



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Avastin (bevacyzumab)
we wskazaniu
glejak anaplastyczny mózgu
(gwiaździatek anaplastyczny) (ICD-10: C71)**

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

nr OT.422.143.2020

Data ukończenia: 13 listopada 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy „nie dotyczy”

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: „nie dotyczy”

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Roche Registration GmbH

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Registration GmbH o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Registration GmbH

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz skrótów

AA	glejak anaplastyczny
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BEV	bewacyzumab
BEV/LOM [110/90]	schemat skojarzenia bewacyzumabu z lomustyną w dawce 110 lub 90 mg/kg
BSC	najlepsza terapia wspomagająca
CBTRUS	Centralny Rejestr Guzów Mózgu U.S.A.
CI	przedział ufności
CRT	chemioradioterapia
CTV	obszar uwidocznionego guza nowotworowego
DIA	ciśnienie rozkurczowe krwi
EGFR	receptor naskórkowego czynnika wzrostu
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society of Medical Oncology
GBM	glejak wielopostaciowy
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IDH	dehydrogenaza izocytrynianowa
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KPS	stopień sprawności według Karnofsky'ego
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
LOM	lomustyna
MGMT	metylotransferaza-DNA-metyloguaniny-O6
MRI	obrazowanie rezonansem magnetycznym
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI-CTCAE	US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events Toxicity
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence

ORR	wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie
OS	przeżycie całkowite
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PCV	schemat chemioterapii systemowej, skojarzenie: prokarbazyna, lomustyna, winkrystynę
PD	progresja choroby
PFS	przeżycie wolne od progresji
PNET	niskoźródnicowane guzy neuroektodermalne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTV	planowana objętość napromieniania, CTV + margines uwzględniający błędy pozycjonowania
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RTH	radioterapia
SYS	ciśnienie skurczowe krwi
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
TK	tomografia komputerowa
TMZ	temzolomid
TTF	Tumour Treating Fields
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
VEGF	czynnik wzrostu naczyń
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016

Spis treści

Wykaz skrótów	3
1. Podsumowanie	6
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	10
2.3. Oceniana technologia.....	11
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	12
3.1. Przegląd Agencji	12
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	12
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	13
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	14
3.2. Dodatkowe informacje.....	16
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	20
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	21
6. Konkurencyjność cenowa	24
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	25
8. Piśmiennictwo	26
9. Załączniki.....	27
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji	27

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 27 października 2020 r., znak PLD.4530.3218.2020.AK (data wpływu do Agencji 28.10.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 100 mg/ml

we wskazaniu: glejak anaplastyczny mózgu (gwiazdździak anaplastyczny) (ICD-10: C71) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- rozpoznanie histopatologiczne: gwiazdździak anaplastyczny III, bez mutacji
- I linia leczenia: radiochemioterapia z temozolomidem
- monoterapia temozolomidem
- II linia leczenia: lomustyna + temozolomid
- bewacyzumab (finansowany ze środków własnych)

Pacjentka stosuje bewacyzumab z dobrą, pełną odpowiedzią na leczenie (na podstawie oceny zmian obecnych w badaniach obrazowych, patrz rozdział 3.2. *Dodatkowe informacje*), finansowany ze środków własnych.

Problem zdrowotny

Gwiazdździak anaplastyczny jest guzem mózgu o wysokiej złośliwości (III° według WHO), nie ma diagnostycznych cech glejaka wielopostaciowego, tj. martwicy i/lub proliferacji endotelialnej. Nieleczony w znacznej części przypadków ulega progresji do glejaka wielopostaciowego. Etiologia zdecydowanej większości przypadków tych nowotworów jest nieznana. Niewielką liczbę przypadków wiąże się z napromienianiem mózgowia z powodu innych nowotworów. W genomie rzadko stwierdza się obecność sekwencji DNA wirusa SV40.

Według rejestru CBTRUS gwiazdździak anaplastyczny dotyczy około 1,7% wszystkich rozpoznań nowotworów mózgu, biorąc pod uwagę dane KRN można szacować roczną populację na około 42 osoby.

Rokowanie gwiazdździaka anaplastycznego uwarunkowane jest poprzez stopień złośliwości, określany według klasyfikacji WHO, który pozwala orientacyjnie ocenić medianę czasu przeżycia chorych z danym nowotworem, która wynosi odpowiednio:

- WHO Grade III (G III) - gwiazdździak anaplastyczny - przeżycie 2-5 lat.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Według stanowisk prof. dra hab. Wiesława Bal oraz prof. dra hab. Macieja Krzakowskiego, konsultantów w dziedzinie onkologii klinicznej, skutkiem następstw glejaka wielopostaciowego mózgu, zbliżonego wskazania do ocenianego, są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

Efektywność kliniczna i praktyczna

Do niniejszego opracowania włączono badanie BELOB, które było otwartym, trzygrupowym, wielośrodkowym badaniem fazy 2. W badaniu wzięło udział 153 dorosłych pacjentów (≥ 18 lat), z pierwszym nawrotem glejaka po chemioradioterapii z wykorzystaniem temozolomidu, którzy zostali losowo przydzieleni do leczenia doustną lomustyną, dożylnym bewacyzumabem lub leczenia skojarzonego: bewacyzumab z lomustyną. Ramię monoterapii BEV obejmowało 50 pacjentów z medianą wieku 58 lat, z przeważającym udziałem mężczyzn, wśród których większość wykazywała brak mutacji IDH oraz brak metylacji MGMT.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była ocena odsetka 9-miesięcznego przeżycia całkowitego, który w grupie bewacyzumabu, jako monoterapii był najniższy w badaniu, wynosząc 38% (95% CI: 25; 51). Wyniki drugorzędowych punktów końcowych przedstawiały się następująco: ORR 18/48 (38%; 95% CI: 24; 53), mediana PFS wyniosła 3 (95% CI: 3; 4) miesiące, 6-miesięczny PFS odnotowano dla 16% (95% CI: 7; 27) badanych,

mediana całkowitego czasu przeżycia uczestników badania wynosiła 8 (95% CI: 6; 9) miesięcy, a 12-miesięczne całkowite przeżycie potwierdzono u 26% (95% CI: 15; 39) pacjentów.

Występowanie metylacji MGMT wśród badanych stosujących bewacyzumab jako monoterapię zmniejszało ryzyko wystąpienia progresji choroby oraz zgonu w porównaniu do grupy bez metylacji, zważywszy na przedziały ufności wyniki były istotne statystycznie. Ponadto uzyskane wyniki w grupie stosujących bewacyzumab były zbliżone do wyników uzyskanych w populacji ogólnej badania.

Ocenianymi punktami końcowymi było również bezpieczeństwo stosowania bewacyzumabu rozumiane jako występowanie zdarzeń niepożądanych. Najczęściej zgłaszanymi były zdarzenia związane z liczbą płytek krwi (96% grade 0-1, 2% grade 2, 2% grade 4) oraz białych krwinek (neutropenia) (96% grade 0-1, 4% grade 2), wśród pozostałych charakterystyczne było występowanie nadciśnienia (30% grade 1-2, 26% grade 3) i poczucia zmęczenia, osłabienia (60% grade 1-2, 4% grade 3). Inne zaraportowane zdarzenia niepożądane obejmowały proteinurię (30%), zakażenia (20%) zaburzenia płucne (14%), nudności i wymioty (12%).

Zgodnie z wnioskami autorów badania uzyskane wyniki nie potwierdziły istotnej roli bewacyzumabu zastosowanego w monoterapii leczenia glejaka nawrotowego mózgu.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Kliniczne znaczenie wyników skuteczności analizowanej technologii we wskazaniu wnioskowanym lub zbliżonym nie jest pewne, w związku z czym EMA uważa, że stosunek korzyści do ryzyka dla zastosowania bewacyzumabu jako terapii uzupełniającej standardową opiekę nad nowo zdiagnozowanym glejakiem jest negatywny.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 dokumenty z wytycznymi dotyczącymi leczenia zaawansowanych nowotworów mózgu, ze szczególnym uwzględnieniem glejaka anaplastycznego (polskie, dwa dokumenty europejskie oraz amerykańskie). Polskie wytyczne PTOK 2014 oraz amerykańskie wytyczne NCCN 2020 wskazują na zastosowanie bewacyzumabu w nawrotowych glejakach złośliwych po wcześniejszej CTH z zastosowaniem TMZ. Wytyczne ESMO z 2014 roku nie odnoszą się do możliwości zastosowania analizowanej technologii, wskazują na zastosowanie schematu PCV. W dokumencie brytyjskiej agencji NICE 2018 znajduje się informacja, że w glejaku wysokiego stopnia (III oraz IV) bewacyzumab nie jest zalecaną opcją terapeutyczną.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach, ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii (6 podań po 600 mg co 2 tyg.) wynosi [REDAKTOWANE] zł brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na obowiązywanie instrumentów podziału ryzyka.

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii w ramach RDTL u 42 pacjentów przez 3 miesiące terapii (6 podań po 600 mg co 2 tyg.) wyniesie [REDAKTOWANE] zł brutto.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 27 października 2020 r., znak PLD.4530.3218.2020.AK (data wpływu do Agencji 28.10.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 100 mg/ml

we wskazaniu: glejak anaplastyczny mózgu (gwiazdździak anaplastyczny) (ICD-10: C71) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- rozpoznanie badaniem histopatologicznym na podstawie biopsji stereotaktycznej guza: 29.08.2018
 - gwiazdździak anaplastyczny III, wielogniskowy guz struktur głębokich mózgu, bez mutacji IDH, kodelecji 1p19q, bez metylacji MGMT
- I linia leczenia
 - radiochemioterapia z temozolomidem (30 x 2 Gy, 75 mg/m²/dzień; 28.09.2018-06.11.2018)
- monoterapia temozolomidem (150-200 mg/m²/dzień 1-5/28 – cykl; 12.2018-05.2019 – 6 cykli)
- II linia leczenia
 - lomustyna + temozolomid (100 mg/m² 1.dzień; 100 mg/m² 2-5.dzień; 12.2019-02.2020)
- **bewacyzumab** (10 mg/kg, co 2 tygodnie, od 04.2020)

Zgodnie z informacją przekazaną we wniosku leczenie było kontynuowane we wrześniu 2020 r. Pacjentka stosuje bewacyzumab z dobrą, pełną odpowiedzią na leczenie (na podstawie oceny zmian obecnych w badaniach obrazowych, patrz rozdział 3.2. *Dodatkowe informacje*), finansowany ze środków własnych.

W 2019 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy w zbliżonym wskazaniu co analizowane: glejak wielopostaciowy mózgu (ICD-10: C71.9) w ramach RDTL. Rada Przejrzystości oraz Prezes Agencji uznali wówczas za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Avastin, we wskazaniu: glejak wielopostaciowy, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [Opinia Rady Przejrzystości nr 335/2019, Opinia Agencji nr 92/2019].

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Kod ICD-10: C71 - Nowotwór złośliwy mózgu

Gwiazdździak anaplastyczny jest guzem mózgu o wysokiej złośliwości (III° według WHO), nie ma diagnostycznych cech glejaka wielopostaciowego, tj. martwicy i/lub proliferacji endotelialnej. Nieleczony w znacznej części przypadków ulega progresji do glejaka wielopostaciowego. Etiologia zdecydowanej większości przypadków tych nowotworów jest nieznana. Niewielką liczbę przypadków wiąże się z napromienianiem mózgowia z powodu innych nowotworów. W genomie rzadko stwierdza się obecność sekwencji DNA wirusa SV40.

Większość gwiazdździaków naciekających w sposób rozlany – niezależnie od stopnia złośliwości – wykazuje obecność mutacji genu TP53 i/lub LOH 17p. Przypadki z TP53 wiążą się z częstszą progresją oraz krótszym czasem do nawrotu i progresji. Dość częstą zmianą jest nadekspresja PDGFR α na poziomie mRNA, bez amplifikacji tego genu.

W badaniach obrazowych są zazwyczaj źle odgraniczone, z wyraźnym efektem masy. W obrazach TK i rezonansu magnetycznego głowy z reguły nie występuje efekt pokontrastowego wzmocnienia. Jego obecność sugeruje progresję guza mózgu. W przypadku gwiazdździaka anaplastycznego wzmocnienie dotyczy masy guza, nie obserwuje się jednak – jak w przypadku glioblastoma – charakterystycznego pierścienia.

Według obecnie obowiązującej klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization – WHO) wyróżnia się cztery stopnie złośliwości glejaków (G1-4). Najbardziej złośliwym przedstawicielem w tej grupie pierwotnych nowotworów OUN jest glejak wielopostaciowy (glioblastoma multiforme – GBM).

Źródło: Szczekliak 2018

Epidemiologia

W Polsce nowotwory centralnego układu nerwowego w 2017 roku zostały zdiagnozowane u 2 465 pacjentów (6,42 przypadków na 100 000 mieszkańców). Umieralność wyniosła 2 907 przypadków (7,57 zgonów na 100 000 mieszkańców). W Polsce guzy mózgu stanowią 9. przyczynę zgonów nowotworowych u mężczyzn i 13. u kobiet.

Według rejestru CBTRUS gwiaździak anaplastyczny dotyczy około 1,7% wszystkich rozpoznań nowotworów złośliwych mózgu, biorąc pod uwagę dane KRN można szacować roczną populację na około 42 osoby.

Źródło: *Central Brain Tumor Registry of the United States, CBTRUS 2012–2016; KRN 2017*

Rokowanie

Rokowanie gwiaździaka anaplastycznego uwarunkowane jest poprzez stopień złośliwości, określany według klasyfikacji WHO, który pozwala orientacyjnie ocenić medianę czasu przeżycia chorych z danym nowotworem, która wynosi odpowiednio:

- WHO Grade I (G I) — gwiaździak włosowatokomórkowy - przeżycie >10 lat;
- WHO Grade II (G II) — glejaki naciekające - przeżycie 5–10 lat;
- WHO Grade III (G III) — gwiaździak anaplastyczny, skąpodrzewiak anaplastyczny - przeżycie 2–5 lat;
- WHO Grade IV (G IV) — glejak wielopostaciowy - przeżycie <2 lat.

Rokowanie dla glejaków zostało również zdefiniowane jako grupy prognostyczne wg RTOG (Radiation Therapy Oncology Group), które przedstawiono w tabeli poniżej, najkorzystniejsze rokowanie reprezentuje grupa 1, najmniej korzystne grupa 6.

Źródło: *Louis 2016, PTOK 2014*

Tabela 1. Podział na grupy prognostyczne wg RTOG

Grupa 1	Wiek < 50 lat, AA, prawidłowy stan umysłowy
Grupa 2	Wiek > 50 lat, KPS 70–100, AA, objawy > 3 miesięcy
Grupa 3	Wiek < 50 lat, AA, upośledzony stan umysłowy
	Wiek < 50 lat, GBM, KPS 90–100
Grupa 4	Wiek < 50 lat, GBM, KPS < 90
	Wiek > 50 lat, KPS 70–100, AA, objawy > 3 miesięcy
	Wiek > 50 lat, KPS 70–100 GBM, co najmniej częściowa resekcja, zdolny do pracy
Grupa 5	Wiek > 50 lat, KPS 70–100, co najmniej częściowa resekcja, niezdolny do pracy
	Wiek > 50 lat, KPS 70–100, GBM, biopsja, RTH > 54,4 Gy
	Wiek > 50 lat, KPS < 70, prawidłowy stan umysłowy
Grupa 6	Wiek > 50 lat, KPS 70–100, GBM, biopsja, RTH > 54,4 Gy
	Wiek > 50 lat, KPS < 70, upośledzony stan umysłowy

AA – glejak anaplastyczny; GBM – glejak wielopostaciowy; KPS – stopień sprawności według Karnofsky'ego (Tabela 2.)

Tabela 2. Skala sprawności według Karnofsky'ego

Stopień sprawności	Opis
100	Stan prawidłowej aktywności, nieobecność objawów choroby
90	Stan prawidłowej aktywności, obecność niewielkich dolegliwości i objawów choroby
80	Stan niemal pełnej aktywności (wymaga pewnego wysiłku), obecność niewielkich dolegliwości i objawów choroby
70	Stan niemożności wykonywania pracy lub normalnej aktywności, zachowana zdolność do samoobsługi
60	Stan wymagający okresowej pomocy, przy zachowanej zdolności do realizowania większości codziennych potrzeb
50	Stan wymagający częstej opieki i częstych interwencji medycznych
40	Stan niewydolności i konieczność szczególnej opieki
30	Stan poważnej niewydolności, konieczność hospitalizacji przy braku bezpośredniego zagrożenia życia
20	Stan poważnej choroby, bezwzględna konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego
10	Stan gwałtownego narastania zagrożenia życia
0	Zgon

Źródło: Karnofsky 1948

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek

W raporcie Keytruda (pembrolizumab), Avastin (bevacyzumab) we wskazaniu: glejak wielopostaciowy (ICD-10: C71.9) (Raport nr OT.422.85.2019), zawarto opinie ekspertów klinicznych. Raport dotyczył zbliżonego wskazania do wnioskowanego, w związku z czym w ramach niniejszego opracowania postanowiono przytoczyć ww. opinie.

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych wówczas przez Agencję. Przedstawione w niniejszym opracowaniu opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 3. Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według ekspertów klinicznych

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
Przedwczesny zgon	X	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X	X
Niezdolność do pracy	X	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X	X
Obniżenie jakości życia	X	X

Według stanowisk prof. dra hab. Wiesława Bał oraz prof. dra hab. Macieja Krzakowskiego, konsultantów w dziedzinie onkologii klinicznej, skutkiem następstw glejaka wielopostaciowego mózgu są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

2.3. Oceniana technologia

Tabela 4. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Avastin]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 100 mg/ml
Wnioskowane wskazanie	glejak anaplastyczny mózgu (gwiazdździak anaplastyczny)
Wskazania zarejestrowane	<ul style="list-style-type: none"> • 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. W celu uzyskania dalszych informacji dotyczących statusu receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2), • 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. W celu uzyskania dalszych informacji dotyczących statusu receptora HER2. • 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 erlotynibem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niepłaskonabłonkowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z aktywnymi mutacjami w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) • 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 paklitaksellem 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) rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej. • bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną lub w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksellem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwszym nawrotem wrażliwego na związek platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF. • bewacyzumab w skojarzeniu z paklitaksellem, topotekanem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotem opornego na związek platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, którzy otrzymali wcześniej nie więcej niż dwa schematy chemioterapii i u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF • bewacyzumab, w skojarzeniu z paklitaksellem i cisplatiną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny, w skojarzeniu z paklitaksellem i topotekanem, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy <p>Należy wskazać, że wskazanie zarejestrowane nie obejmuje wnioskowanego (off-label).</p>
Wnioskowane dawkowanie	600 mg co 2 tygodnie
Droga podania	dożylna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące leczenia

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących bewacyzumabu w leczeniu glejaka anaplastycznego wykonano przeszukanie w bazie informacji medycznej: Medline via PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 04.11.2020. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 *Strategie wyszukiwania publikacji* niniejszego opracowania.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych.

Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 5. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z rozpoznaniem: gwiazdziak typ anaplastyczny, kolejna linia leczenia, (uprzednie wykorzystanie TMZ, lomustyny, RTH)	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja (I)	bewacyzumab	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	nie ograniczono
Punkty końcowe (O)	punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa	dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne Badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne/metaanalizy W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych lub badań RCT włączano następujące typy badań: <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne kontrolowane, bez randomizacji, • badania kliniczne jednoramienne, • badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, serie przypadków i opisy przypadków 	badania na zwierzętach, badania linii komórkowych, opisy przypadków, analizy ekonomiczne, badania kliniczne I fazy artykuły poglądowe, przeglądy niesystematyczne opublikowane jako artykuły, listy do redakcji
Inne	publikacje w pełnym tekście, <ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim 	publikacje w postaci abstraktu lub doniesień konferencyjnych <ul style="list-style-type: none"> • publikacje w językach innych niż polski i angielski

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono badanie pierwotne spełniające kryteria włączenia, ze szczególnym uwzględnieniem zastosowanej definicji populacji dla wnioskowanego wskazania, zakwalifikowano pracę będącą opisem badania RCT, II fazy. Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej w celu odnalezienia dodatkowych badań, które mogły być inaczej indeksowane niż założenia strategii. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania niesystematycznego nie odnaleziono dowodów naukowych odpowiedniej jakości i z właściwego poziomu EBM dotyczących wnioskowanego problemu zdrowotnego.

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono badanie BELOB, które było otwartym, trzygrupowym, wieloośrodkowym badaniem fazy 2, przeprowadzonym w 14 szpitalach w Niderlandach (Holandii). W badaniu wzięło udział 153 dorosłych pacjentów (≥ 18 lat), z pierwszym nawrotem glejaka po chemioradioterapii z wykorzystaniem temozolomidu, którzy zostali losowo przydzieleni do leczenia doustną lomustyną w dawce 110 mg/m² co 6 tygodni, dożylnym bewacyzumabem w dawce 10 mg/kg raz na 2 tygodnie lub leczenia skojarzonego: bewacyzumab z lomustyną w dawkowaniu jak wyżej. W związku z charakterem ramion badania w analizie zostaną przedstawione wyniki ramiona z wykorzystaniem bewacyzumabu w monoterapii.

Ramię BEV obejmowało 50 pacjentów z medianą wieku 58 lat (zakres 37 - 77), z przeważającym udziałem mężczyzn (64%), wśród których brak mutacji IDH miało 97% badanych, z kolei u 57% nie stwierdzono metylacji MGMT. Po okresie obserwacji wszyscy pacjenci przegrali leczenie – 45 z powodu progresji choroby, 3 z powodu wczesnego podejrzenia dalszej progresji choroby, 2 z powodu wystąpienia toksyczności terapii.

Tabela 6. Charakterystyka badania włączonego do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>BELOB</p> <p>Taal 2014</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Roche Nederland</p> <p>KWF¹</p> <p>Kankerbestr jding</p>	<p>- rodzaj badania: wieloośrodkowe, randomizowane, open-label</p> <p>- typ hipotezy: brak</p> <p>- okres obserwacji: 18 miesięcy</p> <p>- interwencje:</p> <p>Grupa A: BEV 10 mg/kg.</p> <p>Grupa B: LOM 110 mg/m²</p> <p>Grupa C: BEV/LOM 110*</p> <p>Grupa D: BEV/LOM 90*</p> <p>* - dotyczy dawki lomustyny</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> glejak potwierdzony histologicznie z pierwszą progresją po wcześniejszej CRT temozolomidem, udokumentowaną za pomocą MRI z co najmniej jedną dwuwymiarowo mierzalną zmianą docelową o średnicy co najmniej 10 mm, widoczną na dwóch lub więcej skrawkach osiowych oddalonych o 5 mm; brak wcześniejszej chemioterapii z powodu nawrotu choroby; brak wcześniejszego leczenia anty-VEGF lub nitrozomocznym; stabilna lub malejąca dawka steroidów przez 7 dni przed podstawowym skanem MRI; brak stosowania RTH w ciągu 3 miesięcy przed rozpoznaniem progresji; nie stosowanie chemioterapii w ciągu 4 tygodni przed kwalifikacją; co najmniej 18 lat; stan sprawności WHO 0-2; odpowiednia czynność szp ku kostnego, nerek i wątroby. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> niekontrolowane nadciśnienie (SYS >150 mm Hg lub DIA >100 mm Hg), jakakolwiek zakrzepica tętnicza lub żylna do 6 miesięcy przed rejestracją, 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 9miesięczne przeżycie całkowite <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> mediana PFS, PFS po 6 i 12 miesiącach mediana OS, OS po 6 i 12 miesiącach, odsetek pacjentów, którzy uzyskali obiektywną odpowiedź

¹ The Dutch Cancer Foundation

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> krwotok mózgu uwidoczony w MRI, poważna choroba serca (np. zawału mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania lub niestabilną dławicą piersiową) przyjmowanie terapeutycznych dawek leków przeciwzakrzepowych lub trombolitycznych. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa A: 50 Grupa B: 46 Grupa C: 8 Grupa D: 44</p>	

BEV – bewacyzumab, LOM – lomustyna, VEGF – czynnik wzrostu naczyń, CRT – chemioradioterapia, MRI – obrazowanie rezonansem magnetycznym, RTH – radioterapia, WHO – Światowa Organizacja Zdrowia, SYS – ciśnienie skurczowe krwi, DIA – ciśnienie rozkurczowe krwi, PFS – przeżycie wolne od progresji, OS – przeżycie całkowite

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

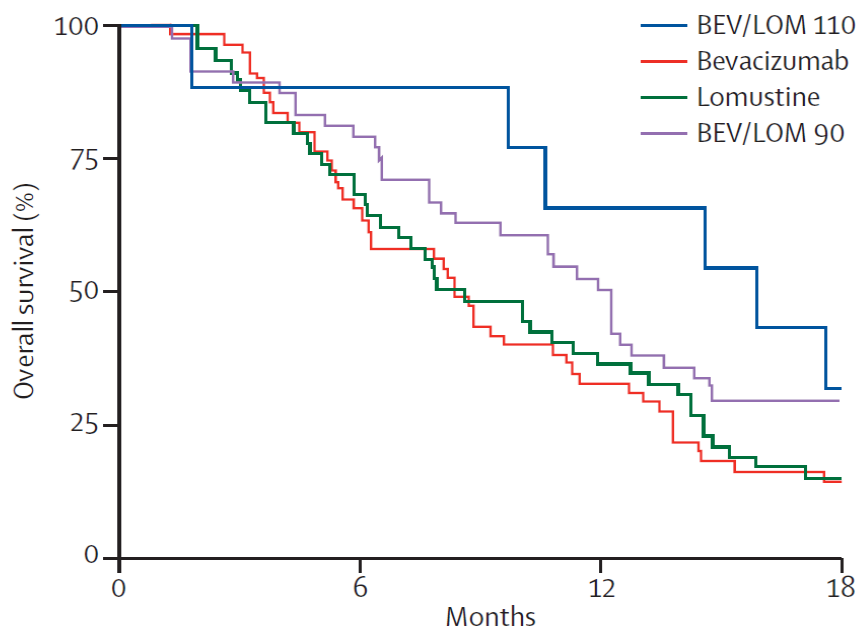
Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była ocena odsetka 9-miesięcznego przeżycia całkowitego, który w grupie bewacyzumabu była najniższa w badaniu, wynosząc 38% (95% CI: 25; 51). Wyniki drugorzędowych punktów końcowych przedstawiały się następująco: ORR 18/48 (38%; 95% CI: 24; 53), mediana PFS wyniosła 3 (95% CI: 3; 4) miesiące, 6-miesięczny PFS odnotowano dla 16% (95% CI: 7; 27) badanych, mediana całkowitego czasu przeżycia uczestników badania wyniosła 8 (95% CI: 6; 9) miesięcy, a 12-miesięczne całkowite przeżycie potwierdzono u 26% (95% CI: 15; 39) pacjentów.

Wyniki wszystkich planowanych i zrealizowanych ramion badania BELOB zawiera tabela 6. Analiza głównych punktów końcowych odnoszących się do przeżycia całkowitego oraz czasu przeżycia wolnego od progresji została przedstawiona na wykresach Kaplana-Meiera.

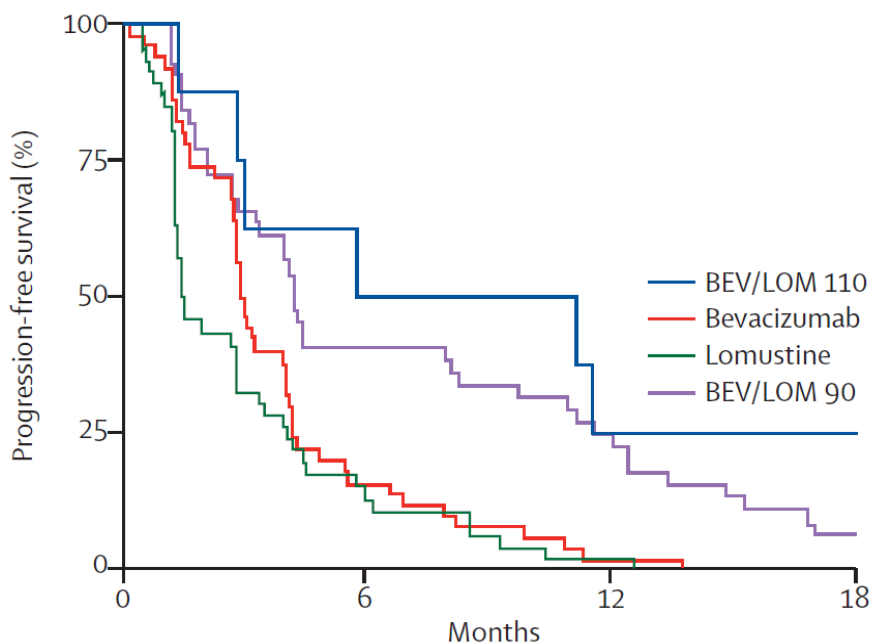
Tabela 7. Zestawienie wyników dla pierwszorzędownych i drugorzędowych punktów końcowych badania BELOB

	BEV (n=50)	LOM (n=46)	BEV/LOM 110 (n=8)	BEV/LOM 90 (n=44)	BEV/LOM łącznie (n=52)
	mediana (95% CI) lub % (95% CI)				
ORR	18/48 38% (24; 53)	2/41 5% (1; 17)	5/8 63% (24; 91)	14/41 34% (20; 51)	19/49 39% (25; 54)
Mediana PFS	3 (3; 4)	1 (1; 3)	11 (1; 27)	4 (3; 8)	4 (3; 8)
6-m PFS	16% (7; 27)	13% (5; 24)	50% (15; 77)	41% (26; 55)	42% (29; 55)
Mediana OS	8 (6; 9)	8 (6; 11)	16 (2; 34)	11 (8; 12)	12 (8; 13)
12-m OS	26% (15; 39)	30% (18; 44)	63% (23; 86)	45% (30; 59)	48% (34; 61)

BEV – bewacyzumab, LOM – lomustyna, BEV/LOM [110/90] – schemat skojarzenia standardowej dawki bewacyzumabu z lomustyną w dawce 110 lub 90 mg/kg, CI – przedział ufności, ORR – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie, PFS – przeżycie wolne od progresji, OS – przeżycie całkowite

**Number at risk**

BEV/LOM 110	8	7	5	2
Bevacizumab	50	31	13	3
Lomustine	46	30	14	3
BEV/LOM 90	44	34	20	9

Rysunek 1. Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (Taal 2014)**Number at risk**

BEV/LOM 110	8	4	2	2
Bevacizumab	50	8	1	0
Lomustine	46	6	1	0
BEV/LOM 90	44	18	10	3

Rysunek 2. Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji (Taal 2014)

Dodatkowa ocena skuteczności obejmowała badanie zależności występowania metylacji MGMT oraz wpływ na PFS i OS, analizy przeprowadzono w podgrupach oraz dla populacji ogólnej, wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Status metylacji promotora MGMT w odniesieniu do PFS po 6 miesiącach i OS po 9 miesiącach

	n	6-m PFS (95% CI)	HR PFS (95% CI)	9-m OS (95% CI)	HR OS (95% CI)
Bewacyzumab w monoterapii					
bez metylacji	24	8% (1; 23)	1	12% (3; 29)	1
z metylacją	18	33% (14; 55)	0,43 (0,21; 0,85)	67% (40; 83)	0,27 (0,13; 0,57)
Wszyscy pacjenci badania					
bez metylacji	70	11% (5; 20)	1	37% (26; 48)	1
z metylacją	62	40% (28; 52)	0,54 (0,37; 0,77)	61% (48; 72)	0,57 (0,40; 0,82)

n – liczność grupy, CI – przedział ufności, PFS – przeżycie wolne od progresji, OS – przeżycie całkowite, HR – współczynnik hazardu

Występowanie metylacji MGMT wśród badanych stosujących bewacyzumab jako monoterapię zmniejszało istotnie statystycznie ryzyko progresji choroby (HR = 0,43, 95% CI 0,21-0,85) oraz zmniejszało istotnie statystycznie ryzyko zgonu (HR = 0,27, 95% CI 0,13-0,57). Wyniki uzyskane w subgrupie pacjentów stosujących bewacyzumab były zbliżone do wyników uzyskanych w populacji całkowitej badania.

Ocenianymi punktami końcowymi było również bezpieczeństwo stosowania bewacyzumabu rozumiane jako występowanie zdarzeń niepożądanych. Najczęściej zgłaszanymi były zdarzenia związane z liczbą płytek krwi (96% grade 0-1, 2% grade 2, 2% grade 4) oraz białych krwinek (neutropenia) (96% grade 0-1, 4% grade 2), wśród pozostałych charakterystyczne było występowanie nadciśnienia (30% grade 1-2, 26% grade 3) i poczucia zmęczenia, osłabienia (60% grade 1-2, 4% grade 3). Inne zaraportowane zdarzenia niepożądane obejmowały proteinurię (30%), zakażenia (20%) zaburzenia płucne (14%), nudności i wymioty (12%).

Wnioski autorów

- Wyniki przeprowadzonego badania BELOB nie potwierdziły istotnej roli bewacyzumabu zastosowanego w monoterapii leczenia glejaka nawrotowego mózgu.
- Obecne badanie sugeruje, że skojarzenie lomustyny z bewacyzumabem może przynosić więcej korzyści dla pacjentów niż podawanie któregośkolwiek z leków w monoterapii, w związku z czym uzasadnione jest przeprowadzenie fazy 3 próby dla tego skojarzenia leczenia.
- Aż do momentu publikacji wyników fazy 3, ocena skuteczności tej kombinacji w leczeniu glejaka wielopostaciowego pozostaje obciążona ryzykiem niepewności.

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie zlecenia MZ

Pacjentka obecnie samodzielnie finansuje terapię bewacyzumabem od 14.04.2020 r. Stwierdzono częściową odpowiedź na zastosowane leczenie (05.06.2020 r.), ocena na podstawie zmniejszenia wymiarów największego guza z 40x28x36 mm do 30x19x33 mm, zmniejszenie pozostałych guzów z 14 do 6 mm.

W badaniu MRI głowy 3.08.2020 r. potwierdzono dalszą poprawę – dalsze zmniejszenie wymiarów największego guza z 32x19x29 mm do 26x19x25 mm, zmniejszenie liczby pozostałych guzów o wymiarach do 6 mm i ponownie słabsze wzmocnienie kontrastowe.

Ostatnią dawkę podano 18.09.2020 r., obecnie leczenie jest kontynuowane.

Informacje na podstawie ChPL

Sumaryczny profil bezpieczeństwa leku Avastin jest oparty na danych pochodzących od 5 200 pacjentów z różnymi nowotworami, w większości otrzymujących Avastin w skojarzeniu z chemioterapią w ramach badań klinicznych.

Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) według klasyfikacji układów i narządów:

- zaburzenia krwi i układu chłonnego: gorączka neutropeniczna, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość;
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: anoreksja;
- zaburzenia układu nerwowego: obwodowa neuropatia czuciowa, dyzartria, ból głowy, zaburzenie smaku;
- zaburzenia oka: zaburzenie oka, zwiększone łzawienie;
- zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie, zakrzepica zatorowa (żylna);
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność, nieżyt nosa;
- zaburzenia żołądka i jelit: krwotok z odbytnicy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaparcia, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: komplikacje w gojeniu ran, zapalenie skóry złuszczające, sucha skóra, przebarwienie skóry;
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle stawów;
- zaburzenia nerek i dróg moczowych: białkomocz;
- zaburzenia układu rozrodczego i piersi: niewydolność jajników;
- zmniejszenie masy ciała;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: osłabienie, zmęczenie, gorączka, ból, zapalenie błon śluzowych.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Perforacje żołądkowo-jelitowe i przetoki

Podczas terapii produktem Avastin pacjenci mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia perforacji w obrębie żołądka, jelit i pęcherzyka żółciowego. Proces zapalny wewnątrz jamy brzusznej może być czynnikiem ryzyka perforacji żołądkowo-jelitowej u pacjentów z rozsiałym rakiem okrężnicy lub odbytnicy, w związku z czym należy zachować ostrożność podczas podawania leku tej grupie chorych. Wcześniejsza radioterapia jest czynnikiem ryzyka dla perforacji żołądkowo-jelitowych u pacjentek leczonych produktem Avastin z powodu przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy, wszystkie pacjentki z perforacjami żołądkowo-jelitowymi były uprzednio poddawane radioterapii. Należy zakończyć terapię w przypadku wystąpienia u pacjenta perforacji żołądkowo-jelitowej.

Przetoki pomiędzy układem pokarmowym a pochwą

Pacjentki leczone produktem Avastin z powodu przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy są narażone na większe ryzyko powstawania przetoki pomiędzy pochwą a przewodem pokarmowym. Uprzednia radioterapia jest istotnym czynnikiem ryzyka powstawania przetok pomiędzy przewodem pokarmowym a pochwą. Wszystkie pacjentki z przetokami pomiędzy przewodem pokarmowym a pochwą były uprzednio poddawane radioterapii. Wznowa nowotworu w obszarach poddawanych radioterapii jest dodatkowym istotnym czynnikiem ryzyka powstawania przetok pomiędzy przewodem pokarmowym a pochwą.

Przetoki inne niż żołądkowo-jelitowe

Pacjenci leczeni produktem Avastin mogą być narażeni na zwiększone ryzyko powstawania przetok. Należy całkowicie zaprzestać podawania produktu Avastin, jeśli u pacjenta rozwinię się przetoka tchawiczo-przełykowa lub jakakolwiek przetoka 4. stopnia [w/g klasyfikacji US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events Toxicity (NCI-CTCAE) wersja 3.0]. W przypadkach stwierdzenia wewnętrznej przetoki, poza przewodem pokarmowym, należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Avastin.

Komplikacje w gojeniu ran

Produkt Avastin może mieć niekorzystny wpływ na proces gojenia ran. Terapii produktem Avastin nie należy rozpoczynać w okresie krótszym niż 28 dni po większym zabiegu chirurgicznym lub do momentu całkowitego wygojenia się ran po zabiegu. Terapia powinna być wstrzymana w związku z operacjami planowanymi.

Nadciśnienie

Obserwowano zwiększoną częstość występowania nadciśnienia u pacjentów leczonych produktem Avastin. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Avastin należy odpowiednio kontrolować istniejące już uprzednio nadciśnienie tętnicze. Nie ma danych dotyczących wpływu produktu Avastin w grupie pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem w chwili rozpoczynania terapii. Generalnie zaleca się kontrolę ciśnienia tętniczego podczas terapii.

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome - PRES)

Rzadko donoszono o rozwijaniu się u pacjentów leczonych produktem Avastin objawów podmiotowych i przedmiotowych odpowiadających PRES, rzadkiej choroby neurologicznej, która może między innymi dawać następujące objawy: napady drgawkowe, bóle głowy, zmianę stanu psychicznego, zaburzenia widzenia lub ślepotę korową, z towarzyszącym nadciśnieniem lub bez. Rozpoznanie PRES należy potwierdzić metodami obrazowania mózgu, zwłaszcza metodą rezonansu magnetycznego (MRI). U osób z PRES zaleca się stosowanie leczenia określonych objawów, w tym kontrolę nadciśnienia, jak również odstawienie produktu Avastin. Nie zbadano bezpieczeństwa ponownego rozpoczęcia leczenia produktem Avastin u pacjentów, którzy przebyli wcześniej PRES.

Białkomocz

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie zwiększa się ryzyko wystąpienia białkomoczu podczas terapii produktem Avastin. Zaleca się kontrolę białkomoczu, z użyciem testów paskowych, przed rozpoczęciem i w trakcie terapii. Lek należy całkowicie odstawić u pacjentów, u których wystąpi białkomocz stopnia 4. (zespół nerczycowy) (NCI-CTCAE v.3).

Zakrzepica zatorowa tętnic

Występowanie tętniczej zakrzepicy zatorowej lub cukrzycy w wywiadzie lub wiek powyżej 65 lat u pacjentów przyjmujących Avastin z chemioterapią, jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakrzepów z zatorami w obrębie tętnic w trakcie terapii. Należy zatem zachować ostrożność podczas leczenia tych grup pacjentów. Leczenie produktem Avastin należy całkowicie przerwać u pacjentów, u których wystąpi zakrzepica zatorowa tętnic.

Zakrzepica zatorowa żył

U pacjentów leczonych produktem Avastin może wystąpić zwiększone ryzyko żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zatorowości płucnej. U pacjentów z zagrażającymi życiu (stopień 4) zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi, w tym zatorowością płucną, należy przerwać stosowanie produktu Avastin. Pacjentów z zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi stopnia 3 lub niższego należy dokładnie kontrolować.

Krwotok

U pacjentów przyjmujących produkt Avastin występuje zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoków, szczególnie krwotoków zależnych od guza. Avastin należy całkowicie odstawić u pacjentów, u których wystąpi krwawienie stopnia 3. lub 4. w trakcie terapii. Pacjenci powinni być kontrolowani w kierunku objawów krwawienia do OUN i terapia preparatem Avastin powinna być przerwana w przypadku krwawienia wewnątrzczaszkowego.

Nie ma danych dotyczących profilu bezpieczeństwa produktu Avastin u pacjentów z wrodzoną skazą krwotoczną, nabytą koagulopatią lub u pacjentów otrzymujących pełne dawki leków przeciwzakrzepowych z powodu zakrzepicy zatorowej przed rozpoczęciem terapii produktem Avastin.

Tętniak i rozwarstwienie tętnicy

Stosowanie inhibitorów szlaku VEGF u pacjentów z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia może sprzyjać tworzeniu tętniaka i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania leku Avastin należy starannie rozważyć to ryzyko, zwłaszcza u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak nadciśnienie lub tętniak w wywiadzie.

Zastoinowa niewydolność serca (ang. Congestive Heart Failure - CHF)

W badaniach klinicznych obserwowano objawy wskazujące na zastoinową niewydolność serca. Zdarzenia tego typu obejmowały od bezobjawowego zmniejszenia frakcji wyrzutowej komory lewej do objawowej zastoinowej niewydolności serca, wymagającej leczenia lub hospitalizacji. Należy zachować ostrożność podczas leczenia

produktem Avastin pacjentów z klinicznie istotną chorobą sercowo-naczyniową, taką jak występująca wcześniej choroba wieńcowa lub zastoinowa niewydolność serca.

Reakcje nadwrażliwości/reakcje podczas wlewu

Istnieje ryzyko wystąpienia u pacjentów reakcji nadwrażliwości/reakcji podczas wlewu. Zaleca się uważne obserwowanie chorych podczas podania bewacyzumabu, tak jak w przypadku innych leczniczych humanizowanych przeciwciał monoklonalnych. Jeśli taka reakcja wystąpi należy przerwać podanie i włączyć odpowiednie terapie. Systematyczna premedykacja nie jest zalecana.

Martwica kości szczęki lub żuchwy

Wśród pacjentów z chorobą nowotworową leczonych produktem Avastin obserwowano przypadki martwicy kości szczęki lub żuchwy, większość z tych pacjentów była leczona równocześnie lub w przeszłości bisfosfonianami w postaci dożylniej. Stosowanie bisfosfonianów jest uznanym czynnikiem ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki lub żuchwy. Należy zachować ostrożność w przypadku równoczesnego lub sekwencyjnego stosowania produktu Avastin i bisfosfonianów w postaci dożylniej. Inwazyjne procedury dentystryczne uznaje się za dodatkowy czynnik ryzyka. Przed rozpoczęciem stosowania produktu Avastin należy rozważyć badanie stomatologiczne i odpowiednie zabiegi profilaktyczne. U pacjentów wcześniej leczonych lub w trakcie leczenia bisfosfonianami w postaci dożylniej należy, o ile to możliwe, unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych.

Niewydolność jajników/płodność

Avastin może upośledzać płodność kobiety. Dlatego też przed zastosowaniem produktu Avastin u kobiety w wieku rozrodczym należy przedyskutować z pacjentką sposoby zachowania płodności.

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

URPL

Ważna informacja dotycząca przypadków martwicy kości szczęki/żuchwy u pacjentów z chorobą nowotworową leczonych bewacyzumabem (Avastin) oraz otrzymujących równocześnie lub uprzednio bisfosfoniany (30.11.2010).

Przypadki martwiczego zapalenia powięzi w związku z zastosowaniem produktu Avastin (bewacyzumab) (15.05.2013).

EMA

Avastin-H-C-582-II-0059 : EPAR - Scientific conclusions and grounds for refusal of the variation presented by the European Medicines Agency (18.11.2014)

Opierając się na argumentach wnioskodawcy i wszystkich danych pomocniczych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, CHMP ponownie przeanalizował swoją wstępną opinię i w swojej opinii końcowej uznał decyzją większości, że skuteczność produktu leczniczego Avastin nie została wystarczająco wykazana, oraz w związku z tym podtrzymuje swoje zalecenie dotyczące odmowy zmiany pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla wyżej wymienionego produktu leczniczego. CHMP uważa, że: skuteczność bewacyzumabu w skojarzeniu z radioterapią i temozolomidem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem nie została wystarczająco wykazana; w przypadku braku ustalonej skuteczności nie ustalono pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka. Dlatego CHMP zalecił **odmowę dla wprowadzenia zmian** w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu Avastin w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany glejakiem **w skojarzeniu z radioterapią i temozolomidem**.

FDA

Informacje o produkcie BLA 125085 (Avastin) SUPPL-332 (05.29.2020)

Avastin jest **wskazany w leczeniu glejaka nawrotowego (GBM)** u dorosłych, 10 mg/kg/co dwa tygodnie.

Bezpieczeństwo preparatu Avastin oceniano w wielośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu (EORTC 26101) z udziałem pacjentów z nawracającym GBM po radioterapii i temozolomidzie, z których 278 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę preparatu Avastin i uważa się, że można ich ocenić pod kątem bezpieczeństwa. Pacjentów przydzielono losowo (2:1) do otrzymywania **skojarzeń z preparatem Avastin** (10 mg/kg co 2 tygodnie) z samą lomustyną lub lomustyną do czasu progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności. Dane demograficzne populacji bezpieczeństwa były podobne do danych demograficznych populacji skuteczności. W grupie otrzymującej Avastin z lomustyną 22% pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych w porównaniu z 10% pacjentów w ramieniu z lomustyną. U pacjentów otrzymujących Avastin z lomustyną profil działań niepożądanych był podobny do tego obserwowanego w innych zatwierdzonych wskazaniach.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

EMA w swoim raporcie zarówno złożonym pierwszorazowo jak i powtórny ocenila wszystkie szczegółowe podstawy i argumenty przedstawione przez wnioskodawcę. W odniesieniu do oceny progresji choroby za pomocą rezonansu magnetycznego CHMP podtrzymał pogląd, że wpływ zastosowania dostosowanych kryteriów w badaniu BO21990² pozostaje niejasny. Liczba zdarzeń PD mogła być przeszacowana w grupie placebo i niedoszacowana w grupie bewacyzumabu. Wnioskodawca nie wykazał w przekonujący sposób, że przeprowadzone analizy wrażliwości były w stanie złagodzić ryzyko systematycznych błędów w ocenie PFS i były wystarczające, aby zapewnić wystarczające zapewnienie, że bewacyzumab powoduje wzrost PFS o znaczeniu klinicznym. W szczególności wnioskodawca nie uzasadnił jasno, w jaki sposób kryteria wybrane w celu wykluczenia określonych pacjentów lub zdarzeń w różnych analizach były w stanie odnieść się do błędów/niepewności związanych z oceną progresji.

Wyniki analizy post hoc wykonanej w odniesieniu do kryteriów RANO³ nie zostały uznane za wystarczająco solidne, aby wyjaśnić wątpliwości dotyczące wyników PFS. Analiza ta przyniosła szacunkową korzyść o mniejszej skali, opartą na analizie, która z konieczności, ale problematycznie, wprowadza pewną cenzurę informacyjną. Wszystkie dodatkowe analizy nie mogą wykluczyć możliwości istotnego błędu, a szacowany efekt nie jest uważany za wystarczająco wiarygodny, aby stwierdzić, że klinicznie istotna skuteczność terapeutyczna została wykazana. W związku z tym CHMP podtrzymał pogląd, że nie było możliwe oszacowanie z wystarczającą pewnością wielkości poprawy kontroli guza zapewnianej przez bewacyzumab w połączeniu ze standardową opieką.

W odniesieniu do całkowitego przeżycia CHMP przyznał, że w badaniu BO21990 nie zaobserwowano żadnej korzyści dla OS, co jest zgodne z wynikiem badania RTOG 0825⁴. Nie ustalono, że najbardziej prawdopodobną przyczyną niepowodzenia w wykazaniu korzyści w zakresie OS jest raczej leczenie po progresji (w tym zamiana na bewacyzumab), a nie brak efektu.

Podsumowując, kliniczne znaczenie wyników skuteczności nie jest pewne, w związku z czym EMA uważa, że stosunek korzyści do ryzyka dla zastosowania bewacyzumabu jako terapii uzupełniającej standardową opiekę nad nowo zdiagnozowanym glejakiem jest negatywny.

² A Study of Bevacizumab (Avastin®) in Combination With Temozolomide and Radiotherapy in Participants With Newly Diagnosed Glioblastoma, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00943826, 2-ramienne badanie, skuteczność i bezpieczeństwo dodania bewacyzumabu do obecnego standardu leczenia w porównaniu z obecnym standardem leczenia. Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do grupy bewacyzumabu w połączeniu z radioterapią plus temozolomid lub placebo z temozolomidem Czas leczenia trwał do wystąpienia progresji choroby.

(data dostępu 09.11.2020, link: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00943826>)

³ Response Assessment in Neuro-Oncology

⁴ Temozolomide and Radiation Therapy With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00884741, randomizowane badanie III fazy, temozolomid i radioterapia w celu porównania skuteczności z bewacyzumabem lub bez, w leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem lub glejakiomiesakiem.

(data dostępu 09.11.2020, link: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00884741>)

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 10.11.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) <https://ptok.pl/>
- ogólnoeuropejskie: European Society For Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>
- światowe: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <https://www.nccn.org/>
- inne: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2014 (Polska)</p>	<p>Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego - Glejaki złośliwe (G III i IV)</p> <p><u>Leczenie chirurgiczne</u></p> <p>Cele leczenia chirurgicznego obejmują przedłużenie i poprawę jakości życia oraz uzyskanie rozpoznania histologicznego. W przypadku biegunowej lokalizacji guza w płacie czołowym, skroniowym lub potylicznym po wykonaniu kraniotomii możliwa jest lobektomia z makroskopowo doszczętnym wycięciem nowotworu. W innych lokalizacjach zabieg jest ograniczony do usunięcia guza w granicach zdrowej tkanki.</p> <p><u>Radioterapia</u></p> <p>Wybór strategii postępowania i stopnia radykalności leczenia zależy od rokowania, zgodnego z podziałem na grupy prognostyczne według RTOG (tabela zawarta w 2.1. <i>Problem zdrowotny</i>)</p> <p>Techniki RTH mogą być następujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> - klasyczna teleradioterapia frakcjonowana RTH 3D; - RTH przyspieszona (chorzy o szczególnie złym rokowaniu i indywidualnie kwalifikowani chorzy na wielopostaciowego glejaka po biopsji ze spodziewanym czasem przeżycia poniżej 6 miesięcy). <p>Obszar napromieniania obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CTV → kontrastujący się guz z obrzękiem (obszar hiperintensywny w obrazach T2-zależnych w MR sprzed zabiegu operacyjnego) z marginesem 2 cm; - PTV → CTV z marginesem 0,5–1,0 cm. <p><u>Chemioterapia</u></p> <p>Zastosowanie uzupełniającej CTH temozolomidem można rozważyć po zakończeniu CRT w glejaku wielopostaciowym. U chorych na anaplastyczne gwiaździaki nie udokumentowano wartości leczenia skojarzonego. U wybranych chorych na złośliwe glejaki (III i IV stopień) po wyczerpaniu innych możliwości leczenia istnieją wskazania do paliatywnej CTH w przypadku progresji nowotworu. Wybór leków stosowanych w ramach paliatywnego postępowania zależy od klinicznej charakterystyki chorych oraz przebytego leczenia (temozolomid - chorzy, którzy nie otrzymywali CRT)</p> <p><u>Leczenie ukierunkowane molekularnie</u></p> <p>Bewacyzumab (przeciwciało monoklonalne o działaniu antyangiogennym) wykazuje aktywność w nawrotowych glejakach złośliwych po wcześniejszej CTH z zastosowaniem temozolomidu, ale ze względu na brak wpływu na czas przeżycia całkowitego pozostaje eksperymentalną metodą leczenia.</p> <p><i>Sila rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>
<p>ESMO 2014 (Europa)</p>	<p>High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [Wytyczne diagnostyki, leczenia i monitorowania zaawansowanych glejaków mózgu]</p> <p>Pacjenci powinni być oceniani, a plan leczenia ustalony przez wyspecjalizowany multidyscyplinarny zespół składający się z neurochirurgów, lekarzy onkologów i radioterapeutów, ale także biegłego neuropatologa i neuroradiologa. Szczególną uwagę należy zwrócić na stan sprawności i funkcje neurologiczne.</p> <p>Gwiaździak anaplastyczny i skąpodrzewiako-gwiaździak mają bardziej korzystne dla pacjentów rokowanie niż glejak wielopostaciowy. Standardowa terapia obejmuje uzupełniającą radioterapię do 60 Gy po leczeniu chirurgicznym. Wartość jednoczesnej i/lub podtrzymującej chemioterapii z TMZ nie została prospektywnie zbadana [V, D]. Długoterminowa obserwacja (10 lat) randomizowanych badań klinicznych wykazała wydłużenie czasu</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>przeżycia przy neoadiuwantowej chemioterapii PCV (prokarbazyna, lomustyna, winkrystyna) w nowo zdiagnozowanych: gwiaździaku anaplastycznym i skąpodrzewiaku, ale korzyść występuje głównie w prognostycznie korzystnych podgrupach molekularnych chorych (w szczególności z kodecją 1p/19q) [II, B].</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i></p> <p>Poziomy dowodów</p> <ol style="list-style-type: none"> I. Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędów systematycznych) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją bez istotnej, nieakceptowalnej heterogeniczności II. Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem błędów niższa jakość metodologiczna lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością III. Prospektywne badania kohortowe IV. Retrospektywne badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne V. Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów <p>Stopnie rekomendacji</p> <ol style="list-style-type: none"> A. Mocne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane B. Mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane C. Niedostateczne dowody na skuteczność lub korzyści, które nie przeważają nad ryzykiem ani wadami (zdarzenia niepożądane, koszty, ...), nieobowiązkowe D. Umiarkowane dowody wskazujące na skuteczność lub niekorzystne skutki, generalnie niezalecane E. Mocne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnych rezultatów, nigdy nie zalecane
<p>NCCN 2020 (USA)</p>	<p>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Central nervous System Cancers [Wytyczne postępowania w nowotworach centralnego układu nerwowego]</p> <p>W przypadku przetrwałego lub nawracającego nowotworu w przypadku zmian mnogich i/lub rozsiaanych zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rozważenie włączenia pacjenta do badania klinicznego - leczenie chirurgiczne - systemową chemioterapię <ul style="list-style-type: none"> • TMZ • lomustyna lub karmustyna • PCV • bewacyzumab • TMZ + Bewacyzumab • karmustyna/lomustyna + Bewacyzumab - naprzemienne leczenie polami elektrycznymi (2B) - leczenie paliatywne/najlepszą terapię wspomagającą (BSC) <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i></p> <p>O ile nie wskazano inaczej, wszystkie powyższe rekomendacje mają kategorię 2A</p> <p>Kategorie dowodów:</p> <p><i>Kategoria 1</i> W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</p> <p><i>Kategoria 2A</i> W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</p> <p><i>Kategoria 2B</i> W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</p> <p><i>Kategoria 3</i> W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</p>
<p>NICE 2018 (Wielka Brytania)</p>	<p>Brain tumours (primary) and brain metastases in adults [Pierwotne i przerzutowe guzy mózgu u dorosłych]</p> <p>Podczas leczenia osób z nawracającym glejakiem wysokiego stopnia, należy wziąć pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stan sprawności Karnofsky'ego • preferencje osoby • czas od ostatniego zabiegu

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • markery molekularne guza • jaki był ich ostatni zabieg. <p>Należy rozważyć PCV lub monoterapię CCNU (lomustynę) jako alternatywę dla temozolomidu u osób z nawracającym glejakiem wysokiego stopnia.</p> <p>Temozolomid jest zalecany jako opcja w leczeniu glejaka złośliwego, takiego jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny, wykazujący nawrót lub progresję po standardowej terapii tylko wtedy, gdy dana osoba ma stan sprawności wg Karnofsky'ego wyższy lub równy 70 i oczekiwaną długość życia 12 tygodni lub jeszcze.</p> <p>Jeśli inne metody leczenia nie przyniosą korzyści należy rozważyć prowadzenie najlepszej terapii wspomagającej w przypadku glejaka wysokiego stopnia.</p> <p>W przypadku osób z ogniskowo nawracającym glejakiem wysokiego stopnia zespół multidyscyplinarny powinien również rozważyć poniższe opcje terapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dalsza operacja • dalsza radioterapia. <p>Nie należy podawać bewacyzumabu, erlotynibu ani cediranibu, osobno lub w skojarzeniu z chemioterapią, w ramach leczenia nawrotowego glejaka wysokiego stopnia.</p> <p>Nie należy stosować terapii pól do leczenia nowotworów (TTF) w ramach leczenia nawrotowego glejaka wysokiego stopnia.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>

PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, OUN – ośrodkowy układ nerwowy, CTH – chemioterapia, RTH – radioterapia, PNET - niskozróżnicowane guzy neuroektodermalne, CTV – obszar uwidocznionego guza nowotworowego, PTV - planowana objętość napromieniania, CTV + margines uwzględniający błędy pozycjonowania, ESMO – European Society of Medical Oncology, TMZ – temozolomid, PCV – schemat chemioterapii systemowej z wykorzystaniem skojarzenia prokarbazyna, lomustyna, winkrystynę, NCCN - National Comprehensive Cancer Network, BSC – najlepsza terapia wspomagająca, NICE - The National Institute for Health and Care Excellence, TTF - Tumour Treating Fields

W zasobach Agencji brak opinii ekspertów klinicznych, dotyczących wskazania alternatywnych technologii medycznych w analizowanym problemie zdrowotnym.

W wyniku uproszczonego wyszukiwania odnaleziono 4 dokumenty z wytycznymi dotyczącymi leczenia zaawansowanych nowotworów mózgu, ze szczególnym uwzględnieniem glejaka anaplastycznego (polskie, dwa dokumenty europejskie oraz amerykańskie). Polskie wytyczne PTOK 2014 wskazują na zastosowanie bewacyzumabu w nawrotowych glejakach złośliwych po wcześniejszej CTH z zastosowaniem temozolomidu. Wytyczne ESMO z 2014 roku nie odnoszą się do możliwości zastosowania analizowanej technologii, natomiast wskazują na zastosowanie schematu chemioterapii systemowej z wykorzystaniem skojarzenia: prokarbazyna, lomustyna, winkrystyna. Amerykańskie wytyczne NCCN 2020 rekomendują zastosowanie wnioskowanej technologii czyli bewacyzumabu w monoterapii oraz w skojarzeniach z temozolomidem lub kar-/lomustyną, ponadto alternatywą może być zastosowanie terapii zmiennymi polami elektrycznymi. W dokumencie brytyjskiej agencji NICE 2018 znajduje się informacja, że w glejaku wysokiego stopnia (III oraz IV) bewacyzumab nie jest zalecaną opcją terapeutyczną, podobnie jak erlotynib i cedyranib, rekomendowany jest schemat PCV lub monoterapia lomustyną.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach, ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Tym samym po wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które co do zasady jest refundowaną technologią lekową w Polsce.

6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Oszacowania dla opakowania Avastin 100 mg. Na liście leków refundowanych znajduje się również opakowanie Avastin 400 mg, o cenie czterokrotnie wyższej.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Tabela 10. Ceny i koszty produktu leczniczego Avastin 100 mg

Źródła danych	Cena leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 miesiące terapii (6 podań po 600 mg co 2 tyg.) [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ ██████████	██████████ ██████████
według aktualnego obwieszczenia MZ	1 139,25 (netto) ^B 1 230,39 (brutto)	41 013 (netto) ^B 44 294,04 (brutto)

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

^B od ceny hurtowej brutto / limitu finansowania odjęto wartość VAT (8%)

Zgodnie z informacją URPL w Polsce zarejestrowane są także inne produkty lecznicze zawierające bewacyzumab – Aybintio, Equidacent, Mvasi, Zirabev. Nie odnaleziono jednak informacji o cenie tych produktów.

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii (6 podań po 600 mg co 2 tyg.) wynosi ██████████ zł brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na obowiązywanie instrumentów podziału ryzyka.

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Do oszacowania wydatków NFZ wykorzystano dane epidemiologiczne przedstawione w rozdziale 2.1. *Problem zdrowotny*, zgodnie z którymi roczną populację można oszacować na około 42 osoby.

Tabela 11. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej

Źródła danych kosztowych	Koszt 3 miesiące terapii (6 podań po 600 mg co 2 tyg.) dla 42 pacjentów [PLN]
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████
według aktualnego obwieszczenia MZ	1 860 349,68

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii w ramach RDTL u 42 pacjentów przez 3 miesiące terapii (6 podań po 600 mg co 2 tyg.) wyniesie ██████████ zł brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na obowiązywanie instrumentów podziału ryzyka.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

- Taal 2014** Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM, Dubbink HJ, Beerepoot LV, Hanse MC, Buter J, Honkoop AH, Boerman D, de Vos FY, Dinjens WN, Enting RH, Taphoorn MJ, van den Bergmortal FW, Jansen RL, Brandsma D, Bromberg JE, van Heuvel I, Vernhout RM, van der Holt B, van den Bent MJ. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Aug;15(9):943-53. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70314-6. Epub 2014 Jul 15. PMID: 25035291.
- <https://www.sciencedirect.com/science/article/>

Rekomendacje kliniczne

- ESMO 2014** High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 25 (Supplement 3): iii93–iii101, 2014 doi:10.1093/annonc/mdu050 Published online 29 April 2014
- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419340773?via%3Dihub>
- NCCN 2020** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Central nervous System Cancers Version 3.2020 – September 11, 2020
- https://tomocenter.com.ua/wp-content/uploads/Central_Nervous_System_Cancers.pdf
- NICE 2018** Brain tumours (primary) and brain metastases in adults NICE guideline Published: 11 July 2018
- <https://pathways.nice.org.uk/pathways/brain-tumours-and-metastases>
- PTOK 2014** Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego Aktualizacja na dzień 07.08.2014 Redakcja: Jacek Fijuth, Rafał Dziadziuszko
- http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1

Pozostałe publikacje

- CBTRUS, 2012–2016** QT Ostrom, G Cioffi, H Gittleman, N Patil, K Waite, C Kruchko, JS Barnholtz-Sloan, CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012–2016, *Neuro-Oncology*, Volume 21, Issue Supplement_5, October 2019, Pages v1–v100,
- <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz150>
- ChPL Avastin** Charakterystyka Produktu Leczniczego Avastin (data ostatniej aktualizacji, EMA 11.03.2020)
- <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin>
- Karnofsky 1948** Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH. The Use of the Nitrogen Mustards in the Palliative Treatment of Carcinoma – with Particular Reference to Bronchogenic Carcinoma. *Cancer.* 1948;1(4):634-56.
- [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(194811\)](https://doi.org/10.1002/1097-0142(194811))
- KRN 2017** Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/>
- Louis 2016** Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016 Jun;131(6):803-20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1. Epub 2016 May 9. PMID: 27157931.
- <https://link.springer.com/article>
- Szczekliak 2018** Interna Szczeklika 2018, pod red. Gajewski P., Medycyna Praktyczna, Kraków 2018

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 06.11.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"anaplastic"[All Fields]	22 358
2	"astrocytoma*"[MeSH Terms]	37 229
3	"astrocytoma"[MeSH Terms] OR "astrocytoma"[All Fields] OR "astrocytomias"[All Fields]	43 951
4	"anaplastic"[All Fields] AND "astrocytoma*"[MeSH Terms]	2 383
5	"anaplastic"[All Fields] AND ("astrocytoma"[MeSH Terms] OR "astrocytoma"[All Fields] OR "astrocytomias"[All Fields])	3 812
6	"astrocytoma"[MeSH Terms] OR ("anaplastic"[All Fields] AND "astrocytoma*"[MeSH Terms]) OR ("anaplastic"[All Fields] AND ("astrocytoma"[MeSH Terms] OR "astrocytoma"[All Fields] OR "astrocytomias"[All Fields]))	38 658
7	"bevacizumab"[MeSH Terms] OR "bevacizumab"[All Fields] OR "bevacizumab s"[All Fields]	18 562
8	"bevacizumab"[MeSH Terms]	11 763
9	"bevacizumab"[MeSH Terms] OR "bevacizumab"[All Fields] OR "avastin"[All Fields] OR "bevacizumab s"[All Fields]	18 723
10	"bevacizumab"[MeSH Terms] OR "bevacizumab"[All Fields] OR "bevacizumab s"[All Fields] OR "bevacizumab"[MeSH Terms] OR "bevacizumab"[MeSH Terms] OR "bevacizumab"[All Fields] OR "avastin"[All Fields] OR "bevacizumab s"[All Fields]	18 723
11	((("anaplastic"[All Fields] AND "astrocytoma*"[MeSH Terms]) OR "astrocytoma"[MeSH Terms] OR ("anaplastic"[All Fields] AND "astrocytoma*"[All Fields])) AND ("Bevacizumab"[MeSH Terms] OR "Bevacizumab"[All Fields] OR "avastin"[All Fields] OR "bevacizumab s"[All Fields] OR "Bevacizumab"[MeSH Terms] OR "Bevacizumab"[Title/Abstract]))	859