czynną bewacyzumab

**Zakres wyłączenia jawności:** dane przekazane przez NFZ dotyczące średnich ważonych cen za mg produktów stosowanych w chemioterapii niestandardowej dla leków przedsiębiorców posiadających aktualne dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancję czynną bewacyzumab

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

**Podmioty w interesie których dokonano wyłączenia jawności:** przedsiębiorcy posiadający aktualne dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancję czynną bewacyzumab.

## Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku .....	6
2.	Problem decyzyjny .....	7
2.1.	Problem zdrowotny .....	7
2.1.1.	Opis świadczeń alternatywnych .....	9
2.1.2.	Liczebność populacji wnioskowanej .....	9
2.2.	Interwencje wnioskowane i komparatory .....	9
2.2.1.	Interwencje .....	9
2.2.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne .....	9
2.2.1.2.	Wskazania zarejestrowane .....	10
2.2.1.3.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie .....	10
2.2.1.4.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną .....	10
3.	Opinie ekspertów .....	10
4.	Rekomendacje kliniczne i refundacyjne .....	10
4.1.	Rekomendacje kliniczne .....	11
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	12
5.	Analiza kliniczna .....	13
5.1.	Metodologia analizy klinicznej .....	13
5.2.	Wyniki analizy klinicznej .....	14
5.2.1.	Pacjenci z nowotworem mózgu .....	14
5.2.2.	Subpopulacja pacjentów z glioblastomą .....	15
5.3.	Ograniczenia analizy klinicznej .....	19
5.4.	Bezpieczeństwo .....	21
5.5.	Podsumowanie analizy klinicznej i bezpieczeństwa .....	23
6.	Analiza ekonomiczna .....	24
6.1.	Opublikowane analizy ekonomiczne .....	24
6.2.	Metodyka i model analizy ekonomicznej .....	24
6.3.	Wyniki analizy ekonomicznej .....	26
6.3.1.	Analiza kosztów konsekwencji .....	26
6.3.2.	Wyniki analizy minimalizacji kosztów .....	26
6.3.3.	Wyniki analizy wrażliwości .....	26
6.4.	Podsumowanie analizy ekonomicznej .....	27
7.	Analiza wpływu na budżet .....	27
7.1.	Zestawienie rocznych kosztów stosowania wnioskowanych technologii .....	27
7.2.	Oszacowanie wielkości kosztów .....	27
7.3.	Ograniczenia i wnioski .....	28
8.	Podsumowanie .....	28
8.1.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	28
9.	Piśmiennictwo .....	31

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

10-01-2014  
MZ-PLD-460-19199-72/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C71 (nowotwory złośliwe mózgu) w ramach programu chemioterapii niestandardowej

Typ zlecenia: zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Wnioskowana technologia medyczna:

bewacyzumab

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

nowotwory złośliwe mózgu (ICD10: 71)

## 2. Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych wykonywanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwory złośliwe mózgu (ICD10: 71).

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.)

Zlecenie z dnia 10 stycznia 2014 roku przekazane pismem Ministra Zdrowia znak MZ-PLD-460-19199-72/DJ/14. W toku prac wystąpiono do ekspertów klinicznych, w tym do Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii, z prośbą o opinie dotyczące ww. technologii medycznej.

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań bewacyzumabu oraz liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowym wskazaniu.

### 2.1. Problem zdrowotny

Zwyczajowo przyjęto podział nowotworów OUN na nowotwory wewnątrzczaszkowe (90% nowotworów OUN) oraz nowotwory zlokalizowane w kanale kręgowym. Guzy mózgu należą do guzów wewnątrzczaszkowych. Pierwotne guzy mózgu stanowią niejednorodną grupę nowotworów. Podstawą ich rozpoznania jest badanie histopatologiczne – przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 1. Klasyfikacja WHO 2007 – złośliwość nowotworów ośrodkowego układu nerwowego

Stopień złośliwości nowotworów OUN wg klasyfikacji WHO	Charakterystyka
Stopień I (G-I)	Zmiany o niskim potencjale proliferacyjnym, często o charakterze dyskretnym; leczone głównie chirurgicznie.
Stopień II (G-II)	Zmiany infiltrujące, o niskiej aktywności mitotycznej, jednakże ze skłonnością do nawrotów. Niektóre typy nowotworów mogą ulec progresji do guzów o wyższym stopniu złośliwości.
Stopień III (G-III)	Zmiany o potwierdzonej histologicznie złośliwości (aktywność mitotyczna, wyraźna skłonność do infiltracji, anaplazja).
Stopień IV (G-IV)	Zmiany aktywne mitotycznie, z proliferacją naczyń, ulegające nekrozie, związane z szybkim rozwojem choroby zarówno przedoperacyjnym, jak i po resekcji.

### Epidemiologia

Krajowego Rejestru Nowotworów Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie liczba zachorowań na pierwotne nowotwory złośliwe mózgu i innych części ośrodkowego układu nerwowego (OUN) wynosi około 2800 rocznie (wskaźnik struktury ok. 2,3%). Standaryzowane współczynniki zachorowalności na złośliwe nowotwory OUN w ostatnich latach wynoszą około  $6/10^5$  u mężczyzn i około  $5/10^5$  u kobiet. Rocznie z powodu pierwotnych nowotworów OUN umiera w Polsce około 2300 chorych (wskaźnik struktury ok. 3%).

Ponad 40% pierwotnych nowotworów wewnątrzczaszkowych to glejaki, które stanowią jednocześnie 70–80% pierwotnych nowotworów złośliwych OUN. W miarę upowszechnienia obrazowej diagnostyki coraz częściej rozpoznaje się oponiaki, które w niektórych krajach są najczęstszym nowotworem pierwotnym OUN (ok. 30%). Nowotwory pochodzenia neuroepitelialnego występują nieznacznie częściej u mężczyzn, a oponiaki są około 2-krotnie częściej rozpoznawane u kobiet. Zapadalność na złośliwe glejaki i oponiaki wzrasta z wiekiem. Rdzeniaki płodowe i inne prymitywne nowotwory neuroektodermalne (PNET, primitive neuroectodermal tumours), gwiaździki włosatokomórkowe oraz wyściółczaki występują głównie u dzieci i młodzieży. Przerzuty innych nowotworów stwierdza się ponad 2-krotnie częściej niż nowotwory pierwotne OUN.

Jedynym czynnikiem o potwierdzonym znaczeniu w etiologii pierwotnych nowotworów złośliwych OUN jest promieniowanie jonizujące. Nie udowodniono związku z innymi czynnikami: chemicznymi (np. pestycydy, herbicydy, nitrozoaminy), fizycznymi (np. pole elektromagnetyczne) oraz okołoporodowymi lub doznanymi w dzieciństwie urazami mózgu i zakażeniem wirusem Epsteina-Barr. Pierwotne chłoniaki mózgu występują częściej u chorych zakażonych wirusem HIV (niezależnie od stopnia osłabienia odporności) i u biorców przeszczepów narządów poddawanych immunosupresji (PUO 2011).

### Diagnostyka

Podstawą rozpoznania guzów wewnątrzczaszkowych jest badanie histologiczne. Zgodnie ze skróconą wersją klasyfikacji histopatologicznej pierwotnych nowotworów OUN według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) z 2000 roku wyróżnia się:

- nowotwory neuroepitelialne: astrocytarne, skąpowypustkowe, wyściółkowe, glejowe mieszane, pochodzące ze spłotu naczyńiówkowego, glejowe o niepewnej histogenezie, neuronalne i mieszane neuronalno-glejowe, neuroblastyczne, pochodzące z mięszu szyszynki, zarodkowe z tkanki neuroepitelialnej;
- nowotwory nerwów czaszkowych i rdzeniowych: nerwiaki osłonowe, nerwiakowłókniaki, onerwiaki, złośliwe nowotwory osłonek nerwów obwodowych;
- nowotwory opon;
- chłoniaki i nowotwory układu krwiotwórczego;
- nowotwory pochodzące z pierwotnych komórek rozrodczych: zarodczaki, raki zarodkowe, guzy zatoki endodermalnej, raki kosmówkowe, potworniaki, mieszane nowotwory z pierwotnych komórek rozrodczych;
- nowotwory okolicy siodła tureckiego: czaszkogardlaki, nowotwory przysadki;
- nowotwory przerzutowe.

Badanie histologiczne guza usuniętego chirurgicznie lub materiału pobranego na drodze biopsji (otwartej, kierowanej systemem orientacji przestrzennej lub stereotaktycznej) determinuje rokowanie i leczenie.

Badanie cytologiczne płynu mózgowo-rdzeniowego jest pomocne w diagnostyce rdzeniaka płodowego i guzów PNET, złośliwego wyściółczaka, raka spłotu naczyńiówkowego, guzów embrionalnych, chłoniaków oraz guzów penetrujących do układu komorowego. W celu uniknięcia wyników fałszywie dodatnich badanie powinno być wykonywane przed lub przynajmniej po 3 tygodniach od zabiegu. Podejrzanie rozsiewu w badaniu ogólnym płynu mózgowo-rdzeniowego budzą: podwyższone stężenie białka, stężenie glukozy poniżej 50 mg/ml oraz zmiany koloru i przejrzystości płynu. Pobieranie płynu drogą nakłucia lędźwiowego nie powinno być wykonywane u chorych ze wzmożonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym z powodu ryzyka wywołania wgłobienia mózgu (PUO 2011).

### Objawy kliniczne

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).

Objawy dzieli się na ogólne, do których należą objawy podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego (ból głowy, nudności i wymioty najbardziej nasilone rano), osłabienie sprawności umysłowej, zaburzenia pamięci, napady padaczkowe, oraz objawy typowe dla lokalizacji guza (niedowład, zaburzenia czucia, zaburzenia mowy, objawy mózdkowe, uszkodzenie nerwów czaszkowych, ogniskowe napady padaczkowe) (PUO 2011).

### Leczenie

Zasady postępowania różnią się w zależności od rodzaju nowotworu i dlatego do zaplanowania leczenia konieczne jest rozpoznanie histologiczne (wyjątkiem jest bardzo duże prawdopodobieństwo ustalenia rozpoznania na podstawie obrazowych badań w nowotworach łagodnych i glejakach z typowym obrazem MR). Uzyskanie rozpoznania histologicznego guza wewnątrzczaszkowego zawsze wymaga wykonania zabiegu chirurgicznego i wiąże się z pewnym ryzykiem powikłań. Techniki stereotaktyczne umożliwiają względnie bezpieczne wykonanie biopsji również w przypadkach guzów położonych głęboko i w ważnych czynnościowo okolicach. Powikłania, najczęściej krwawienie wewnątrzczaszkowe, występują w przypadku kilku procent chorych po biopsjach stereotaktycznych, a materiał wystarczający do postawienia diagnozy uzyskuje się w ponad 90% przypadków.

Leczenie złośliwych nowotworów mózgu zwykle polega na połączeniu metod zachowawczych i zabiegowych. W najczęstszych pierwotnych złośliwych nowotworach OUN, czyli w złośliwych glejakach, dostępne metody leczenia skojarzonego umożliwiają jedynie wydłużenie przeżycia. Trwałe wyleczenie uzyskuje się bardzo rzadko (PUO 2011).



### 2.1.1. Opis świadczeń alternatywnych

Podsumowując zawartość Załącznika 1. do niniejszego raportu, w przedmiotowych wskazaniach w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lekowe, które mogą stanowić komparatory dla bewacyzumabu:

Tabela 2. Leki refundowane w ramach chemioterapii.

Wskazanie	Technologie rekomendowane i refundowane w przedmiotowych wskazaniach
Leczenie nowotworów złośliwych mózgu	Bleomycini sulphas, Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Cytarabinum, Dacarbazinum, Doxorubicinum, Etoposidum, Hydroxycarbamidum, Ifosfamidum, Irinotecani hydrochloridum trihydricum, Methotrexatum, Temozolomidum, Thiotepa, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas, Vinorelbinum

### 2.1.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 3. Liczba zachorowań (LZ) w podziale na kody rozpoznawczych

Rok	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
LZ	2596	2714	2632	2497	2712	2771	2678	2850	2696	2689	2805	2732	2669	2766	2776	2786

Źródło: Raporty na podstawie danych, Centrum Onkologii, <http://epid.coi.waw.pl/krm/> dostęp 12.03.2014, dane lat 2012-2014 stanowią ekstrapolację danych z lat 1999-2011

## 2.2. Interwencje wnioskowane i komparatory

### 2.2.1. Interwencje

#### 2.2.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

##### bewacyzumab

**Postać farmaceutyczna:** koncentrat do sporządzania roztworów do infuzji

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

**Dawkowanie:** Zalecana dawka bewacyzumabu wynosi 15 mg/kg mc. podawana raz na 3 tygodnie we wlewie dożylnym.

Bewacyzumab jest stosowany łącznie z karboplatiną i paklitaksemem 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.

**Mechanizm działania:** Neutralizuje aktywność czynnika wzrostu naczyń śródbłonka (VEGF), przez co zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie i hamuje jego wzrost.

Tabela 4. Kraje, w których lek jest zarejestrowany (na podstawie: <http://www.drugs.com/international/bevacizumab.html> (dostęp 10.09.2013 r.))

Kraj	Nazwa handlowa	Producent/podmiot odpowiedzialny	
Turcja	Altuzan	Roche	
Ekwador	Avastatin		
Hong Kong	Avastin Roche		
Zjednoczone Emiraty Arabskie, Armenia, Argentyna, <b>Austria</b> , Australia, <b>Bośnia i Hercegowina</b> , <b>Belgia</b> , Bahrajn, Brazylia, Kanada, <b>Szwajcaria</b> , Chile, Chiny, Kolumbia, <b>Czechy</b> , Niemcy, <b>Dania</b> , Egipt, <b>Hiszpania</b> , <b>Finlandia</b> , <b>Francja</b> , <b>Wielka Brytania</b> , Gruzja, <b>Chorwacja</b> , <b>Węgry</b> , Indonezja, Irlandia, Izrael, Irak, <b>Włochy</b> , Jordan, Kuwejt, Liban, <b>Litwa</b> , <b>Luksemburg</b> , <b>Łotwa</b> , <b>Moldawia</b> , Meksyk, <b>Holandia</b> , <b>Norwegia</b> , Nowa Zelandia, Oman, Filipiny, <b>Polska</b> , <b>Portugalia</b> , Katar, <b>Rumunia</b> , <b>Serbia</b> , <b>Rosja</b> , Arabia Saudyjska, <b>Szwecja</b> , <b>Słowenia</b> , <b>Słowacja</b> , Syria, Tajlandia, Tunezja, Tajwan, Urugwaj, Jemen; Republika Południowej Afryki, Singapur, <b>Grecja</b>	Avastin		
Japonia			Chugai Pharmaceutical
USA			Genentech
<b>Austria</b>			HAEMATO pharm, Inopha
<b>Islandia</b>		Icepharma	

### 2.2.1.2. Wskazania zarejestrowane

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 (ChPL Avastin).

### 2.2.1.3. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Tabela 5. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Ekspert	Stanowisko
Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej [Raport Nr: AOTM-RK-431-22/2013]	Rak jelita grubego, rak nerkowo-komórkowy, niedrobnokomórkowy rak płuca, rak piersi, rak jajnika

### 2.2.1.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Nie odnaleziono wcześniejszych opinii Rady Przejrzystości dotyczących przedmiotowej technologii w przedmiotowych wskazaniach.

Tabela 6. Aktualny sposób finansowania bewacyzumabu

Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Refundowane wskazanie / nowotwory
Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4ml, 1 fiol. á 4 ml, 5909990010486	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	W ramach programów lekowych: Leczenie zaawansowanego raka jajnika, Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego
Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16ml, 1 fiol. á 16 ml, 5909990010493		

## 3. Opinie ekspertów

Żaden z ekspertów, do których wysłano prośbę o opinię, nie odpowiedział na prośbę o opinię ekspercką.

## 4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Odnaleziono łącznie 6 rekomendacji klinicznych, w tym jedno polskie, dotyczących chemioterapii nowotworów złośliwych mózgu. Oprócz rekomendacji polskich, które zostały wydane w 2013 roku, wszystkie pochodzą z roku 2011 lub wcześniejszych lat, a zatem nie obejmują wielu opublikowanych po tym okresie badań klinicznych. Bewacyzumab rekomendowany jest w dalszych liniach leczenia, głównie jako metoda eksperymentalna o nieudowodnionej skuteczności.

## 4.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 7. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia farmakologicznego stosowanego w nowotworach złośliwych mózgu.

Autorzy rekomendacji, przedmiot, metodyka	Rekomendacja
PUO 2013 - Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego	<p>Chemioterapia (CTH) w nowotworach OUN ma ograniczone zastosowanie, co wiąże się z niską chemiowrażliwością pierwotną (wyjątek stanowią zarodczaki, PNET, chłoniaki, skąpodrzewiaki anaplastyczne), wczesną chemioopornością wtórną i obecnością bariery krew-mózg oraz neurotoksycznością niektórych leków cytotoksycznych i ich niekorzystnymi interakcjami z innymi lekami (np. leki przeciwdrgawkowe) i/lub radioterapią (RTH). Do grupy leków przenikających we względnie wysokim stopniu przez barierę krew-mózg należą pochodne nitrozomocznika (karmustyna, lomustyna, nimustyna), prokarbazyna i temozolomid.</p> <p>W glejakach CTH z założeniem paliatywnym można rozważać w wybranych przypadkach nawrotów (indywidualne wskazania) po wyczerpaniu możliwości chirurgii i RTH u chorych rokujących przeżycie przynajmniej 3 miesięcy. Nie wykazano przewagi wielolekowej CTH nad monoterapią (wyjątek stanowią skąpodrzewiaki anaplastyczne i stosowanie schematu PCV). W monoterapii jest zalecane stosowanie lomustyny w dawce 100-130 mg/m<sup>2</sup> p.o. (co 6 tygodni) lub karmustyny w dawce 200-240 mg/m<sup>2</sup> i.v. jednorazowo lub 80 mg/m<sup>2</sup> i.v. przez 3 kolejne dni (co 6 tygodni) oraz w wybranych przypadkach temozolomidu w dawce 200 mg/m<sup>2</sup> p.o. przez 5 kolejnych dni (co 4 tygodnie). Schemat PCV wykorzystywany w leczeniu skąpodrzewiaków zawiera lomustynę (110 mg/m<sup>2</sup> p.o. w dniu 1.), prokarbazynę (60 mg/m<sup>2</sup> p.o. w dniach 8.-21.) i winkrystynę (1,4 mg/m<sup>2</sup> – maksymalnie 2 mg – w dniach 8. i 29.; cykle powtarzane co 6–8 tygodni).</p> <p>W pierwotnych chłoniakach OUN i niektórych nowotworach z pierwotnych komórek rozrodczych CTH jest zasadniczą częścią leczenia skojarzonego, a w skąpodrzewiakach i niektórych nowotworach zarodkowych może być elementem leczenia radykalnego. Wyniki randomizowanego badania wykazały wyższą skuteczność pooperacyjnej RTH i jednoczesnej CTH temozolomidem z kontynuacją stosowania tego leku przez 6 miesięcy po zakończeniu chemioradioterapii (CRTH) u chorych na glejaka wielopostaciowego (znamiennie różnice zarówno w zakresie wskaźników odpowiedzi, jak i czasu przeżycia), co uzasadnia stosowanie wymienionej chemioradioterapii w klinicznej praktyce. Wartość skojarzonego leczenia jest wyższa w przypadku metylacji promotora genu MGMT.</p> <p>W przypadkach PNET należy rozważyć stosowanie długotrwałej CTH wielolekowej, która powinna poprzedzać RTH (2-4 cykle przed napromienianiem).</p> <p>Doguzowa lub przetętnicza CTH w nowotworach OUN ma charakter doświadczalny, natomiast stosowanie dokanałowe (najczęściej metotreksat i arabinozyd cytozyny) jest wskazane w naciekaniu opon i rozsiewie nowotworu drogą płynu mózgowo-rdzeniowego.</p> <p>Leczenie ukierunkowane molekularnie</p> <p><b>Bewacyzumab</b> (monoklonalne przeciwciało antyangiogenne) wykazuje aktywność w nawrotowych glejakach złośliwych po wcześniejszej CTH z udziałem temozolomidu, ale ze względu na brak wpływu na czas przeżycia całkowitego chorych nie został dotychczas zarejestrowany w Unii Europejskiej i pozostaje eksperymentalną metodą leczenia. Inne leki o ukierunkowanym molekularnie działaniu (np. drobnocząsteczkowe inhibitory tyrozynowych kinaz) również są jedynie przedmiotem badań.</p>
NCCN 2011 – rekomendacje postępowania klinicznego u pacjentów z nowotworem układu nerwowego	<p>NCCN w leczeniu glejaków anaplastycznych, jako leczenie adjuwantowe zaleca temozolomid lub PCV z radioterapią. Po nawrocie / jako leczenie ratunkowe stosuje się temozolomid, nitrozomocznik, PCV, <b>bewacyzumab</b>, <b>bewacyzumab</b> + chemioterapię (irynotekan, BCNU, temozolomid), irynotekan, cyklofosfamid, etopozyd i schematy oparte na pochodnych platyny. W przypadku glioblastomy jako terapię adjuwantową stosuje się temozolomid 75 mg/m<sup>2</sup> dziennie wraz z radioterapią, temozolomid 150-200 mg/m<sup>2</sup> po radioterapii w schemacie 5/28. Po progresji glioblastomy poddawanej terapii <b>bewacyzumabem</b> zakończenie terapii może wiązać się z gwałtownym pogorszeniem stanu neurologicznego pacjenta – w takich przypadkach należy leczenie kontynuować.</p>
CGRC 2011 – rekomendacje postępowania klinicznego u pacjentów z glejakiem	<p>Pacjentom z GBM spełniającym kryteria włączenia należy oferować terapię eksperymentalną w ramach badań klinicznych. W przypadku braku badań można rozważyć zastosowanie terapii systemowej, w tym ponowne zastosowanie temozolomidu (rekomendacja typu B) i leczenie anty-angiogenne, takie jak <b>bewacyzumab</b> (rekomendacja typu B). CGRC podkreśla, iż terapia anty-angiogenna wydłuża przeżycie wolne od progresji (a nie całkowite przeżycie) oraz fakt, iż wyniki wstępnych badań wskazują na możliwość zmiany fenotypu glejaków na bardziej skłonny do infiltracji. Konieczne są dalsze badania w celu klaryfikacji efektywności klinicznej leków anty-angiogennych, stosowanych w monoterapii i skojarzeniu z konwencjonalną chemioterapią</p>
ESMO 2010 – rekomendacje postępowania klinicznego u pacjentów z nowotworem układu nerwowego	<p><b>Bewacyzumab</b> (+/- irinotekan) może być stosowany, jako terapia zmniejszająca dawkę podawanych steroidów. Niemniej jednak efekt zazwyczaj jest krótkotrwały a także wpływ na spodziewaną długość życia jest nieznan [III, C]</p> <p>W związku z brakiem rejestracji EMA dla stosowania <b>bewacyzumabu</b> w nawracającym gwiaździaku należy rozważyć ponowną operację nowotworu [IV, C]</p>
CCO 2010 – wytyczne terapii bewacyzumabem u pacjentów z nawrotowym lub progresywnym glejakiem wielopostaciowym	<p>Stosowanie <b>bewacyzumabu</b> w dawce 10mg/kg 1x/2tyg. i.v. jest zasadne u pacjentów z nawrotowym GBM spełniających określone kryteria. Spodziewane korzyści kliniczne są następujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– całkowita lub częściowa odpowiedź u 30-40% pacjentów, a następnie efekt zmniejszenie toksyczności deksametazonu,</li> <li>– wydłużenie PFS (6 mies.) u około 40% pacjentów, co skutkuje stabilizacją lub poprawą jakości życia w tym czasie.</li> </ul> <p>Toksyczność <b>bewacyzumabu</b> (w tym nadciśnienie, krwawienia, zakrzepica, perforacje jelita – występujące z częstotścią zbliżoną do innych nowotworów) należy rozpatrzyć zarówno podczas wyboru i monitorowania pacjentów. Ponadto CCO podkreśla, iż ponowny zabieg chirurgiczny i konwencjonalna</p>

Autorzy rekomendacji, przedmiot, metodyka	Rekomendacja
	chemioterapia (temozolomid, lomustyna w standardowych lub alternatywnych schematach) wciąż stanowią uzasadnione opcje terapeutyczne u pacjentów z nawrotowym GBM. Do teraz nie ustalono optymalnego czasu i sekwencji zastosowania poszczególnych opcji terapeutycznych, w tym <b>bewacyzumabu</b> , po nawrocie. W badaniach kontrolowanych nie porównano monoterapii <b>bewacyzumabem</b> z żadną obecnie stosowaną chemioterapią systemową w leczeniu nawrotowego GBM.
ACN 2009 – rekomendacje postępowania klinicznego u pacjentów z gwałkami	Skojarzenie chemioterapii i czynnika antyangiogenego stosuje się w leczeniu nawracających gwiaździaków wysokiego stopnia. W nawiązaniu do wyników badania Vredenburgh 2007 ACN stwierdza, iż skojarzenie <b>bewacyzumabu</b> i irinotekanu w terapii nawracających gwiaździaków III i IV stopnia (HGG) – głównie GBM po niepowodzeniu terapii temozolomidem z radioterapią – jest obiecującą opcją, jednakże wymaga dalszych badań. Chemioterapia wykazuje niewielką aktywność w tej populacji, jednakże zaleca się jej stosowanie u pacjentów w dobrym stanie ogólnym. Decyzję o jej zastosowaniu należy podjąć po rozważeniu korzyści i ryzyka oraz możliwości zastosowania innych opcji terapeutycznych.

#### 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia w zakresie informacji dotyczących ewentualnych rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych bewacyzumabu w nowotworach mózgu.

Sprawdzono m.in. strony internetowe:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence.

Słowa kluczowe zastosowane podczas wyszukiwania: bevacizumab, Avastin.

Data ostatniego wyszukiwania: 12.03.2014.

Australia, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2010)

PBAC nie rekomenduje finansowania bewacyzumabu w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub będącym w trakcie progresji gwałkiem wielopostaciowym ze względu na niejasne korzyści kliniczne oraz nieakceptowalnie wysoką i niepewną wartość współczynnika ICER. PBAC zwraca uwagę na brak badań bezpośrednio porównujących bewacyzumab z wybranymi komparatorami: temozolomidem, BSC i chemioterapią ratunkową, podmiot odpowiedzialny prezentuje wyłącznie wyniki dla pojedynczych ramion w różnych badaniach, jako dowód efektywności klinicznej zarówno BV jak i komparatorów, jakkolwiek populacja uwzględniona w tych badaniach była podobna pod względem liczby wcześniejszych nawrotów, PS wg Karnofsky'ego, częstości wcześniejszych resekcji, wcześniejszego zastosowania temozolomidu. Ponadto PBAC wskazuje na ograniczenia związane z oceną PFS i częstości odpowiedzi (RR) w guzach mózgu z zastosowaniem kryteriów McDonald oraz możliwość, iż w niektórych przypadkach efekty uzyskane u pacjentów otrzymujących bewacyzumab są analogiczne do wpływu steroidów (np. „pseudo-odpowieź”). Porównanie z historyczną grupą pacjentów z guzem mózgu (lata 1995-97) jest niewiarygodne również ze względu na zmiany dotyczące warunków obrazowania oraz podejścia terapeutycznego i diagnostycznego. PBAC podkreśla, iż bewacyzumab prawdopodobnie jest skuteczny, jednakże zakres korzyści nie został określony. Konieczne są badania odnoszące się do zastosowania bewacyzumabu w I linii leczenia, które pozwolą określić czy i jaką korzyść kliniczną oferuje zastosowanie bewacyzumabu. Ponadto początkowo BV stosowano w dawce 5mg/kg co 2 tyg., jednakże w kolejnych badaniach zwiększono dawkę bez uzasadnienia (zwiększenie działań niepożądanych i kosztów przy braku dodatkowych korzyści). PBAC zwraca również uwagę na możliwość stosowania w szerszej populacji niż zarejestrowana (również GBM stopnia III, szczególnie po nawrocie).

Wielka Brytania, West Midlands, Cancer Drugs Fund Clinical Panel, (NHSWM 2011)

NHSWM nie rekomenduje finansowania bewacyzumabu w monoterapii/w skojarzeniu z irinotekaniem w ramach Cancer Drugs Fund u pacjentów z nawrotowym gwałkiem III/IV stopnia wg WHO. Badania kliniczne

nie dostarczyły wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność kliniczną bewacyzumabu. Jednakże NHSWM dopuszcza możliwość wyrażenia zgody na finansowanie bewacyzumabu w indywidualnych przypadkach, gdzie uzasadniają to wyjątkowe sytuacje kliniczne.

## 5. Analiza kliniczna

### 5.1. Metodologia analizy klinicznej

Analitycy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library w dniu 10 marca 2014 r. Dodatkowo przeszukano strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Zidentyfikowane przeglądy systematyczne stanowiły podstawę do oceny skuteczności interwencji. Dodatkowo w trakcie przeprowadzanej selekcji badań pierwotnych wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania we włączonych przeglądach systematycznych. Jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostały zidentyfikowane badania wtórne oraz RCT, włączone zostały do analizy badania obserwacyjne, badania typu case series (niekomparatywne), oceniające analizowaną interwencję.

Celem wyszukiwania było również zidentyfikowanie analiz ekonomicznych opartych na przeglądzie systematycznym, rekomendacji finansowych oraz rekomendacji klinicznych.

Strategia wyszukiwania w elektronicznych bazach danych przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości.

Sprawdzone zostały również doniesienia ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji, publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

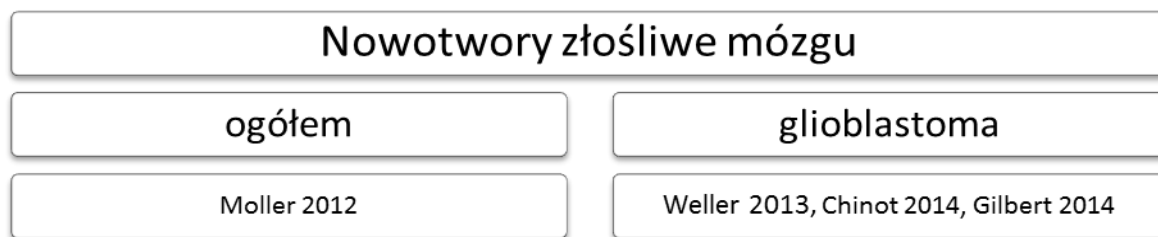
Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie tytułów i abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji.

**Tabela 8 Kryteria włączenia oraz wykluczenia**

Opis	Komentarz
<u>Populacja:</u> - pacjenci z nowotworami złośliwymi mózgu (C71)	-
<u>Interwencja:</u> bewacyzumab	-
<u>Komparator:</u> Dowolny refundowany komparator lub placebo	Jeśli w wyniku wyszukiwania badania bezpośrednio porównujące wnioskowaną interwencję z komparatorem nie zostaną zidentyfikowane, do analizy zostaną włączone badania bez grupy kontrolnej .
<u>Rodzaj badania:</u> – opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, analizy ekonomiczne oparte na przeglądzie systematycznym), – rekomendacje finansowe, – badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli wiarygodne i aktualne przeglądy systematyczne nie zostaną zidentyfikowane, lub zidentyfikowane zostaną badania pierwotne niewłączone do przeglądu systematycznego. Do analizy włączano badania pełnotekstowe.	Do przeglądu włączane zostaną dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Jeśli badania RCT z <i>follow up</i> umożliwiającym wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie nie zostaną zidentyfikowane, do analizy zostaną włączone badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej. Jeśli badania obserwacyjne nie zostaną znalezione, do analizy zostaną włączone opisy serii przypadków.
<u>Filtry:</u> język angielski oraz polski	-
<u>Punkty końcowe:</u> Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: – śmiertelność – odpowiedź na leczenie, – jakość życia, – inne – działania niepożądane.	-

Choć dołożono starań, by odszukać wszelkie dostępne dowody, wyszukiwanie nie spełnia warunków przeglądu systematycznego.

Publikacje spełniające kryteria przeprowadzonego przeglądu pokrywają się z wnioskowanym wskazaniem, zgodnie z przedstawionym poniżej schematem.

**Rysunek 1. Schemat zakresu wskazań dostępnej literatury**

Odnaleziono jedną publikację – Moller 2012 – oceniającą skuteczność bewacyzumabu w populacji zgodnej ze wskazaniem. Publikacja stanowi badanie II fazy bez grupy kontrolnej, do którego włączono pacjentów z pierwotnymi guzami mózgu po wznowie lub progresji guza, jako interwencję stosowano bewacyzumab w terapii złożonej z irynotekaniem. Dla wskazania węższego, jakim jest glejak (glioblastoma), odnaleziono dowody wyższej jakości, które przedstawiono oddzielnie.

## 5.2. Wyniki analizy klinicznej

### 5.2.1. Pacjenci z nowotworem mózgu

Publikacja Moller 2012 stanowi opis prospektywnego badania II fazy bez grupy kontrolnej, do którego włączono pacjentów z pierwotnymi nowotworami mózgu, u których zaobserwowano progresję choroby po poprzedniej linii leczenia. Do badania włączono 85 pacjentów (mediana wieku 51, zakres 21-71, udział pacjentów z GBM – 38%) z 4 ośrodków w Danii. Jako interwencje stosowano bewacyzumab w dawce 10 mg/kg oraz irynotekan w dawce 125 lub 340 mg/m<sup>2</sup> z częstością co 14 dni. Dawka irynotekanu zmniejszana była o 20% w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych o III lub IV stopniu ciężkości. Ewaluacja stanu pacjentów prowadzona była co 8 tygodni przy pomocy MRI oraz skali odpowiedzi na leczenie MacDonalda. Leczenie przerywano w momencie uzyskania progresji choroby. Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz odpowiedź na leczenie oceniana jako: całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź, stabilizacja choroby lub progresja choroby. Minimalny czas obserwacji pacjentów w badaniu wyniósł 6 miesięcy (z wyłączeniem pacjentów, którzy zmarli w krótszym czasie). Mediana otrzymanych cykli chemioterapii w badaniu wyniosła 4 (zakres 0,5-25). Wydolność pacjentów została oceniona zgodnie z 6-stopniową skalą EOCG, gdzie 0 oznacza pełną aktywność pacjenta, a 5 oznacza śmierć. Wydolność pacjentów włączonych do badania była następująca: 0 – 33%, 1 – 46%, 2 – 20%.

**Tabela 9. Odpowiedź kliniczna w populacji pacjentów z glejakami (glioma WHO gr. II-IV)**

Diagnoza	N	ORR / %	SD / %	Mediana PFS / miesiąc	PFS-6 / %	Mediana OS / miesiąc	Analiza po 4 miesiącach: reagujący vs nie reagujący na leczenie	
							Mediana PFS / miesiąc	Mediana OS / miesiąc
GBM	32	25 (11-43)	59 (41-76)	5,2 (3,1-7,2)	28 (14-47)	7,9 (6,3-9,6)	7,3 (1,6-13,0) 1,4 (0-2,8) p=0,01	13,4 (2,7-24,3) 4,1 (2,9-5,5) p=0,029
Glioma WHO gr III	33	21 (9-39)	45 (28-64)	3,7 (3,0-4,3)	30 (16-49)	6,9 (3,4-10,3)	7,5 (0-23,7) 3,7 (1,1-6,3) p=0,48	20,9 (3,6-38,2) 3,1 (0-7,8) p=0,22
Glioma WHO gr II	12	0 (0-26)	75 (43-95)	5,2* (2,0-8,4)	25 (5-57)	4,1* (0-8,9)	N/A	

\* z uwagi na niską licznosc podgrupy paradoksalnie uzyskano wyzsza mediane czasu wolnego od progresji od mediany przezywania.

**Tabela 10. Odpowiedź kliniczna w populacji pacjentów z nowotworami innymi niż glejak**

Diagnoza	N	Odpowiedź radiograficzna dla każdego z pacjentów / %	PFS / miesiące	OS / miesiące
Gliosarcoma	2	32 40	5,6 3,8	9,8 6,0
Ependymoma	2	17 47	1,6 14,5	8,5 >17,4
Medulloblastoma	1	N/A	6,1	22,3
Meningioma	1	15	>19,3	>19,3
Schwannoma	1	38	6,8	8,2

Diagnoza	N	Odpowiedź radiograficzna dla każdego z pacjentów / %	PFS / miesiące	OS / miesiące
Prolactinoma	1	54	>31,2	>31,2

### 5.2.2. Subpopulacja pacjentów z glejakiem (glioblastoma)

Dla populacji pacjentów z nowozdiagnozowanym glioblastoma odnaleziono łącznie 3 publikacje. Odnaleziono jeden przegląd systematyczny Weller 2013 oceniający skuteczność dostępnych sposobów leczenia pacjentów z glioblastoma. Do raportu włączono również dwa badania RCT opublikowane po dacie wykonania przeglądu Weller 2013, które dotyczyły oceny skuteczności bewacyzumabu w pierwszej linii leczenia farmakologicznego pacjentów z glioblastoma.

W przeglądzie zestawiono wyniki badań, w których bewacyzumab stosowany był w monoterapii oraz te w których bewacyzumab stosowano w terapiach złożonych.

Tabela 11. Monoterapia bewacyzumabem – zestawienie wyników badań włączonych do przeglądu Weller 2013

Badanie	Parametry	Dawkowanie	N	Odpowiedź radiologiczna	PFS-6 / %	Mediana PFS / miesiąc	Mediana OS / miesiąc
Friedman 2009	Otwarte, wieloośrodkowe, II fazy. I progresja: n=69, II progresja n=16	10 mg / kg co 2 tygodnie	85	CR: 1 PR: 23	42,6 (I prog.: 46,4; II prog.: 27,8)	4,2 (I prog.: 4,4; II prog.: 3,1)	9,2 (I prog.: 9,1; II prog.: 39,2)
Kreisl 2010	Badanie II fazy	10 mg / kg co 2 tygodnie	48	CR: 1 PR: 16	29	3,7	7,2
Raizer 2010	Badanie II fazy	15 mg / kg co 3 tygodnie	50	-	25	-	6,5
Chamberlain 2010	Analiza retrospektywna 2005–2008. Terapia ostatniej szansy po terapii: Prokarbazyna n=21, Cyklofosfamid n=13, Powtórny zabieg chirurgiczny n=13	10 mg / kg co 2 tygodnie	50	CR: 0 PR: 21 SD: 0 PD: 29	42	10	8,5

Tabela 12. Terapia złożona z udziałem bewacyzumabu – zestawienie wyników badań włączonych do przeglądu Weller 2013

Badanie	Parametry	Dawkowanie	N	Odpowiedź radiologiczna	PFS-6 / %	Mediana PFS / miesiąc	Mediana OS / miesiąc
Reardon 2011	Badanie II fazy; I progresja n=15; II progresja n=15; III progresja n=2	BV 10 mg/kg i.v. co 2 tyg. + TMZ 50 mg/m <sup>2</sup> /d	32	CR: 0 PR: 9 SD: 16 PD: 7	18,8	3,7	8,7
Verhoeff 2010	Badanie II fazy	BV 10 mg/kg i.v. co 3 tyg. + TMZ 50 mg/m <sup>2</sup> /d	15	-	6,7	2,4	3,7
Francesconi 2010	Analiza retrospektywna	(BV 10 mg/kg i.v. 2 dnia + CP i.v. 1 dnia + fosforan ETO 113.6 mg/m <sup>2</sup> i.v., dni 1–3) co 3 tyg.	6	PR: 5	22	4,4	7,0
Hasselbalch 2010	Badanie II fazy; Pacjenci z nawrotem choroby po standardowym leczeniu TMZ i leczeniu wspomagającym	BV 5-10 mg/kg i.v. co 2 tyg. + Irin 125-340 mg/m <sup>2</sup> i.v. co 2 tyg. + CET 250-400 mg/m <sup>2</sup> i.v.	32	CR: 2 PR: 9 SD: 17 PD: 4	33	3,7	7,0
Sathornsumetee 2010	Badanie otwarte II fazy. 1 nawrót: 52%; 2 nawrót: 36%; 3 nawrót: 12%	BV 10 mg/kg i.v. co 2 tyg. ERL 200-500 mg/kg/d i.v.	24	CR: 1 PR: 11 SD: 10 PD: 2	29,2	4,2	10,3
Gibert 2009	Badanie I fazy (pierwsze wyniki badania RTOG)	BV 10 mg/kg + Irin 200 mg/m <sup>2</sup> co 2 tyg	57	-	37	-	-
Nghiempu	Analiza	BV 5 mg/kg co 2 tyg w	BV: 44	-	41 vs. 18	4,25 vs. 1,82	9,0 vs. 6,1

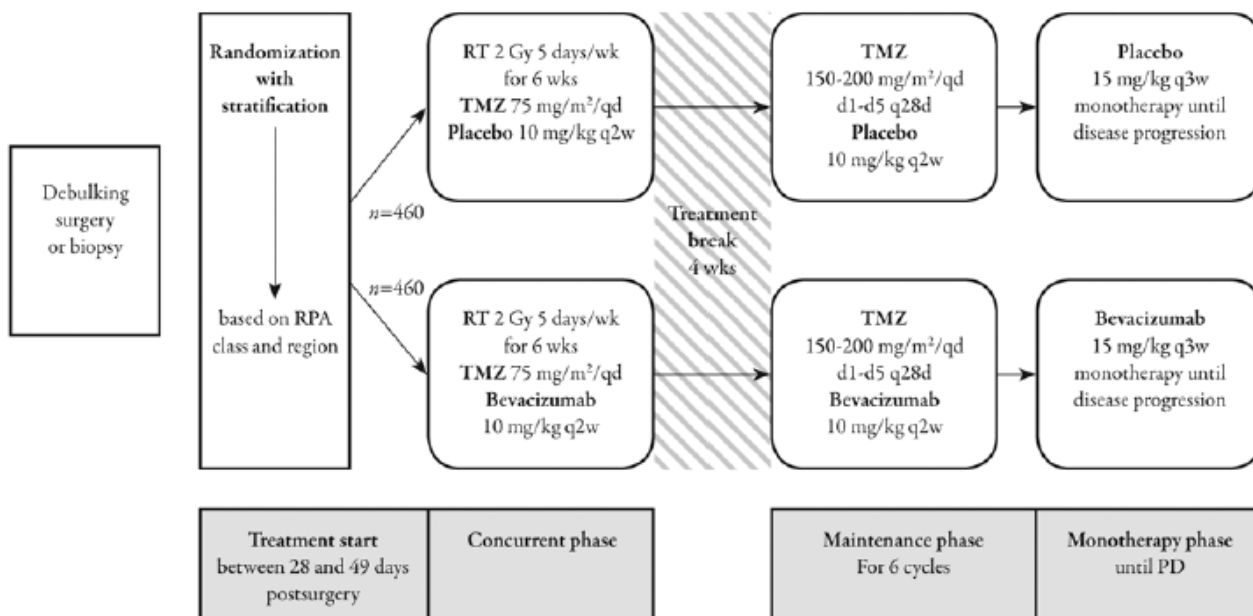
Badanie	Parametry	Dawkowanie	N	Odpowiedź radiologiczna	PFS-6 / %	Mediana PFS / miesiąc	Mediana OS / miesiąc
2009	retrospektywna; 1 nawrót: 50%; 2 nawrót: 32%; 3 nawrót: 18%	kombinacji z różnymi schematami	bez BV: 79				
Friedman 2009	Otwarte wieloośrodkowe badanie II fazy; 1 nawrót: 80%; 2 nawrót: 20%	BV 10 mg/kg + Irin 125-340 mg/m <sup>2</sup> i.v. co 2 tyg.	82	CR: 2 PR: 29	50,3 (1nawrót: 49; 2 nawrót: 57,1)	5,6	8,7
Narayana 2009	Analiza prospektywna 2005-2007	BV 10 mg/kg i.v. + Irin 125 mg/m <sup>2</sup> /d co 2 tyg. lub CP co 4 tyg.	GB:37 AA:24	CR: 7 PR: 32 SD: 11 PD: 3	44,3	5,0	9,0
Vredenburg h 2007	Badanie II fazy	BV 10 mg/kg + Irin 125-340 mg/m <sup>2</sup> i.v. co 2 tyg.	23	CR: 1 PR: 13 SD: 8 PD: 1	30	4,7	9,3
Vredenburg h 2007a	Badanie II fazy	BV 10-15 mg/kg + Irin 125-340 mg/m <sup>2</sup> i.v. co 2 tyg.	35	-	46	5,6	9,8
Reardon 2009	Badanie otwarte II fazy	BV 10 mg/kg i.v. co 2 tyg. + ETO 50 mg/m <sup>2</sup> / dzień przez 21 dni każdego mies.	27	CR: 1 PR: 5 SD: 19 PD: 2	44,4	4,2	10,8
Stark-Vance 2005	-	BV 10 mg/kg i.v. + Irin 125 mg/m <sup>2</sup> /d co 2 tyg.	GB:11 inne glejaki: 10	CR: 1 PR: 8 SD: 11 PD: 1	-	-	-
Pope 2006	Analiza retrospektywna	BV w kombinacji z różnymi schematami (CP, Irin lub ETO)	10	CR: 0 PR: 4 SD: 3 PD: 3	-	-	-
Norden 2008	Analiza retrospektywna czerwiec 2005-marzec 2007	BV 5-10 mg/kg co 2 tyg w kombinacji z różnymi schematami (Irin n=47; CP n=6; BCNU n=1; TMZ n=1)	33	-	42	-	-
Gutin 2009	Badanie kohortowe	BV 10 mg/kg i.v. + radioterapia 30Gy	20	-	65	7,3	12,5

Badania skuteczności bewacyzumabu stosowanego w monoterapii lub w terapii złożonej z innymi lekami w leczeniu glioblastoma nie dają jednoznacznych wyników. W większości badań bewacyzumab podawany był w dawce 10 (5-15) mg / kg co 2 tygodnie. Irinotekan podawany był zazwyczaj w dawce 125 mg / m<sup>2</sup> (w połączeniu z lekami przeciwepileptycznymi) lub 340 mg / m<sup>2</sup> (bez leków przeciwepileptycznych). 6 miesięczny czas wolny od progresji PFS-6 osiągnęło 30,0%-50,3% z medianą przeżycia całkowitego 6,1-9,7 miesiąca. Nie wykazano wyższej skuteczności schematu bewacyzumab + irinotekan nad bewacyzumabem podawanym w monoterapii. Włączenie do terapii bewacyzumabem i irinotekaniem cetuksymabu również nie wskazuje wyższej skuteczności leczenia takim schematem.

Odnaleziono dwa badania RCT oceniające skuteczność bewacyzumabu w pierwszej linii leczenia pacjentów z diagnozą glioblastoma.

Do badania AVAglio (Chinot 2014) włączono 921 pacjentów powyżej 18 roku życia z nowozdiagnozowanym glioblastoma w obrębie mózgu (z wyłączeniem obszaru mózdzku), potwierdzonym histologicznie. Dodatkowe istotne kryteria włączenia do badania obejmowały: wydolność pacjenta w skali WHO poniżej 2 pkt (zakres skali 0-5, wydolność spada ze wzrostem skali), stabilizacja lub uzyskanie tendencji zmniejszania dawki glikokortykosteroidów co najmniej 5 dni przed randomizacją. Pacjenci rasy białej stanowili ponad 90% wszystkich pacjentów włączonych do badania. Badanie oceniono na 4 punkty w skali Jadad. Leczenie rozpoczynano między 29 a 48 dniem po ostatniej operacji chirurgicznej (operacja zmniejszająca wielkość guza lub biopsja). Schemat badania przedstawiono poniżej.



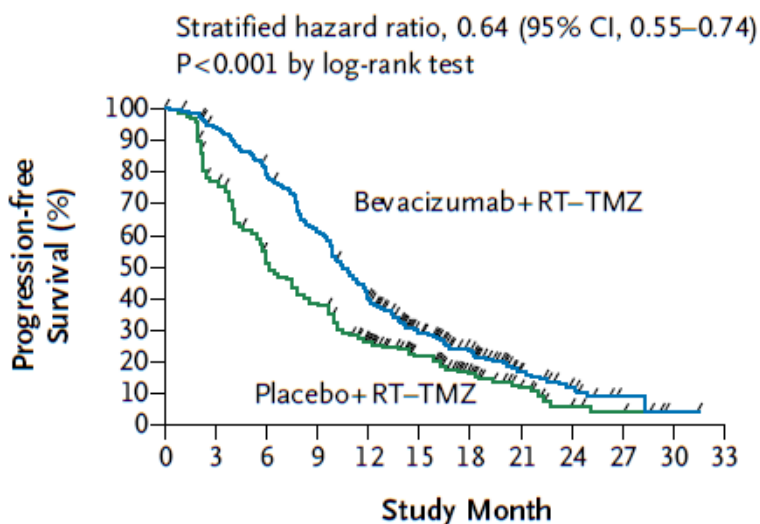


Rysunek 2. Schemat badania AVAglio.

Do pierwszorzędných punktów końcowých zaliczono przeżycie wolne od progresji oceniane przez lekarza oraz przeżycie całkowite. Wyniki, które uzyskały istotność statystyczną oznaczoną pogrubioną czcionką.

Tabela 13. Wyniki badania AVAglio.

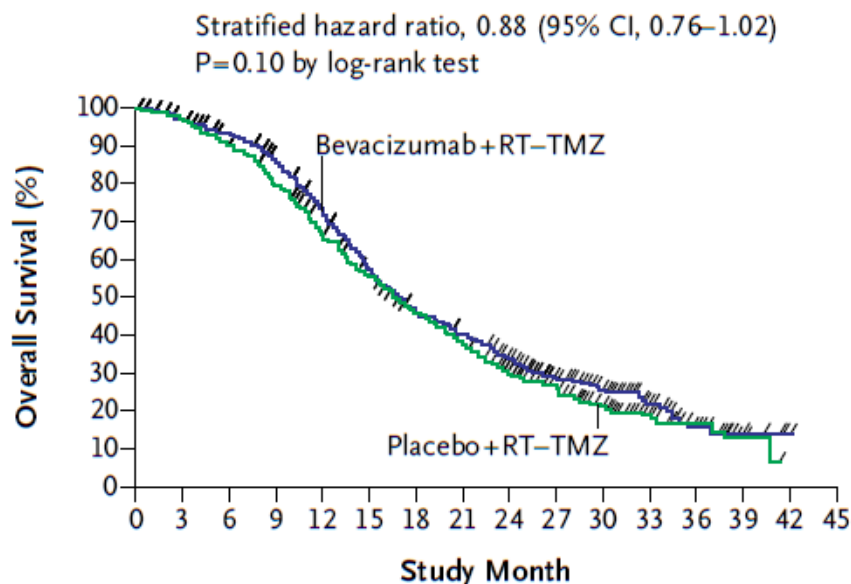
Punkt końcowy	Bewacyzumab	Placebo	HR	95% CI	p
<b>Czas wolny od progresji PFS (mediana) / miesiąc</b>	<b>10,6</b>	<b>6,2</b>	<b>0,64</b>	<b>0,55-0,74</b>	<b>&lt;0,001</b>
Przeżycie całkowite OS (mediana) / miesiąc	16,8	16,7	0,88	0,76-1,02	0,10
Przeżycie jednoroczne / %	72,4	66,3	-	-	0,049
Przeżycie dwuletnie / %	33,9	30,1	-	-	0,24



**No. at Risk**

Placebo+RT-TMZ	463	349	247	170	110	77	47	23	8	4	0	0
Bevacizumab+RT-TMZ	458	424	366	278	189	104	71	25	13	2	1	0

Rysunek 3. Przeżycie wolne od progresji – wyniki badania AVAglio

**No. at Risk**

Placebo+RT-TMZ	463	444	405	355	293	245	201	163	118	84	53	28	15	6	0	0
Bevacizumab+RT-TMZ	458	440	421	387	322	253	203	176	139	91	61	27	11	4	1	0

**Rysunek 4. Przeżycie całkowite – wyniki badania AVAglio.**

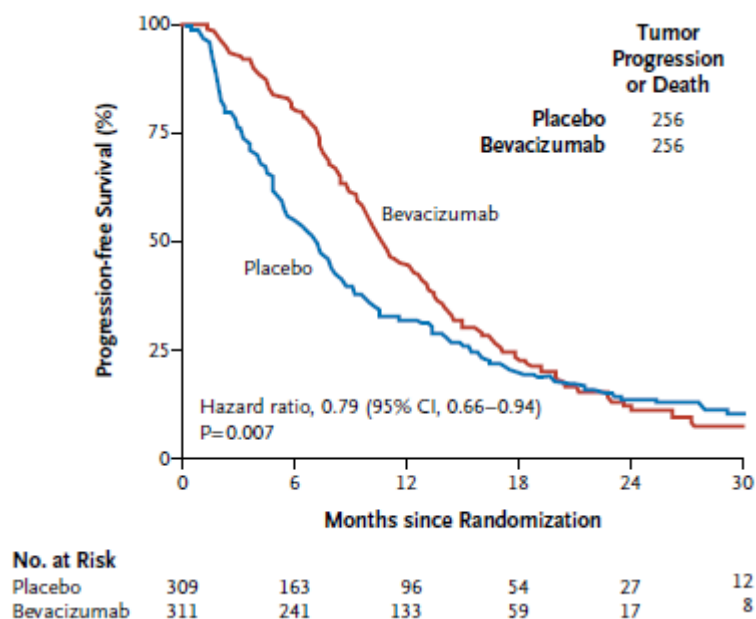
Do badania RTOG (Gilbert 2014) włączono 978 pacjentów, z których randomizacji poddano 637 pacjentów powyżej 18 roku życia z nowozdiagnozowanym glioblastoma (WHO gr. IV). Dodatkowe istotne kryteria włączenia do badania obejmowały: wydolność pacjenta na poziomie 70 punktów w skali Karnofsky (zakres skali 0-100, gdzie wyższe wartości oznaczają wyższą wydolność pacjenta). Odmienne niż w badaniu AVAglio kryteria włączenia do badania nie obejmowały kwestii konieczności przebycia przez pacjenta operacji zmniejszającej rozmiar guza lub biopsji. Badanie oceniono na 4 punkty w skali Jadad.

Do pierwszorzędných punktów końcowych zaliczono przeżycie wolne od progresji oceniane przez lekarza oraz przeżycie całkowite. Wyniki, które uzyskały istotność statystyczną oznaczoną pogrubioną czcionką.

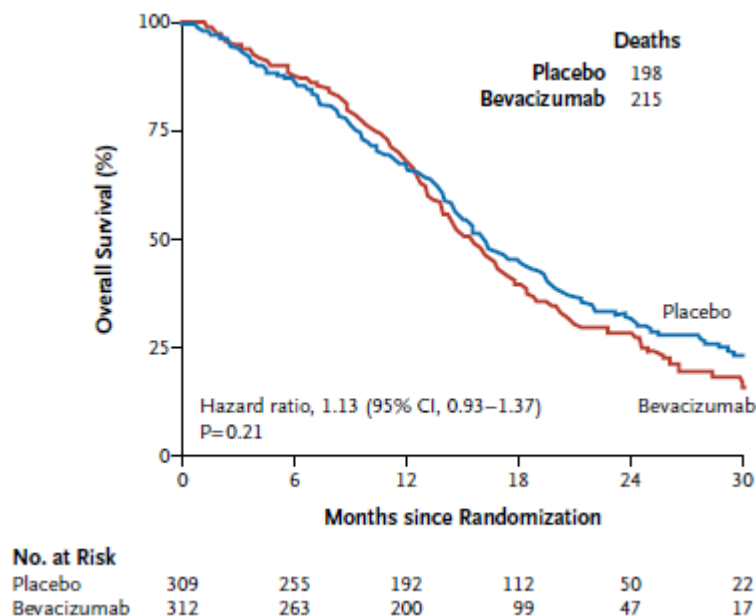
Pacjenci leczeni byli radioterapią (60Gy, 2Gy /dzień przez 6 tygodni / 5 dni w tygodniu) oraz temozolomidem (75 mg / m<sup>2</sup> / dzień) w czwartym tygodniu leczenia pacjentom podawano dodatkowo bewacyzumab (10 mg / m<sup>2</sup> co 2 tygodnie) lub placebo. Mediana czasu obserwacji w badaniu wyniosła 20,5 miesiąca. Progresja choroby lub śmierć wystąpiła u 512 pacjentów włączonych do badania (82,4%).

**Tabela 14. Wyniki badania RTOG.**

Punkt końcowy	Bewacyzumab	Placebo	HR	95% CI	p
Czas wolny od progresji PFS (mediana) / miesiąc	10,7	7,3	0,79	0,66-0,94	0,007
Przeżycie całkowite OS (mediana) / miesiąc	15,7	16,1	1,13	0,93-1,37	0,21



Rysunek 5. Przeżycie wolne od progresji – wyniki badania RTOG.



Rysunek 6. Przeżycie całkowite – wyniki badania RTOG.

### 5.3. Ograniczenia analizy klinicznej

Jako najważniejsze ograniczenie wskazać należy to, iż w odnalezionych publikacjach ocenianym punktem końcowym był czas do progresji oceniany w korelacji z odpowiedzią radiologiczną, czyli ocena wpływu leczenia na chorobę nowotworową dokonana w oparciu o pomiary wielkości guza wykonane w obrazowaniu radiologicznym. Zauważyć należy, że nie potwierdzono dotychczas zależności pomiędzy odpowiedzią radiologiczną a przeżyciem całkowitym i innymi punktami końcowymi podczas terapii bewacyzumabem u pacjentów z guzami mózgu. Ponadto, pomimo pewnych zalet takich punktów końcowych (na ich wyniki nie wpływa naturalny przebieg choroby i kolejne terapie ratunkowe, są możliwe do szybkiego oznaczenia, dostępne są odpowiednie dane historyczne umożliwiające porównania), stosowanie ich jako jednoznaczny wskaźnik efektu terapeutycznego w leczeniu guzów mózgu jest kwestionowane z następujących powodów:

- guzy złośliwe naciekają sąsiednie struktury mózgu, często mają nieregularny kształt i zatarte granice, ponadto często towarzyszy im obrzęk mózgu. Sprawia to, że niekiedy trudno jest dokładnie zmierzyć wielkość guza nawet przy stosowaniu środków kontrastowych.

- stosowanie kortykosteroidów, toczący się proces zapalny, drgawki, niedokrwienie, a także zabieg chirurgiczny czy radioterapia może prowadzić do zmniejszenia szczelności naczyń krwionośnych guza, a w konsekwencji wynaczynienia stosowanego w obrazowaniu kontrastu i uzyskania niezgodnego z rzeczywistym rozmiaru guza. Ponadto, na pobór i dystrybucję kontrastu w organizmie może mieć wpływ stosowanie różnych technik radiologicznych, co również może zaważyć na ocenie wymiarów zmiany nowotworowej.
- nie jest jasne, czy we wszystkich włączonych do analizy badaniach uwzględniano zjawisko pseudoprogresji, czyli obserwowanego po zastosowaniu niektórych interwencji wzrostu wzmocnienia po zastosowaniu kontrastu (w tym obrzęk z lub bez towarzyszących objawów neurologicznych). Pseudoprogresję wykazuje do 30% pacjentów z nowo zdiagnozowanymi gwałtownymi zmianami po zakończeniu terapii temozolomidem. Może ona także wystąpić po zastosowaniu biodegradowalnych polimerów zawierających środki chemioterapeutyczne, immunoterapii, terapii genowej, radioterapii, a także zabiegu chirurgicznego. W przypadku tych dwóch ostatnich interwencji donosi się, że pseudoprogresja może występować do 12 tygodni po ich zakończeniu. Nie są poznane dokładne jej przyczyny, być może wynika ona z toczącego się procesu zapalnego wokół uszkodzonej leczeniem tkanki (wzrost ukrwienia, zmniejszona szczelność naczyń krwionośnych). Brak jest na dzień dzisiejszy oznaczeń jednoznacznie odróżniających pseudoprogresję od rzeczywistej progresji. W takiej sytuacji progresja może być wiarygodnie stwierdzana jedynie w przypadku zaobserwowania nowej zmiany nowotworowej w innej lokalizacji niż guz pierwotny, potwierdzenia w badaniach histopatologicznych lub powiększenia ocenianego guza w kolejnych badaniach obrazowych. Zauważyć należy, że stwierdzenie fałszywej progresji może prowadzić do przedwczesnego zakończenia skutecznej terapii adjuwantowej osób cierpiących na guzy mózgu. Z kolei włączanie do badań klinicznych pacjentów z pseudoprogresją może prowadzić do uzyskania fałszywych wyników, w tym wysokiego odsetka odpowiedzi obiektywnych i PFS. W ocenianych w niniejszej analizie badaniach w kilku przypadkach oprócz bewacyzumabu stosowano równocześnie inne interwencje, m.in. temozolomid, irinotekan czy radioterapię. W niektórych badaniach kryteria włączenia dopuszczały rekrutację pacjentów w okresie czasu krótszym niż 12 tygodni po zabiegu chirurgicznym czy radioterapii.
- leczenie antyangiogenne może wiązać się ze zjawiskiem odwrotnym do pseudoprogresji, a mianowicie – pseudoregresją. W obrazowaniu z zastosowaniem kontrastu widoczne są niekiedy oznaki regresji, co wynika z normalizacji unaczynienia guza/działania antyangiogennej zastosowanej terapii, a nie jej właściwości przeciwnowotworowych (rozumianych jako zmniejszenie masy guza). Leczenie antyangiogenne może zatem bardziej wpływać na zmiany nowotworowe wzmocnione po podaniu kontrastu (szczególnie w krótkim czasie – do kilku dni – po podaniu leku) niż na zmiany nie ulegające wzmocnieniu. Te drugie mogą zwiększać się w czasie terapii i jest to widoczne w obrazowaniu przy użyciu FLAIR lub T2.
- uwzględniając obecnie znany mechanizm działania bewacyzumabu nie jest jasne, czy w obrazowaniu radiologicznym z zastosowaniem kontrastu zaobserwowane zmiany w wielkości guza są wynikiem antyangiogennej działalności tej substancji czy stabilizującym wpływem na barierę krew-mózg, prowadzącym do zmniejszenia obrzęku mózgu. Możliwe jest, że bewacyzumab poprzez zmniejszenie przepuszczalności naczyń ma wpływ na poprawę funkcjonowania bariery krew-mózg bez bezpośredniego efektu przeciwnowotworowego

Kryteria oceny radiologicznej wielkości guzów mózgu stosowane w ocenianych badaniach nie są zoptymalizowane pod kątem wymienionych wyżej ograniczeń. Kryteriami zazwyczaj wykorzystanymi były kryteria MacDonalda pochodzące sprzed 20 lat i opracowane w oparciu o wyniki dwuwymiarowego obrazowania wzmocnionych kontrastem zmian nowotworowych w czasie stosowania chemioterapii w leczeniu skąpodrzewiaków. Rzadziej stosowano kryteria RECIST opracowane w celu ujednoczenia pomiarów wielkości guzów litych różnych typów, a więc niespecyficzne dla guzów mózgu. Do innych kryteriów oceny należały pomiary objętościowe, aktywności metabolicznej, kryteria Levina czy Sorensena. W 2010 roku ogłoszono nowe kryteria RANO (Response Assessment in NeuroOncology), które mają minimalizować ograniczenia oceny wielkości guzów mózgu, a dotyczące przede wszystkim zjawiska pseudoprogresji i pseudoregresji.

Na uwagę zasługują duże różnice w ocenie odpowiedzi radiologicznych dokonanej przez badaczy w porównaniu do niezależnej pracowni radiologicznej (patrz wyniki badania Kreisl 2009). W większości wyszukanych badań wyniki odpowiedzi radiologicznych oceniane były przez badaczy. Ocena ta miała następnie wpływ na wyniki PFS.

## 5.4. Bezpieczeństwo

Poniżej przedstawiano dane bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Avastin (bewacyzumab). Sumaryczny profil bezpieczeństwa leku Avastin jest oparty na danych pochodzących od 4 500 pacjentów z różnymi nowotworami, w większości otrzymujących Avastin w skojarzeniu z chemioterapią w ramach badań klinicznych.

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.

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych we wszystkich badaniach klinicznych, u pacjentów otrzymujących Avastin należały nadciśnienie, zmęczenie lub osłabienie, biegunka oraz ból brzucha.

Z analizy danych dotyczących bezpieczeństwa wydaje się, że występowanie nadciśnienia i białkomoczu w trakcie terapii lekiem Avastin prawdopodobnie zależy od dawki leku.

Działania niepożądane wymienione w tym punkcie zostały uporządkowane wg następujących kategorii: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Avastin w skojarzeniu z różnymi rodzajami chemioterapii w licznych wskazaniach. Reakcje te występowały, co najmniej z 2% różnicą w porównaniu do grupy kontrolnej (reakcje stopnia 3-5 wg skali (NCI-CTCAE) lub co najmniej z 10% różnicą w porównaniu do grupy kontrolnej (reakcje stopnia 1-5 wg skali (NCI-CTCAE), w co najmniej jednym z dużych badań klinicznych (NCI-CTCAE v.3).

Działania niepożądane leku wymienione w poniższej tabeli zostały uporządkowane wg następujących kategorii: bardzo często, oraz często. Działania niepożądane były dodawane do odpowiedniej kategorii wg największej częstości występowania w dowolnym z dużych badań klinicznych.

Działania niepożądane zostały wymienione według malejącego stopnia ciężkości. Większość działań niepożądanych występuje zwykle podczas stosowania chemioterapii (np. zespół erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej podczas stosowania kapecytabiny i obwodowa czuciowa neuropatia podczas stosowania paklitakselu czy oksaliplatyny), jednak nie można wykluczyć nasilenia tych reakcji przez stosowanie terapii produktem Avastin.

**Tabela 15. Działania niepożądane leku występujące bardzo często i często (na podstawie ChPL Avastin)**

Klasyfikacja układów i narządów (ang. SOC)	Reakcje stopnia 3-5 wg skali NCI-CTCAE ( $\geq 2\%$ różnica pomiędzy badanymi grupami w co najmniej jednym badaniu klinicznym) (NCI-CTCAE v.3)		Reakcje wszystkich stopni ( $\geq 10\%$ różnica pomiędzy badanymi grupami w co najmniej jednym badaniu klinicznym) (NCI-CTCAE v.3)
	Bardzo często	Często	Bardzo często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		posocznica; ropień; zakażenie	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	gorączka neutropeniczna; leukopenia; małopłytkowość; neutropenia	niedokrwistość	
Zaburzenia endokrynologiczne			niewydolność jajników**
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		odwodnienie	anoreksja
Zaburzenia układu nerwowego	obwodowa neuropatia czuciowa	udar mózgu; omdlenia; senność; ból głowy	zaburzenie smaku; ból głowy; dyzartria
Zaburzenia oka			zaburzenia oka; zwiększone łzawienie
Zaburzenia serca		Zastoinowa niewydolność serca; Tachykardia nadkomorowa	
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	zakrzepica zatorowa (tętnicza)*; zakrzepica żył głębokich; krwotok	nadciśnienie

Klasyfikacja układów i narządów (ang. SOC)	Reakcje stopnia 3-5 wg skali NCI-CTCAE ( $\geq 2\%$ różnica pomiędzy badanymi grupami w co najmniej jednym badaniu klinicznym) (NCI-CTCAE v.3)		Reakcje wszystkich stopni ( $\geq 10\%$ różnica pomiędzy badanymi grupami w co najmniej jednym badaniu klinicznym) (NCI-CTCAE v.3)
	Bardzo często	Często	Bardzo często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		zatorowość płucna; duszności; niedotlenienie; krwawienie z nosa	duszności; krwawienie z nosa; nieżyt nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka; nudności; wymioty	perforacje jelita; niedrożność jelit; ból brzucha; zaburzenia żołądkowo-jelitowe; zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	zaparcia; zapalenie jamy ustnej; krwotoki z odbytnicy; biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej	zapalenie skóry złuszczające; sucha skóra; przebarwienia skóry
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		białkomocz; zakażenia dróg moczowych	białkomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie; zmęczenie	ból; ospałość; zapalenie błon śluzowych	gorączka; osłabienie; ból; zapalenie błon śluzowych

\* Zebrane działania niepożądane o charakterze zakrzepowo-zatorowym, wliczając w to incydenty w obrębie naczyń mózgowych, zawał serca, przemijające napady niedokrwienne mózgu i inne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe.

Dane nie są skorygowane ze względu na różnicę w czasie trwania leczenia.

\*\* Na podstawie dodatkowego badania obejmującego 295 uczestniczek badania NSABP C-08

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu:

Tabela 16. Zdarzenia niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu (na podstawie ChPL Avastin)

Klasyfikacja układów i narządów (ang. SOC)	Reakcje (częstość*)
Zaburzenia układu nerwowego	Encefalopatia nadciśnieniowa (bardzo rzadko); Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (rzadko)
Zaburzenia naczyniowe	Zakrzepowa mikroangiopatia nerkowa, która może objawiać się klinicznie białkomoczem (nie znana) niezależnie od jednoczesowego stosowania sunitynibu.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Perforacja przegrody nosa (nie znana); Nadciśnienie płucne (nie znana); Dysfonia (często)
Zaburzenia żołądka i jelit	Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy (nie znana)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Perforacja pęcherzyka żółciowego (nie znana)
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości i reakcje podczas wlewu (nie znana); z możliwymi objawami współistniejącymi: duszność/trudności w oddychaniu, nagłe zaczerwienienie/rumień/wysypka, obniżone ciśnienie tętnicze lub nadciśnienie, desaturacja krwi tętniczej tlenem, bóle w klatce piersiowej, dreszcze i nudności/wymioty.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Wśród pacjentów leczonych produktem Avastin obserwowano przypadki martwicy kości szczęki lub żuchwy, w większości zdarzenia te występowały u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki/żuchwy, zwłaszcza leczonych bisfosfonianami w postaci dożylniej i (lub) chorobami jamy ustnej wymagającymi zastosowania inwazyjnej procedury stomatologicznej
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Martwicze zapalenie powięzi zazwyczaj wtórne do powikłanego gojenia ran, perforacji układu pokarmowego lub powstania przetoki (rzadko)

\* tam gdzie zostały podane, dane dotyczące częstości pochodzą z badań klinicznych

Przeszukiwanie dodatkowych baz informacji medycznej pozwoliło odnaleźć informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Avastin opublikowane na stronach FDA.

### Marzec 2013

Ostrzeżenia – Powikłania chirurgiczne i gojenia ran

Powięzi martwicze w tym śmiertelne przypadki zgłaszano u pacjentów otrzymujących Avastin, zwykle dotyczyły wtórnych powikłań gojenia się rany, perforacji przewodu pokarmowego lub tworzenia się przetok. Zgłaszano również konieczność przerwania leczenia produktem Avastin u pacjentów, u których rozwinęło się martwicze zapalenie powięzi.

Zdarzenia niepożądane – po dacie rejestracji leku

Martwicze zapalenie powięzi, zwykle wtórne powikłania gojenia się rany, perforacja lub przetoka w obrębie przewodu pokarmowego.

Sierpień 2011

## Ostrzeżenia – niewydolność jajników

Częstość występowania niewydolności jajnika była wyższa (34% vs 2%) u kobiet przed menopauzą, otrzymujących Avastin w skojarzeniu z chemioterapią mFolfox w porównaniu do stosowania samej mFolfox jako uzupełniającego leczenia chemioterapii w przypadku raka jelita grubego, do użytku, do którego Avastin nie jest zarejestrowany. Zaleca się informowanie kobiet w wieku rozrodczym o ryzyku niewydolności jajników przed rozpoczęciem leczenia produktem Avastin

Ostrzeżenia: martwica kości szczęki, żylne powikłania zakrzepowe i krwawienia u pacjentów otrzymujących leczenie przeciwwakrzepowe, niewydolność jajników.

Na podstawie przeglądu systematycznego Weller 2013 zestawiono dane dotyczące zaobserwowanych przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych o 3 i 4 stopniu ciężkości (wg WHO).

**Tabela 17. Monoterapia bewacyzumabem – zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia raportowane w badaniach włączonych do przeglądu Weller 2013**

Badanie	N	Zdarzenia niepożądane (n)
Friedman 2009	85	Hematologiczne: 3; inne: 36
Kreisl 2010	48	Hematologiczne: 1; inne: 12
Chamberlain 2010	50	Hematologiczne: 1; inne: 11

**Tabela 18. Terapia złożona z udziałem bewacyzumabu – zestawienie wyników badań włączonych do przeglądu Weller 2013**

Badanie	N	Zdarzenia niepożądane (n)
Reardon 2011	32	Hematologiczne: 0; inne: 11 (w tym jedna infekcja o 5 stopniu ciężkości)
Francesconi 2010	6	Hematologiczne: 2
Hasselbalch 2010	32	Hematologiczne: 4; inne: 20
Sathornsumetee 2010	24	Hematologiczne: 4; inne: 64
Gibert 2009	57	Hematologiczne: 14
Friedman 2009	82	Hematologiczne: 20; inne: 62
Reardon 2009	27	Hematologiczne: 15; inne: 17 (w tym jeden przypadek zakrzepicy o 5 stopniu ciężkości)

Ponadto w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono dwa opisy przypadków wystąpienia martwicy kości szczęki u pacjentów, u których zastosowano bewacyzumab (we wskazaniach innych niż przedmiotowe): Pakosch 2013, Francini 2011.

### 5.5. Podsumowanie analizy klinicznej i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono wysokiej jakości dowodów oceniających skuteczność kliniczną bewacyzumabu w populacji zgodnej z wnioskowaną. Do przeglądu włączono badanie II fazy, Moller 2012, oceniające skuteczność bewacyzumabu w skojarzeniu z irinotekaniem w populacji pacjentów z nowotworami mózgu.

Odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa) została osiągnięta u 25% pacjentów z diagnozą glioblastoma, u 59% pacjentów uzyskano stabilizację choroby. Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 5,2 miesiąca. W grupie pacjentów z diagnozą glioma III stopnia złośliwości wg kryteriów WHO odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 21% pacjentów a stabilizację choroby u 45% pacjentów. Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 3,7 miesiąca. Nie uzyskano odpowiedzi na leczenie w grupie pacjentów z glioma II stopnia złośliwości wg kryteriów WHO.

W toku przeglądu systematycznego odnaleziono wysokiej jakości dowody (2 badania randomizowane) oceniające skuteczność stosowania bewacyzumabu w subpopulacji pacjentów z glejakiem, stanowiących populację węższą od populacji wnioskowanej.

Do przeglądu systematycznego analizy klinicznej włączono dwa badania RCT (AVAglio i RTOG) oraz przegląd systematyczny Weller 2013, które oceniały skuteczność bewacyzumabu w leczeniu pacjentów z glioblastoma. Wyników badań randomizowanych nie poddano syntezie ilościowej ze względu na różnice w kryteriach włączenia populacji do każdego z badań oraz różnice w schemacie leczenia.

W badaniu AVAglio uzyskano istotną statystycznie różnicę wyniku w medianie czasu wolnego od progresji na korzyść bewacyzumabu. Nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy wyników w odniesieniu do drugiego pierwszorzędowego punktu końcowego jakim była mediana przeżycia całkowitego. W badaniu RTOG nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy dla żadnego z pierwszorzędowych punktów końcowych (PFS, OS).

W związku z ograniczeniami analizy klinicznej dotyczącymi trudności oznaczania wielkości guzów mózgow metodami obrazowymi oraz brakiem korelacji w przedstawionych badaniach pomiędzy czasem wolnym od progresji oraz przeżyciem całkowitym pacjentów zdecydowano, iż wykazanie istotnej statystycznie różnicy wyników jedynie w przypadku punktu końcowego, jakim jest czas wolny od progresji (zależnym od metod obrazowych), przy braku potwierdzenia tegoż wyniku wynikiem przeżycia całkowitego, nie może stanowić o wyższej skuteczności bewacyzumabu w porównaniu z placebo.

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.

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych we wszystkich badaniach klinicznych, u pacjentów otrzymujących Avastin należały nadciśnienie, zmęczenie lub osłabienie, biegunka oraz ból brzucha.

## 6. Analiza ekonomiczna

### 6.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Nie odnaleziono żadnych opublikowanych analiz ekonomicznych.

### 6.2. Metodyka i model analizy ekonomicznej

Nie odnaleziono wysokiej jakości dowodów oceniających skuteczność kliniczną bewacyzumabu w populacji zgodnej z wnioskowaną. W związku z tym nie jest możliwe wykonanie pełnej analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji. Agencja zdecydowała o przedstawieniu wyłącznie analizy kosztów-konsekwencji stosowania bewacyzumabu dla populacji pacjentów zgodnej z wnioskiem.

W toku przeglądu systematycznego odnaleziono wysokiej jakości dowody (2 badania randomizowane) oceniające skuteczność stosowania bewacyzumabu w subpopulacji pacjentów z glejakiem, stanowiących populację węższą od populacji wnioskowanej.

Do przeglądu systematycznego analizy klinicznej włączono dwa badania RCT (AVAglio i RTOG). Wyników badań randomizowanych nie poddano analizie statystycznej ze względu na różnice w kryteriach włączenia populacji do każdego z badań oraz różnice w schemacie leczenia.

W badaniu AVAglio uzyskano istotną statystycznie różnicę wyniku w medianie czasu wolnego od progresji na korzyść bewacyzumabu. Nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy wyników w odniesieniu do drugiego pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim była mediana przeżycia całkowitego. W badaniu RTOG nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy dla żadnego z pierwszorzędowych punktów końcowych (PFS, OS).

W związku z opisanymi w rozdziale 5.3. ograniczeniami analizy klinicznej dotyczącymi trudności oznaczania wielkości guzów mózgow metodami obrazowymi oraz brakiem korelacji w przedstawionych badaniach pomiędzy czasem wolnym od progresji oraz przeżyciem całkowitym pacjentów zdecydowano, iż wykazanie istotnej statystycznie różnicy wyników jedynie w przypadku punktu końcowego, jakim jest czas wolny od progresji (zależnym od metod obrazowych), przy braku potwierdzenia tegoż wyniku wynikiem przeżycia całkowitego nie może stanowić o wyższej skuteczności bewacyzumabu w porównaniu z placebo.

W związku z powyższym zdecydowano się przygotować analizę minimalizacji kosztów dla subpopulacji pacjentów z glioblastoma.

#### **Cel analizy według wnioskodawcy**

Celem analizy jest oszacowanie opłacalności stosowania chemioterapii opartej o bewacyzumab u pacjentów z glioblastoma.

#### **Technika analityczna**

Wykonano analizę minimalizacji kosztów.

#### **Porównywane interwencje**

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi oraz wnioskowaniem opartym o analizę publikacji włączonych do przeglądu systematycznego analizy klinicznej za najbardziej odpowiedni komparator dla bewacyzumabu uznano chemioterapię opartą o temozolomid. Temozolomid stanowi podstawę leczenia farmakologicznego glioblastoma, a także nie wykazano przewagi terapii wielolekowych nad monoterapią temozolomidem. Interwencję ocenianą w wariancie głównym analizy stanowi schemat dwulekowy bewacyzumab + temozolomid. W wariancie dodatkowym analizy ekonomicznej zestawiono również



oszacowania dla innych schematów opartych o bewacyzumab opisanych w analizie klinicznej niniejszego raportu, tj. bewacyzumab w monoterapii oraz dwie terapie kombinowane w oparciu o bewacyzumab: bewacyzumab + irinotekan; bewacyzumab + etopozyd.

### Perspektywa

Analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- wyłącznie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i budżetowych (płatnika publicznego);
- ze wspólnej perspektywy płatników (płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

### Horyzont czasowy

Horyzont czasowy ustalono zgodny z 1 cyklem trwania chemioterapii – 6 tygodni.

### Dyskontowanie

Z uwagi na to, że przyjęty horyzont czasowy jest krótszy od jednego roku, odstąpiono od dyskontowania poniesionych kosztów.

### Koszty

Terapia pacjentów z glioblastoma obejmuje radioterapię oraz chemioterapię, w skład której wchodzić mogą różne interwencje stosowane w monoterapii lub jako terapia wielolekowa. Na jednostkowy koszt terapii składa się: koszt leku, koszt radioterapii, koszt diagnostyki i monitorowania leczenia, koszt leczenia działań niepożądanych, przy czym decydującym kosztem różniącym całkowite koszty porównywanych terapii jest koszt leku. W obliczeniach, przypadku terapii irinotekaniem uwzględniono również dodatkowo fakt, iż część pacjentów przyjmuje niższą dawkę leku z uwagi na dodatkową terapię lekami przeciwpadaczkowymi z grupy leków indukujących enzymy wątrobowe. Aktualnie tylko jeden lek (karbamazepina) z tej grupy leków przeciwpadaczkowych jest refundowany jako terapia wspomagająca w terapii nowotworów mózgu.

### Model

Obliczenia przeprowadzono w arkuszu Excel. Analizę przeprowadzono dla pięciu możliwych schematów terapii, które zidentyfikowano na podstawie przeglądu systematycznego Weller 2013 oraz badań randomizowanych włączonych do analizy klinicznej.

Tabela 19. Kluczowe parametry modelu

Parametr	Wartość	Źródło
Średnia cena hurtowa bewacyzumabu (PLN) / mg	■ (13,878)	Dane NFZ (Obwieszczenie MZ)
Średnia cena hurtowa temozolomidu (PLN) / mg (zakres)	1,435 (1,043-2,291)	Obwieszczenie MZ
Średnia cena hurtowa irinotekanu (PLN) / mg (zakres)	1,967 (0,496-6,881)	Obwieszczenie MZ
Średnia cena hurtowa etopozydu (PLN) / mg (zakres)	0,234 (0,170- 0,318)	Obwieszczenie MZ
Średnia cena detaliczna karbamazepiny (PLN) / g (zakres)	1,822 (1,035- 4,605)	Obwieszczenie MZ
Średni limit finansowania netto karbamazepiny / g (zakres)	1,544 (0,776- 4,112)	Obwieszczenie MZ
Poziom odpłatności karbamazepiny	Ryczałt (3,20)	Obwieszczenie MZ
Dawkowanie bewacyzumabu	10 mg/kg (5-15) co 2 tyg.	Weller 2013
Dawkowanie temozolomidu (zakres)	75 mg/m <sup>2</sup> /dzień (50-75)	Gilbert 2014, Weller 2013
Dawkowanie irinotekanu	125 lub 340 mg/m <sup>2</sup> co 2 tyg., zależnie od podawania leków przeciwpadaczkowych	Weller 2013
Odsetek pacjentów stosujących pełną dawkę irinotekanu	36,6%	Friedman 2009
Dawkowanie etopozydu	50 mg/m <sup>2</sup> przez 21 dni w mies.	Weller 2013
Dawkowanie karbamazepiny (zakres)	1 g/dzień (0,1-2)	ChPL
Średnia masa pacjenta	70 kg	-
Średnia powierzchnia ciała pacjenta	1,84 m <sup>2</sup>	Założenie na podstawie danych o średnim wzroście mężczyzn w Polsce wynoszącym w 2001 roku 1,774 m.
Długość trwania cyklu chemioterapii	6 tygodni	Gilbert 2014, Weller 2013

### 6.3. Wyniki analizy ekonomicznej

#### 6.3.1. Analiza kosztów konsekwencji

##### Korzyści zdrowotne

Korzyści zdrowotne dla populacji pacjentów z nowotworami złośliwymi mózgu przedstawiono na podstawie badania Moller 2012, które obejmowało populację zgodną z wnioskowanym wskazaniem.

Tabela 20. Odpowiedź kliniczna w populacji pacjentów z glejakami (glioma WHO gr. II-IV)

Diagnoza	Mediana PFS / miesiąc	PFS-6 / %	Mediana OS / miesiąc	Analiza po 4 miesiącach: reagujący vs nie reagujący na leczenie	
				Mediana PFS / miesiąc	Mediana OS / miesiąc
GBM	5,2 (3,1-7,2)	28 (14-47)	7,9 (6,3-9,6)	7,3 (1,6-13,0) vs. 1,4 (0-2,8) p=0,01	13,4 (2,7-24,3) vs. 4,1 (2,9-5,5) p=0,029
Glioma WHO gr III	3,7 (3,0-4,3)	30 (16-49)	6,9 (3,4-10,3)	7,5 (0-23,7) vs. 3,7 (1,1-6,3) p=0,48	20,9 (3,6-38,2) vs. 3,1 (0-7,8) p=0,22
Glioma WHO gr II	5,2 (2,0-8,4)	25 (5-57)	4,1 (0-8,9)	N/A	

##### Koszty

Tabela 21. Podsumowanie kosztów różniących na 1 cykl chemioterapii (6 tygodni).

Schemat chemioterapii	Koszty różniące terapii / PLN
temozolomid	8 317,26
bewacyzumab	17 010,00
temozolomid + bewacyzumab	25 327,26
bewacyzumab + irinotekan	19 252,04
bewacyzumab + etopozyd	17 677,37

#### 6.3.2. Wyniki analizy minimalizacji kosztów

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego. Ze względu na charakter finansowania omawianych technologii (bezpłatnie) wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego, z wyłączeniem schematu zawierającego irinotekan, w którym część pacjentów otrzymuje dodatkowo karbamazepinę, są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej płatników. W przypadku schematu z irinotekaniem różnica kosztów w obu perspektywach nie przekracza 1%, w związku z czym zrezygnowano z przedstawiania oddzielnie danych dla perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

Tabela 22. Szacowane koszty inkrementalne stosowania wybranych schematów chemioterapii glioblastoma w porównaniu z terapią temozolomidem.

Interwencja	Koszt inkrementalny / PLN
<b>Analiza główna</b>	
temozolomid + bewacyzumab	17 010,00
<b>Analiza dodatkowa</b>	
bewacyzumab	8 692,74
bewacyzumab + etopozyd	9 360,11
bewacyzumab + irinotekan	10 934,78

#### 6.3.3. Wyniki analizy wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wykonano wielokierunkową analizę wrażliwości i zbadano wpływ zmienności parametrów wejściowych modelu na wynik końcowy oszacowania.

Tabela 23. Szacowane koszty inkrementalne stosowania wybranych schematów chemioterapii glioblastoma w porównaniu z terapią temozolomidem, wariant minimalny i maksymalny.

Interwencja	Koszt inkrementalny / PLN	
	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
<b>Analiza główna</b>		

Interwencja	Koszt inkrementalny / PLN	
	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
temozolomid + bewacyzumab	8 505,00	43 715,70
Analiza dodatkowa		
bewacyzumab	4 474,85	30 437,06
bewacyzumab + etopozyd	4 959,69	31 344,00
bewacyzumab + irinotekan	5 034,44	38 358,75

#### 6.4. Podsumowanie analizy ekonomicznej

W żadnym ze scenariuszy i wariantów analizy chemioterapia glioblastoma w oparciu o schematy leczenia z udziałem bewacyzumabu nie wykazała przewagi opłacalności nad aktualnie refundowaną i rekomendowaną terapią temozolomidem. Analiza główna wykazała iż zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z temozolomidem będzie się wiązało z szacowanym zwiększeniem kosztów terapii przypadających na jeden cykl chemioterapii średnio o 17 010,00 PLN (8 505,00 PLN – 43 715,70 PLN) zarówno z perspektywy wspólnej płatników jak i z perspektywy płatnika publicznego.

### 7. Analiza wpływu na budżet

Ze względu na brak szczegółowych danych przedstawiono aktualny stan finansowania wnioskowanych technologii lekowych w przedmiotowych wskazaniach ze środków publicznych w Polsce. Przygotowano także zestawienie szacowanych rocznych kosztów refundacji. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce zestawiono na podstawie danych otrzymanych z NFZ.

Tabela 24. Koszty stosowania bewacyzumabu w przedmiotowych wskazaniach w 2013 roku

Kod rozpoznania	Liczba zgód	Wartość zgód	Ilość substancji czynnej / mg	Wartość 1 mg bewacyzumabu
C71	1	13 668,75	█	█

#### 7.1. Zestawienie rocznych kosztów stosowania wnioskowanych technologii

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

Oszacowania dokonano na podstawie dawkowania leku zgodnego z opublikowanymi badaniami klinicznymi, ceny substancji na podstawie danych przesłanych przez NFZ, średniej długości trwania terapii w dniach oraz populacji oszacowanej na podstawie danych dostarczonych przez NFZ (Wątpliwości budzi liczba pacjentów ze wskazaniem C71 raportowana przez NFZ, gdyż jest ona ponad 4 krotnie wyższa od liczby zachorowań na raka mózgu raportowanego przez Krajowy Rejestr Nowotworów. Możliwe jest, iż dane odnoszą się do każdorazowego kwalifikowania pacjenta do programu chemioterapii w sytuacji czego pacjent, który w danym roku przeszedł np. 3 linie leczenia w zestawieniu figuruje jako 3 pacjentów). W odnalezionych publikacjach mediana otrzymanych cykli chemioterapii wyniosła 4, maksymalna długość terapii wynosiła 6 cykli (Weller 2013).

Oszacowania wpływu na budżet dokonano w zgodzie z założeniami analizy ekonomicznej, za komparator uznano chemioterapię temozolomidem.

Tabela 25. Zestawienie danych dotyczących oszacowania rocznych kosztów stosowania bewacyzumabu u pacjentów z nowotworami mózgu

Wariant	Dawkowanie / mg	Cena za mg / PLN	długość leczenia w roku/dni	populacja
podstawowy	10 mg/kg co 2 tyg.	█	12	1
minimalny	5 mg/kg co 2 tyg.	█	3	1
maksymalny	15 mg/kg co 2 tyg.	13,878	18	13 867

#### 7.2. Oszacowanie wielkości kosztów

Celem analizy było przedstawienie szacunkowych rocznych kosztów finansowania wnioskowanych technologii lekowych w przedmiotowych wskazaniach ze środków publicznych w Polsce.

Tabela 26. Roczne koszty stosowania wnioskowanych technologii z perspektywy płatnika publicznego

Interwencja	Wskazanie	Wariant	Roczny koszt terapii / PLN
Bewacyzumab	C71. Nowotwory złośliwe mózgu	podstawowy	68 040
		minimalny	8 505
		maksymalny	3 637 233 671

### 7.3. Ograniczenia i wnioski

Oszacowanie zawiera jedynie koszty stosowania terapii oparte o koszty zakupu substancji czynnych. Oszacowanie nie zawiera kosztów leczenia pacjenta w przypadku, gdy leczenie nie wykaże 100% skuteczności, a także nie obejmuje kosztów leczenia działań niepożądanych leków.

Oszacowanie populacji jest bardzo ogólne i ze względu na specyfikę programu chemioterapii niestandardowej obarczone jest dużą niepewnością.

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania bewacyzumabu w ramach chemioterapii opartej o schemat bewacyzumab + temozolomid w porównaniu z dotychczas stosowanym schematem leczenia opartym o temozolomid, finansowanie bewacyzumabu ze środków publicznych będzie się wiązało z dodatkowymi nakładami rocznymi rzędu 68 tys. PLN (8,5 tys. PLN – 3,6 mld PLN) z perspektywy płatnika publicznego.

## 8. Podsumowanie

### 8.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

#### Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C71, nowotwory złośliwe mózgu.

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

Zwyczajowo przyjęto podział nowotworów OUN na nowotwory wewnątrzczaszkowe (90% nowotworów OUN) oraz nowotwory zlokalizowane w kanale kręgowym. Guzy mózgu należą do guzów wewnątrzczaszkowych. Pierwotne guzy mózgu stanowią niejednorodną grupę nowotworów.

Ponad 40% pierwotnych nowotworów wewnątrzczaszkowych to glejaki, które stanowią jednocześnie 70–80% pierwotnych nowotworów złośliwych OUN. W miarę upowszechnienia obrazowej diagnostyki coraz częściej rozpoznaje się oponiaki, które w niektórych krajach są najczęstszym nowotworem pierwotnym OUN (ok. 30%). Nowotwory pochodzenia neuroepitelialnego występują nieznacznie częściej u mężczyzn, a oponiaki są około 2-krotnie częściej rozpoznawane u kobiet. Zapadalność na złośliwe glejaki i oponiaki wzrasta z wiekiem. Rdzeniaki płodowe i inne prymitywne nowotwory neuroektodermalne (PNET, primitive neuroectodermal tumours), gwiaździaki włosowatokomórkowe oraz wyściółczaki występują głównie u dzieci i młodzieży. Przerzuty innych nowotworów stwierdza się ponad 2-krotnie częściej niż nowotwory pierwotne OUN.

#### Alternatywne technologie medyczne

W przedmiotowych wskazaniach w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lekowe, które mogą stanowić komparatory dla bewacyzumabu: Bleomycini sulphas, Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Cytarabinum, Dacarbazinum, Doxorubicinum, Etoposidum, Hydroxycarbamidum, Ifosfamidum, Irinotecani hydrochloridum trihydricum, Methotrexatum, Temozolomidum, Thiotepa, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas, Vinorelbinum

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Nie odnaleziono wysokiej jakości dowodów oceniających skuteczność kliniczną bewacyzumabu w populacji zgodnej z wnioskowaną. Do przeglądu włączono badanie II fazy, Moller 2012, oceniające skuteczność bewacyzumabu w skojarzeniu z irinotekaniem w populacji pacjentów z nowotworami mózgu.

Odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa) została osiągnięta u 25% pacjentów z diagnozą glioblastoma, u 59% pacjentów uzyskano stabilizację choroby. Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 5,2 miesiąca. W grupie pacjentów z diagnozą glioma III stopnia złośliwości wg kryteriów WHO odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 21% pacjentów a stabilizację choroby u 45% pacjentów. Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 3,7 miesiąca. Nie uzyskano odpowiedzi na leczenie w grupie pacjentów z glioma II stopnia złośliwości wg kryteriów WHO.

W toku przeglądu systematycznego odnaleziono wysokiej jakości dowody (2 badania randomizowane) oceniające skuteczność stosowania bewacyzumabu w subpopulacji pacjentów z glejakiem, stanowiących populację węższą od populacji wnioskowanej.

Do przeglądu systematycznego analizy klinicznej włączono dwa badania RCT (AVAglio i RTOG) oraz przegląd systematyczny Weller 2013, które oceniały skuteczność bewacyzumabu w leczeniu pacjentów z glioblastoma. Wyników badań randomizowanych nie poddano syntezie ilościowej ze względu na różnice w kryteriach włączenia populacji do każdego z badań oraz różnice w schemacie leczenia.

W badaniu AVAglio uzyskano istotną statystycznie różnicę wyniku w medianie czasu wolnego od progresji na korzyść bewacyzumabu. Nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy wyników w odniesieniu do drugiego pierwszorzędowego punktu końcowego jakim była mediana przeżycia całkowitego. W badaniu RTOG nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy dla żadnego z pierwszorzędowych punktów końcowych (PFS, OS).

W związku z ograniczeniami analizy klinicznej dotyczącymi trudności oznaczania wielkości guzów mózgu metodami obrazowymi oraz brakiem korelacji w przedstawionych badaniach pomiędzy czasem wolnym od progresji oraz przeżyciem całkowitym pacjentów zdecydowano, iż wykazanie istotnej statystycznie różnicy wyników jedynie w przypadku punktu końcowego, jakim jest czas wolny od progresji (zależnym od metod obrazowych), przy braku potwierdzenia tegoż wyniku wynikiem przeżycia całkowitego, nie może stanowić o wyższej skuteczności bewacyzumabu w porównaniu z placebo.

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.

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych we wszystkich badaniach klinicznych, u pacjentów otrzymujących Avastin należały nadciśnienie, zmęczenie lub osłabienie, biegunka oraz ból brzucha.

### **Analiza ekonomiczna**

Nie odnaleziono wysokiej jakości dowodów oceniających skuteczność kliniczną bewacyzumabu w populacji zgodnej z wnioskowaną. W związku z tym nie jest możliwe wykonanie pełnej analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji. Agencja zdecydowała o przedstawieniu wyłącznie analizy kosztów-konsekwencji stosowania bewacyzumabu dla populacji pacjentów zgodnej z wnioskiem.

Korzyści zdrowotne dla populacji pacjentów z nowotworami złośliwymi mózgu przedstawiono na podstawie badania Moller 2012, które obejmowało populację zgodną z wnioskowanym wskazaniem. Mediana przeżycia całkowitego zależnie od ocenianej subpopulacji wahała się od 4,1 do 7,9 miesiąca a sześciomiesięczny czas wolny od progresji uzyskało 25-30% pacjentów.

W ramach analizy kosztów zestawiono oszacowane koszt leków przypadające na 1 cykl chemioterapii (6 tygodni) dla możliwych schematów podawania bewacyzumabu oraz koszty stosowania temozolomidu, który stanowi terapię rekomendowaną we wnioskowanym wskazaniu. Koszty temozolomidu oszacowano na ok 8 tys. PLN a koszty bewacyzumabu wahały się od ok 17 tys. PLN do ponad 25 tys. PLN

W toku przeglądu systematycznego odnaleziono wysokiej jakości dowody (2 badania randomizowane) oceniające skuteczność stosowania bewacyzumabu w subpopulacji pacjentów z glejakiem, stanowiących populację węższą od populacji wnioskowanej. W związku z powyższym zdecydowano się przygotować analizę minimalizacji kosztów dla subpopulacji pacjentów z glioblastoma.

W żadnym ze scenariuszy i wariantów analizy minimalizacji kosztów chemioterapia glioblastoma w oparciu o schematy leczenia z udziałem bewacyzumabu nie wykazała przewagi opłacalności nad aktualnie refundowaną i rekomendowaną terapią temozolomidem. Analiza główna wykazała iż zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z temozolomidem będzie się wiązało z szacowanym zwiększeniem kosztów terapii przypadających na jeden cykl chemioterapii średnio o 17 010,00 PLN (8 505,00 PLN – 43 715,70 PLN) zarówno z perspektywy wspólnej płatników jak i z perspektywy płatnika publicznego.

### **Analiza wpływu na budżet**

Ze względu na brak szczegółowych danych przedstawiono aktualny stan finansowania wnioskowanych technologii lekowych w przedmiotowych wskazaniach ze środków publicznych w Polsce. Przygotowano

także zestawienie szacowanych rocznych kosztów refundacji. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce zestawiono na podstawie danych otrzymanych z NFZ.

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania bewacyzumabu w ramach chemioterapii opartej o schemat bewacyzumab + temozolomid w porównaniu z dotychczas stosowanym schematem leczenia opartym o temozolomid, finansowanie bewacyzumabu ze środków publicznych będzie się wiązało z dodatkowymi nakładami rocznymi rzędu 68 tys. PLN (8,5 tys. PLN – 3,6 mld PLN) z perspektywy płatnika publicznego.

### **Rekomendacje kliniczne**

Odnaleziono łącznie 6 rekomendacji klinicznych, w tym jedne polskie, dotyczących chemioterapii nowotworów złośliwych mózgu. Oprócz rekomendacji polskich, które zostały wydane w 2013 roku, wszystkie pochodzą z roku 2011 lub wcześniejszych lat, a zatem nie obejmują wielu opublikowanych po tym okresie badań klinicznych. Bewacyzumab rekomendowany jest w dalszych liniach leczenia, głównie jako metoda eksperymentalna o nieudowodnionej skuteczności.

### **Uwagi dodatkowe:**

Brak uwag.

## 9. Piśmiennictwo

- ACN 2009** Cancer Council Australia/Australian Cancer Network/Clinical Oncological Society of Australia Clinical Practice Guidelines for the management of adult gliomas: astrocytomas and oligodendrogliomas, August 2009
- CCO 2010** J. Perry, D. MacDonald, A.E. Haynes, Bevacizumab for the treatment of patients with glioblastoma multiforme that has relapsed or progressed following prior therapy, CED-CCO SPECIAL ADVICE REPORT #19, Dec 15, 2010
- CGRC 2011** J.C. Easaw, W.P. Mason, J. Perry, N. Laperrière, D.D. Eisenstat, R. Del Maestro, K. Bélanger, D. Fulton, D. MacDonald for the Canadian Glioblastoma Recommendations Committee, Canadian recommendations for the treatment of recurrent or progressive glioblastoma multiforme; current oncology, 18, 3, e126-e136, 2011
- Chamberlain 2010** Chamberlain MC, Johnston SK. Salvage therapy with single agent bevacizumab for recurrent glioblastoma. *J Neurooncol.* 2010;96(2): 259–269.
- Chinot 2014** Chinot OL(1), Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, Carpentier AF, Hoang-Xuan K, Kavan P, Cernea D, Brandes AA, Hilton M, Abrey L, Cloughesy T., Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014 Feb 20;370(8):709-22
- ESMO 2010** R. Stupp, J.-C. Tonn, M. Brada, G. Pentheroudakis; On behalf of the ESMO Guidelines Working Group; High-grade malignant glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v190–v193, 2010
- Francesconi 2010** Francesconi AB, Dupre S, Matos M, et al. Carboplatin and etoposide combined with bevacizumab for the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Neurosci.* 2010;17(8):970–974
- Francini 2011** F. Francini, A. Pascucci, E. Francini, S.T. Miano, G. Bargagli, G. Ruggiero, R. Petrioli, Osteonecrosis of the jaw in patients with cancer who received zoledronic acid and bevacizumab; *JADA* 2011;142(5):506-513.
- Friedman 2009** Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4733–4740.
- Gilbert 2009** Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, et al. RTOG 0625: A phase II study of bevacizumab with irinotecan in recurrent glioblastoma (GBM) [abstract]. *J Clin Oncol.* 2009;27(Suppl) (15S):2011.
- Gilbert 2014** Gilbert MR(1), Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, Colman H, Chakravarti A, Pugh S, Won M, Jeraj R, Brown PD, Jaeckle KA, Schiff D, Stieber VW, Brachman DG, Werner-Wasik M, Tremont-Lukats IW, Sulman EP, Aldape KD, Curran WJ Jr, Mehta MP., A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014 Feb 20;370(8):699-708
- Gutin 2009** Gutin PH, Iwamoto FM, Beal K, et al. Safety and efficacy of bevacizumab with hypofractionated stereotactic irradiation for recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(1): 156–163.
- Hasselbalch 2010** Hasselbalch B, Lassen U, Hansen S, et al. Cetuximab, bevacizumab, and irinotecan for patients with primary glioblastoma and progression after radiation therapy and temozolomide: a phase II trial. *Neuro Oncol.* 2010;12(5):508–516.
- Kreisl 2010** Kreisl TN, Kim L, Moore K, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(5):740–745.
- Møller 2012** Møller S, Grønnet K, Hansen S, Schultz H, Holmberg M, Sørensen M, Poulsen HS, Lassen U, A phase II trial with bevacizumab and irinotecan for patients with primary brain tumors and progression after standard therapy. *Acta Oncol.* 2012 Jul;51(6):797-804
- Narayana 2009** Narayana A, Kelly P, Golfinos J, et al. Antiangiogenic therapy using bevacizumab in recurrent high-grade glioma: impact on local control and patient survival. *J Neurosurg.* 2009;110(1):173–180.
- NCCN 2011** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Central Nervous System Cancers V.2. 2011
- Nghiemphu 2009** Nghiemphu PL, Liu W, Lee Y, et al. Bevacizumab and chemotherapy for recurrent glioblastoma: a single-institution experience. *Neurology.* 2009;72(14):1217–1222.
- NHSWM 2011** West Midlands Cancer Drug Fund Clinical Panel, Cancer Drugs Fund Policy WM/CDF/7 Bevacizumab for Recurrent High Grade Glioma Version 2 – July 2011
- Norden 2008** Norden AD, Young GS, Setayesh K, et al. Bevacizumab for recurrent malignant gliomas: efficacy, toxicity, and patterns of recurrence. *Neurology.* 2008;70(10):779–787.
- Pakosch 2013** D. Pakosch, D. Papadimas, J. Munding, D. Kawa, M.S. Kriwalsky; Osteonecrosis of the mandible due to anti-angiogenic agent, bevacizumab; *Oral Maxillofac Surg* (2013) 17:303–306
- PBAC 2010** PUBLIC SUMMARY DOCUMENT Product: Bevacizumab, solution for intravenous infusion, 100 mg in 4 mL and 400 mg in 16 mL, Avastin, November 2010
- Podlewski 2009** J.K. Podlewski, A. Chwalibogowska-Podlowska. Leki współczesnej terapii. Wydanie XIX. Medical Tribune Polska, Warszawa 2009
- Pope 2006** Pope WB, Lai A, Nghiemphu P, Mischel P, Cloughesy TF. MRI in patients with high-grade gliomas treated with bevacizumab and chemotherapy. *Neurology.* 2006;66(8):1258–1260.
- PUO 2011** Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok; VIA MEDICA, Gdańsk 2011
- Raizer 2010** Raizer JJ, Grimm S, Chamberlain MC, et al. A phase 2 trial of single-agent bevacizumab given in an every-3-week schedule for patients with recurrent high-grade gliomas. *Cancer.* 2010;116(22):5297–5305
- Reardon 2009** Reardon DA, Desjardins A, Vredenburgh JJ, et al. Metronomic chemotherapy with daily, oral etoposide plus bevacizumab for recurrent malignant glioma: a phase II study. *Br J Cancer.* 2009;101(12): 1986–1994.

- 
- Reardon 2011** Reardon DA, Vredenburgh JJ, Desjardins A, et al. Effect of CYP3A-inducing anti-epileptics on sorafenib exposure: results of a phase II study of sorafenib plus daily temozolomide in adults with recurrent glioblastoma. *J Neurooncol.* 2011;101(1):57–66.
- Sathornsumetee 2010** Sathornsumetee S, Desjardins A, Vredenburgh JJ, et al. Phase II trial of bevacizumab and erlotin b in patients with recurrent malignant glioma. *Neuro Oncol.* 2010;12(12):1300–1310.
- Stark-Vance 2005** Stark-Vance V. Bevacizumab and CPT-11 in the treatment of relapsed malignant glioma. *Neuro Oncol.* 2005;7:369. Abstract 342.
- Verhoeff 2010** Verhoeff JJ, Lavini C, van Linde ME, et al. Bevacizumab and dose-intense temozolomide in recurrent high-grade glioma. *Ann Oncol.* 2010;21(8):1723–1727.
- Vredenburgh 2007** J.J. Vredenburgh, A. Desjardins, J.E. Herndon II, J.M. Dowell, D. A. Reardon, J.A. Quinn, J.N. Rich, S. Sathornsumetee, S. Gururangan, M. Wagner, D.D. Bigner, A.H. Friedman, H.S. Friedman; Phase II Trial of Bevacizumab and Irinotecan in Recurrent Malignant Glioma; *Clin Cancer Res* 2007; 13(4), 2007
- Vredenburgh 2007a** Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, 2nd., et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol.* 2007;25(30):4722–4729.
- Zhang 2012** Zhang G, Huang S, Wang Z., A meta-analysis of bevacizumab alone and in combination with irinotecan in the treatment of patients with recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Neurosci.* 2012 Dec;19(12):1636-40



## Załącznik 1. Tabela technologii alternatywnych

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporz. r-ru do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę, 1 fiołka a 10 ml, 5909990946983	1003.0, Bleomycinum	97,20	102,06
Carboplatinum	Carbomedac, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fioł. po 5 ml, 5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,90	14,46
	Carbomedac, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fioł. po 15 ml, 5909990816163		41,90	43,37
	Carbomedac, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fioł. po 45 ml, 5909990816170		102,06	107,16
	Carbomedac, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fioł. po 60 ml, 5909990816187		193,32	173,47
	Carbomedac, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fioł. po 100 ml, 5909990816194		270,00	283,50
	Carboplatin - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 50 mg, 1 fioł.a 5 ml, 5909990450015		22,68	14,46
	Carboplatin - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 150 mg, 1 fioł.a 15 ml, 5909990450022		46,44	43,37
	Carboplatin - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 450 mg, 1 fioł.a 45 ml, 5909990450039		140,40	130,10
	Carboplatin - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 600 mg, 1 fioł.a 60 ml, 5909990662753		187,92	173,47
	Carboplatin - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 1000 mg, 1 fioł.a 100 ml, 5909990662760		270,00	283,50
	Carboplatin Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fioł.a 5 ml, 5909990776726		15,66	14,46
	Carboplatin Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fioł. a 15 ml, 5909990776733		46,99	43,37
	Carboplatin Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fioł. a 45 ml, 5909990776740		123,90	130,10
	Carboplatin Actavis, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fioł.a 45 ml, 5909990787371		149,43	130,10
	Carboplatin Actavis, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fioł.a 5 ml, 5909990787388		17,46	14,46
	Carboplatin Actavis, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fioł.a 15 ml, 5909990787395		43,20	43,37
	Carboplatin Actavis, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fioł.a 60 ml, 5909990787401		199,24	173,47
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fioł.a 5 ml, 5909990477418		24,84	14,46
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fioł.a 15 ml, 5909990477425		41,91	43,37
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fioł.a 45 ml, 5909990477432		102,29	107,40
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg, 1 fioł.a 20 ml, 5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48
	Cisplatin - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 25 mg, 1 fioł.a 50 ml, 5909990180820		21,60	22,68
	Cisplatin - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 50 mg, 1 fioł.a 100 ml, 5909990180837		37,80	39,69
	Cisplatin Teva, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fioł.a 10 ml, 5909990722600		8,64	9,07
	Cisplatin Teva, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fioł.a 50 ml, 5909990722631		34,56	36,29
	Cisplatin Teva, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fioł.a 100 ml, 5909990722648		67,50	70,88
	Cisplatinum Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fioł. a 10 ml, 5909990838745		8,64	9,07
	Cisplatinum Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fioł. a 50 ml, 5909990838769		34,56	36,29
	Cisplatinum Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fioł. a 100 ml, 5909990894772		66,96	70,31
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg, 50 draż., 5909990240814	1010.1 i 1010.2, Cyclophosphamidum inj. I p.o.	72,52	76,15
	Endoxan, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 200 mg, 1 fioł.s.subs., 5909990240913		14,58	15,31
	Endoxan, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 1 g, 1 fioł.s.subs., 5909990241019		54,96	57,71
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg, 1 fioł.a 10 ml, 5909990181216	1011.1, Cytarabinum i 1011.2, Cytarabinum deprocyte	42,12	44,23
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg, 1 fioł.a 20 ml, 5909990181223		84,24	88,45
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml, 1 fioł.a 40 ml, 5909990624935		168,48	176,90
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml, 1 fioł.a 5 ml, 5909990640188		8,42	8,84
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml, 1 fioł.a 1 ml, 5909991028084		8,42	8,84
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml, 1 fioł.a 5 ml, 5909991028091		42,12	44,23
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml, 1 fioł.a 10 ml, 5909991028107		84,24	88,45
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml, 1 fioł.a 20 ml, 5909991028138		168,48	176,90
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporz. r-ru do wstrzykiwań, 100 mg, 1 amp., 5909990154715		11,03	11,58
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporz. r-ru do wstrzykiwań, 500 mg, 1 fioł.s.subs, 5909990314515		42,12	44,23
	Cytosar, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 1 g, 1 fioł.s.subs., 5909990314614		84,24	88,45
	DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fioł. a 5 ml, 5909990219278		6318,00	6633,90
Dacarbazineum	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporz. r-ru do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg, 10 fioł., 5909990466924	1012.0, Dacarbazineum	196,73	162,76
	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporz. r-ru do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg, 10 fioł., 5909990467020		310,07	325,52
	De imedac 100 mg, proszek do sporz. r-ru do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg, 10 fioł. po 100 mg, 5909991029500		155,03	162,76
	De imedac 1000 mg, proszek do sporz. r-ru do infuzji, 1000 mg, 1 fioł. po 1000 mg, 5909991029807		155,03	162,76
	De imedac 200 mg, proszek do sporz. r-ru do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg, 10 fioł. po 200 mg, 5909991029609		310,07	325,52

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.		
	De imedac 500 mg, proszek do sporz. r-ru do infuzji, 500 mg, 1 fiol. po 500 mg, 5909991029708		77,50	81,38		
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990471010	1014.1. Doxorubicinum i 1014.2. Doxorubicinum liposomanum non pegylatum i 1014.3. Doxorubicinum liposomanum pegylatum	10,93	9,07		
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990471027		36,72	38,56		
	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporz. r-ru do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol.liof., 5909990235612		10,93	9,07		
	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol.liof., 5909990235711		36,72	38,56		
	BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5909991128517		8,96	9,07		
	Caelyx, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml, 5909990983018		1836,00	1927,80		
	Doxorubicin - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5909990429011		9,01	9,07		
	Doxorubicin - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 50 mg, 1 fiol. a 25 ml, 5909990429028		43,2	45,36		
	Doxorubicin - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 100 mg, 1 fiol. a 50 ml, 5909990614837		86,40	90,72		
	Doxorubicin - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 200 mg, 1 fiol. a 100 ml, 5909990614844		172,80	181,44		
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990859405		16,09	9,07		
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990859443		30,24	18,14		
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990859474		38,88	40,82		
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 75 ml, 5909990859481		103,68	108,86		
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990859535		138,24	145,15		
	Doxorubicinum Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990851386		7,34	7,71		
	Doxorubicinum Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, 5909990851393		36,73	38,57		
	Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporz. konc. dyspersji do infuzji , 50 mg, 2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), 5909990213559		4297,32	4512,19		
	Etoposidum		Etoposid - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 50 mg, 1 fiol. a 2,5 ml, 5909990776016	1016.0. Etoposidum	15,12	8,51
			Etoposid - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 100 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5909990776115		21,60	17,01
Etoposid - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 200 mg, 1 fiol. a 10 ml, 5909990776214		43,20	34,02			
Etoposid - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 400 mg, 1 fiol. a 20 ml, 5909990776313		86,40	68,04			
Etoposid Actavis, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909991070083		16,20	17,01			
Hydroxycarbamidum	Hydroxycarbamid Teva, kaps., 500 mg, 100 kaps., 5909990836758	1021.0. Hydroxycarbamidum	64,58	67,81		
	Hydroxyurea medac, kaps. twarde, 500 mg, 100 kaps., 5909990944927		86,12	67,81		
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 1 g, 1 fiol., 5909990241118	1023.0. Ifosfamidum	120,42	126,44		
	Holoxan, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 2 g, 1 fiol., 5909990241217		217,62	228,50		
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml (propyl.), 5909990645060	1025.0. Irinotecanum	1965,96	2064,26		
	Campto, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 2 ml (propyl.), 5909990645176		237,39	249,26		
	Campto, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml (propyl.), 5909990645183		651,02	683,57		
	Irinotecan Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 2 ml, 5909990739059		20,44	21,46		
	Irinotecan Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990739066		47,19	49,55		
	Irinotecan Hospira, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 2 ml, 5909990013869		34,56	36,29		
	Irinotecan Hospira, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990013876		64,80	68,04		
	Irinotecan medac, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 2 ml, 5909990766482		37,80	39,69		
	Irinotecan medac, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990766499		75,60	79,38		
	Irinotecan medac, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 15 ml, 5909990766505		189,00	198,45		
	Irinotecan-Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 40 mg, 1 fiol.a 2 ml, 5909990871056		36,18	37,99		
	Irinotecan-Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 100 mg, 1 fiol.a 5 ml, 5909990871087		81,00	85,05		
	Irinotecan-Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 150 mg, 1 fiol.a 7,5 ml, 5909990871124		129,60	136,08		
	Irinotecan-Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 300 mg, 1 fiol.a 15 ml, 5909990871155		253,80	266,49		
	Irinotecan-Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 500 mg, 1 fiol.a 25 ml, 5909990871162		426,60	447,93		
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990333936	1028.2 i 1028.3 Methotrexatum inj. I p.o	378,00	396,90		
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg, 50 tabl., 5909990453726		8,09	8,49		
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg, 50 tabl., 5909990453825		16,18	16,99		
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg, 50 tabl., 5909990453924		32,36	33,98		
	Trexan, tabl., 2,5 mg, 100 tabl., 5909990111619		16,19	16,99		
	Trexan, tabl., 10 mg, 100 tabl. (1 poj.), 5909990730346		64,80	67,96		
Temozolomidum	Blastomat, kaps. twarde, 5 mg, 5 kaps., 5909991034252	1080.0. Temozolomidum	24,84	26,08		
	Blastomat, kaps. twarde, 20 mg, 5 kaps., 5909991034283		99,36	104,33		
	Blastomat, kaps. twarde, 100 mg, 5 kaps., 5909991034320		496,80	521,64		
	Blastomat, kaps. twarde, 140 mg, 5 kaps., 5909991034351		695,52	730,30		

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.
	Blastomat, kaps. twarde, 180 mg, 5 kaps., 5909991034382		894,24	938,95
	Blastomat, kaps. twarde, 250 mg, 5 kaps., 5909991034429		1242,00	1304,10
	TEMOSTAD, kaps. twarde, 5 mg, 5 kaps., 5909990805082		27,00	28,35
	TEMOSTAD, kaps. twarde, 20 mg, 5 kaps., 5909990805105		108,00	113,40
	TEMOSTAD, kaps. twarde, 100 mg, 5 kaps., 5909990805136		518,40	544,32
	TEMOSTAD, kaps. twarde, 140 mg, 5 kaps., 5909990805150		756,00	793,80
	TEMOSTAD, kaps. twarde, 180 mg, 5 kaps., 5909990805174		972,00	1020,60
	TEMOSTAD, kaps. twarde, 250 mg, 5 kaps., 5909990805198		1447,20	1519,56
	Temodal, kaps. twarde, 20 mg, 5 kaps. (saszet.), 5909990672158		218,16	150,82
	Temodal, kaps. twarde, 100 mg, 5 kaps. (saszet.), 5909990672172		1090,80	754,10
	Temodal, kaps. twarde, 250 mg, 5 kaps. (saszet.), 5909990672196		2727,00	1885,25
	Temodal, kaps. twarde, 0,14 g, 5 kaps. (saszet.), 5909990672219		1527,12	1055,74
	Temodal, kaps. twarde, 180 mg, 5 kaps. (saszet.), 5909990672233		1963,44	1357,38
	Temodal, kaps. twarde, 5 mg, 5 kaps. (saszet.), 5909990716999		54,54	37,71
	Temomedac, kaps. twarde, 5 mg, 5 kaps. (but.), 4037353009967		35,91	37,71
	Temomedac, kaps. twarde, 20 mg, 5 kaps. (but.), 4037353009974		143,64	150,82
	Temomedac, kaps. twarde, 100 mg, 5 kaps. (but.), 4037353009981		718,20	754,10
	Temomedac, kaps. twarde, 140 mg, 5 kaps. (but.), 4037353009998		1005,48	1055,74
	Temomedac, kaps. twarde, 180 mg, 5 kaps. (but.), 4037353010000		1292,76	1357,38
	Temomedac, kaps. twarde, 250 mg, 5 kaps. (but.), 4037353010017		1795,50	1885,25
	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 5 mg, 5 kaps., 5909991061258		24,84	26,08
	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 20 mg, 5 kaps., 5909991061265		99,36	104,33
	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 100 mg, 5 kaps., 5909991061272		496,80	521,64
	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 140 mg, 5 kaps., 5909991061289		695,52	730,30
	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 180 mg, 5 kaps., 5909991061296		894,24	938,95
	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 250 mg, 5 kaps., 5909991061302		1242,00	1304,10
	Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 5 mg, but. (5 szt.), 5909991054687		35,91	37,71
	Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 20 mg, but. (5 szt.), 5909991054724		143,64	150,82
	Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 100 mg, but. (5 szt.), 5909991054823		718,20	754,10
	Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 140 mg, but. (5 szt.), 5909991054922		1005,48	1055,74
	Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 180 mg, but. (5 szt.), 5909991054953		1292,76	1357,38
	Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 250 mg, but. (5 szt.), 5909991055004		1795,50	1885,25
	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 5 mg, 5 kaps. (but.), 5909990744701		35,91	37,71
	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 20 mg, 5 kaps. (but.), 5909990744725		143,64	150,82
	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 100 mg, 5 kaps. (but.), 5909990744749		718,20	754,10
	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 140 mg, 5 kaps. (but.), 5909990744763		1005,48	1055,74
	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 180 mg, 5 kaps. (but.), 5909990744787		1292,76	1357,38
	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 250 mg, 5 kaps. (but.), 5909990746057		1795,50	1885,25
Thiotepa	Tepadina, proszek do sporz. konc. r-ru do infuzji, 15 mg, 1 fiol., 5909990893546	1037.0, Thiotepa	577,80	551,12
	Tepadina, proszek do sporz. konc. r-ru do infuzji, 100 mg, 1 fiol., 5909990893553		3499,20	3674,16
Vinblas ini sulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporz. r-ru do wstrzykiwań, 5 mg, 10 fiol.s.subs. 5909990117321	1040.0, Vinblastinum	216,00	226,80
Vincristini sulfas	Vincris in-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporz. r-ru do wstrzykiwań, 1 mg, 10 fiol.s.subs. 5909990117413	1041.0, Vincristinum	259,20	272,16
	Vincris ine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml, 1 fiol. a 1 ml, 5909990669493		26,19	27,50
	Vincris ine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990669523		125,71	132,00
Vinorebinum	Navelbine, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.a 1 ml, 5909990173617	1042.1 i 1042.2, Vinorebinum inj i p.o.	648,00	612,36
	Navelbine, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.a 5 ml, 5909990173624		2916,00	3061,80
	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg, 1 kaps., 5909990945016		174,59	183,32
	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg, 1 kaps., 5909990945115		261,88	274,97
	Navirel, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.a 1 ml, 5909990573325		745,20	612,36
	Navirel, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.a 5 ml, 5909990573349		1490,40	1564,92
	Neocitec, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 1 ml, 5909990668045		64,80	61,24
	Neocitec, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml, 5909990668052		291,60	306,18