



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Biuro Prezesa Dział Rekomendacji

Bewacyzumab
w rozpoznaniu zakwalifikowanym
do kodu ICD-10: C49

Raport ws. usunięcia świadczenia gwarantowanego
realizowanego w ramach programu chemioterapii
niestandardowej

Raport Nr: AOTM-BP-431-14/2014

Warszawa, kwiecień 2014 r.

Wykaz skrótów

AE – analiza ekonomiczna
Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych
BV/BVC – bewacyzumab
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CT – ang. Computer Tomography – Tomografia Komputerowa/TK
CTCAE – ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTH – chemioterapia
EGFR – ang. Endothelial Growth Factor Receptor – receptor dla czynnika wzrostu śródbłónka
EIAED – ang. Enzyme-Inducing AntiEpileptic Drugs - leki przeciwepileptyczne indukujące enzymy
EMA – European Medicine Agency
ESMO – European Society for Medical Oncology
FDA – Food and Drug Administration
FDG - PET – ang. FluoroDeoksyGlukose – Positron Emission Tomography - pozytonowa tomografia emisyjna przy użyciu 18-fluorodeoksyglukozy
KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów
MRI – ang. Magnetic Resonance Imaging – rezonans magnetyczny/obrazowanie z zastosowaniem rezonansu magnetycznego
MTM - mięsaki tkanek miękkich
MZ – Ministerstwo Zdrowia
NCCN - National Comprehensive Cancer Network
NCI-CTC – ang. National Cancer Institute – Common Terminology Criteria (for Adverse Events) – kryteria terminologii zdarzeń niepożądanych wg Narodowego Instytutu Nowotworów
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia
OR – (ang. overall response) odpowiedź ogólna
ORR – (ang. overall response rate) wskaźnik odpowiedzi ogółem
OS - (ang. overall survival) przeżycie całkowite
p – (ang. p-value) prawdopodobieństwo testowe, znamienność statystyczna
PD – (ang. progresive disease) choroba postępująca
PFS – (ang. progresion free survival) czas bez progresji choroby po zakończonym leczeniu
p.o. – (łac. per orem) podanie doustne
PR – (ang. partial response) odpowiedź częściowa
PUO – Polska Unia Onkologii
RCT – ang. Randomized Clinical Trials – randomizowane badania kliniczne
RT/RTH – RadioTerapia
TK – Tomografia Komputerowa/CT
UPC – ang. Urine Protein:Creatinine ratio
VEGF – ang. Vascular Endothelial Growth Factor – czynnik wzrostu śródbłónka naczyń
VEGFR – ang. Vascular Endothelial Growth Factor Receptor – receptor dla czynnika wzrostu śródbłónka naczyń
WHO – ang. World Health Organization – Światowa Organizacja Zdrowia
WLR – wykaz leków refundowanych
Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Karta niejawności

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców posiadających aktualne dopuszczenie do obrotu produktami leczniczymi zawierającymi substancję czynną bewacyzumab

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

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmioty w interesie których dokonano wyłączenia jawności: przedsiębiorcy posiadający aktualne dopuszczenie do obrotu produktami leczniczymi zawierającymi substancję czynną bewacyzumab.

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. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	5
2.	Problem decyzyjny	6
2.1.	Problem zdrowotny	6
2.1.1.	Opis świadczeń alternatywnych	10
2.1.2.	Liczebność populacji wnioskowanej	10
2.2.	Interwencje wnioskowane i komparatory	11
2.2.1.	Interwencje	11
2.2.2.	Status rejestracyjny	11
2.2.2.1.	Wskazania zarejestrowane	12
2.2.2.2.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	13
2.2.2.3.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	13
3.	Opinie ekspertów	18
4.	Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	19
4.1.	Rekomendacje kliniczne	19
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	20
5.	Analiza kliniczna	21
5.1.	Metodologia analizy klinicznej	21
5.2.	Wyniki analizy klinicznej	21
5.3.	Bezpieczeństwo	23
6.	Analiza ekonomiczna	26
6.1.	Opublikowane analizy ekonomiczne	26
6.2.	Metodyka i model analizy ekonomicznej	26
6.3.	Wyniki analizy ekonomicznej	27
6.4.	Ograniczenia analizy	27
7.	Analiza wpływu na budżet	28
7.1.	Wyniki analizy	29
7.2.	Ograniczenia analizy	29
7.3.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	30
8.	Podsumowanie	31
8.1.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	31
9.	Piśmiennictwo	34
10.	Załączniki	35

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

26-03-2014
MZ-PLA-460-19199-98/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie bewacyzumabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu: C49 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):

C49

- C49.0 Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i inne tkanki miękkie głowy, twarzy i szyi)
- C49.1 Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i tkanka miękka kończyny górnej łącznie z barkiem)
- C49.2 Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i tkanka miękka kończyny dolnej łącznie z biodrem)
- C49.3 Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i tkanka miękka klatki piersiowej)
- C49.4 Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i tkanka miękka brzucha)
- C49.5 Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i tkanka miękka miednicy)
- C49.6 Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i tkanka miękka tułowia, nie określona)
- C49.8 Nowotwór złośliwy (zmiana przekraczająca granice tkanki łącznej i tkanki miękkiej)
- C49.9 Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i tkanka miękka, nie określone)

Podmiot odpowiedzialny

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

2. Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych wykonywanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej obejmujących podanie bewacyzumabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu: ICD-10: C49., na podstawie 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 25 marca 2014 roku przekazano pismem Ministra Zdrowia znak MZ-PLD-460-19199-98/DJ/14. W toku prac wystąpiono do ekspertów klinicznych, w tym do Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii, z prośbą o opinie dotyczące ww. technologii medycznej.

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

2.1. Problem zdrowotny

ICD-10: C49 - Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i inne tkanki miękkie głowy, twarzy i szyi, kończyny górnej łącznie z barkiem, kończyny dolnej łącznie z biodrem, klatki piersiowej, brzucha, miednicy, tułowia, nie określona, tkanka łączna i tkanka miękka, nie określone, zmiana przekraczająca granice tkanki łącznej i tkanki miękkiej).

Zgodnie z klasyfikacją kodów ICD-10 kategoria C.49 obejmuje nowotwory złośliwe tkanek miękkich pochodzenia mezenchymalnego uwzględniając nowotwory złośliwe: naczyń krwionośnych; kaletki; tkanki chrzęstnej; powięzi; tkanki tłuszczowej; więzadła, z wykluczeniem macicy; naczyń limfatycznych; mięśni; mazi stawowej; ścięgien.

Mięsaki są nowotworami złośliwymi wywodzącymi się z komórek mezodermy, obdarzonych znacznym potencjałem wielokierunkowego różnicowania się i tworzenia rozmaitych tkanek: łącznej, chrzęstnej, kostnej, mięśni gładkich i poprzecznie-prążkowanych, błony maziowej, śródbłonna naczyniowego i opłucnej. Mięsaki stanowią heterogenną grupę pod względem histogenetycznym, ponieważ mogą rozwijać się na każdym etapie różnicowania tych komórek (od prymitywnych, nieodróżnionych do wysoko dojrzałych, o niskim stopniu złośliwości). Mogą pojawiać się w każdym miejscu anatomicznym – ponad 50% mięsaków występuje na kończynach. Dość charakterystyczne jest umiejscowienie mięsaków kości długich, np. mięsak kościopochodny (*osteosarcoma*) rozwija się pierwotnie w okolicy przynasadowej, zaś mięsak Ewinga raczej w trzonie kości długich z masywnym naciekiem w tkankach miękkich. Około 20% mięsaków tkanek miękkich występuje w jamie otrzewnej, a 15% w przestrzeni zaotrzewnowej (Meder 2010).

Mięsaki są rzadko obserwowane u osób dorosłych, stanowią około 1% wszystkich rejestrowanych u nich nowotworów złośliwych, a jednocześnie charakteryzują się ogromną heterogennością i mnogością typów histologicznych (Ruka 2010).

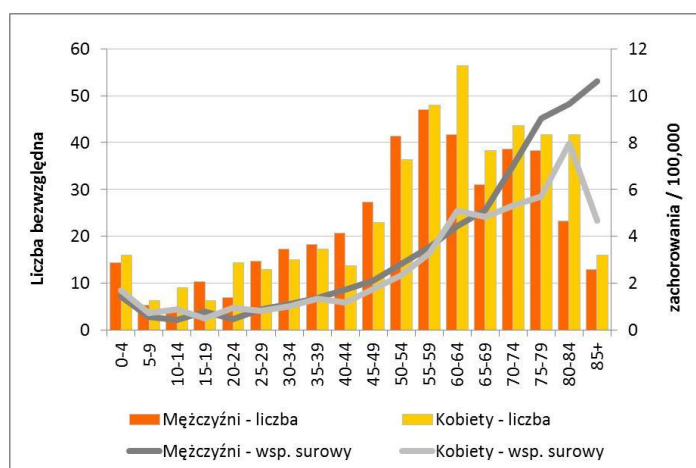
Etiologia i patogeneza

Wzrost ryzyka zapadalności na te nowotwory związany jest z genetycznie uwarunkowanymi zespołami (np. nerwiakowłókniakowatość typu NF1 i NF2, zespół Li-Fraumeni, zespół Gardnera, zespół Wernera), chorobami predysponującymi (np. przewlekły obrzęk chłonny — zespół Stewarta-Trevesa), stanami przebiegającymi z immunosupresją i czynnikami środowiskowymi (np. przebyte napromienianie lub ekspozycja na herbicydy, pestycydy, polichlorek winylu i dioksyny) (Rutkowski 2013).

Epidemiologia

Nowotwory tkanek miękkich stanowią ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych u dorosłych występujących w Polsce. Odnotowuje się 1,5-2 zachorowania na 100 000, mniej niż 1000 przypadków rocznie (Ruka 2010).

Zachorowanie na nowotwory złośliwe tkanek miękkich wynosiło w 2010r 0,7% populacji kobiet i 0,7% populacji mężczyzn. Najwięcej zachorowań na nowotwory tkanek miękkich występuje między 50 a 65 rokiem życia. Podwyższone ryzyko występuje w pierwszych latach życia oraz w starszych grupach wiekowych.

Rysunek 1. Zachorowalność na nowotwory tkanek miękkich w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku ¹

Liczba zgonów na nowotwory złośliwe tkanek miękkich w 2010 r wynosiła 523 osoby, w tym 53,88% zdiagnozowanych kobiet i 59,74% mężczyzn. Umieralność w średnim wieku u obu płci utrzymuje się na stałym poziomie. U osób w starszym wieku umieralność ma tendencję wzrostową (Ruka 2010).

Diagnostyka

Diagnostykę należy rozpocząć od wykonania badań obrazowych, których celem jest dokładna ocena miejscowego zaawansowania nowotworu, zaplanowanie biopsji i radykalnego leczenia chirurgicznego, pomoc w diagnostyce różnicowej oraz ocena stopnia zaawansowania choroby: rentgenogram kości okolicy zmienionej chorobowo, rentgenogram klatki piersiowej (w projekcji tylnoprzodnej i bocznej) lub komputerową tomografię (KT) płuc i klatki piersiowej (w celu wykluczenia przerzutów w ich najczęstszej lokalizacji), badanie magnetycznego rezonansu (MR) (badanie z wyboru w przypadku oceny mięsaków o lokalizacji kończynowej, powłok), spiralna KT z kontrastem podanym dożylnie i do przewodu pokarmowego (podstawowa metoda oceny mięsaków tkanek miękkich przestrzeni zaotrzewnowej i śródtrzewnowych, w tym GIST). W przypadku niektórych typów mięsaków, jak *epithelioid sarcoma*, *synovial sarcoma* lub *clear-cell sarcoma*, dodatkowo obowiązuje ocena regionalnych węzłów chłonnych (wraz z uwzględnieniem wykonania biopsji węzła wartowniczego).

Po przeprowadzeniu takiej diagnostyki można przystąpić do planowania i wykonania biopsji guza. Procedura ta pozwala na postawienie właściwego rozpoznania histopatologicznego i ocenę czynników prognostycznych (m.in. stopnia złośliwości – G) guza (Meder 2010).

Objawy kliniczne

Anatomiczne umiejscowienie mięsaków tkanek miękkich (MTM) stanowią: kończyny (ok. 50%), jama otrzewna (ok. 20%), okolica zaotrzewnowa (ok. 15%). W większości przypadków jedynym objawem MTM jest niebolesny guz, najczęściej zlokalizowany podpowięziowo. Stwierdzenie położenia podpowięziowego upoważnia do wstępnego podejrzenia MTM, bez względu na rozmiary guza, a rozpoznanie może być ustalone jedynie na podstawie wyników badania mikroskopowego. Mięsaki tkanek miękkich położone nadpowięziowo mogą naciekać skórę (rzadko stwierdza się naciekanie kości, powięzi, mięśni i struktur nerwowych). Bardziej agresywne postaci MTM mogą przekraczać naturalne bariery. Wielkość mięsaka w chwili rozpoznania często wiąże się z jego lokalizacją anatomiczną. Szczególne zainteresowanie powinien budzić krótki (kilka miesięcy) okres rozwoju zmiany o wielkości przekraczającej 10 cm lub „przyspieszenie” wzrostu, co może świadczyć o znacznej agresywności biologicznej nowotworu. Rzekoma torebka („pseudotorebka”) — odczyn na ucisk — nie stanowi rzeczywistej granicy wzrostu MTM (Rutka 2010).

W większości przypadków jedynym objawem przedmiotowym MTM jest guz, często niebolesny. Istotne jest obserwowane przez chorego „przyspieszenie” wzrostu guza w ostatnim czasie. W ok. 70% MTM guz jest położony podpowięziowo. Stwierdzenie położenia podpowięziowego upoważnia do wstępnego podejrzenia MTM bez względu na rozmiary guza, a rozpoznanie może być ustalone jedynie na podstawie wyników badania mikroskopowego.

Nadpowięziowo położone mogą naciekać skórę i powodować jej owrzodzenie nowotworowe. Obserwowany obrzęk kończyny może świadczyć o nacieku lub ucisku żył w proksymalnym odcinku kończyny. Niekiedy obserwowane są zaburzenia neurologiczne – głównie w MTM wywodzących się z komórek osłonek

¹ Krajowy Rejestr Nowotworów, Nowotwory tkanek miękkich, 2010r

nerwowych. Mięśniaki przewodu pokarmowego mogą dawać objawy pod postacią krwawienia z przewodu pokarmowego.

Cechą MTM jest skłonność do rozsiewu, głównie drogą krwiopochodną (przede wszystkim do płuc) oraz, rzadko, drogą limfatyczną do węzłów chłonnych. W przypadku lokalizacji zaotrzewnowej lub śródtrzewnowej mięśniaki mogą powodować ból związany z uciskiem lub prowadzą do ostrych powikłań w postaci niedrożności, krwawień bądź perforacji przewodu pokarmowego (Meder 2010).

Leczenie²

W leczeniu chorych na MTM obowiązuje zasada wielospecjalistycznego zaplanowania terapii, z uwzględnieniem ewentualnego leczenia uzupełniającego (przed- lub pooperacyjnego napromieniania i/lub chemioterapii).

- Leczenie chirurgiczne

Podstawowym celem w leczeniu mięśniaków jest zapewnienie miejscowej kontroli choroby. Trwałe wyleczenie można osiągnąć tylko poprzez radykalne leczenie chirurgiczne ogniska pierwotnego, a w przypadku przerzutów — jedynie metodą radykalnego chirurgicznego usunięcia przerzutów. Rodzaj chirurgicznego leczenia jest uwarunkowany wieloma czynnikami (np. lokalizacją i wielkością guza nowotworowego, naciekaniem struktur otaczających oraz koniecznością zastosowania technik rekonstrukcyjnych). Agresywne leczenie skojarzone MTM o położeniu kończynowym oraz zastosowanie technik rekonstrukcyjnych obecnie pozwala na zaoszczędzenie kończyny u większości chorych. Najważniejsze elementy techniki chirurgicznej obejmują:

- usunięcie nowotworu w jednym bloku z okolicznymi zdrowymi tkankami (resekcja *en bloc*) i okolicą biopsji diagnostycznej;
- usuwanie guza pokrytego zewsząd warstwą zdrowych tkanek, który makroskopowo powinien być niewidoczny dla zespołu operującego;
- wykonanie operacji z długiego cięcia (od stawu do stawu), co umożliwi wgląd w poblize przyczepów ścięgniowych do kości mięśni wchodzących w skład operowanego przedziału kończyny.

Mięśniaki tkanek miękkich zlokalizowane w przestrzeni zaotrzewnowej stanowią szczególne wyzwanie terapeutyczne. Najbardziej pożądana jest resekcja (w jednym bloku z nacieczonymi/sąsiadującymi narządami), co jest możliwe u 50–85% chorych. Doszczętność wycięcia utrudniają warunki anatomiczne, brak rzeczywistych przedziałów mięśniowych, bezobjawowy wzrost guza do dużych rozmiarów i naciekanie życiowo ważnych narządów.

Podstawą leczenia chirurgicznego MTM jest radykalne wycięcie nowotworu. Zalecenia w zakresie osiągnięcia kilkucentymetrowego marginesu niezmiennych nowotworowo tkanek w praktyce są trudne do osiągnięcia. Uzyskany margines jest wąski w sytuacji sąsiedztwa opornych struktur anatomicznych (np. powięź mięśniowa, okostna i onerwie), natomiast może być rozległy w przypadku innych tkanek miękkich (np. mięśnie, zwłaszcza w osi podłużnej kończyny).

U chorych na MTM bardzo rzadko występują izolowane przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych, co dotyczy głównie mięśniakomięśnaka prążkowanokomórkowego (*rhabdomyosarcoma*) oraz mięśniaków nabłonkowatych (*epithelioid sarcoma*), jasnokomórkowych (*clear cell sarcoma*) i maziówkowych (*synovial sarcoma*). Obecność przerzutów w węzłach chłonnych jest istotnie niekorzystna rokowniczo — wspomniane przypadki należy traktować jako rozsiew choroby, a w planie leczenia uwzględniać przedoperacyjną chemio- i radioterapię.

Leczenie chirurgiczne izolowanych przerzutów w płucach (resekcja oszczędzająca miąższ płucny) stanowi postępowanie z wyboru w przypadku zmian policzalnych i możliwych do wycięcia. Podstawowym czynnikiem rokowniczym jest uzyskanie radykalności podczas zabiegu operacyjnego.

Wskazana jest indywidualizacja skojarzonego leczenia chorych na MTM z przestrzeganiem następujących ogólnych zasad postępowania:

- wyłączone chirurgiczne leczenie o radykalnym założeniu — uzasadnione u chorych na MTM w stopniu zaawansowania IA (niski stopień złośliwości, położenie powierzchowne, wielkość ≤ 5 cm) według TNM;
- radykalne leczenie chirurgiczne i pooperacyjna radioterapia — MTM w pozostałych stopniach zaawansowania według TNM (IB, IIA, IIB, IIC);
- prospektywne badania kliniczne (optymalnie — z udziałem chemioterapii i radioterapii przedoperacyjnej) — zaawansowane miejscowo MTM z obecnością czynników ryzyka rozsiewu, ale bez przerzutów (wysoki

² Piotr Rutkowski, Krzysztof Krzemieniecki; Mięśniaki tkanek miękkich u dorosłych; Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2011 r.

- stopień złośliwości histologicznej G3–G4 i wielkość > 10 cm — III stopień wg TNM, M0), przy czym nie należy rozpoczynać leczenia poza ośrodkami referencyjnymi;
- postępowanie analogiczne do prowadzonego w pierwotnym leczeniu — wszystkie wznowy (miejscowy nawrót) MTM;
 - rozpoczynanie leczenia od chemioterapii, a w przypadku uzyskania odpowiedzi i przy policzalnych przerzutach (możliwość wycięcia) radykalizacja postępowania [radykalne wycięcie pierwotnej zmiany w osłonie chemioterapii i miejscowe leczenie przerzutów — MTM w IV stopniu zaawansowania (N1, M1)].

Po prawidłowo przeprowadzonym postępowaniu diagnostycznym większość chorych po radykalnej operacji wymaga uzupełniającej radioterapii, wielotygodniowej rehabilitacji i kontynuowania badań kontrolnych w ośrodku prowadzącym leczenie przez co najmniej 5 lat.

- Uzupełniająca radioterapia

Wyniki badań klinicznych z losowym doбором chorych potwierdziły, że zastosowanie leczenia skojarzonego w postaci szerokiego wycięcia MTM i uzupełniającej radioterapii pozwala na uzyskanie kontroli miejscowej nowotworu w 85–90% przypadków, a przeżycia chorych nie różnią się od uzyskanych w przypadku wykonania amputacji. Nie ma zgodności na temat sekwencji napromieniania i leczenia chirurgicznego oraz nie ustalono ostatecznej metody radioterapii (teleradioterapia lub brachyterapia). Wyniki zakończonego niedawno badania klinicznego III fazy prowadzonego przez Kanadyjski Narodowy Instytut Raka (NCI-C, *National Cancer Institute of Canada*) nie wykazały jednoznacznej przewagi radioterapii pooperacyjnej nad przedoperacyjną. Korzyści w następstwie przedoperacyjnej radioterapii (np. ograniczony obszar, niższa dawka, mniejsze ryzyko wszczęcia komórek MTM w ranie operacyjnej, łatwiejsze wykonanie operacji oszczędzających) znacząco ograniczają powikłania w gojeniu rany. Dawki rekomendowane w pooperacyjnej radioterapii uzupełniającej MTM wynoszą 60–70 Gy, a leczenie trwa 7–8 tygodni.

Wskazania do uzupełniającej radioterapii (technika konformalna) w leczeniu MTM różnią się w przypadku stosowania:

— po operacji ogniska pierwotnego:

- wysoka złośliwość, wielkość powyżej 5 cm,
- mikroskopowy margines chirurgiczny poniżej 1 mm (zwłaszcza podejrzenie śródoperacyjnego rozsiewu przez uszkodzenie guza w czasie operacji),
- wszystkie MTM drobnokomórkowe w skojarzeniu z chemioterapią,
- wszystkie MTM o umiejscowieniu w obrębie tułowia oraz głowy i szyi;

lub

— po powtórnej operacji (wczesnej — wycięcie blizny i pola operacyjnego po wcześniejszej operacji wykonanej z nieodpowiednim marginesem — lub późnej — wycięcie wznowy potwierdzonej mikroskopowo).

- Uzupełniająca chemioterapia

Uzupełniająca chemioterapia w MTM (wyjątek: MTM drobnokomórkowe i mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy) bez cech rozsiewu choroby powinna być stosowana w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Wyniki metaanalizy obejmującej 14 badań klinicznych i 1568 chorych na MTM poddawanych pooperacyjnej chemioterapii z zastosowaniem doksorubicyny wykazały poprawę w zakresie czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby o 10% (różnica znamionna) oraz czasu przeżycia całkowitego o około 4% (różnica nieznamionna). Nie ma jednoznacznych dowodów na poprawę rokowania chorych po stosowaniu uzupełniającej chemioterapii, ale w indywidualnych przypadkach MTM o średnicy powyżej 5 cm i wysokim stopniu złośliwości histologicznej (G3) można podjąć decyzję o zastosowaniu chemioterapii uzupełniającej (szczególnie chemiowrażliwe typy histologiczne, np. *synovial sarcoma*) lub skojarzeniu chemioterapii z hipertermią (wyniki badania z randomizacją chorych — poprawa czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby).

W przypadku miejscowo zaawansowanych MTM o lokalizacji kończynowej jedną z opcji jest przedoperacyjne zastosowanie izolowanej perfuzji kończynowej cytostatykiem w hipertermii.

- Leczenie w stadium uogólnienia

W przypadku rozsiewu choroby można wyodrębnić chorych z:

- pierwotnie operacyjnymi przerzutami ograniczonymi do 1 narządu, u których należy rozważyć wstępną chemioterapię z próbą chirurgicznego wycięcia przerzutów i następową chemioterapię;
- bardziej zaawansowanymi i nieresekcyjnymi przerzutami, gdzie postępowanie powinno być indywidualizowane (chemioterapia, radioterapia, leczenie objawowe).

Postęp w leczeniu systemowym MTM wiąże się z wykorzystaniem leków ukierunkowanych molekularnie, których celem są specyficzne zaburzenia wewnątrzkomórkowych szlaków przemian o podstawowym znaczeniu w etiopatogenezie i progresji nowotworu. Niektóre ze wspomnianych leków zostały zarejestrowane w określonych MTM (Rutkowski 2011).

Rokowanie

Niekorzystne rokowanie w tej grupie nowotworów wynika z dużej skłonności do miejscowego naciekania oraz wczesnego rozsiewu krwiopochodnego. U około 30 proc. chorych już w momencie pierwszego rozpoznania stwierdza się przerzuty do płuc (Welnicka-Jaoekiewicz 1999).

Przeżycia 5-letnie wynoszą 35–75% — najgorsze wyniki uzyskuje się na oddziałach chirurgicznych bez doświadczenia w leczeniu MTM, pośrednie rezultaty (ok. 60%) są publikowane w zbiorczych wynikach wielośrodkowych badań klinicznych, a najlepsze osiągają narządowe oddziały (zespoły) wielospecjalistyczne w ośrodkach onkologicznych z wykorzystaniem pełnego zakresu zasobów (Rutkowski 2011).

2.1.1. Opis świadczeń alternatywnych

Podstawą standardowej chemioterapii I linii są antracykliny (doksorubicyna i epirubicyna). Aktywność wykazują również: ifosfamid, dakarbazyna, gemcytabina, docetaksel oraz w II linii leczenia — trabektedyna. Wyniki klinicznych badań nie wykazały istotnej przewagi wielolekowej chemioterapii nad monoterapią i wielolekowe schematy (np. doksorubicyna i dakarbazyna) można jedynie rozważać w wybranych typach histologicznych o dużej wrażliwości na chemioterapię. Niektóre leki mogą być stosowane w specyficznych typach histologicznych MTM (np. taksoidy — *angiosarcoma*; gemcytabina — *leiomyosarcoma*; trabektedyna — *myxoid/round cell liposarcoma* lub *leiomyosarcoma*; ifosfamid — *synovial sarcoma*; imatynib — *dermatofibrosarcoma protuberans*; sunitynib — *alveolar soft part sarcoma*; PEC-oma/*lymphangioliomyomatosis* — inhibitory mTOR).³

Tabela 1. Leki refundowane w ramach chemioterapii.

Wskazanie	Technologie rekomendowane i refundowane w przedmiotowych wskazaniach
Leczenie mięsaków tkanek miękkich	Trabektedyna
Leczenie zaawansowanego włókniakomięsaka guzowatego skóry (DFSP- <i>(dermatofibrosarcoma protuberans)</i>)	Trabektedyna
Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST- <i>gastrointestinal stromal tumor</i>)	Imatynib, sunitynib

2.1.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Nowotwory tkanek miękkich stanowią ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych u dorosłych występujących w Polsce. Odnotowuje się 1,5-2 zachorowania na 100 000, mniej niż 1000 przypadków rocznie (Ruka 2010).

Zachorowanie na nowotwory złośliwe tkanek miękkich wynosiło w 2010r 0,7% populacji kobiet i 0,7% populacji mężczyzn.

Tabela 2. Liczba zachorowań (LZ) w podziale na kody rozpoznań

Rok	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
M	300	267	279	261	271	300	284	289	326	308	320	368	322
K	324	272	275	214	266	280	280	288	303	337	269	319	314
Razem	624	539	554	475	537	580	564	567	629	645	589	685	636

Źródło: Raporty na podstawie danych, Centrum Onkologii, <http://epid.coi.waw.pl/krm/> dostęp 17.04.2014,

³ Ibidem.

2.2. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.2.1. Interwencje

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego.

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Avastin 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Substancja czynna	Każdy mililitr koncentratu zawiera 25 mg bewacyzumabu*. Każda fiolka o objętości 4 ml zawiera 100 mg bewacyzumabu, co odpowiada stężeniu 1,4 mg/ml, jeżeli roztwór jest rozcieńczany zgodnie z zaleceniami. Każda fiolka o objętości 16 ml zawiera 400 mg bewacyzumabu, co odpowiada stężeniu 16,5 mg/ml, jeżeli roztwór jest rozcieńczany zgodnie z zaleceniami.
Droga podania	infuzje
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, pozostałe leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC07
Mechanizm działania	Bewacyzumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym produkowanym z użyciem technologii DNA, w komórkach jajnika chomika chińskiego. Bewacyzumab wiąże się z czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF), kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonna. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa nowopowstałe unaczynienie guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje wzrost guza. <i>Działanie farmakodynamiczne</i> Podanie bewacyzumabu lub macierzystego przeciwciała mysiego w modelach doświadczalnych nowotworów po przeszczepieniach obcogatunkowych u nagich myszy prowadziło do aktywności przeciwnowotworowej o szerokim zakresie w stosunku do ludzkich nowotworów, w tym raka okrężnicy, piersi, trzustki i gruczołu krokowego. Występowało hamowanie progresji zmian przerzutowych i zmniejszenie przepuszczalności naczyń mikrokrążenia.

2.2.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	EU/1/04/300/001 – 100 mg/4 ml fiolka EU/1/04/300/002 – 400 mg/16 ml fiolka
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenia do obrotu: 12 stycznia 2005 Data przedłużenia pozwolenia: 14 stycznia 2010 2.-.
Wnioskowane wskazanie	C49.0 Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i inne tkanki miękkie głowy, twarzy i szyi) C49.1 Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i tkanka miękka kończyny górnej łącznie z barkiem) C49.2 Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i tkanka miękka kończyny dolnej łącznie z biodrem) C49.3 Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i tkanka miękka klatki piersiowej) C49.4 Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i tkanka miękka brzucha) C49.5 Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i tkanka miękka miednicy) C49.6 Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i tkanka miękka tułowia, nie określona) C49.8 Nowotwór złośliwy (zmiana przekraczająca granice tkanki łącznej i tkanki miękkiej) C49.9 Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i tkanka miękka, nie określone)
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Brak danych
Wszystkie inne zarejestrowane	Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami.

wskazania oprócz wnioskowanego	<p>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),</p> <p>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,</p> <p>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.</p> <p>Bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem alfa-2a jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsiałym rakiem nerki.</p> <p>Bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem 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.</p> <p>Bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwszym nawrotem wrażliwego na związek 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.</p>
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; • nadwrażliwość na produkty otrzymywane z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO) lub inne rekombinowane ludzkie lub humanizowane przeciwciała • ciąża
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Tabela 5. Kraje, w których lek jest zarejestrowany (na podstawie: <http://www.drugs.com/international/bevacizumab.html> (dostęp 10.09.2013 r.))

Kraj	Nazwa handlowa	Producent/podmiot odpowiedzialny
Turcja	Altuzan	Roche
Ekwador	Avastatin	
Hong Kong	Avastin Roche	
Zjednoczone Emiraty Arabskie, Armenia, Argentyna, Austria , Australia, Bośnia i Hercegowina , Belgia , Bahrajn, Brazylia, Kanada, Szwajcaria , Chile, Chiny, Kolumbia, Czechy , Niemcy, Dania , Egipt, Hiszpania , Finlandia , Francja , Wielka Brytania , Gruzja, Chorwacja , Węgry , Indonezja, Irlandia, Izrael, Irak, Iran, Włochy , Jordan, Kuwejt, Liban, Litwa , Luksemburg , Łotwa , Moldawia , 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	Avastin	Chugai Pharmaceutical Genentech HAEMATO pharm, Inopha Icepharma
Japonia		
USA		
Austria		
Islandia		

2.2.2.1. 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).

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

2.2.2.3. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Nie odnaleziono wcześniejszych opinii Rady Przejrzystości dotyczących przedmiotowej technologii we wnioskowanym wskazaniu. Odnaleziono opinie, stanowiska i rekomendacje wydane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych dotyczące wnioskowanego produktu leczniczego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Technologie podlegające ocenie AOTM

Przedmiot decyzji	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
bewacyzumab		
zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie chorych z rakiem nerkowokomórkowym przy wykorzystaniu produktu leczniczego bevacizumab (Avastin®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego	<p>Stanowisko RK nr 28/10/26/2009 z dn. 14.12.2009r.</p> <p>Rada Konsultacyjna nie uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia „leczenie chorych z rakiem nerkowokomórkowym z wykorzystaniem produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumab) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Rada uznała, iż w porównaniu do poprzedniego wniosku, nie przedstawiono nowych, istotnych danych dotyczących aspektów klinicznych i ekonomicznych leczenia bewacyzumabem, wobec czego Rada podtrzymuje swoje poprzednie stanowisko o braku zasadności finansowania tej terapii ze środków publicznych.</p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 49/2009 z dn. 14.12.2009</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie chorych z rakiem nerkowokomórkowym przy wykorzystaniu produktu leczniczego bevacizumab (Avastin®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Bevacizumab był już oceniany we wnioskowanym wskazaniu w połowie roku 2009 i uzyskał negatywne stanowisko Rady Konsultacyjnej w sprawie finansowania ze środków publicznych. W porównaniu do poprzedniego wniosku, przedstawiono analizę efektywności klinicznej opartą o wyniki tych samych badań, ale dostępne w postaci najnowszych abstraktów konferencyjnych. Nie przedstawiono nowych, istotnych danych dotyczących aspektów klinicznych i ekonomicznych leczenia bewacyzumabem, wobec czego zasadnym jest podtrzymanie stanowiska Rady Konsultacyjnej i nie rekomendowanie finansowania tej terapii ze środków publicznych.</p>
zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przerzutowego raka jelita grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego bevacizumab (Avastin®) w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia” jako świadczenia gwarantowanego	<p>Stanowisko RK nr 8/3/2010 z dn. 1.02.2010 r.</p> <p>Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przerzutowego raka jelita grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego bevacizumab (Avastin®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem przyjęcia sposobu finansowania zapewniającego efektywność kosztową, nie mniejszą niż poziom rekomendowany przez WHO (3 x PKB per capita).</p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 5/2010 z dn. 1.02. 2010r.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przerzutowego raka jelita grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego bevacizumab (Avastin®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Prezes Agencji wskazuje, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, na potrzebę podjęcia negocjacji cenowych w odniesieniu do produktu leczniczego bewacyzumab (Avastin®). Wyniki analizy efektywności klinicznej wskazują na wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego pacjentów leczonych bewacyzumabem skojarzonym z chemioterapią o 4,7 miesiąca, a mediany czasu przeżycia wolnego od progresji o 4,4 miesiąca w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej sama</p>

Przedmiot decyzji	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
		chemioterapię. Z uwagi na profil bezpieczeństwa bewacyzumabu i istotnie wyższe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leczenie przerzutowego raka jelita grubego wymaga realizacji w ramach programu zdrowotnego w celu zapewnienia odpowiedniego poziomu monitorowania bezpieczeństwa stosowanej terapii.
usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji, w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab)”	<p>Stanowisko RK nr 87/27/2010 z dn.20.12.2010r.</p> <p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab)”</p> <p>Rada uznała, że wobec braku wpływu produktu leczniczego na przeżycia całkowite, niską efektywność mierzoną zastępczymi punktami końcowymi oraz wysokie ryzyko wystąpienia licznych i poważnych działań niepożądanych, ponoszenie przez płatnika publicznego wysokich kosztów terapii bewacyzumabem nie jest uzasadnione.</p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 43/2010 z dn. 20.12.2010</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab)” (rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego dotyczącego chemioterapii niestandardowej).</p> <p>Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, która opierając się na dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny analizach farmakoekonomicznych dotyczących produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumab) stosowanego z paklitakselem i karboplatyną w leczeniu I linii chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, typ adenocarcinoma, i raporcie zawierającym ocenę tych analiz, uznała za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab)”¹, przychyliła się do argumentacji, iż wobec braku wpływu na ogólną śmiertelność, niską efektywność mierzoną zastępczymi punktami końcowymi oraz wysokie ryzyko wystąpienia licznych i poważnych działań niepożądanych, ponoszenie przez płatnika publicznego wysokich kosztów terapii bewacyzumabem nie jest uzasadnione.</p>
Zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab” jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego	<p>Stanowisko RK nr 71/2011 z dn. 8.08. 2011 r.</p> <p>Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab” jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego.</p> <p>W opinii Rady wykazana niewielka korzyść kliniczna z dodania bewacyzumabu do chemioterapii w leczeniu II linii przerzutowego raka jelita grubego nie równoważy ryzyka poważnych działań niepożądanych tego leku, nie uzasadnia również ponoszenia wysokich kosztów terapii przez płatnika publicznego.</p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 57/2011 z dn. 8.08.2011</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie zaawansowanego raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab” na okres trzech lat, u pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego, w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX-4 w drugiej linii leczenia, po wcześniejszej nieskutecznej chemioterapii z udziałem fluoropirymidyny i irynotekanu, wyłącznie po spełnieniu warunków zawartych w rekomendacji.</p> <p>Prezes Agencji przychyliła się do uwagi Rady Konsultacyjnej, iż koszty terapii przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab w ocenianym wskazaniu wydają się być niewspółmiernie wysokie do osiąganych efektów zdrowotnych i działań niepożądanych powodowanych przez lek i przy uwzględnieniu progu opłacalności dla świadczeń w Polsce.</p> <p>W chwili obecnej Agencja Oceny Technologii Medycznych nie dysponuje analizą ekonomiczną, w której oszacowano by koszty inkrementalne stosowania bewacyzumabu w porównaniu ze standardową chemioterapią paliatywną dla warunków polskich.</p>

Przedmiot decyzji	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej „bewacyzumab we wskazaniu leczenia guzów mózgu” z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej</p>	<p>Stanowisko RK nr 89/2011 z dn. 17.10.2011 r.</p> <p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Podanie bewacyzumabu we wskazaniu leczenia guzów mózgu” z wykazu świadczeń programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Obecnie brak jest wiarygodnych danych porównawczych, umożliwiających określenie rzeczywistych korzyści z omawianej terapii, w tym wpływu na całkowite przeżycie i jakość życia pacjenta. Nie jest więc możliwe przeprowadzenie rzetelnej oceny stosunku korzyści do ryzyka ani oceny kosztów uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego. Koszty omawianej terapii są wysokie. Opublikowane rekomendacje innych agencji HTA dotyczące finansowania bewacyzumabu w guzach mózgu są negatywne, podobnie jak opinie ekspertów klinicznych.</p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 74/2011 z dn. 17.10.2011</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej „bewacyzumab we wskazaniu leczenia guzów mózgu” z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Wskazania rejestracyjne bewacyzumabu nie obejmują stosowania tego produktu leczniczego w guzach mózgu. Zebrane dowody naukowe oraz opinie ekspertów klinicznych² określiły możliwość stosowania bewacyzumabu w gleziakach III i IV stopnia wg WHO (których stopień złośliwości pozwala ocenić przeżycie na 2 do 5 lat dla G-III oraz dla G-IV poniżej dwóch lat), która wynikała z mechanizmu działania przedmiotowej technologii. Stąd bewacyzumab w guzach mózgu był dotychczas stosowany w Polsce poza wskazaniami (off-label). Zarówno w przedmiotowym wskazaniu, jak i wskazaniach zawartych w dokumentacji rejestracyjnej, pojawiające się działania niepożądane są bardzo częste, a niektóre z nich stanowią zagrożenie dla życia. Wpływa to na dodatkowe obniżenie jakości życia pacjenta w przebiegu terminalnej choroby. Z uwagi na niejasne korzyści kliniczne stosowania bewacyzumabu w leczeniu pacjentów z guzami mózgu nie należy zalecać finansowania tego świadczenia ze środków publicznych.</p>
<p>objęcie refundacją produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol, a 16 ml, kod EAN 5909990010486;</p> <p>w ramach programu lekowego: Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)</p>	<p>Stanowisko RP nr 112/2012 z dn. 12.11.2012 r.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C 48)”, bezpłatnie dla świadczeniobiorcy, w ramach istniejącej grupy limitowej.</p> <p>Na podstawie wyników odnalezionych przeglądów systematycznych oraz wniosków z tych przeglądów można stwierdzić, że bewacyzumab wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby. Wyniki dla analizy skuteczności bewacyzumabu dla punktów końcowych opisanych w badaniach RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku terapii bewacyzumabem w dawce 7,5 mg/kg m.c. (ICON7) wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko zgonu w porównaniu do grupy pacjentek stosujących chemioterapię. W przypadku dawki 7,5 mg/kg m.c. wykazano istotnie statystyczny dłuższy czas przeżycia całkowitego (OS), definiowany jako czas od randomizacji pacjenta do zakończenia badania.</p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 102/2012 z dn. 12.11.2012</p> <p>Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol, a 16 ml, kod EAN 5909990010486 w ramach programu lekowego: Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48).</p> <p>Na podstawie wyników dostępnych randomizowanych badań klinicznych oraz odnalezionych przeglądów systematycznych i wniosków z tych przeglądów można stwierdzić, że bewacyzumab wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby. Ponadto, w przypadku terapii bewacyzumabem w dawce 7,5 mg/kg m.c. (badanie ICON7), wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko zgonu w porównaniu do grupy pacjentek stosujących chemioterapię. Ponadto w przypadku dawki 7,5 mg/kg m.c. wykazano także istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego (OS), definiowany jako czas od randomizacji pacjenta do zakończenia badania oraz wydłużenie mediany przeżycia bez progresji (PFS). Proponowany program lekowy dotyczy populacji pacjentek w wysokim stadium zaawansowania choroby.</p>
<p>objęcie refundacją Avastin (bewacyzumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol, a 4 ml, kod EAN 5909990010493 w ramach programu lekowego: Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika</p>	<p>Stanowisko RP nr 113/2012 z dn. 12.11.2012 r.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C 48)”, bezpłatnie dla świadczeniobiorcy, w ramach istniejącej grupy limitowej.</p> <p>Na podstawie wyników odnalezionych przeglądów systematycznych oraz wniosków z tych przeglądów można stwierdzić, że bewacyzumab wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby. Wyniki dla analizy skuteczności bewacyzumabu dla punktów końcowych opisanych w badaniach RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku terapii bewacyzumabem w dawce 7,5 mg/kg m.c. (ICON7) wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko zgonu w porównaniu do grupy</p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 103/2012 z dn. 12.11.2012</p> <p>Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol, a 4 ml, kod EAN 5909990010493 w ramach programu lekowego: Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48).</p> <p>Na podstawie wyników dostępnych randomizowanych badań klinicznych oraz odnalezionych przeglądów systematycznych i wniosków z tych przeglądów można stwierdzić, że bewacyzumab wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby. Ponadto, w przypadku terapii bewacyzumabem w dawce 7,5 mg/kg m.c. (badanie ICON7), wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko zgonu w porównaniu do grupy pacjentek stosujących chemioterapię. Ponadto w przypadku dawki 7,5 mg/kg m.c. wykazano także istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego (OS), definiowany jako czas od randomizacji pacjenta do zakończenia badania oraz wydłużenie mediany przeżycia bez progresji (PFS). Proponowany program lekowy dotyczy populacji pacjentek w wysokim stadium zaawansowania choroby.</p>

Przedmiot decyzji	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	pacjentek stosujących chemioterapię. W przypadku dawki 7,5 mg/kg m.c. wykazano istotnie statystyczny dłuższy czas przeżycia całkowitego (OS), definiowany jako czas od randomizacji pacjenta do zakończenia badania	
usunięcie świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C40.0, C54, C71.6	<p>Stanowisko RP nr 271/2013 z dn. 30.12.2013 r.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie bewacyzumabu w rozpoznaniach akwalifikowanych do kodów ICD-10: C40.0; C54; C71.6 realizowanego w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Nie odnaleziono jakichkolwiek dowodów oceniających skuteczność bewacyzumabu w leczeniu nowotworów złośliwych kości o charakterze pierwotnym. Nie odnaleziono również badań oceniających skuteczność bewacyzumabu w nowotworach złośliwych mózgdzku. W niewielkim badaniu II fazy wykazano pewną skuteczność bewacyzumabu u pacjentek z nawrotowym i przetrwałym rakiem trzonu macicy, jednak jest to badanie niekomparatywne, słabej jakości. Brak jak dotychczas randomizowanych badań III fazy z użyciem bewacyzumabu w raku trzonu macicy. Wobec braku dowodów naukowych potwierdzających skuteczność terapii z zastosowaniem bewacyzumabu w wskazanych we wniosku rozpoznaniach Rada nie znalazła argumentów przemawiających za utrzymaniem finansowania tej technologii lekowej w wymienionych wskazaniach z pieniędzy publicznych.</p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 189/2013 z dn. 30.12.2013</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C40.0, C54, C71.6.</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że finansowanie ze środków publicznych terapii obejmującej podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C40.0, C54, C71.6 jest niezasadne. Nie odnaleziono dowodów oceniających skuteczność bewacyzumabu w leczeniu nowotworów złośliwych kości o charakterze pierwotnym. Nie odnaleziono również badań oceniających skuteczność bewacyzumabu w nowotworach złośliwych mózgdzku. W niewielkim badaniu II fazy wykazano pewną skuteczność bewacyzumabu u pacjentek z nawrotowym i przetrwałym rakiem trzonu macicy, jednak jest to badanie niekomparatywne, słabej jakości. Brak randomizowanych badań III fazy z użyciem bewacyzumabu w raku trzonu macicy. Wobec braku dowodów naukowych potwierdzających skuteczność terapii z zastosowaniem bewacyzumabu we wnioskowanych rozpoznaniach nie znaleziono argumentów przemawiających za kontynuacją finansowania tej technologii ze środków publicznych.</p>
objęcie refundacją produktów leczniczych: Avastin, bewacyzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol, a 16 ml; Avastin, bewacyzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol, a 4 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika”	<p>Stanowisko RP nr 9/2014 z dnia 13.01.2014 r.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)” z uwzględnieniem proponowanych zmian kryteriów włączenia do programu, w ramach istniejącej grupy limitowej. Sugerowany poziom odpłatności: bezpłatnie</p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 6/2014 z dn. 13.01.2014</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: Avastin, bewacyzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol, a 16 ml, kod EAN 5909990010486, oraz Avastin, bewacyzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol, a 4 ml, kod EAN 5909990010493, w ramach przedstawionego programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)”. Sugerowany poziom odpłatności: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej 1095.0.</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że terapia bewacyzumabem w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C56, C57, C48 oraz zmiany dokonane w kryteriach włączenia do programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)” są zasadne z klinicznego punktu widzenia i pozwolą na zastosowanie terapii w odpowiedniej populacji pacjentów. Istotą proponowanych obecnie zmian jest usunięcie w kryteriach włączenia do programu badania stężenia D-dimerów oraz obniżenie stężenia hemoglobiny do ≥ 10 g/dl. Podwyższone stężenie D-dimerów występuje bardzo często u chorych na raka jajnika, natomiast stężenie hemoglobiny po rozległych zabiegach cytoredukcyjnych jest często obniżone względem normy. Także w badaniu ICON7 w kryteriach kwalifikacji pacjentów przyjęto stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl.</p>

Przedmiot decyzji	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C71 (nowotwory złośliwe mózgu), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej	<p>Stanowisko RP nr 105/2014 z dn. 28.03.2014r.</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie bewacyzumabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C71 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Brak jest przekonujących dowodów naukowych, potwierdzających skuteczność bewacyzumabu w omawianym wskazaniu. Ponadto istnieją badania RCT dotyczące subpopulacji z glejakiem, w których nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w medianie czasu przeżycia, w porównaniu z placebo.</p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 93/2014 z dn. 28.03.2014</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C71 (nowotwory złośliwe mózgu).</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C71. Nie odnaleziono przekonujących dowodów naukowych, potwierdzających skuteczność bewacyzumabu w omawianym wskazaniu, w populacji zgodnej z wnioskowaną. W ramach prac analitycznych odnaleziono dowody w postaci randomizowanych badań klinicznych, oceniające skuteczność stosowania bewacyzumabu w subpopulacji pacjentów z glejakiem (glioblastoma), stanowiących populację węższą od populacji wnioskowanej. Wyniki badań wskazują iż w porównaniu do placebo brak jest istotnej statystycznie różnicy w medianie czasu przeżycia.</p>

Tabela 8. Aktualny sposób finansowania bewacyzumabu

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

3. Opinie ekspertów

Na prośbę Agencji dotyczącą opinii nt. wnioskowanej technologii medycznej, odpowiedzi udzielił prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej.

Tabela 9. Opinia eksperta klinicznego

Własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii w podanym wskazaniu
Zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej finansowanie z publicznych środków stosowania bewacyzumabu u chorych na złośliwe nowotwory tkanki łącznej i innych tkanek miękkich (C49) nie jest uzasadnione.
Szacowana populacja z podanym wskazaniem u których technologia może być stosowana
Nie dotyczy – finansowanie nie jest uzasadnione.
Proponowane komparatory (opcje terapeutyczne) do wnioskowanej technologii w podanym wskazaniu
Nie dotyczy – finansowanie nie jest uzasadnione.
Dowody naukowe, które powinny zostać uwzględnione w procesie oceny zasadności finansowania wnioskowanej technologii, w podanym wskazaniu.
W piśmiennictwie nie ma informacji o charakterze naukowych dowodów, które mogą uzasadniać finansowanie.

4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Odnaleziono łącznie 6 rekomendacji klinicznych, w tym dwa dokumenty polskie, dotyczących chemioterapii nowotworów tkanki łącznej i innych tkanek miękkich. Bewacyzumab rekomendowany jest w jedynie dwóch typach nowotworów w rekomendacji NCCN z 2014 roku.

4.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 10. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia farmakologicznego stosowanego w nowotworach tkanki łącznej i innych tkanek miękkich.

Autorzy rekomendacji, przedmiot, metodyka	Rekomendacja
PTOK – 2013 Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych	<p>Leczenie chorych wymaga wielospecjalistycznego zaplanowania terapii, z uwzględnieniem leczenia uzupełniającego (przed – lub pooperacyjnej RTH i/lub CTH) co związane jest z koniecznością prowadzenia leczenia w wysoko wyspecjalizowanych ośrodkach.</p> <p>Podstawowa metoda leczenia opiera się na radykalnym leczeniu chirurgicznym.</p> <p>Leczenie chirurgiczne może być uzupełnione RTH i/lub CTH. Uzupełniająca CTH u dorosłych chorych z rozpoznaniem MTM (z wyjątkiem MTM drobnokomórkowych i mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego) bez cech rozsiewu choroby nie stanowi standardowej metody leczenia.</p> <p>Podstawą standardowej CTH pierwszej linii są antracykliny (doksorubicyna i epirubicyna). Aktywność wykazują również ifosfamid, dakarbazyna, gemcytabina, docetaksel oraz trabektedyna w ramach drugiej linii leczenia. Niektóre leki mogą być stosowane w specyficznych typach histologicznych MTM (np. taksoidy – angiosarcoma; gemcytabina ± docetaksel – leiomyosarcoma; trabektedyna – myxoid/round cell liposarcoma lub leiomyosarcoma; ifosfamid – synovial sarcoma; imatinib – dermatofibrosarcoma protuberans; sunitynib – alveolar soft part sarcoma; inhibitory mTOR – PEC-oma/lymphangioliomyomatosis; kryzotynib – inflammatory myofibroblastic tumor obecnością translokacji ALK).</p>
CMKP w Warszawie 2011 Aktualne zasady postępowania diagnostyczno – terapeutycznego w onkologii	<p>W każdym przypadku chorego na MTM obowiązuje zasada wielospecjalistycznego zaplanowania leczenia z uwzględnieniem ewentualnego leczenia uzupełniającego (przed- lub pooperacyjnego napromieniania i/lub chemioterapii), co stanowi o konieczności prowadzenia postępowania w wyspecjalizowanych ośrodkach przez zespoły diagnostyczno-terapeutyczne. Leczenie skojarzone prowadzone powinno być przy pomocy chirurgii i radioterapii, a niekiedy też chemioterapii, w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego oraz podtypu histologicznego mięsaka W wybranych typach histologicznych o dużej wrażliwości na chemioterapię można rozważyć zastosowanie wielolekowego schematu (np. doksorubicyna i dakarbazyna).</p> <p>Niektóre leki stanowią opcję w specyficznych typach histologicznych MTM (np. taksoidy w angiosarcoma, gemcytabina w leiomyosarcoma, trabektedyna w myxoid liposarcoma, ifosfamid w synovial sarcoma czy imatinib w dermatofibrosarcoma protuberans). W przypadku rozsiewu choroby standardowa chemioterapia pierwszej linii opiera się na antracyklinach (doksorubicyna i epirubicyna). Inne aktywne leki obejmują ifosfamid, dakarbazynę, gemcytabinę z docetakselem i trabektedynę (leczenie drugiej linii). Nie wykazano w badaniach klinicznych ewidentnej przewagi chemioterapii wielolekowej nad monoterapią. W wybranych typach histologicznych o dużej wrażliwości na chemioterapię można rozważyć zastosowanie wielolekowego schematu (np. doksorubicyna i dakarbazyna).</p>
The Diagnosis and Treatment of Soft issue Sarcomas of the Limbs 2011	<p>Chirurgiczna resekcja to podstawowa metoda leczenia mięsaka tkanek miękkich. Terapia adjuwantowa i neoadjuwantowa radioterapii i/lub chemioterapii są leczeniem uzupełniającym podlegającym dyskusji. Jedynie w przypadku mięsaka Ewinga i mięśniakomięsaka prążkowanego wykazano skuteczność leczenia chemioterapią. Dotychczasowe badania : schemat doksorubicyny i ifosfamidu, uzyskały sprzeczne wyniki sprzeczne. Leczenie indywidualnie dostosowane do pacjenta.</p>
Guidelines for the Management of Soft Tissue Sarcomas (SRCM) 2010	<p>Podstawową metodą leczenia jest resekcja chirurgiczna. Chemoterapia standardowa obejmuje podawanie doksorubicyny w I rzucie i ifosfamidu jako standardu II rzutu. Chemioterapia niestandardowa obejmuje dakarbazynę, trabektedynę oraz połączenie gemcytabiny z docetakselem.</p>
European Sarcoma Network Working Group, Soft tissue and visceral sarcomas: Clinical Practice Guidelines, ESMO 2012	<p>Standardem terapii jest resekcja chirurgiczna mięsaka tkanki miękkiej. Chemioterapia adjuwantowa może polepszać lub opóźniać rozległość zmian u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotów choroby. Lekiem pierwszego rzutu w chemioterapii są antracykliny. W leiomyosarcoma stosowane jest połączenie doksorubicyny i dakarbazyny. W zaawansowanych stadiach leiomyosarcoma i liposarcoma stosuje się trabektedynę. Połączenie gemcytabiny i docetakselu jest bardziej efektywne w chemioterapii drugiej linii niż sama gemcytabina. Pazopanib wykazuje korzyści w leczeniu zaawansowanych mięsaków za wyjątkiem liposarcoma.</p>
National Comprehensive Cancer Network NCCN 2014 ver 2	<p>Podstawową metodą leczenia jest zastosowanie resekcji chirurgicznej. W chemioterapii można zastosować w schematach: doksorubicynę z dakarbazyną (AD); doksorubicynę z ifosfamidem i mesną (AIM); mesna, doksorubicyna, ifosfamid i dakarbazyna (MAID); ifosfamid z epirubicyną i mesną; gemcytabina z docetakselem; gemcytabina z winorelbina, gemcytabina i dakarbazyna.</p> <p>W monoterapii można stosować: doksorubicynę, ifosfamid, epirubicynę, gemcytabinę, dakarbazynę, doksorubicynę liposomalną, temozolomid, winorelbina, pazopanib.</p> <p>W przypadku naczyniakomięsaków w monoterapii można stosować: paklitaksel, docetaksel, winorelbina, sorafenib, sunitynib, bewacyzumab.</p> <p>W przypadku pojedynczych guzów włókniстых zaleca się stosowanie bewacyzumabu z temozolamidem, sunitynib.</p>

Odnalezione polskie dokumenty to rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 roku i Aktualne zasady postępowania diagnostyczno – terapeutycznego w onkologii wydane przez Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego (2011). Odnaleziono 4 rekomendacje zagraniczne: The Diagnosis and Treatment of Soft Tissue Sarcomas of the Limbs 2011, Guidelines for the Management of Soft Tissue Sarcomas (SRCM) 2010, European Sarcoma Network Working Group, Soft tissue and visceral sarcomas: Clinical Practice Guidelines, 2012, National Comprehensive Cancer Network – Soft Tissue Sarcoma (NCCN 2014 ver 2). Jedynie w rekomendacji NCCN 2014 wskazuje się na stosowanie bewacyzumabu w niektórych typach nowotworów: naczyniakomięsaków i pojedynczych guzów włóknistych (hemangiopericytoma).

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia w zakresie informacji dotyczących ewentualnych rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych bewacyzumabu rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C49.

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: 18.04.2014.

W wyniku wyszukiwania na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia nie odnaleziono żadnych rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych bewacyzumabu we wskazaniu C49.

5. Analiza kliniczna

5.1. Metodologia analizy klinicznej

Analizy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library w dniu 10 kwietnia 2014 r. Dodatkowo przeszukano strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów

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

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

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

Tabela 11 Kryteria włączenia oraz wykluczenia

Opis	Komentarz
<u>Populacja:</u> - pacjenci z nowotworami złośliwymi C49	-
<u>Interwencja:</u> bewacyzumab	-
<u>Komparator:</u> Dowolny refundowany komparator lub placebo	Jeśli w wyniku wyszukiwania badania bezpośrednio porównujące wnioskowaną interwencję z komparatorem nie zostaną zidentyfikowane, do analizy zostaną włączone badania bez grupy kontrolnej .
<u>Rodzaj badania:</u> – opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, analizy ekonomiczne oparte na przeglądzie systematycznym), – rekomendacje finansowe, – badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli wiarygodne i aktualne przeglądy systematyczne nie zostaną zidentyfikowane, lub zidentyfikowane zostaną badania pierwotne niewłączone do przeglądu systematycznego. Do analizy włączano badania pełnotekstowe.	Do przeglądu włączane zostaną dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Jeśli badania RCT z <i>follow up</i> umożliwiającym wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie nie zostaną zidentyfikowane, do analizy zostaną włączone badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej. Jeśli badania obserwacyjne nie zostaną znalezione, do analizy zostaną włączone opisy serii przypadków.
<u>Filtry:</u> język angielski oraz polski	-
<u>Punkty końcowe:</u> Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: – śmiertelność – odpowiedź na leczenie, – jakość życia, – inne – działania niepożądane.	-

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

5.2. Wyniki analizy klinicznej

Nie odnaleziono badań wysokiej jakości spełniające kryteria wyszukiwania. Odnaleziono dwa badania II fazy Agulnik 2012 i Yoon 2011. Oba badania są badaniami jednoramiennymi niskiej jakości, bez komparatorów. W obu badaniach lek jest stosowany eksperymentalnie.

Badanie II fazy - Agulnik 2012

Otwarte, wielośrodkowe badanie II fazy bewacyzumabu w leczeniu naczyniakomięsaków i nabłonkowato-komórkowego hemangioendotheliomas .

Celem badania było określenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu, w leczeniu przerzutowego lub miejscowo zaawansowanym naczyniakomięsaka i raka nabłonka hemangioendotheliomas.

Do badania zakwalifikowano 23 (77%) pacjentów z naczyniakomięsakiem i 7 (23%) z rakiem nabłonka hemangioendothelioma.

W badaniu fazy II, jednoramiennym, 32 pacjentów otrzymywało bewacyzumab w infuzji 15 mg/kg mc w cyklach 21-dniowych. Chorzy nie kwalifikowali się do chirurgicznej resekcji, stan wydajności <1 według kryterii Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) i nie otrzymywali żadnego leczenia radioterapią w przeciągu ostatnich 28 dni. Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby, nietolerancji, niedopuszczalnych działań niepożądanych. Wśród wszystkich pacjentów 11 miało przeprowadzone resekcje chirurgiczne, u 11 przeprowadzono wcześniej radioterapię, 17 miało przeprowadzoną chemioterapię (9 pacjentów – jedną linię terapii, 4 pacjentów – 2 i 4 pacjentów - 3 linie terapii). Mediana wieku pacjentów wynosiła 62 lata (18-94 lata). Pacjenci podlegali kontroli co 6 tygodni

(2 cykle leczenia) w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia a następnie co 9 tygodni (3 cykle) według kryterii RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Committee). Długoterminowy okres obserwacji zaczął się po ostatnim podaniu bewacyzumabu przez 2 lata, kontrole przeprowadzano co 3-4 miesiące.

Głównym celem badania była mediana PFS bewacyzumabu w leczeniu naczyniakomięśaka. Celami drugorzędowymi były: ocena czasu trwania reakcji, szybkość stabilnej choroby, całkowity czas przeżycia i bezpieczeństwa i tolerancji bewacyzumabu.

Wśród 30 pacjentów ocenianych pod względem skuteczności i toksyczności, u czterech (dwóch z naczyniakomięśakiem i dwóch nabłonkowatokomórkowego hemangioendothelioma; 13% w tym dwóch pacjentów miało 34 i 44 cykle leczenia (odpowiednio 95 i 133 tygodnie)) stwierdzono częściową odpowiedź.

Spośród 30 pacjentów ocenianych w badaniu, 10 pacjentów miało progresję choroby po jednym lub dwóch cyklach. Piętnaście osób (11 mięsak i 4 nabłonkowatokomórkowy hemangioendothelioma, 50%) wykazało stabilną chorobą o średnim czasie do progresji 26 tygodni. Następnie czterech pacjentów miało progresję choroby po 4 cyklach, jeden po 6 cyklach, czterech pacjentów po 7 cyklach, jeden po 13 cyklach, jeden po 14 cyklach i jeden po 26.

Średnia TTP (mediana time to progression) dla pacjentów wyniosła 8,6 cykli lub 26 tygodni. Mediana czasu obserwacji wyniosła 43,9 tygodni (10,9 miesięcy) w zakresie od 2,9 do 210 tygodni. Mediana PFS wyniosła 12,4 tygodnia.

Czternaście pacjentów zmarło w trakcie badania w następstwie postępu choroby. Jeden pacjent zmarł z nieznanych przyczyn po 51 tygodniach od odstawienia leku. Jeden pacjent zaprzestał leczenia po 12 tygodniach i zmarł 2 lata po odstawieniu bewacyzumabu. Mediana OS wyniosła 107 tygodni.

Bewacyzumab był dobrze tolerowany, wystąpiły 4 niekorzystne zdarzenia. Oczekiwane znane toksyczne działanie leku były ograniczone.

Bewacyzumab jest skuteczny i dobrze tolerowany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego i nabłonkowatokomórkowego hemangioendotheliomas naczyniakomięśaka. Dalsze badania fazy III bewacyzumabu w połączeniu z innymi środkami chemioterapeutycznymi i/lub radioterapii są uzasadnione.

Badanie II fazy Yoon 2011

Badanie II fazy opisujące zastosowanie radioterapii (RTH) z równoczesną terapią neoadiuwantową bewacyzumabem w przypadkach resekcyjnych mięsaków tkanek miękkich.

Celem badania było określenie bezpieczeństwa i skuteczności bewacyzumabu (BV) i RTH na mięsaki tkanek miękkich i określanie biomarkerów, aby określić odpowiedź na leczenie.

Leczenie zastosowano u pacjentów z guzem o średnicy > 5 cm, o średnim lub wysokim ratingu mięsaków tkanek miękkich ze znaczącym ryzykiem wznowy terapię neoadiuwantową podawaną: - BV sam, następnie BV wraz RT przed resekcją. Współzależne badania obejmowały analizę krwi i próbkach guzów i tomografii komputerowej.

Neoadiuwantowe leczenie było dobrze tolerowane, a tylko u 4 pacjentów wystąpiła 3 klasy toksyczności (nadciśnienie, zaburzenia funkcji wątroby). BV oraz RT spowodowało większą niż > 80% martwice 9 z 20 guzów (45%), ponad dwukrotnie większą niż oceniana historycznie uzyskana z samego stosowania RT. Trzech pacjentów miało pełną patologiczną odpowiedź. Mediana gęstość mikronaczyń spadła po BV 53% ($p < 0.05$). Po terapii skojarzonej, mediana proliferacji komórek guza zmniejszyła się o 73%, apoptoza wzrosła 10,4-krotnie, a przepływ krwi, objętość krwi i przepuszczalności powierzchni spadła o 62-72% ($p < 0,05$). Po medianie czasu obserwacji 20 miesięcy, tylko u 1 pacjenta rozwinęła się wznowa.

Wyniki badania wskazują, że BV zwiększa skuteczność RT mięsaków tkanek miękkich i może zmniejszyć częstość występowania wznowy. Wymagane są dodatkowe badania do potwierdzenia tej tezy. Profile

ekspresji genów i innych tkanek i krążące biomarkerów wykazały obiecujące korelacji z odpowiedzią na leczenie.

5.3. 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.

Tabela12. 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	

Klasyfikacja układów i narządów (ang. SOC)	Reakcje stopnia 3-5 wg skali NCI-CTCAE ($\geq 2\%$ różnica pomiędzy badanymi grupami w co najmniej jednym badaniu klinicznym) (NCI-CTCAE v.3)		Reakcje wszystkich stopni ($\geq 10\%$ różnica pomiędzy badanymi grupami w co najmniej jednym badaniu klinicznym) (NCI-CTCAE v.3)
	Bardzo często	Często	Bardzo często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	zakrzepica zatorowa (tętnicza)*; zakrzepica żył głębokich; krwotok	nadciśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		zatorowość płucna; duszności; niedotlenienie; krwawienie z nosa	duszności; krwawienie z nosa; nieżyt nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka; nudności; wymioty	perforacje jelita; niedrożność jelit; ból brzucha; zaburzenia żołądkowo-jelitowe; zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	zaparcia; zapalenie jamy ustnej; krwotoki z odbyticy; biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		zespół erytrodysestezji 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:

Tabela13. Zdarzenia niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu (na podstawie ChPL Avastin)

Klasyfikacja układów i narządów (ang. SOC)	Reakcje (częstość*)
Zaburzenia układu nerwowego	Encefalopatia nadciśnieniowa (bardzo rzadko); Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (rzadko)
Zaburzenia naczyniowe	Zakrzepowa mikroangiopatia nerkowa, która może objawiać się klinicznie białkomoczem (nie znana) niezależnie od jednoczesowego stosowania sunitynibu.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Perforacja przegrody nosa (nie znana); Nadciśnienie płucne (nie znana); Dysfonia (często)
Zaburzenia żołądka i jelit	Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy (nie znana)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Perforacja pęcherzyka żółciowego (nie znana)
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości i reakcje podczas wlewu (nie znana); z możliwymi objawami współistniejącymi: duszność/trudności w oddychaniu, nagle 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.

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

Badanie II fazy - Yoon 2011

Leczenie bewacyzumabem z równoczesną radioterapią było dobrze tolerowane, tylko u 4 pacjentów wystąpiła 3 klasy toksyczność (nadciśnienie, badanie funkcji wątroby, elewacja). BV oraz RT spowodowało większą niż > 80% martwicę 9 z 20 guzów (45%), ponad dwukrotnie większą niż oceniana historycznie uzyskana z samego stosowania RT. Trzech pacjentów miało pełną patologiczną odpowiedź.

Badanie II fazy – Agulnik 2012

Bewacyzumab był dobrze tolerowany przez pacjentów. Do najczęstszych działań niepożądanych należały działania niepożądane klasy 1 i 2: zmęczenie. Nadciśnienie było drugim najczęściej występującym działaniem niepożądanim w tylko jeden z 7 zgłoszonych przypadków miał stopień 3. Toksyczność klasy 4 wystąpiła w postaci ciężkiej małopłytkowości. Działanie niepożądane są podobne do tych obserwowanych w leczeniu innych typów nowotworów, takich jak jelita grubego i raka piersi. (zgodnie z ChPL)

6. Analiza ekonomiczna

6.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych opublikowanych analiz ekonomicznych.

6.2. Metodyka i model analizy ekonomicznej

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy było zestawienie kosztów i efektów zdrowotnych stosowania bewacyzumabu w Polsce w leczeniu pacjentów z nowotworem złośliwym opisanym kodem ICD-10: C49.

Technika analityczna

Wykonano analizę kosztów-konsekwencji. Jako efekty zdrowotne wskazano mediany przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dostępne w badaniu Agulnik 2012. Danych tych nie można odnieść do przeżycia pacjentów leczonych objawowo, ponieważ brak jest tego rodzaju danych.

Porównywane interwencje

Nie wybrano komparatora. Nie odnaleziono badań porównujących wnioskowaną substancję z komparatorami, odnaleziono jedynie badania jednoramienne niskiej jakości.

Perspektywa

Analizę podstawową wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

W badaniu Agulnik 2012 czas trwania terapii wynosił w zależności od typu nowotworu około 4,5 lub 17,3 cykli (cykl po 21 dni), mediana follow-up wynosiła 43,9 tygodni (10,9 miesięcy). Ze względu na brak dokładnych informacji jak długo prowadzono obserwację u poszczególnych pacjentów, przyjęto założenie, że horyzont czasowy obejmuje jeden rok.

Dyskontowanie

Nie przeprowadzono dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych.

Koszty

W analizie uwzględniono koszty bezpośrednie medycznych obejmujące jedynie koszty leków.

Nie zidentyfikowano w analizie kosztów bezpośrednich niemedycznych, a także nie uwzględniono: kosztów pośrednich (kosztów utraconej produktywności).

Model

W analizie przyjęto założenie, że dawkowanie będzie zgodne z dawkowaniem przyjętym na potrzeby badania Agulnik 2012.

Średnią masę ciała dorosłego pacjenta przyjęto arbitralnie jako 75kg (<http://www.statisticbrain.com/human-body-statistics>).

Cena leku za 1 mg substancji została wyliczona na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014r.

Tabela 14 Założenia analizy ekonomicznej

ZAŁOŻENIA	Bewacyzumab
Dawka dzienna (mg/kgmc)	15
Liczba podań na cykl	1
Masa ciała osoby dorosłej (kg)	75
Średnie zużycie leku w jednym cyklu terapii 1 pacjenta (mg)	1125
Średni koszt za mg leku (PLN)	14,57

Średni koszt terapii za jednego pacjenta (PLN)	16 393,39
--	-----------

6.3. Wyniki analizy ekonomicznej

Wyniki przeprowadzonej analizy kosztów-konsekwencji zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 15 Wyniki analizy kosztów - konsekwencji

Analiza kosztów-konsekwencji	bewacyzumab
Ogółem	
Koszt terapii 1 pacjenta (PLN)	16 393,3875
Mediana PFS	12,4 tyg (3,1 mies)
Mediana OS	107 tygodni
Mediana follow-up	43,9 tygodni (10,9 mies) (od 2.9 do 210 tygodni)
Naczyniakomięsaki - angiosarcoma	
Średnia ilość cykli	4,5 cykli (14 tygodni)
Średni koszt	73 770,24 PLN
Mediana PFS -	12 tygodni
Mediana OS	52,7 tygodni
Rak nabłonka hemagioendothelioma - Epithelioid hemagioendothelioma	
Srednia ilość cykli	17,3 cykli (52 tygodnie)
Srednia koszt	283 605,60 PLN
Mediana PFS	39,1 tygodni
Mediana OS	142,6 tygodni

6.4. Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem analizy kosztów-konsekwencji jest mała liczba wiarygodnych źródeł danych oceniających skuteczność leczenia bewacyzumabem, w tym brak badań nad skutecznością bewacyzumabu w porównaniu z komparatorami. Lek stosowany jest eksperymentalnie.

Dawkowanie uwzględnione w analizie przyjęto na podstawie badania Agulnik 2012 i może odbiegać od rzeczywistego dawkowania.

Z uwagi na brak danych medycznych dotyczących poszczególnych pacjentów, masę ciała przyjęto na podstawie średniej dla dorosłego człowieka, przy czym należy mieć na uwadze, że piśmiennictwo rozróżnia wartość współczynnika w zależności od płci.

Do obliczeń kosztu jednego miligramu substancji czynnej wykorzystano średnią cenę hurtową brutto na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014r., z uwagi na brak danych wskazujących na realny koszt zakupu leków jaki ponoszą szpitale.

Nie uwzględniono innych potencjalnych efektów zdrowotnych wynikających ze stosowania bewacyzumabu. Nie uwzględniono również kosztów podania leku. Powodem tak zdefiniowanej strategii analitycznej był brak wiarygodnych źródeł danych umożliwiających wykonanie obliczeń.

Nie przeprowadzono analizy wrażliwości z uwagi na ogólne ograniczenia modelu.

7. Analiza wpływu na budżet

Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce zestawiono na podstawie danych otrzymanych z NFZ pismem MFZ/CF/DGL/2014/073/0136/W/11034/ORK w dniu 15.04.2014.

Tabela 16. Wnioski na chemioterapię niestandardową produktów leczniczych zawierających wnioskowaną substancję czynną, za lata 2012-2013

Rok	Rozpoznanie	Kod rozpoznania	Liczba zgód	Wartość zgód	Ilość substancji czynnej / mg	Wartość 1 mg bewacyzumu
2012	Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i inne tkanki miękkie głowy, twarzy i szyi)	C49.0				
	Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i tkanka miękka kończyny górnej łącznie z barkiem)	C49.1				
	Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i tkanka miękka kończyny dolnej łącznie z biodrem)	C49.2				
	Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i tkanka miękka klatki piersiowej)	C49.3				
	Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i tkanka miękka brzucha)	C49.4	0	0	0	0
	Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i tkanka miękka miednicy)	C49.5				
	Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i tkanka miękka tułowia, nie określona)	C49.6				
	Nowotwór złośliwy (zmiana przekraczająca granice tkanki łącznej i tkanki miękkiej)	C49.8				
	Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i tkanka miękka, nie określone)	C49.9				
2013	Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i inne tkanki miękkie głowy, twarzy i szyi)	C49.0				
	Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i tkanka miękka kończyny górnej łącznie z barkiem)	C49.1				
	Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i tkanka miękka kończyny dolnej łącznie z biodrem)	C49.2				
	Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i tkanka miękka klatki piersiowej)	C49.3				
	Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i tkanka miękka brzucha)	C49.4	0	0	0	0
	Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i tkanka miękka miednicy)	C49.5				
	Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i tkanka miękka tułowia, nie określona)	C49.6				
	Nowotwór złośliwy (zmiana przekraczająca granice tkanki łącznej i tkanki miękkiej)	C49.8				
	Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i tkanka miękka, nie określone)	C49.9				

Celem analizy było przedstawienie szacunkowych rocznych kosztów finansowania ze środków publicznych w Polsce wnioskowanej technologii lekowej.

Analizę podstawową wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie przyjęto założenie, że dawkowanie, długość i liczba cykli leczenia będą zgodne z dawkowaniem przyjętym na potrzeby badania Agulnik 2012.

Średnią masę ciała dorosłego pacjenta przyjęto arbitralnie na podstawie piśmiennictwa.

Oszacowania kosztów leków dokonano na podstawie wartości limitu finansowania substancji pochodzących z ostatniego Obwieszczenia MZ, w przeliczeniu na miligram substancji czynnej. Do obliczeń wzięto najwyższy z uzyskanych kosztów za miligram substancji czynnej. Powyższe postępowanie wydaje się zasadne ze względu na brak danych dotyczących udziału w rynku poszczególnych produktów leczniczych.

Na podstawie danych z krajowego rejestru nowotworów (KRN) przyjęto wielkość populacji w poszczególnych wariantach analizy. W 2011 zanotowano 636 pacjentów z rozpoznaniem C49, w 2009 roku – 589, w 2010 – 687 pacjentów.

Tabela 3 Założenia analizy wpływu na budżet - Naczyniakomięsaki - angiosarcoma

ZAŁOŻENIA	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
Dawka dzienna (na pacjenta)	1125	1125	1125
Liczba dni terapii w roku	4,5	4,5	4,5
Masa ciała pacjenta (kg)	75	75	75
Koszt za mg bewacyzumabu (PLN)	14,5719	14,5719	14,5719
Koszt terapii 1 pacjenta (PLN)	73 770,24	73 770,24	73 770,24
Populacja	589	637	687

Tabela 18 Założenia analizy wpływu na budżet - Epithelioid hemagioendothelioma

ZAŁOŻENIA	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
Dawka dzienna (na pacjenta)	1125	1125	1125
Liczba dni terapii w roku	17,3	17,3	17,3
Masa ciała pacjenta (kg)	75	75	75
Koszt za mg bewacyzumabu (PLN)	14,5719	14,5719	14,5719
Koszt terapii 1 pacjenta (PLN)	283 605,60	283 605,60	283 605,60
Populacja	589	637	687

7.1. Wyniki analizy

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania bewacyzumabuz perspektywy płatnika publicznego, roczny koszt leczenia pacjentów z nowotworami zakwalifikowanymi do kodu ICD-10: C49 wynosi w wariantcie podstawowym w zależności od typu nowotworu odpowiednio około 47 mln. PLN (angiosarcoma) i 180 mln. PLN (Epithelioid hemagioendothelioma).

Tabela 19 Wyniki analizy wpływu na budżet Naczyniakomięsaki - angiosarcoma

Analiza wpływu na budżet	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
Roczny koszt terapii (PLN)	43 450 673,57	46 991 645,27	50 680 157,46

Tabela 20 Wyniki analizy wpływu na budżet Epithelioid hemagioendothelioma

Analiza wpływu na budżet	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
Roczny koszt terapii (PLN)	167 043 700,61	180 656 769,59	194 837 049,78

7.2. Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem analizy jest przyjęcie założenia, że wszyscy pacjenci z rozpoznaniem ICD-10: C49 będą leczeni wnioskowaną technologią. Kolejnym założeniem było przyjęcie dostępnych danych KRN jako 100% populacji dla obu jednostek chorobowych (angiosarcoma, epithelioid hemagioendothelioma),

jednakże brak innych danych epidemiologicznych, dotyczących nowotworów tkanki łącznej i innych tkanek miękkich, ze szczególnym uwzględnieniem poszczególnych nowotworów, nie pozwala przeprowadzić bardziej wiarygodnych oszacowań. Ekspert nie wskazał żadnych szacunkowych danych dotyczących liczebności populacji w zależności od typu nowotworu ani ogólnej. Natomiast dane NFZ wskazują, iż żaden z pacjentów z rozpoznaniem C49 nie był leczony bewacyzumabem.

Dawkowanie uwzględnione w analizie przyjęto na podstawie badania Agulnik 2012. Należy nadmienić, że ChPL nie podaje dawki dla ocenianego wskazania (off-label).

Z uwagi na brak danych medycznych dotyczących poszczególnych pacjentów, masę ciała przyjęto na podstawie średniej dla dorosłego człowieka, przy czym należy mieć na uwadze, że piśmiennictwo rozróżnia wartość współczynnika w zależności od płci.

Do obliczeń kosztu miligrama substancji czynnej wykorzystano wysokość limitu finansowania, z uwagi na brak danych wskazujących na realny koszt zakupu leków jaki ponoszą szpitale.

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

Na podstawie badania Agulnik 2012 określono liczbę dni terapii w roku (liczba cykli) dla poszczególnych typów nowotworów.

7.3. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Nie odnaleziono dokumentów wskazujących na finansowanie bewacyzumabu we wnioskowanym wskazaniu.

8. Podsumowanie

8.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie bewacyzumabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu: C49 Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i inne tkanki miękkie).

Problem zdrowotny

C49 - Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i inne tkanki miękkie głowy, twarzy i szyi, kończyny górnej łącznie z barkiem, kończyny dolnej łącznie z biodrem, klatki piersiowej, brzucha, miednicy, tułowia, nie określona, tkanka łączna i tkanka miękka, nie określone, zmiana przekraczająca granice tkanki łącznej i tkanki miękkiej).

Zgodnie z klasyfikacją kodów ICD-10 kategoria C.49 zawiera nowotwory złośliwe tkanek miękkich pochodzenia mezenchymalnego uwzględniając nowotwory złośliwe: naczyń krwionośnych; kaletki; tkanki chrzęstnej; powięzi; tkanki tłuszczowej; więzadła, z wykluczeniem macicy; naczyń limfatycznych; mięśni; mazi stawowej; ścięgien.

Mięsaki są nowotworami złośliwymi wywodzącymi się z komórek mezodermy obdarzonych znacznym potencjałem wielokierunkowego różnicowania się i tworzenia rozmaitych tkanek: łącznej, chrzęstnej, kostnej, mięśni gładkich i poprzecznie-prążkowanych, błony maziowej, śródbłonna naczyniowego i opłucnej. Tak więc mięsaki stanowią heterogenną grupę pod względem histogenetycznym, ponieważ mogą rozwijać się na każdym etapie różnicowania tych komórek (od prymitywnych, niezróżnicowanych do wysoko-dojrzałych, o niskim stopniu złośliwości). Mogą pojawiać się w każdym miejscu anatomicznym – ponad 50% mięsaków występuje na kończynach. Dość charakterystyczne jest umiejscowienie mięsaków kości długich, np. mięsak kościopochodny (*osteosarcoma*) rozwija się pierwotnie w okolicy przynasadowej, zaś mięsak Ewinga raczej w trzonie kości długich z masywnym naciekiem w tkankach miękkich. Około 20% MTM występuje w jamie otrzewnej, a 15% w przestrzeni zaotrzewnowej.

Mięsaki są rzadko obserwowane u osób dorosłych, stanowią około 1% wszystkich rejestrowanych u nich nowotworów złośliwych, a jednocześnie charakteryzują się ogromną heterogennością i mnogością typów histologicznych

Alternatywne technologie medyczne

Podstawą standardowej chemioterapii I linii są antracykliny (doksorubicyna i epirubicyna). Aktywność wykazują również: ifosfamid, dakarbazyna, gemcytabina, docetaksel oraz w II linii leczenia — trabektedyna. Wyniki klinicznych badań nie wykazały istotnej przewagi wielolekowej chemioterapii nad monoterapią i wielolekowe schematy (np. doksorubicyna i dakarbazyna) można jedynie rozważać w wybranych typach histologicznych o dużej wrażliwości na chemioterapię. Niektóre leki mogą być stosowane w specyficznych typach histologicznych MTM (np. taksoidy — *angiosarcoma*; gemcytabina — *leiomyosarcoma*; trabektedyna — *myxoid/round cell liposarcoma* lub *leiomyosarcoma*; ifosfamid — *synovial sarcoma*; imatynib — *dermatofibrosarcoma protuberans*; sunitynib — *alveolar soft part sarcoma*; PEC-oma/lymphangioliomyomatosis — inhibitory mTOR).

Tabela21. Leki refundowane w ramach chemioterapii.

Wskazanie	Technologie rekomendowane i refundowane w przedmiotowych wskazaniach
Leczenie mięsaków tkanek miękkich	Trabektedyna
Leczenie zaawansowanego włóknakiomięsaka guzowatego skóry (DFSP- (<i>dermatofibrosarcoma protuberans</i>))	Trabektedyna
Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST- <i>gastrointestinal stromal tumor</i>)	Imatynib, sunitynib

Skuteczność kliniczna

Nie odnaleziono wysokiej jakości dowodów oceniających skuteczność kliniczną bewacyzumabu we wnioskowanym wskazaniu. Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa bewacyzumabu włączono 2 badania kliniczne dotyczące ocenianego wskazania (Agulnik 2012, Yoon 2011).

Należy podkreślić fakt, że brak jest wysokiej jakości randomizowanych badań klinicznych (RCT III fazy) oceniających stosowanie bewacyzumabu we wspomnianym wskazaniu. Odnalezione badania (II fazy) są badaniami jednoramiennymi, niskiej jakości, bez komparatorów. W obu badaniach lek jest stosowany eksperymentalnie.

Agulnik 2012

Wśród 30 pacjentów ocenianych pod względem skuteczności i toksyczności, u czterech (dwóch z naczyniakomięsakami i dwóch nabłonkowatokomórkowego hemangioendothelioma; 13% w tym dwóch pacjentów miało 34 i 44 cykle leczenia (odpowiednio 95 i 133 tygodnie)) stwierdzono częściową odpowiedź.

Spośród 30 pacjentów ocenianych w badaniu, 10 pacjentów miało progresję choroby po jednym lub dwóch cyklach. Piętnaście osób (11 mięsaków i 4 nabłonkowatokomórkowy hemangioendothelioma, 50%) wykazało stabilną chorobą o średnim czasie do progresji 26 tygodni. Następnie czterech pacjentów miało progresję choroby po 4 cyklach, jeden po 6 cyklach, czterech pacjentów po 7 cyklach, jeden po 13 cyklach, jeden po 14 cyklach i jeden po 26.

Średnia TTP (mediana time to progression) dla pacjentów wyniosła 8,6 cykli lub 26 tygodni. Mediana czasu obserwacji wyniosła 43,9 tygodni (10,9 miesięcy) w zakresie od 2,9 do 210 tygodni. Mediana PFS wyniosła 12,4 tygodnia.

Yoon 2011

Badanie II fazy opisujące zastosowanie radioterapii (RTH) z równoczesną terapią neoadiuwantową bewacyzumabem w przypadkach resekcyjnych mięsaków tkanek miękkich.

Celem badania było określenie bezpieczeństwa i skuteczności bewacyzumabu (BV) i RTH na mięsaki tkanek miękkich i określanie biomarkerów, aby określić odpowiedź na leczenie.

Neoadiuwantowe leczenie było dobrze tolerowane, a tylko u 4 pacjentów wystąpiła 3 klasy toksyczności (nadciśnienie, zaburzenia funkcji wątroby). BV oraz RT spowodowało większą niż > 80% martwicę 9 z 20 guzów (45%), ponad dwukrotnie większą niż oceniana historycznie uzyskana z samego stosowania RT. Trzech pacjentów miało pełną patologiczną odpowiedź. Mediana gęstość mikronaczyń spadła po BV 53% ($p < 0.05$). Po terapii skojarzonej, mediana proliferacji komórek guza zmniejszyła się o 73%, apoptoza wzrosła 10,4-krotnie, a przepływ krwi, objętość krwi i przepuszczalność powierzchni spadła o 62-72% ($p < 0,05$). Po medianie czasu obserwacji 20 miesięcy, tylko u 1 pacjenta rozwinęła się wznowa.

Bezpieczeństwo

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych we wszystkich badaniach klinicznych, u pacjentów otrzymujących Avastin należały nadciśnienie, zmęczenie lub osłabienie, biegunka oraz ból brzucha. W badaniu Agulnik 2012 bewacyzumab był dobrze tolerowany.

Badanie II fazy - Yoon 2011

Leczenie bewacyzumabem z równoczesną radioterapią było dobrze tolerowane, tylko u 4 pacjentów wystąpiła 3 klasa toksyczności (nadciśnienie, zaburzenia funkcji wątroby). BV oraz RT spowodowało większą niż > 80% martwicę 9 z 20 guzów (45%), ponad dwukrotnie większą niż oceniana historycznie uzyskana z samego stosowania RT. Trzech pacjentów miało pełną patologiczną odpowiedź.

Badanie II fazy – Agulnik 2012

Bewacyzumab był dobrze tolerowany przez pacjentów. Do najczęstszych działań niepożądanych należały działania niepożądane klasy 1 i 2: zmęczenie. Nadciśnienie było drugim najczęściej występującym działaniem niepożądającym w tylko jeden z 7 zgłoszonych przypadków miał stopień 3 toksyczności. Toksyczność klasy 4 wystąpiła w postaci ciężkiej małopłytkowości. Działanie niepożądane są podobne do tych obserwowanych w leczeniu innych typów nowotworów, takich jak jelita grubego i raka piersi. (zgodnie z ChPL)

Analiza ekonomiczna

Celem analizy było zestawienie kosztów i efektów zdrowotnych stosowania bewacyzumabu w Polsce w leczeniu pacjentów z nowotworem złośliwym opisanym kodem ICD-10: C49. Wykonano analizę kosztów-konsekwencji. Jako efekty zdrowotne wskazano mediany przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dostępne w badaniu Agulnik 2012. Danych tych nie można odnieść do przeżycia pacjentów leczonych objawowo, ponieważ brak jest tego rodzaju danych. Nie odnaleziono badań porównujących wnioskowaną substancję z komparatorami, odnaleziono jedynie badania jednoramienne niskiej jakości. W badaniu Agulnik 2012 czas trwania terapii wynosił w zależności od typu nowotworu około 4,5 lub 17,3 cykli (cykl po 21 dni), mediana follow-up wynosiła 43,9 tygodni (10,9 miesięcy). Ze względu na brak dokładnych informacji jak długo prowadzono obserwację u poszczególnych pacjentów, przyjęto

założenie, że horyzont czasowy obejmuje jeden rok. W analizie uwzględniono koszty bezpośrednie medycznych obejmujące jedynie koszty leków. Nie zidentyfikowano w analizie kosztów bezpośrednich niemedyceńskich, a także nie uwzględniono: kosztów pośrednich (kosztów utraconej produktywności). W analizie przyjęto założenie, że dawkowanie będzie zgodne z dawkowaniem przyjętym na potrzeby badania Agulnik 2012. Średnią masę ciała dorosłego pacjenta przyjęto arbitralnie jako 75kg. Cena leku za 1 mg substancji została wyliczona na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014r.

Obliczono że koszt jednego cyklu leczenia 1 pacjenta wynosi 16 393,39 PLN. Na podstawie badania Agulnik 2012 wyliczono że koszt leczenia pacjenta z naczyniakomięsakiem wynosi 73 770,24 PLN, w przypadku raka nabłonka hemagioendothelioma (Epithelioid hemagioendothelioma) koszt wynosi 283 605,60 PLN. Należy mieć jednak na uwadze, że powyższe oszacowania podlegają licznym ograniczeniom.

Analiza wpływu na budżet

Celem analizy było przedstawienie szacunkowych rocznych kosztów finansowania ze środków publicznych w Polsce wnioskowanej technologii lekowej. Analizę podstawową wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W analizie przyjęto założenie, że dawkowanie, długość i liczba cykli leczenia będą zgodne z dawkowaniem przyjętym na potrzeby badania Agulnik 2012. Średnią masę ciała dorosłego pacjenta przyjęto arbitralnie na podstawie piśmiennictwa. Oszacowania kosztów leków dokonano na podstawie wartości limitu finansowania substancji pochodzących z ostatniego Obwieszczenia MZ, w przeliczeniu na miligram substancji czynnej. Do obliczeń wzięto najwyższy z uzyskanych kosztów za miligram substancji czynnej. Powyższe postępowanie wydaje się zasadne ze względu na brak danych dotyczących udziału w rynku poszczególnych produktów leczniczych. Na podstawie danych z krajowego rejestru nowotworów (KRN) przyjęto wielkość populacji w poszczególnych wariantach analizy. W 2011 zanotowano 636 pacjentów z rozpoznaniem C49, w 2009 roku – 589, w 2010 – 687 pacjentów.

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania bewacyzumabuz perspektywy płatnika publicznego, roczny koszt leczenia pacjentów z nowotworami zakwalifikowanymi do kodu ICD-10: C49 wynosi w wariantcie podstawowym w zależności od typu nowotworu odpowiednio około 47 mln. PLN (angiosarcoma) i 180 mln. PLN (Epithelioid hemagioendothelioma).

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono łącznie 6 rekomendacji klinicznych, w tym dwa dokumenty polskie, dotyczących chemioterapii nowotworów tkanki łącznej i innych tkanek miękkich. Bewacyzumab rekomendowany jest w jedynie dwóch typach nowotworów w rekomendacji NCCN z 2014 roku.

Odnalezione polskie dokumenty to rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 roku i Aktualne zasady postępowania diagnostyczno – terapeutycznego w onkologii wydane przez Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego (2011). Odnaleziono 4 rekomendacje zagraniczne: The Diagnosis and Treatment of Soft Tissue Sarcomas of the Limbs 2011, Guidelines for the Management of Soft Tissue Sarcomas (SRCM) 2010, European Sarcoma Network Working Group, Soft tissue and visceral sarcomas: Clinical Practice Guidelines, 2012, National Comprehensive Cancer Network – Soft Tissue Sarcoma (NCCN 2014 ver 2). Jedynie w rekomendacji NCCN 2014 wskazuje się na stosowanie bewacyzumabu w niektórych typach nowotworów: naczyniakomięsaków i pojedynczych guzów włóknistych (hemangiopericytoma).

W wyniku wyszukiwania na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia nie odnaleziono żadnych rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych bewacyzumabu we wskazaniu C49.

Uwagi dodatkowe:

Brak uwag.

9. Piśmiennictwo

<u>PROBLEM ZDROWOTNY</u>	
Meder 2010	Meder J., Aktualne zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w onkologii, Warszawa 2010 str.101-110
Ruka 2010	Włodzimierz Ruka , Piotr Rutkowski; Problemy i perspektywy leczenia dorosłych chorych na mięsaki i czerniaki, NOWOTWORY Journal of Oncology • 2010 • volume 60; Number 5 • 460–464
Rutkowski 2013	Rutkowski P., Krzemieniecki K., Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych, 2013
Wełnicka-Jaśkiewicz 1999	Marzena Wełnicka-Jaśkiewicz, Jacek Jassem; Rola chemioterapii w leczeniu mięsaków tkanek miękkich; Współczesna Onkologia (1999) 3 (5); 199–202
WHO 2002	Christopher D.M., Fletcher K. Krishnan Unni, Fredrik Mertens, Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone, IARCPress Lyon, 2002, World Health Organization Classification of Tumours International Agency for Research on Cancer (IARC)
<u>REKOMENDACJE KLINICZNE</u>	
CMKP 2010	Meder J., Aktualne zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w onkologii, Warszawa 2010 str.101-110
ESMO 2012	The ESMO / European Sarcoma Network Working Group* Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii92–vii99, 2012 doi:10.1093/annonc/mds253
NCCN 2014 ver 2	NCCN Guidelines Version 2.2014 Soft Tissue Sarcoma , 2014 ver 2
Limbs 2011.	Bannasch H, Eisenhardt SU, Grosu AL, Heinz J, Momeni A, Stark GB. The diagnosis and treatment of soft tissue sarcomas of the limbs. Dtsch Arztebl Int. 2011;6(3):32–8.
PTOK 2013	Rutkowski P., Krzemieniecki K., Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych, 2013
SRCM 2010	Robert Grimer,Ian Judson, David Peake, and Beatrice Seddon, Guidelines for the Management of Soft Tissue Sarcomas, Hindawi Publishing Corporation Sarcoma Volume 2010, Article ID 506182, 15 pages doi:10.1155/2010/506182
<u>ANALIZA KLINICZNA</u>	
Agulnik 2012	M. Agulnik, J. L. Yarber, S. H. Okuno, M. von Mehren, B. D. Jovanovic, B. E. Brockstein, A. M. Evens & R. S. Benjamin An open-label, multicenter, phase II study of bevacizumab for the treatment of angiosarcoma and epithelioid hemangioendotheliomas Annals of Oncology 24: 257–263, 2013 doi:10.1093/annonc/mds237 Published online 21 August 2012
Yoon 2011	Sam S Yoon, Dan G Duda, Daniel L Karl, Tae-Min Kim, Avinash R Kambadakone, Yen-Lin Chen, Courtney Rothrock, Andrew E Rosenberg, G Petur Nielsen, David G Kirsch, Edwin Choy, David C Harmon, Francis J Hornicek, Jonathan Dreyfuss, Marek Ancukiewicz, Dushyant V Sahani, Peter J Park, Rakesh K Jain, Thomas F Delaney Phase II study of neoadjuvant bevacizumab and radiotherapy for resectable soft tissue sarcomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 November 15; 81(4): 1081–1090. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.07.024.

10. Załączniki

Embase via Ovid

#	Wyszukiwanie	Wyniki
1	bevacizumab.mp. or exp bevacizumab/	31463
2	connective tissue.mp. or exp connective tissue/	241295
3	soft tissue.mp. or exp soft tissue	93738
4	Neoplasms.mp. or exp neoplasm/	2593377
5	2 or 3	329432
6	4 and 5	71685
7	1 and 6	647
7	limit 10 to (full text and human)	245

Medline via Pubmed

#	Wyszukiwanie	Wyniki
#10	Search (((((((connective tissue) OR soft tissue) OR ("Connective Tissue"[Mesh] OR "Neoplasms, Connective Tissue"[Mesh])) OR soft tissue) OR ("Neoplasms, Connective and Soft Tissue"[Mesh] OR "Soft Tissue Neoplasms"[Mesh])) AND (((("bevacizumab" [Supplementary Concept] AND "technetium 99m tricarbonyl bevacizumab" [Supplementary Concept]) OR bevacizumab) OR bevacizumab" [Supplementary Concept]) OR technetium 99m tricarbonyl bevacizumab)	128
#19	Search (((((((connective tissue) OR soft tissue) OR ("Connective Tissue"[Mesh] OR "Neoplasms, Connective Tissue"[Mesh])) OR soft tissue) OR ("Neoplasms, Connective and Soft Tissue"[Mesh] OR "Soft Tissue Neoplasms"[Mesh])) AND (((("bevacizumab" [Supplementary Concept]) OR bevacizumab) OR avastin))	129
#8	Search (((((((connective tissue) OR soft tissue) OR ("Connective Tissue"[Mesh] OR "Neoplasms, Connective Tissue"[Mesh])) OR soft tissue) OR ("Neoplasms, Connective and Soft Tissue"[Mesh] OR "Soft Tissue Neoplasms"[Mesh]))	520536
#7	earch (((((((connective tissue) OR soft tissue) OR ("Connective Tissue"[Mesh] OR "Neoplasms, Connective Tissue"[Mesh])) OR soft tissue) OR ("Neoplasms, Connective and Soft Tissue"[Mesh] OR "Soft Tissue Neoplasms"[Mesh]))	519681
#6	"bevacizumab" [Supplementary Concept]) OR bevacizumab) OR avastin	9321
#5	" Search soft tissue	103342
#4	" Connective Tissue"[Mesh] OR "Neoplasms, Connective Tissue"[Mesh]	300351
#3	" Search (connective tissue) OR soft tissue	348185
#2	"Search avastin or bevacizumab	9321
#1	Search "Neoplasms, Connective and Soft Tissue"[Mesh] OR "Soft Tissue Neoplasms"[Mesh]"	199611

Cochrane Library

#	Wyszukiwanie	Wyniki
#1	soft tissue	3858
#2	bevacizumab	1068
#3	cancer or carcinoma or neoplasm	86390
#4	avastin	134
#5	#2 or #4	1080
#6	1 and 5	5