



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

**Bewacyzumab,**  
**W rozpoznaniach zakwalifikowanych**  
**do kodów ICD-10: C 40.0; C54; C71.6**  
Raport ws. w sprawie oceny świadczenia opieki  
zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-RK-431-22/2013

Warszawa, grudzień 2013 r.

Zastosowane skróty:

**AJCC** – American Joint Committee on Cancer

**RTH** – radioterapia

**CTH** – chemioterapia

**HTH** – hormonoterapia

**OUN** – ośrodkowy układ nerwowy

**VEGF** – czynnik wzrostu naczyń śródbłonna

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

## Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku .....	4
2.	Problem decyzyjny .....	5
2.1.	Problem zdrowotny .....	5
2.1.1.	Nowotwory łopatki i kości długich kończyny górnej (C40.0) .....	5
2.1.2.	Nowotwory trzonu macicy (C54) .....	7
2.1.3.	Nowotwory mózdzku (C71.6) .....	8
2.1.4.	Opis świadczeń alternatywnych .....	9
2.1.5.	Liczebność populacji wnioskowanej .....	10
2.2.	Interwencje wnioskowane i komparatory .....	10
2.2.1.	Interwencje .....	10
2.2.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne .....	10
2.2.1.2.	Wskazania zarejestrowane .....	11
2.2.1.3.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie .....	11
2.2.1.4.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną .....	11
3.	Opinie ekspertów .....	12
4.	Rekomendacje kliniczne i refundacyjne .....	12
4.1.	Rekomendacje kliniczne .....	12
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	14
5.	Finansowanie ze środków publicznych .....	14
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	14
5.2.	Oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego .....	14
5.3.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach .....	14
6.	Wskazanie dowodów naukowych .....	15
6.1.	Analiza kliniczna .....	15
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej .....	15
6.1.2.	Wyniki analizy klinicznej .....	15
6.1.3.	Nowotwory układu nerwowego .....	15
6.1.4.	Nowotwory macicy .....	15
6.1.5.	Nowotwory kości .....	15
6.1.6.	Bezpieczeństwo .....	16
7.	Podsumowanie .....	18
7.1.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	18
8.	Piśmiennictwo .....	21

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

---

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

02-10-2013  
MZ-PLD-460-19199-13/DJ/13

---

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane, jako pierwotne, z wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: ICD10: C40.0 (łopatka i kości długie kończyny górnej); (ICD10: C54 (trzon macicy); (ICD10: 71.6 (mózdzek) 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 o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane, jako pierwotne, z wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: łopatka i kości długie kończyny górnej (ICD10: C40.0); trzon macicy (ICD10: C54); mózdzek (ICD10: 71.6)

---

## 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 o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane, jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: łopatka i kości długie kończyny górnej (ICD10: C40.0); trzon macicy (ICD10: C54); mózdzek (ICD10: 71.6).

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 października 2013 roku przekazane pismem Ministra Zdrowia znak MZ-PLD-460-19199-13/DJ/13 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 przedmiotowych wskazaniach.

### 2.1. Problem zdrowotny

#### 2.1.1. Nowotwory łopatki i kości długich kończyny górnej (C40.0)

##### **Epidemiologia**

Mięsaki kości u dorosłych stanowią zróżnicowaną grupę nowotworów pochodzenia mezenchymalnego. Występują rzadko – stanowią poniżej 0,5% nowych przypadków wszystkich nowotworów złośliwych. W części przypadków szczegółowa histogeneza nie jest znana. Pod względem klinicznym mięsaki kości dzielą się wrzecionowatokomórkowe oraz drobnokomórkowe. Wśród wrzecionowatokomórkowych nowotworów kości najczęściej występuje kostniakomięsak – w Polsce rozpoznawany rocznie u około 60–100 osób (2–3 na 1 000 000) i częstszy u mężczyzn (1,4 wobec 1) oraz osób młodych (około 80% zachorowań w 2. i 3. dekadzie i około 20% zachorowań na przełomie 6. i 7. dekady życia). Drugim pod względem częstości występowania wśród wrzecionowatokomórkowych mięsaków kości u osób dorosłych jest chrząstniakomięsak, a inne (np. włókniakomięsak lub mięsak włóknisto-histiocytny) są znacznie rzadsze. Mięsaki drobnokomórkowe (np. mięsak Ewinga lub chrząstniakomięsak mezenchymalny) zajmują 3. miejsce pod względem częstości występowania wśród pierwotnych nowotworów złośliwych kości u dorosłych. Natomiast w 1. i 2. dekadzie życia mięsak Ewinga jest 2. – po kostniakomięsaku – pod względem częstości występowania (3 przypadki na 1 000 000 – około 40–60 zachorowań rocznie) pierwotnym nowotworem złośliwym kości (u około połowy chorych między 10. a 20. rż., dzieci poniżej 5. rż. rzadko, chłopcy częściej).

Niewielka część mięsaków wrzecionowatokomórkowych występuje na podłożu chorób predysponujących (np. choroba Pageta – kostniakomięsak lub mnogie wyrośla chrząstno-kostne – chrząstniakomięsak) lub może być indukowanych wcześniejszym napromienianiem.

Mięsaki drobnokomórkowe kości nie rozwijają się wtórnie wobec innych stanów oraz nie występują w zespołach nowotworów uwarunkowanych rodzinnie lub dziedzicznych (PUO 2011).

##### **Obraz kliniczny**

Najważniejszy i wczesny objaw stanowi ból, który zwykle jest silniejszy w nocy i stopniowo narasta w kolejnych miesiącach choroby (wyjątek – większość chrząstniakomięsaków).

Na późniejszych etapach choroby mogą występować guz i zniekształcenie zarysu kończyny – objawy są związane przez część chorych z urazem (w rzeczywistości uraz jedynie zwraca uwagę na chore miejsce, ale nie wywołuje nowotworu). W około 40% mięsaków drobnokomórkowych występuje tak zwana maska zapalna (objawy stanu zapalnego i gorączka), co utrudnia właściwe rozpoznanie. U około 60% chorych w chwili diagnozy występuje naciekanie tkanek miękkich. Mięsakom kości często towarzyszą zaburzenia czynności kończyny (ograniczenie ruchomości najbliższej położonego stawu z odruchowym oszczędzaniem) oraz utrwalone przykurcze stawowe i złamania patologiczne kości w przypadkach miejscowego zaawansowania (PUO 2011).

##### **Diagnostyka**

Rozpoznanie wczesnych postaci mięsaków kości (objętość poniżej 100 cm<sup>3</sup> i brak przekraczania warstwy korowej kości) jest bardzo trudne i z reguły przypadkowe. W bardziej zaawansowanym miejscowo stadium

mięsaków drobnokomórkowych kości mogą występować objawy ogólne (gorączka, niedokrwistość, osłabienie), które – poza zwiększoną aktywnością dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH) – są negatywnymi czynnikami rokowniczymi.

Kostniakomięsak jest najczęściej umiejscowiony w okolicach przynasad kości długich – głównie okolica dystalnej części kości udowej (okolica stawu kolanowego – około 50%), proksymalna część kości piszczelowej lub ramiennej, głowa kości strzałkowej. Kostniakomięsak rozwija się najczęściej na podłożu zdrowej i szybko rosnącej kości (osoby młode), ale może również powstać w miejscu wcześniejszych zmian łagodnych (np. dysplazja włóknista, zawał kostny lub – u osób w starszym wieku – choroba Pageta). Chrzęstniakomięsaki występują częściej w późniejszym okresie życia i często dotyczą kości różnokształtnych (miednica, obręcz barkowa) lub proksymalnej części kości udowej oraz mogą się rozwijać z istniejących wcześniej zmian (np. kostniakochrzęstniak). Mięsaki Ewinga dotyczą najczęściej trzonu kości długich lub płaskich, kręgosłupa i miednicy.

Podstawą klasyfikacji zaawansowania klinicznego jest ocena zespołu najważniejszych czynników prognostycznych, do których należą: histologiczny stopień złośliwości, nowotworowy naciek przez warstwę korową kości, wielkość guza pierwotnego oraz stan (przerzuty) w odległych narządach (głównie płucach) i regionalnych węzłach chłonnych.

Określenie stopnia zaawansowania mięsaków kości wykorzystuje klasyfikację TNM według American Joint Committee on Cancer (AJCC) z 2010 roku (tab. 2, 3) z oceną złośliwości histologicznej (G1–G4), stanu pierwotnego guza (T1–T3) i regionalnych węzłów chłonnych (N) oraz odległych narządów (M) (PUO 2011).

### Leczenie

Wszystkie pierwotne nowotwory złośliwe kości powinny być leczone w specjalistycznych zespołach wielodyscyplinarnych, ponieważ ponad 70% mięsaków kości wymaga leczenia skojarzonego (zwłaszcza mięsaki kościopochodne i drobnokomórkowe) z udziałem – przede wszystkim – chirurgii i chemioterapii. Podstawowym celem jest uzyskanie miejscowej kontroli mięsaka przez właściwe chirurgiczne leczenie o charakterze radykalnym.

Decyzję o zakresie tego typu terapii należy podejmować przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego, a chorzy powinni wyrazić zgodę na planowane wycięcie przed rozpoczęciem wstępnej chemioterapii. W przypadku złamania patologicznego kości przed leczeniem przeciwwskazane jest wykonywanie zespołów wewnętrznych ze względu na ryzyko miejscowego rozsiewu komórek mięsaka i dyskwalifikacji od operacji oszczędzającej kończynę.

Pod względem strategii leczenia mięsaki kości można podzielić na 4 podstawowe grupy:

- mięsaki kościopochodne i inne, rzadsze, wrzecionowatokomórkowe, chrzęstniakomięsaki,
- mięsaki drobnokomórkowe oraz guzy olbrzymiokomórkowe.

Podczas podejmowania decyzji odnośnie do leczenia u chorych na mięsaki wrzecionowatokomórkowe (głównie kostniakomięsaka) i drobnokomórkowe obowiązują następujące zasady:

1. uzyskanie wiarygodnego rozpoznania histologicznego przed rozpoczęciem terapii;
2. stosowanie skojarzonego leczenia w ramach ustalonych protokołów terapeutycznych, ponieważ są to nowotwory o wysokiej złośliwości histologicznej (wyniki wyłącznego leczenia chirurgicznego złe – poniżej 20% 5-letnich przeżyć) poza przykostnym mięsakiem kościopochodnym (przedmiot dyskusji – stosowanie chemioterapii okołoperacyjnej u chorych na mięsaki wrzecionowatokomórkowe wieku powyżej 50 lat – w miarę możliwości włączenie do prospektywnych badań klinicznych);
3. podejmowanie decyzji o zakresie wycięcia przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego – na planowaną operację chorzy powinni wyrazić zgodę przed rozpoczęciem chemioterapii przedoperacyjnej, ponieważ skuteczność wstępnego leczenia może powodować nieuzasadnione nadzieje na możliwość uniknięcia amputacji lub w ogóle leczenia chirurgicznego (brak wiedzy, zrozumienia i akceptacji przez chorego podjętych a priori decyzji operacyjnych prowadzi do konfliktu i rezygnacji z proponowanej operacji, będącej podstawą leczenia i wyleczenia chorego);
4. nieuwzględnianie radioterapii w radykalnym leczeniu kostniakomięsaka;
5. stosowanie 3-etapowego postępowania w przypadku najczęstszych złośliwych nowotworów kości u dzieci i młodzieży:
  - o etap I – chemioterapia wstępna w celu ograniczenia ogniska pierwotnego nowotworu oraz likwidacji mikroprzerzutów (4–16 tygodni w zależności od stosowanego schematu chemioterapii oraz odpowiedzi na leczenie – schemat EURAMOS w kostniakomięsaku i EWING 2008 w mięsaku Ewinga);

- o etap II – leczenie ogniska pierwotnego nowotworu (postępowanie chirurgiczne i/lub napromienianie w zależności od rodzaju nowotworu, lokalizacji ogniska oraz wieku chorego) – obowiązuje zasada usunięcia guza z marginesem niezmiennych tkanek (zabieg radykalny w ocenie histopatologicznej z dążeniem do zachowania kończyny – o ile to możliwe – i uzupełnienia powstałego ubytku przeszczepem kostnym, endoprotezą lub inną formą rekonstrukcji) oraz stosowania napromieniania w warunkach terapii megawoltowej (możliwość zastosowania wyższych dawek promieniowania celowanego w krótszym czasie oraz znaczne zmniejszenie ryzyka powikłań – dawka 40–65 cGy w zależności od tolerancji tkanek objętych napromienianiem oraz wieku chorego);
- o etap III – chemioterapia pooperacyjna w celu zwiększenia szans uzyskania wyleczenia [4–8 miesięcy w zależności od rodzaju nowotworu – schemat leczenia uzależniony od odpowiedzi na wstępną chemioterapię z uwzględnieniem klinicznej reakcji oraz stopnia martwicy w wyciętym nowotworze – przy korzystnej odpowiedzi (wysoki stopień martwicy) stosuje się leki z etapu I, natomiast w przypadku niekorzystnej należy stosować nowe schematy chemioterapii z zastosowaniem innych leków, a w przypadku progresji nowotworu konieczna jest zmiana schematu chemioterapii i/lub wcześniejsze leczenie ogniska pierwotnego] (PUO 2011).

## 2.1.2. Nowotwory trzonu macicy (C54)

### Epidemiologia

Rak trzonu macicy (rak endometrium) jest zaliczany do najlepiej rokujących nowotworów złośliwych narządu płciowego kobiety (przeżycie 5-letnie wynosi ogółem ok. 65%). Częstość zachorowań w Polsce wzrasta – w ostatnich latach rejestruje się w Polsce około 4800 nowych zachorowań rocznie na tego raka (standaryzowany współczynnik zachorowalności – ok. 14,5/100 000). Każdego roku w Polsce na raka trzonu macicy umiera około 950 chorych (standaryzowany współczynnik zgonów – ok. 2,5/100 000).

Większość zachorowań występuje u kobiet po menopauzie (75%). W etiologii podstawowe znaczenie ma nadmierne pobudzenie przez estrogeny bez przeciwstawnego działania progestagenów. Do czynników podwyższonego ryzyka zachorowania należą: otyłość, nadciśnienie tętnicze, niepłodność lub urodzenie tylko jednego dziecka, zaburzenia hormonalne spowodowane hormonalnie czynnymi guzami jajnika (ziarniszczyk, drobnotorbielkowe zwyrodnienie jajników), rodzinne występowanie raka piersi, endometrium i jelita grubego (PUO 2011).

### Obraz kliniczny

Podstawowym objawem klinicznym raka endometrium są acykliczne krwawienia z dróg rodnych przed menopauzą oraz krwawienia, plamienia, a także ropne upławy z dróg rodnych o różnym nasileniu u kobiet po menopauzie (PUO 2011).

### Diagnostyka

Rozpoznanie raka endometrium warunkuje wykonanie:

- pełnego badania lekarskiego (podmiotowe i przedmiotowe);
- badania ginekologicznego per vaginam i per rectum z wziernikowaniem;
- badania wyskrobin z kanału szyjki oraz trzonu macicy.

O rozpoznaniu decyduje wynik badania wyskrobin z jamy macicy. Najczęściej stwierdza się raka gruczołowego (80% chorych). W pozostałych przypadkach rozpoznaje się utkanie brodawkowego raka surowiczego lub raka jasnokomórkowego, które cechują się gorszym rokowaniem. Protokół patologiczny powinien obejmować: stosunek głębokości inwazji do grubości mięśnia macicy, wielkość guza, lokalizację ogniska nowotworowego (dno/dolna część jamy macicy), typ histologiczny nowotworu i jego zróżnicowanie oraz opis ewentualnej inwazji przestrzeni naczyń limfatycznych.

Wyróżnia się trzy stopnie zróżnicowania: rak wysoko zróżnicowany – G1 (< 5% utkania raka litego), rak średnio zróżnicowany – G2 (6–50% utkania raka litego) i rak nisko zróżnicowany – G3 (> 50% utkania raka litego).

Stopień klinicznego zaawansowania określa się na podstawie badania klinicznego i badań uzupełniających. W przypadkach trudnych do oceny w rutynowym badaniu ginekologicznym jest wskazane przeprowadzenie badania w znieczuleniu ogólnym. W ustalaniu zaawansowania są pomocne wyniki badań:

- RTG klatki piersiowej;
- USG przezpochwowe i jamy brzusznej;

- podstawowych badań krwi i moczu;
- KT lub MR jamy brzusznej i miednicy małej (PUO 2011).

### Leczenie

Postępowaniem z wyboru u chorych na raka trzonu macicy jest leczenie chirurgiczne. Aby ustalić zaawansowanie choroby, niezbędne jest wykonanie laparotomii lub laparoskopii, a terapia uzupełniająca zależy od stopnia klasyfikacji chirurgiczno-patologicznej. Podstawą zastosowania leczenia uzupełniającego jest – oprócz stopnia zaawansowania i zróżnicowania nowotworu – ocena stwierdzonych w wyniku operacji czynników niekorzystnego rokowania (wysokiego ryzyka nawrotu), do których – poza szczególnymi postaciami histologicznymi (rak jasnokomórkowy, rak surowiczny brodawkowaty) oraz niską dojrzałością nowotworu – należą: wiek chorej > 70 lat, inwazja przestrzeni naczyń limfatycznych, wielkość guza i lokalizacja w dolnej części jamy macicy.

U około 80% chorych na raka trzonu macicy stosuje się RTH (w tym u 16% samodzielnie, a u 64% w skojarzeniu z leczeniem chirurgicznym). Wyniki badań randomizowanych na temat uzupełniającej CTH są sprzeczne. Decyzje dotyczące zwłaszcza leczenia skojarzonego powinny być podejmowane przez wielodyscyplinarny zespół. Argumentem przemawiającym za wykorzystaniem terapii systemowej jest wysokie ryzyko nawrotu poza miednicą u chorych z cechami niekorzystnego rokowania (cecha G3, typ jasnokomórkowy i surowiczobrodawkowaty, naciekanie przymaciczy, zajęcie węzłów chłonnych).

W postępowaniu stosuje się:

- leczenie chirurgiczne (wyłączne);
- leczenie chirurgiczne z uzupełniającą (adiuwantową) RTH;
- RTH – teleterapię z napromieniowaniem śródjamowym (brachyterapią);
- leczenie chirurgiczne i/lub RTH z adiuwantową CTH lub hormonoterapią (HTH);
- leczenie skojarzone – pierwotne napromienianie z następowym leczeniem chirurgicznym.

Przedoperacyjna RTH (brachyterapia, teleterapia lub skojarzenie) jest obecnie rzadko stosowana ze względu na brak znajomości chirurgicznych i mikroskopowych czynników prognostycznych w chwili rozpoczęcia leczenia.

Postępowanie u chorych na raka endometrium jest różne w zależności od rozpoznania histopatologicznego i zaawansowania choroby (PUO 2011).

## 2.1.3. Nowotwory mózdzku (C71.6)

### Epidemiologia

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 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

Badanie podmiotowe i przedmiotowe obejmuje:

- wywiad (w tym również od członków rodziny lub towarzyszących osób);
- ogólne badanie przedmiotowe z określeniem ciśnienia tętniczego i czynności serca;
- badanie neurologiczne;



- ocenę stanu sprawności (wg skali WHO lub Karnofsky'ego);
- informacje na temat rodzaju i leczenia chorób współwystępujących;
- badanie dna oka u pacjentów z objawami sugerującymi podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe.

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.

W nowotworach łagodnych standardowym postępowaniem jest leczenie chirurgiczne, ale w miarę coraz lepszej dostępności metod radiochirurgicznych i radioterapii stereotaktycznej część guzów może być równie skutecznie leczona tymi metodami. Powszechne stosowanie diagnostyki obrazowej sprawia, że coraz częściej guzy wykrywa się przypadkowo. Zasady postępowania w takich przypadkach są ciągle przedmiotem dyskusji, ponieważ część przypadkowo wykrytych nowotworów nie powoduje objawów i nie wymaga leczenia (PUO 2011).

#### 2.1.4. 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 1. Leki refundowane w ramach chemioterapii.

Wskazanie	Technologie rekomendowane i refundowane w przedmiotowych wskazaniach
Leczenie nowotworów łopatki i kości długich kończyny górnej	Bleomycini sulphas, Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Dacarbazinum, Docetaxelum, Doxorubicinum, Epirubicini hydrochloridum, Etoposidum, Gemcitabinum, Ifosfamidum, Irinotecani hydrochloridum trihydricum, Methotrexatum, Temozolomidum, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas, Vinorelbinum,
Leczenie nowotworów trzonu macicy	Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Dacarbazinum, Doxorubicinum, Epirubicini hydrochloridum, Etoposidum, Fluorouracilum, Ifosfamidum, Paclitaxelum, Tamoxifenum, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas, Vinorelbinum,
Leczenie nowotworów mózdku	Bleomycini sulphas, Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Cytarabinum, Dacarbazinum, Doxorubicinum, Etoposidum, Hydroxycarbamidum, Ifosfamidum, Irinotecani hydrochloridum trihydricum, Methotrexatum, Temozolomidum, Thiotepa, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas, Vinorelbinum,

Tabela 2. Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w przedmiotowych wskazaniach

Ekspert	Stanowisko
<b>Prof. dr. hab. n. med. Izabella Rzepka-Górska - Konsultant wojewódzki w dziedzinie ginekologii onkologicznej (C54)</b>	W pierwszorazowym leczeniu uzupełniającym raka trzonu macicy, jeżeli takie jest wymagane, stosowana jest radioterapia w różnych formach terapii a w przypadku formy pierwotnie zaawansowanej lub nawrotu chemioterapia i hormonoterapia.

Ekspert	Stanowisko
<b>Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej (C40.0; C71.6)</b>	Łopátka i kości długie kończyny górnej (C40.0): Leczenie chorych na pierwotne nowotwory kości polega na skojarzonym postępowaniu z udziałem leczenia chirurgicznego, radioterapii i chemioterapii (różne leki i schematy – najczęściej z udziałem antracyklin, ifosfamid, metotreksatu, winkrystyny, dakarbazyny). Mózdzek (C71.6): Leczenie chorych na pierwotne nowotwory mózdzku polega na skojarzonym postępowaniu leczenia chirurgicznego, radioterapii i chemioterapii (różne leki i schematy – najczęściej temozolomid, prokarbazyna, lomustylna, winkrystyna)

## 2.1.5. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 3. Liczba zachorowań w podziale na kody rozpoznań (populacja szersza niż w zleceniu, z wyjątkiem kodu ICD-10 C 54, który stanowi oszacowanie dla populacji zgodnej ze wskazaniem)

Kod ICD-10 \ rok	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
C40	153	172	157	152	166	148	153	152	151
C54	4376	4640	4820	5061	5125	5251	5492	5665	5838
C71	2850	2696	2689	2805	2732	2669	2673	2653	2634

Źródło: Raporty na podstawie danych, Centrum Onkologii, <http://epid.coi.waw.pl/km/> dostęp 28.11.2013, dane lat 2012-2014 stanowią ekstrapolację danych z lat 2006-2011

Tabela 4. Epidemiologia w opinii eksperta

Ekspert	Stanowisko
<b>Prof. dr hab. n. med. Izabella Rzepka-Górska - Konsultant wojewódzki w dziedzinie ginekologii onkologicznej (C54)</b>	Rozpoznanie w stadium uogólnionym to ok. 5% kobiet z przedmiotowym wskazaniem. Wskazanie do stosowania dotyczyłoby tylko stadium uogólnionego lub w nawrocie opornym na standardowe leczenie cytotoksyczne, tj. ok. 300-400 pacjentek rocznie.
<b>Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej (C40.0; C71.6)</b>	Łopátka i kości długie kończyny górnej (C40.0): pierwotne nowotwory kości występują w Polsce u około 250 chorych rocznie. Wymienione nowotwory są rzadko umiejscowione w łopátce i kościach długich kończyny górnej (około 20-30 zachorowań rocznie) Mózdzek (C71.6): pierwotne nowotwory mózdzku występują w Polsce u ok. 50 chorych.

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

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

##### Przeciwwskazania:

Tabela 5. Kraje, w których lek jest zarejestrowany

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,	Avastin	

Kraj	Nazwa handlowa	Producent/podmiot odpowiedzialny
Czechy, Niemcy, Dania, Egipt, Hiszpania, Finlandia, Francja, Wielka Brytania, Gruzja, Chorwacja, Węgry, Indonezja, Irlandia, Izrael, Irak, Iran, Włochy, Jordan, Kuwejt, Liban, Litwa, Luksemburg, Łotwa, Mołdawia, Meksyk, Holandia, Norwegia, Nowa Zelandia, Oman, Filipiny, Polska, Portugalia, Katar, Rumunia, Serbia, Rosja, Arabia Saudyjska, Szwecja, Słowenia, Słowacja, Syria, Tajlandia, Tunezja, Tajwan, Urugwaj, Jemen; Republika Południowej Afryki, Singapur, Grecja		
Japonia		Chugai Pharmaceutical
USA		Genentech
Austria		HAEMATO pharm, Inopha
Islandia		Icepharma
na podstawie: <a href="http://www.drugs.com/international/bevacizumab.html">http://www.drugs.com/international/bevacizumab.html</a> (dostęp 10.09.2013 r.)		

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

Ekspert	Stanowisko
Prof. dr. hab. n. med. Izabella Rzepka-Górska - Konsultant wojewódzki w dziedzinie ginekologii onkologicznej (C54)	Rak okrężnicy i odbytnicy, rak płuca, rak jajnika, rak piersi, rak nerki
Prof. dr. hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej (C40.0; C71.6)	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 7. Aktualny sposób finansowania bewacyzumabu

Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Refundowane wskazanie / nowotwory
--	----------------	-----------------------------------

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

Tabela 8. Opinia własna eksperta

Ekspert	Stanowisko
<b>Prof. dr. hab. n. med. Izabella Rzepka-Górska - Konsultant wojewódzki w dziedzinie ginekologii onkologicznej (C54)</b>	Terapia bewacyzumabem mogłaby być stosowana dla stosunkowo niewielej grupy pacjentek z nawrotowym rakiem trzonu macicy opornym na standardową chemioterapię stosowaną w tym wskazaniu. Jednak brak jak dotychczas dużych randomizowanych badań III fazy z użyciem bewacyzumabu w raku trzonu macicy. W niewielkim badaniu II fazy wykazano pewną skuteczność bewacyzumabu u pacjentek z nawrotowym i przetrwałym rakiem trzonu macicy. Obecnie toczy się badanie II fazy (MITOBEVAEND2), którego końcowych efektów można się spodziewać w roku ok 2017. Do tego czasu można by dopuścić bewacyzumab tylko w ograniczonych wskazaniach w leczeniu raka trzonu macicy, np. zgodnie z wytycznymi NCCN u pacjentek, u których istniały wskazania do chemioterapii i doszło do progresji choroby w trakcie jej stosowania
<b>Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej (C40.0; C71.6)</b>	Łopátka i kości długie kończyny górnej (C40.0): stosowanie leczenia z udziałem bewacyzumabu u chorych na pierwotne nowotwory kości nie jest naukowo uzasadnione i nie powinno być finansowane ze środków publicznych. Nie przeprowadzono i nie opublikowano badań prospektywnych w przedmiotowych wskazaniach. Mózdzek (C71.6): stosowanie leczenia z udziałem bewacyzumabu u chorych na pierwotne nowotwory mózdzku nie jest naukowo uzasadnione i nie powinno być finansowane ze środków publicznych. W dotychczasowych badaniach prospektywnych nie udowodniono korzystnego wpływu wymienionego wyżej postępowania na czas przeżycia całkowitego (metoda o charakterze eksperymentalnym). W badaniu II fazy z losowym doбором chorych (Friedman i wsp. Bevacizumab alone or in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol 2009, 16: 4733-4740) porównano wyniki stosowania wyłącznie bewacyzumabu lub wymienionego leku łącznie z irinotekaniem w przypadkach nawrotowych glejaków wielopostaciowych. Wyniki cytowanego badania nie stanowią uzasadnienia dla stosowania bewacyzumabu, ponieważ wymienionego leku nie porównano z wyłączną chemioterapią (irinotekan).

### 4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

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

#### 4.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 9. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia farmakologicznego stosowanego w przedmiotowych wskazaniach.

Autorzy rekomendacji, przedmiot, metodyka	Rekomendacja
Nowotwory układu nerwowego	
PUO 2011 - Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego	Bewacyzumab (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.
ESMO 2010 – rekomendacje postępowania klinicznego u pacjentów z nowotworem układu nerwowego	Rekomendacja odnosi się do stosowania bewacyzumabu u pacjentów z nawrotami. Bewacyzumab (+/- irinotekan) może być stosowany, jako terapia zmniejszająca dawkę podawanych steroidów. Niemniej jednak efekt zazwyczaj jest krótkotrwały a także wpływ na spodziewaną długość życia jest nieznaną [III, C] W związku z brakiem rejestracji EMA dla stosowania bewacyzumabu w nawracającym gwiaździku należy rozważyć ponowną operację nowotworu [IV, C]
NCCN 2009 – rekomendacje postępowania klinicznego u pacjentów z	Rekomendacja odnosi się do stosowania bewacyzumabu u pacjentów z nawrotami. Rekomenduje się stosowanie bewacyzumabu (+/- irinotekan) w terapii ostatniej szansy nowotworów układu nerwowego takich jak: glejak wielopostaciowy i gwiaździak anaplastyczny

Autorzy rekomendacji, przedmiot, metodyka	Rekomendacja																									
nowotworem układu nerwowego																										
<b>Nowotwory macicy</b>																										
ESMO 2013 – rekomendacje postępowania klinicznego u pacjentów z nowotworem endometrium	(Rekomendacja nie odnosi się do stosowania bewacyzumabu w przedmiotowym wskazaniu) Pierwszą linię leczenia stanowi leczenie chirurgiczne. W leczeniu adjuwantowym raka w fazie I G3, II i III rozważyć można chemioterapię w oparciu o pochodne platyny [II, B].																									
NCCN 2012 – rekomendacje postępowania klinicznego u pacjentów z nowotworem macicy	Rekomendacja odnosi się do stosowania bewacyzumabu u pacjentów z nawrotami. Rekomenduje się stosowanie bewacyzumabu u pacjentów z nawrotem choroby, u których wystąpiła progresja po wcześniej zastosowanej chemioterapii (2B)																									
PUO 2011 - Nowotwory kobiecego układu płciowego	(Rekomendacja nie odnosi się do stosowania bewacyzumabu w przedmiotowym wskazaniu) W postępowaniu stosuje się: – leczenie chirurgiczne (wyłączne); – leczenie chirurgiczne z uzupełniającą (adiuwantową) RTH; – RTH – teleterapię z napromieniowaniem śródjamowym (brachyterapią); – leczenie chirurgiczne i/lub RTH z adiuwantową CTH lub hormonoterapią (HTH); – leczenie skojarzone – pierwotne napromienianie z następowym leczeniem chirurgicznym. Przedoperacyjna RTH (brachyterapia, teleterapia lub skojarzenie) jest obecnie rzadko stosowana ze względu na brak znajomości chirurgicznych i mikroskopowych czynników prognostycznych w chwili rozpoczęcia leczenia. Postępowanie u chorych na raka endometrium jest różne w zależności od rozpoznania histopatologicznego i zaawansowania choroby.																									
<b>Nowotwory kości</b>																										
ESMO 2012 – rekomendacje postępowania klinicznego u pacjentów z nowotworem kości	(Rekomendacja nie odnosi się do stosowania bewacyzumabu w przedmiotowym wskazaniu) Kostniakomięsaki: Słabo zróżnicowane kostniakomięsaki leczy się chirurgicznie w połączeniu z chemioterapią [I, A] doksorubicyna, cisplatyna, metotreksat w wysokich dawkach, ifosfamid i etopozyd mają właściwości przeciwrakowe w kierunku kostniakomięsaków [I, A] Doksorubicyna, cisplatyna i metotreksat w wysokich dawkach stanowią często podstawę leczenia [II, A]. Dobrze zróżnicowane kostniakomięsaki są nowotworami rzadko dającymi przerzuty i są leczone wyłącznie operacyjnie [III, B] Chrzęstniaki mięsakowe: Większość chrzęstniaków to nowotwory dobrze zróżnicowane, główną metodą leczenia w przypadku tych położonych peryferyjnie jest leczenie chirurgiczne Najnowsze dowody sugerują, że w przypadku chrzęstniaków o pochodzeniu mezenchymalnym skuteczność może wykazywać chemioterapia [V, B]																									
PUO 2011 – Mięsaki kości	(Rekomendacja nie odnosi się do stosowania bewacyzumabu w przedmiotowym wskazaniu) <table border="1" data-bbox="448 1391 1423 1697"> <thead> <tr> <th></th> <th>Przedoperacyjna chemioterapia</th> <th>Chirurgiczne leczenie</th> <th>Radioterapia</th> <th>Pooperacyjna chemioterapia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kostniakomięsak i radsze mięsaki wrzecionowatokomórkowe</td> <td>Tak</td> <td>Tak</td> <td>Nie</td> <td>Tak</td> </tr> <tr> <td>Chrzęstniakomięsak</td> <td>Nie</td> <td>Tak</td> <td>Nie</td> <td>Nie</td> </tr> <tr> <td>Mięsak Ewinga/PNET (mięsaki drobnokomórkowe)</td> <td>Tak</td> <td>Tak?</td> <td>Tak</td> <td>Tak</td> </tr> <tr> <td>Guz o brzymiokomórkowy</td> <td>Nie</td> <td>Tak</td> <td>Tak</td> <td>Nie</td> </tr> </tbody> </table>		Przedoperacyjna chemioterapia	Chirurgiczne leczenie	Radioterapia	Pooperacyjna chemioterapia	Kostniakomięsak i radsze mięsaki wrzecionowatokomórkowe	Tak	Tak	Nie	Tak	Chrzęstniakomięsak	Nie	Tak	Nie	Nie	Mięsak Ewinga/PNET (mięsaki drobnokomórkowe)	Tak	Tak?	Tak	Tak	Guz o brzymiokomórkowy	Nie	Tak	Tak	Nie
	Przedoperacyjna chemioterapia	Chirurgiczne leczenie	Radioterapia	Pooperacyjna chemioterapia																						
Kostniakomięsak i radsze mięsaki wrzecionowatokomórkowe	Tak	Tak	Nie	Tak																						
Chrzęstniakomięsak	Nie	Tak	Nie	Nie																						
Mięsak Ewinga/PNET (mięsaki drobnokomórkowe)	Tak	Tak?	Tak	Tak																						
Guz o brzymiokomórkowy	Nie	Tak	Tak	Nie																						
NCCN 2009 – rekomendacje postępowania klinicznego u pacjentów z nowotworem kości	(Rekomendacja nie odnosi się do stosowania bewacyzumabu w przedmiotowym wskazaniu) Chrzęstniaki mięsakowe: Rekomendacje sugerują, że pacjenci z dobrze zróżnicowanymi chrzęstniakami powinni być leczeni jak pacjenci z kostniakomięsakami, a pacjenci z chrzęstniakami pochodzenia mezenchymalnego jak pacjenci z mięsakiem Ewinga (2B) Mięsak Ewinga: rekomenduje się następujące schematy leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• VAC/IE – winkrystyna + doksorubicyna + cyklofosfamid naprzemiennie z ifosfamid + etopozyd</li> <li>• VIDE – winkrystyna + ifosfamid + doksorubicyna + etopozyd</li> <li>• VIA – winkrystyna + ifosfamid + doksorubicyna</li> </ul> Kostniakomięsaki: leczenie chirurgiczne stanowi pierwszą linię leczenia. Chemioterapię pooperacyjną rekomenduje się w przypadku pacjentów ze słabo zróżnicowanym nowotworem. Rekomenduje się następujące schematy chemioterapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cisplatyna + doksorubicyna</li> </ul>																									

Autorzy rekomendacji, przedmiot, metodyka	Rekomendacja
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MAP – metotreksat w wysokich dawkach + cisplatyna + doksorubicyna</li> <li>• Doksorubicyna + cisplatyna + ifosfamid + metotreksat w wysokich dawkach</li> <li>• Ifosfamid + etopozyd</li> <li>• Ifosfamid + cisplatyna + epirubicyna</li> </ul>

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

Podczas wyszukiwania na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia **nie odnaleziono** informacji dotyczących ewentualnych rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych hydrokortyzonu.

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: 12.19.2013.

### 5. Finansowanie ze środków publicznych

#### 5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W 2013 roku Narodowy Fundusz Zdrowia finansował leczenie bewacizumabem w przedmiotowych wskazaniach w następujących kwotach:

Tabela 10. Koszty stosowania bewacizumabu w przedmiotowych wskazaniach w 2013 roku

Kod rozpoznania	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu - zgoda
C40.0	2	1	105 916,86
C54	1	1	124 800,00
C71.6	1	1	30 892,47

#### 5.2. Oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego

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

#### 5.3. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Nie odnaleziono informacji dotyczących finansowania bewacizumabu ze środków publicznych w innych krajach w przedmiotowych wskazaniach.

Data wyszukiwania: 19.12.2013.

## 6. Wskazanie dowodów naukowych

### 6.1. Analiza kliniczna

#### 6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Analitycy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library w dniu 15 sierpnia 2013 r. W wyniku zastosowania strategii wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 103 publikacje, z których do raportu włączono ostatecznie 5 publikacji. Zidentyfikowano jedno badanie oceniające skuteczność bewacyzumabu w leczeniu nowotworów układu nerwowego, jedno badanie oceniające skuteczność bewacyzumabu w leczeniu nowotworów trzonu macicy oraz jeden opis przypadku zastosowania bewacyzumabu u pacjenta z przerzutami nowotworu do kości. Zidentyfikowano również 2 publikacje stanowiące opisy przypadku, raportujące wystąpienie martwicy kości szczęki u pacjentów, u których stosowano bewacyzumab, jednakże we wskazaniach innych niż dotyczące nieniniejszego raportu. Zdecydowano się włączyć te publikacje do dodatkowej analizy bezpieczeństwa.

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

#### 6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

#### 6.1.3. Nowotwory układu nerwowego

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

#### 6.1.4. Nowotwory macicy

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

W badaniu nie odnotowano zgonów związanych z zastosowanym leczeniem. Zdarzenia niepożądane raportowano zgodnie z sześciostopniową skalą intensywności (0-5), gdzie stopień zero odpowiada zdarzeniom niepożądanym o najmniejszym nasileniu, a stopień 5 zdarzeniom o najwyższym nasileniu. U jednego pacjenta zaobserwowano krwotok z żołądka (stopień 4); u jednego pacjenta zaobserwowano krwotok z odbytu (stopień 3). U dwóch pacjentów zanotowano wystąpienie zatoru lub zakrzepicy (stopień 3 i 4). U dwóch pacjentów zdiagnozowano proteinurię (stopień 3 i 4). U jednego pacjenta zaobserwowano obniżone ciśnienie krwi (stopień 3), a u 4 nadciśnienie (stopień 3) (Aghajanian 2011).

#### 6.1.5. Nowotwory kości

Nie odnaleziono jakichkolwiek dowodów oceniających skuteczność bewacyzumabu w leczeniu nowotworów złośliwych kości o charakterze pierwotnym. Odnaleziono wyłącznie jeden opis przypadku dokumentujący użycie bewacyzumabu w leczeniu przerzutów niedrobnokomórkowego raka płuca do kości. U pacjenta zastosowano bewacyzumab w dawce 7,5 mg/kg podawany co 3 tygodnie. Uzyskano brak progresji choroby w czasie obserwacji wynoszącym 14 miesięcy. U pacjenta stosowano również terapię onkotermiczną (Rubovszky 2013).

### 6.1.6. 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 11. 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
Zaburzenia układu oddechowego, klatki		zatorowość płucna; duszności; niedotlenienie;	duszności; krwawienie z nosa; nieżyt nosa



Klasyfikacja układów i narządów (ang. SOC)	Reakcje stopnia 3-5 wg skali NCI-CTCAE (≥ 2% różnica pomiędzy badanymi grupami w co najmniej jednym badaniu klinicznym) (NCI-CTCAE v.3)		Reakcje wszystkich stopni (≥ 10% różnica pomiędzy badanymi grupami w co najmniej jednym badaniu klinicznym) (NCI-CTCAE v.3)
	Bardzo często	Często	Bardzo często
piersiowej i śródpiersia		krwawienie z 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 erytrodysesezji dłoniowo-podeszwowej	zapalenie skóry złuszczące; 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 12. 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 sunitynybu.
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, żyłne powikłania zakrzepowe i krwawienia u pacjentów otrzymujących leczenie przeciwwzakrzepowe, niewydolność jajników.

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

## 7. Podsumowanie

### 7.1. 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: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane, jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: łopatka i kości długie kończyny górnej (ICD10: C40.0); trzon macicy (ICD10: C54); mózdzek (ICD10: 71.6).

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

#### Problem zdrowotny

Mięsaki kości u dorosłych stanowią zróżnicowaną grupę nowotworów pochodzenia mezenchymalnego. Występują rzadko – stanowią poniżej 0,5% nowych przypadków wszystkich nowotworów złośliwych. W części przypadków szczegółowa histogeneza nie jest znana. Pod względem klinicznym mięsaki kości dzielą się wrzecionowatokomórkowe oraz drobnokomórkowe. Najważniejszy i wczesny objaw stanowi ból, który zwykle jest silniejszy w nocy i stopniowo narasta w kolejnych miesiącach choroby (wyjątek – większość chrzęstniakomięsaków). Na późniejszych etapach choroby mogą występować guz i zniekształcenie zarysu kończyny – objawy są wiązane przez część chorych z urazem (w rzeczywistości uraz jedynie zwraca uwagę na chore miejsce, ale nie wywołuje nowotworu).

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

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

#### Alternatywne technologie medyczne

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

- Leczenie nowotworów łopatki i kości długich kończyny górnej: Bleomycini sulphas, Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Dacarbazinum, Docetaxelum, Doxorubicinum, Epirubicini hydrochloridum, Etoposidum, Gemcitabinum, Ifosfamidum, Irinotecani hydrochloridum trihydricum, Methotrexatum, Temozolomidum, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas, Vinorelbinum

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

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

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

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

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

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

Do najcięższych działań niepożądanych należały:

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

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

### Rekomendacje kliniczne

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

### Uwagi dodatkowe:

Brak uwag.

## 8. Piśmiennictwo

- Aghajanian 2011** Carol Aghajanian, Michael W. Sill, Kathleen M. Darcy, Benjamin Greer, D. Scott McMeekin, Peter G. Rose, Jacob Rotmensch, Mack N. Barnes, Parviz Hanjani, Kimberly K. Leslie; Phase II Trial of Bevacizumab in Recurrent or Persistent Endometrial Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study; *J Clin Oncol* 29:2259-2265
- 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
- ESMO 2012** The ESMO / European Sarcoma Network Working Group; Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii100–vii109, 2012
- ESMO 2013** N. Colombo, E. Preti, F. Landoni, S. Carinelli, A. Colombo, C. Marini, C. Sessa, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group; Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; *Annals of Oncology* 24 (Supplement 6): vi33–vi38, 2013
- 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.
- NCCN 2009** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Central Nervous System Cancers V.2. 2009
- NCCN 2012** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Uterine Neoplasms V.3. 2012
- NCCN 201a** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Bone cancer V.2. 2011
- 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
- Podlewski 2009** J.K. Podlewski, A. Chwalibogowska-Podlowska. Leki współczesnej terapii. Wydanie XIX. Medical Tribune Polska, Warszawa 2009
- PUO 2011** Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok; VIA MEDICA, Gdańsk 2011
- Rubovszky 2013** G. Rubovszky T. Nagy; M. Gődény; A. Szász; I. Láng; Successful Treatment of Solitary Bone Metastasis of Non-Small Cell Lung Cancer with Bevacizumab and Hyperthermia; *Pathol. Oncol. Res.* (2013) 19:119–122
- 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

**Załącznik 1.** Tabela technologii alternatywnych

**Załącznik 2.** ChPL Avastin