



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Bevacizumab (Avastin[®])

w leczeniu

**niedrobnokomórkowego raka płuca
o histologii innej niż w przeważającym
stopniu płaskonabłonkowa**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0385

Warszawa, grudzień 2010

W przygotowaniu raportu udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych: [REDACTED]

Osoby uczestniczące w pracach nad raportem nie zadeklarowały żadnego konfliktu interesów.

W raporcie wykorzystano opinie uzyskane od następujących ekspertów klinicznych, którzy na podstawie deklaracji konfliktu interesów zostali przez Dyrektora Wydziału Oceny Technologii Medycznych dopuszczeni do udziału w ocenie:

[REDACTED]

Zastosowane skróty:

Ustawa – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989)

Rozporządzenie – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (DZ.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca

NSCLC (ang. *non-small cell lung cancer*) - niedrobnokomórkowy rak płuca

OS (ang. *overall survival*) - całkowite przeżycie

PFS (ang. *progression free survival*) - przeżycie wolne od progresji choroby

PP (ang. *per protocol*) - analiza wyników zgodnie z protokołem

ITT (ang. *intention-to-treat*) – analiza wyników w grupach zgodnie z zaplanowanym leczeniem

TTP (ang. *time to progression*) - czas do wystąpienia progresji choroby

ECCO - European Cancer Organization

ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group

ASCO - American Society of Clinical Oncology

ACCP - American College of Chest Physicians

HR (ang. *hazard ratio*) - hazard względny

NNT – (ang. *number needed to treat*)

NNH – (ang. *number needed to harm*)

mc – miesiąc

bew - bewacyzumab

cis - cisplatyna

pem - pemetresked

karb - karboplatyna

paki - paklitaksel

win - winorelbina

gem - gemcytabina

Spis treści

Bevacizumab (Avastin®)	1
1. Podstawowe informacje o wniosku	5
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	10
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej.....	10
2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	10
2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych	10
2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	10
2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory	11
2.3.1. Interwencje	11
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne	12
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane	12
2.3.2. Wskazania, których dotyczy wnioski	13
2.3.2.1. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie.....	13
2.3.2.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną.....	13
2.3.3. Komparatory	15
2.3.3.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	15
2.3.3.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję	15
2.3.3.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce.....	16
2.3.3.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce.....	16
2.3.3.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	16
2.3.3.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	16
3. Opinie ekspertów i Prezesa NFZ	18
3.1. Opinie ekspertów	18
3.2. Opinia Prezesa NFZ.....	18
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.....	19
4.1. Rekomendacje kliniczne.....	19
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	23
5. Finansowanie ze środków publicznych	25
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce.....	25
5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	25
6. Wskazanie dowodów naukowych	26
6.1. Analiza kliniczna.....	26
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej.....	26
6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	27
6.1.3. Wyniki analizy klinicznej.....	28

6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna	28
6.1.3.1.1. Informacje z raportu.....	28
6.1.3.1.2. Inne odnalezione informacje.....	33
6.1.3.2. Bezpieczeństwo	36
6.1.3.2.1. Informacje z raportu.....	36
6.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje.....	40
6.2. Analiza ekonomiczna	45
6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej.....	45
6.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytocznymi.....	50
6.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej	50
6.2.3.1. Informacje z raportu	50
6.2.3.2. Inne odnalezione informacje	53
6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	54
6.3.1. Metodologia oceny	54
6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM	57
6.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....	57
6.3.3.1. Informacje z raportu	57
6.3.3.2. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne	59
7. Podsumowanie	60
7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę.....	60
7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	60
7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	60
8. Piśmiennictwo	63
9. Załączniki	64

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

2010-04-20,
pismo znak: MZ-PLE-460-8365-246-GB/10

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD)

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania we wniosku pozostawić niezaznaczone):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
 - w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

Podstawa zlecenia

- 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

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

Bewacyzumab (Avastin®)

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

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa

Wnioskodawca (pierwotny):

ROCHE Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 39B,
02-672 Warszawa

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Roche Registration Limited,
40 Broadwater Road, Welwyn Garden City,
Hertfordshire, AL7 3AY, Wielka Brytania

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

1. Pemetreksed - ELI LILLY NEDERLAND B.V., HOLANDIA
2. Karboplatyna
 - PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA
 - ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA,
 - LEFARM LABORATORIUM GALENOWE SP. Z O.O. , POLSKA
 - TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA
 - EBEWE PHARMA GES.M.B.H. NFG. KG, AUSTRIA
 - ESP PHARMA LIMITED, WIELKA BRYTANIA
 - PLIVA LACHEMA A.S. (BRNO), CZECHY
3. Cisplatyna
 - EBEWE PHARMA GES.M.B.H. NFG. KG, AUSTRIA
 - TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA
 - PHARMACIA ITALIA S.P.A., WŁOCHY
 - PLIVA LACHEMA A.S. (BRNO), CZECHY
4. Paklitaksel
 - ABRAXIS BIOSCIENCE LIMITED, WIELKA BRYTANIA
 - EGIS PHARMACEUTICALS PLC, WĘGRY
 - GEDEON RICHTER PLC., WĘGRY
 - MEDAC GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE SPECIALPRAPARATE MBH, NIEMCY
 - EBEWE ARZNEIMITTEL GMBH, AUSTRIA
 - LEFARM LABORATORIUM GALENOWE SP. Z O.O. , POLSKA
 - MAYNE PHARMA PLC., WIELKA BRYTANIA
 - WARSZAWSKIE ZAKŁ.FARM. POLFA S.A., POLSKA
 - RATIOPHARM GMBH, NIEMCY
 - PLIVA KRAKÓW Z.F. S.A., POLSKA
 - PHARMACHEMIE B.V., HOLANDIA
 - NORTON HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA
 - SINDAN POLSKA S.A., POLSKA
5. Gemcytabina
 - EGIS PHARMACEUTICALS PLC, WĘGRY
 - SANDOZ GMBH, AUSTRIA
 - MEDAC GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE SPECIALPRAPARATE MBH, NIEMCY
 - EBEWE PHARMA GES.M.B.H. NFG. KG, AUSTRIA
 - RATIOPHARM GMBH, NIEMCY
 - CANCERNOVA GMBH, NIEMCY
 - ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA
 - CADUCEUS PHARMA LTD, WIELKA BRYTANIA
 - HOSPIRA UK LIMITED, WIELKA BRYTANIA
 - MYLAN S.A.S., FRANCJA
 - ZAKŁADY FARM. "POLPHARMA" S.A., POLSKA
 - LEK PHARMACEUTICALS D.D., SŁOWENIA
 - VIPHARM S.A., POLSKA
 - TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA
 - ICN POLFA RZESZÓW S.A., POLSKA
 - STADA ARZNEIMITTEL AG, NIEMCY
 - AGA KOMMERZ SPOL. S.R.O., CZECHY
 - ELI LILLY NEDERLAND B.V., HOLANDIA
 - DELFARMA SP. Z O.O., POLSKA
 - ACTAVIS GROUP PTC EHF, NORWEGIA
6. Winorelbina
 - PIERRE FABRE MEDICAMENT, FRANCJA
 - MEDAC GMBH, NIEMCY
 - SANDOZ GMBH, AUSTRIA
 - HOSPIRA UK LIMITED, WIELKA BRYTANIA
 - EBEWE PHARMA GES.M.B.H. NFG. KG, AUSTRIA
 - LEFARM LABORATORIUM GALENOWE SP. Z O.O. , POLSKA
 - ZAKŁADY FARM. "POLPHARMA" S.A., POLSKA
 - TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA
 - VIPHARM S.A., POLSKA
 - CADUCEUS PHARMA LTD, WIELKA BRYTANIA

2. Problem decyzyjny

Wskazanie: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.

Problem decyzyjny: przygotowanie rekomendacji w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczeń gwarantowanych (rozumianych jako wchodzących w skład programów terapeutycznych chemioterapii niestandardowej).

Tryb zlecenia: art. 31 e, f, h.

Data wpłynięcia wniosku do AOTM: 20 kwietnia 2010 roku (pismo z 19.04.10 r., znak MZ-PL-460-8365-246-GB/10).

Data wpłynięcia kompletu dokumentów do AOTM: pismo firmy ROCHE z dn. 15.11.2010 r.

Wnioskodawca przedstawił następujące analizy HTA:

- ██████████. Finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin® (bewacizumab) w terapii I linii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (typ adenocarcinoma). Analiza problemu decyzyjnego ██████████
██████████ Analiza kliniczna preparatu Avastin® (bewacizumab) stosowanego w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną w terapii I linii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (typ adenocarcinoma) w odniesieniu do schematu pemetreksed plus cisplatyna. Przegląd systematyczny randomizowanych badań klinicznych, ██████████
- ██████████ Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego dla stosowania bewacizumabu (Avastin®) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca typ adenocarcinoma w warunkach polskich w odniesieniu do stosowania pemetreksedu z cisplatyną. Analiza użyteczności kosztów, ██████████
- ██████████ Finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin® stosowanego z paklitakselem i karboplatiną w leczeniu I linii chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, typ adenocarcinoma, w Polsce. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, ██████████

2.1. Problem zdrowotny

Rak płuca (klasyfikowany wg ICD-10 jako **C.34 - nowotwór złośliwy oskrzela i płuca**) jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych. Co roku w Polsce odnotowuje się około 20 tys. zachorowań na raka płuca, standaryzowane współczynniki zachorowań wynoszą 14 na 100 tys. kobiet oraz 60 na 100 tys. mężczyzn. Pierwotny rak płuca wywodzi się z komórek nabłonkowych. W praktyce klinicznej stosuje się podział na drobnokomórkowy rak płuca (15% wszystkich przypadków raka płuca) i **niedrobnokomórkowy rak płuca – NSCLC** (80%), co znajduje uzasadnienie w odmiennym przebiegu klinicznym, podejściu terapeutycznym, a także różnicach w zakresie rokowania. Pozostałe 5% przypadków raka płuca stanowią inne, rzadsze, niesklasyfikowane typy nowotworów. W NSCLC wyróżniany jest rak płaskonabłonkowy (30% wszystkich przypadków raka płuca) oraz rak **niepłaskonabłonkowy**, w tym: rak gruczołowy (40% wszystkich przypadków raka płuca) i rak wielkokomórkowy (10% wszystkich przypadków raka płuca).

W praktyce klinicznej, duża część chorych na NDRP jest diagnozowana w zaawansowanym stadium choroby (około 30% z miejscowym zaawansowaniem i 40% w stadium z przerzutami), a pozostali (25-30%) z objawami we wczesnym etapie. Mimo ostatnich postępów w leczeniu, rokowanie u pacjentów z rakiem

płuca jest nadal złe. 5-letnie przeżycie u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca wynosi około 15%.

Główne objawy raka płuca to: kaszel (45-75% chorych), duszność (30-50% chorych), ból (25-50% chorych). Około 10-20% chorych wykazuje obecność zespołów paraneoplastycznych. Inne objawy to: niedodma płuca z ropniem oraz wysiękiem opłucnowym (głównie lokalizacja guza w drzewie oskrzelowym), krwioplucie, chrypka, utrata apetytu i wagi, uczucie osłabienia, zaburzenia połykania, bóle barku, bóle stawów, podwyższenie ciepłoty ciała, zaburzenia czucia powierzchniowego oraz objawy zakrzepowego zapalenia żył. Choroba może również przebiegać bezobjawowo.

Podejrzenie raka płuca opiera się na badaniach podmiotowych, przedmiotowych oraz obrazowych, a rozpoznanie raka płuca obejmuje ustalenie typu histologicznego nowotworu oraz określenie stopnia jego zaawansowania klinicznego. Według klasyfikacji TNM (*tumor, node, metastases*) wyróżnia się następujące stopnie zaawansowania raka płuc: rak utajony, 0, IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IV.

Stadia najbardziej zaawansowane, stanowiące prawie 60-80% nowo rozpoznanych przypadków, charakteryzowane są następująco:

- IIIB - każde T (guz), N3 (przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub wnęki po stronie przeciwnej, pod mięśniem pochyłym i/lub nadobojczykowych po stronie guza pierwotnego lub po stronie przeciwnej), M0 (nieobecność przerzutów odległych); lub T4 (guz każdej wielkości naciekający jedno miejsce z wymienionych: śródpiersie, serce, wielkie naczynia, tchawicę, przełyk, kręgi, ostrogę główną lub z towarzyszącym nowotworowym wysiękiem opłucnowym, lub ze zmianami satelitarnymi w obrębie tego samego płata co ognisko pierwotne), każde N (przerzuty do węzłów chłonnych), M0 (nieobecność przerzutów odległych);
- IV - każde T (guz), N (przerzuty do węzłów chłonnych), M1 (obecność przerzutów do odległych narządów lub zmian satelitarnych po tej samej stronie, ale w innych płatach niż ognisko pierwotne).

Leczenie NSCLC opiera się w dużej mierze na terapii skojarzonej, w której chemioterapia stosowana jest po chirurgicznym usunięciu guza w ramach lobektomii lub pneumonektomii oraz usunięciu węzłów chłonnych wnęki i śródpiersia (stadium III). U chorych z rozpoznaniem NSCLC w stopniu zaawansowania IIIB z grupy T4N0 lub T4N1 możliwe jest radykalne postępowanie chirurgiczne, natomiast w przypadku stopnia zaawansowania IIIB T1-3N3 i T4N2-N3 oraz IV: radiochemioterapia, radioterapia, paliatywna chemioterapia w cyklach 21-dniowych lub jedynie leczenie objawowe (leczenie pacjentów w stadium uogólnienia choroby ma charakter wyłącznie paliatywny i prowadzone jest w celu zmniejszenia dolegliwości związanych z nowotworem i uzyskania poprawy jakości życia, a także wydłużenia czasu przeżycia). Wybór terapii zależy od sytuacji klinicznej, często wymagane jest spełnienie warunków takich jak: dobry stan sprawności (0 lub 1 w skali Zubroda-ECOG-WHO lub ≥ 70 w skali Karnofsky'ego), prawidłowa masa ciała lub jej ubytek nie większy niż 10% w ciągu 3 miesięcy poprzedzających leczenie, nieobecność poważnych chorób współwystępujących lub następstw przebytego wcześniej leczenia, wydolność układu krwiotwórczego, wątroby, nerek oraz układu sercowo-naczyniowego i oddechowego, ograniczona masa guza oraz możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi. Wskazaniem do radioterapii paliatywnej są: dolegliwości ze strony klatki piersiowej oraz objawowe przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego lub kości. W grupie pacjentów, u których w I linii leczenia uzyskuje się odpowiedź obiektywną, czas do progresji choroby od momentu wcześniej zakończonego leczenia wynosi ≥ 3 miesiące, nie występują nasilone objawy toksyczności wcześniejszego leczenia i utrzymuje się dobry stan sprawności, istnieje możliwość zastosowania chemioterapii II linii.

Źródło: Załącznik AW-9 (Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, PUO 2009 – Nowotwory złośliwe płuca i opłucnej); załącznik AW-33

Epidemiologia

Najczęściej rejestrowanymi nowotworami złośliwymi w 2006 r. u mężczyzn były nowotwory złośliwe płuca 23,6%. Standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi dla nowotworu złośliwego płuca 58,5/1 000 000, natomiast odsetek zgonów z powodu nowotworów złośliwych płuca wśród zgonów nowotworowych stanowił 32,1%.

U kobiet w 2006 roku nowotwór złośliwy płuca był na 3 miejscu wśród najczęściej rejestrowanych nowotworów złośliwych, 8,2%. Zachorowalność na nowotwór złośliwy płuca wyniosła 15,1/100 000, natomiast odsetek zgonów z powodu nowotworów złośliwych płuca wśród zgonów nowotworowych stanowił 12,8%.

Najczęściej rejestrowanymi nowotworami złośliwymi w 2008 r. u mężczyzn były nowotwory złośliwe płuca 21,58%. Standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi dla nowotworu złośliwego płuca 52,2/1 000 000, natomiast odsetek zgonów z powodu nowotworów złośliwych płuca wśród zgonów nowotworowych stanowił 32,28%.

U kobiet w 2008 roku nowotwór złośliwy płuca był na 3 miejscu wśród najczęściej rejestrowanych nowotworów złośliwych, 8,11%. Zachorowalność na nowotwór złośliwy płuca wyniosła 15,4/100 000, natomiast odsetek zgonów z powodu nowotworów złośliwych płuca wśród zgonów nowotworowych stanowił 13,77%.

Tabela. Epidemiologia dla nowotworów złośliwych płuca w latach 2006, 2008.

	2006		2008	
	M	K	M	K
Występowanie	23,6%	8,2%	21,58%	8,11%
Standaryzowany współczynnik zachorowalności	58,5/100 000	15,1/100 000	52,2/100 000	15,4/100 000
odsetek zgonów	32,1%	12,8%	32,28%	13,77%

Źródło: <http://epid.coi.waw.pl/krn/>

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Zgodnie ze stanowiskiem eksperckim [REDAKTOWANE] sytuacje mogące stanowić następstwo niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym to przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia.

Źródło: załącznik AW-2

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Zgodnie ze stanowiskiem eksperckim [REDAKTOWANE] chemioterapia w NSCLC z zastosowaniem wnioskowanej technologii może wpływać na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego.

Źródło: załącznik AW-2

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Zgodnie z danymi Producenta, schemat leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (typ adenocarcinoma) zawierający pemetreksed i cisplatynę stanowi odpowiedni komparator dla schematu: bevacizumab, karboplatyna oraz paklitaksel, w leczeniu I linii niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż płaskonabłonkowa.

Źródło: załącznik AW-5

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Brak danych z NFZ.

Liczebność populacji wg analizy producenta

Tabela. Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C34 w latach 1999-2007.

Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca - C34	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Mężczyźni	15811	15702	15454	15173	15762	15705	15248	15157	14659
Kobiety	3987	4253	4242	4380	4781	4610	4797	5075	5250
Razem	19798	19955	19696	19553	20543	20315	20045	20232	19909
Stopa wzrostu wobec poprzedniego roku	-	0,8%	-1,3%	-0,7%	5,1%	-1,1%	-1,3%	0,9%	-1,6%

Średnia roczna stopa wzrostu zachorowań na raka płuca w latach 1999-2007: **0,1%**

Liczba nowych zachorowań na raka płuca w 2010r. w Polsce: **19969**

Odsetek pacjentów z NDRP spośród wszystkich pacjentów z rakiem płuca: **80%**

Odsetek postaci zaawansowanych (stadium IIIB lub IV) wśród NDRP: **75%**

Odsetek chorych w stanie ogólnym 0-1: **93%**

Odsetek pacjentów z NDRP, podtyp adenocarcinoma: **35%**

Źródło: załącznik AW-7

Liczebność populacji

Stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią (dwulekowe schematy z udziałem karboplatyny i paklitakselu lub cisplatyny i gemcytabiny) u chorych w stadium zaawansowanym (pierwotny stopień IIIB lub IV wg klasyfikacji TNM oraz uogólnienie po wcześniejszym leczeniu) niedrobnokomórkowego raka płuca o histologicznym typie innym niż z przewagą raka płaskonabłonkowego i po uwzględnieniu kryteriów (chorzy, którzy nie mają przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, nie otrzymują niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub kwasu acetylosalicylowego w dobowej dawce powyżej 325 mg, nie przebyli chirurgicznego leczenia w ciągu 28 dni, nie mają w wywiadzie intensywnego krwioplucia, zaburzeń w układzie krzepnięcia oraz poważnych chorób układu sercowo-naczyniowego, nie mają przeciwwskazań do stosowania chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny) może być rozważane **u około 800 chorych rocznie** (oszacowanie własne na podstawie częstości występowania niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż z przewagą płaskonabłonkowego raka oraz częstości występowania przeciwwskazań).

Źródło: załącznik AW-2

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

Avastin® (bewacyzumab)

Produkt farmaceutyczny wg klasyfikacji ATC: L01XC07.

Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące. Cytostatyki. Przeciwciało monoklonalne.

Skład

Każdy mililitr zawiera 25 mg bewacyzumabu. Każda fiolka zawiera odpowiednio 100 mg bewacyzumabu w 4 ml i 400 mg w 16 ml, co odpowiada stężeniom w zakresie od 1,4 do 16,5 mg/ml, jeżeli roztwór jest rozcieńczany zgodnie z zaleceniami.

Bewacyzumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym produkowanym z użyciem technologii DNA, w komórkach jainnika chomika chińskiego.

Mechanizm działania

Bewacyzumab wiąże się z czynnikiem wzrostu naczyń śródbłonka (VEGF), kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonka. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa nowopowstałe unaczynienie guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje wzrost guza.

Dawkowanie

Avastin jest podawany jako uzupełnienie chemioterapii opartej na pochodnych platyny przez maksymalnie 6 cykli leczenia, a następnie w monoterapii do wystąpienia progresji choroby. Zalecana dawka produktu Avastin wynosi 7,5 mg/kg mc. lub 15 mg/kg mc. podawana raz na 3 tygodnie we wlewie dożylnym. U pacjentów z NSCLC zaobserwowano korzyści kliniczne zarówno po podaniu dawki 7,5 mg/kg mc. jak i 15 mg/kg mc.

Farmakokinetyka

Dane farmakokinetyczne dla bewacyzumabu pochodzą z dziesięciu badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z guzami litymi. We wszystkich badaniach bewacyzumab był podawany we wlewie dożylnym. Szybkość wlewu ustalana była w zależności od tolerancji leku przez pacjenta, przy czym początkowy czas trwania wlewu wynosił 90 minut. Farmakokinetyka bewacyzumabu była liniowa w przedziale dawek od 1 do 10 mg/kg mc.

Źródło: załącznik AW-8 (ChPL Avastin)

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Produkt leczniczy Avastin® (bevacizumab) został zarejestrowany w European Medicines Agency (EMA) 12/01/2005.

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Wskazania rejestracyjne:

- Avastin (bewacyzumab) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami.
- Terapia skojarzona produktem Avastin z chemioterapią opartą o paklitaksel lub docetaksel jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozsianym rakiem piersi.
- Avastin w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.
- Avastin w skojarzeniu z interferonem alfa-2a jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsianym rakiem nerki.

Źródło: załącznik AW-8 (ChPL Avastin)

Niezaakceptowane wskazania rejestracyjne

W dniu 19 listopada 2009 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) wydał negatywną opinię, dotyczącą rozszerzenia wskazań produktu leczniczego Avastin o leczenie nawrotów glejaka.

Źródło: załącznik AW-30 (Negatywna Opinia EMA_Avastin_glejaki)

Poza wskazaniami rejestracyjnymi

Bewacyzumab poza wskazaniami zarejestrowanymi stosowany jest w leczeniu naczyniowych schorzeń tylnego odcinka oka, w tym w zwyrodnieniu plamki związanym z wiekiem (AMD).

2.3.2. Wskazania, których dotyczy wnioski

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.

Źródło: załącznik AW-24 (pismo MZ z 19.04.10 r., znak MZ-PL-460-8365-246-GB/10)

2.3.2.1. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią (dwulekowe schematy z udziałem karboplatyny i paklitakselu lub cisplatyny i gemcytabiny) u chorych w stadium zaawansowanym (pierwotny stopień IIIB lub IV wg klasyfikacji TNM oraz uogólnienie po wcześniejszym leczeniu) niedrobnokomórkowego raka płuca o histologicznym typie innym niż z przewagą raka płaskonabłonkowego i po uwzględnieniu kryteriów (chorzy, którzy: nie mają przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, nie otrzymują niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub kwasu acetylosalicylowego w dobowej dawce powyżej 325 mg, nie przebyli chirurgicznego leczenia w ciągu 28 dni, nie mają w wywiadzie intensywnego krwiotłucia, zaburzeń w układzie krzepnięcia oraz poważnych chorób układu sercowo-naczyniowego, nie mają przeciwwskazań do stosowania chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny) może być rozważane u około 800 chorych rocznie (oszacowanie własne na podstawie częstości występowania niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż z przewagą płaskonabłonkowego raka oraz częstości występowania przeciwwskazań).

Źródło: załącznik AW-2

2.3.2.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Tabela. Zestawienie stanowisk/rekomendacji Rady Konsultacyjnej dotyczących wnioskowanej technologii medycznej, Avastin® (bewacyzumab).

Data i nr stanowiska /rekomendacji	Wskazanie	Rekomendacja i uzasadnienie
Rekomendacja nr 5/2010 Prezesa AOTM z dnia 1 lutego 2010 r.	leczenie przerzutowego raka jelita grubego	Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przerzutowego raka jelita grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego bevacizumab (Avastin®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ”, jako świadczenia gwarantowanego. Finansowanie ze środków publicznych bevacizumabu w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami było przedmiotem rozważań RK w sierpniu 2008 r. Wobec poważnych braków i niskiej jakości analiz przedłożonych przez wnioskodawcę RK stwierdziła, iż nie może zająć stanowiska.
Stanowisko RK nr 8/3/2010 z dnia 1 lutego 2010 r.	leczenie przerzutowego raka jelita	RK 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

w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa

		<p>finansowania zapewniającego efektywność kosztową, nie mniejszą niż poziom rekomendowany przez WHO (3 x PKB per capita).</p> <p>Bewacizumab poprawia przeżycie pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego średnio o ok. 5 miesięcy w porównaniu do innych stosowanych obecnie schematów chemioterapii. Ze względu na liczne i częste działania niepożądane oraz potrzebę rygorystycznego przestrzegania wskazań do terapii bewacizumabem, może on być stosowany jedynie w ramach programu zdrowotnego. Rada uznała jednocześnie, że koszty terapii są niewspółmiernie wysokie do osiąganych korzyści zdrowotnych i aby można uznać za zasadne finansowanie jej ze środków publicznych, wymagają istotnego obniżenia.</p>
<p>Rekomendacja nr 49/2009 Prezesa AOTM z dnia 14 grudnia 2009r.</p>	<p>leczenie chorych z rakiem nerkowo-komórkowym</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie chorych z rakiem nerkowokomórkowym przy wykorzystaniu produktu leczniczego bewacizumab (Avastin®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Bewacizumab był już oceniany we wnioskowanym wskazaniu w połowie roku 2009 i uzyskał negatywne stanowisko RK 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 bewacizumabem, wobec czego zasadnym jest podtrzymanie stanowiska RK i nie rekomendowanie finansowania tej terapii ze środków publicznych.</p>
<p>Stanowisko RK nr 28/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009r.</p>	<p>leczenie zaawansowanego raka nerki</p>	<p>RK nie uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia „leczenie chorych z rakiem nerkowokomórkowym z wykorzystaniem produktu leczniczego Avastin (bewacizumab) w ramach TPZ NFZ”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Rada uznała, iż w porównaniu do poprzedniego wniosku, nie przedstawiono nowych, istotnych danych dotyczących aspektów klinicznych i ekonomicznych leczenia bewacizumabem, wobec czego Rada podtrzymuje swoje poprzednie stanowisko o braku zasadności finansowania tej terapii ze środków publicznych.</p>
<p>Stanowisko RK nr 38/11/2009 z dnia 25 maja 2009 r.</p>	<p>leczenie raka nerkowo-komórkowego</p>	<p>RK rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych bewacizumabu (Avastin®) w leczeniu raka nerkowokomórkowego, w ramach TPZ.</p> <p>Dostępne dane wskazują, że bewacizumab nie wpływa na ogólne przeżycie pacjentów, a tylko wydłuża czas przeżycia bez progresji choroby. Porównania pośrednie oraz opinie ekspertów wskazują, że bewacizumab jest nieco mniej efektywny od innych technologii stosowanych w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym. Ponadto, jest on lekiem obciążonym częstymi, poważnymi działaniami niepożądanymi i ma wiele przeciwwskazań do stosowania. Analizę ekonomiczną oparto na założeniach, które znacznie zaniżają koszty uzyskania efektów zdrowotnych poprzez przyjęcie modelu finansowania, wymagającego zawarcia nieistniejącej obecnie umowy z płatnikiem, a pomimo tego koszty te znacznie przekraczają próg efektywności kosztowej rekomendowany przez WHO. Wobec tego finansowanie bewacizumabu ze środków publicznych nie jest uzasadnione.</p>
<p>Uchwała nr 41/11/2008 z dnia 6 sierpnia 2008 r. w sprawie</p>	<p>leczenie pierwszego rzutu pacjentów z rakiem okrężnicy</p>	<p>Wobec poważnych braków i niskiej jakości analiz przedłożonych przez wnioskodawcę RK stwierdziła, iż nie może zająć stanowiska w sprawie finansowania bewacizumabu (Avastin®) w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem okrężnicy lub</p>

w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa

	lub odbytnicy z przerzutami	odbytnicy z przerzutami.
--	-----------------------------	--------------------------

Źródło: <http://aotm.gov.pl/>

2.3.3. Komparatory

Tabela. Komparatory; I i II linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.

Technologia	Długość cyklu terapii	Wielkość jednorazowej dawki	Wielkość dawki w mg	Wycena 1 mg w PLN	Koszt jednorazowej dawki (koszt na cykl) [PLN]	Miesięczny koszt leku* [PLN]
Paklitaxel	21 dni	200 mg/m ²	372,94	1,761	656,75	951,89
Karboplatyna	21 dni	400 mg/m ²	642,73	0,513	329,73	477,90
Pemetreksed	21 dni	500 mg/m ²	932,35	11,594	10 809,67	15 667,60
Cisplatyna	21 dni	75 mg/m ² 80 mg/m ^{2***}	139,85 149,18	0,991 0,991	138,59 147,84	200,95 214,27
Winorelbina	21 dni	2x25 mg/m ² 30 mg/m ^{2***}	93,24 111,88	8,133 8,133	758,32 909,92	1 099,06 1 318,87
Gemcytabina	28 dni	2x1000 mg/ m ²	3 729,41	0,724	2 700,09	3 913,52
Docetaxel	21 dni	75 mg/m ²	139,85	39,864	5 574,98	8 080,56
Erlotynib**	30 dni	150 mg/dobę	3 150,00	1,915	6 032,25	8 743,17

* miesięczny koszt leku obliczono zakładając, że na jeden miesiąc przypada 1,45 cyklu; wielkość dawki oszacowana przy założeniu średniej masy ciała=76,65kg i wzrostu=169,29cm (na podstawie Sandler 2008); powierzchnia ciała pacjenta=1,86m²; ** lek dawkowany doustnie; *** II cykl

2.3.3.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Chemioterapia wielolekowa z udziałem pochodnych platyny i gemcytabiny, winorelbiny, pemetreksedu lub docetakselu.

Źródło: załącznik AW-2

2.3.3.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

Wyłączna chemioterapia (w Polsce najczęściej schemat z udziałem cisplatyny i gemcytabiny lub winorelbiny).

Źródło: załącznik AW-2

2.3.3.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Chemioterapia wg schematu z udziałem cisplatyny i winorelbiny lub gemcytabiny.

Źródło: załącznik AW-2

2.3.3.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Chemioterapia wg schematu z udziałem cisplatyny i pemetreksedu.

Źródło: załącznik AW-2

2.3.3.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Chemioterapia wg schematu z udziałem cisplatyny i winorelbiny lub gemcytabiny.

Źródło: załącznik AW-2

2.3.3.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Tabela. Zestawienie stanowisk/rekomendacji Rady Konsultacyjnej dotyczących wnioskowanego wskazania – leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca.

Data i nr stanowiska /rekomendacji	Preparat	Wskazanie	Rekomendacja i uzasadnienie
Rekomendacja nr 31/2010 z dnia 7 września 2010 r.	Alimta (pemetreksed)	leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca	Prezes Agencji rekomenduje finansowanie ze środków publicznych terapii II rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta), do realizacji w ramach programu zdrowotnego.
Stanowisko nr 64/17/2008 z dnia 17 listopada 2008 r.	Zometa® (kwas zoledronowy)	leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości oraz w prewencji zdarzeń kostnych u pacjentów z rakiem piersi, rakiem	RK nie może zająć stanowiska w sprawie finansowania kwasu zoledronowego (Zometa®) w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości, z powodu niepełnych danych na temat efektywności kosztowej. Jednocześnie Rada rekomenduje niefinansowanie kwasu zoledronowego (Zometa®) w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z rakiem piersi, rakiem płuc, rakiem nerki lub innymi guzami litymi. Dostępne wyniki badań wskazują, że jedyną grupą pacjentów, u których kwas zoledronowy jest bardziej efektywny klinicznie od innych bisfosfonianów, są najprawdopodobniej pacjenci z rakiem gruczołu

w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa

		płuc, rakiem nerki lub innymi guzami litymi	krokowego, opornym na leczenie hormonalne. Dane dotyczące kosztów tej terapii są jednak niepełne i nieaktualne. W pozostałych wskazaniach, objętych wnioskiem, nie udowodniono większej efektywności klinicznej kwasu zoledronowego w porównaniu z innymi bisfosfonianami dożylnymi, co przy wysokiej cenie leku nie uzasadnia finansowania go ze środków publicznych.
Uchwała Rady Konsultacyjnej nr 29/09/2008 z dnia 30 czerwca 2008 r.	Tarceva® (erlotynib)	leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca	RK rekomenduje Ministrowi Zdrowia niefinansowanie ze środków publicznych erlotynibu (Tarceva®) w leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC) w stadium III/IV, po niepowodzeniu co najmniej jednego programu chemioterapii oraz w szczególności rekomenduje nieumieszczanie tego preparatu w wykazach leków refundowanych. Dane dotyczące stosowania erlotynibu we wnioskowanym wskazaniu pochodzą z jednej próby klinicznej (badanie Shepherd 2005), w której wykazano niewielkie wydłużenie mediany przeżycia (dwa miesiące). Uzyskanie takiego efektu klinicznego wiązałoby się z bardzo dużymi nakładami (koszt dodatkowego roku życia ok. 270 tys. zł, koszt dodatkowego roku życia w pełnej jakości ok. 630 tys. zł), zdecydowanie przekraczającymi akceptowalny próg opłacalności rekomendowany przez WHO.

Źródło: <http://aotm.gov.pl/>

3. Opinie ekspertów i Prezesa NFZ

3.1. Opinie ekspertów

Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:

Zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią (dwulekowe schematy z udziałem karboplatyny i paklitakselu lub cisplatyny i gemcytabiny) u chorych w stadium zaawansowanym (pierwotny stopień IIIB lub IV wg klasyfikacji TNM oraz uogólnienie po wcześniejszym leczeniu) niedrobnokomórkowego raka płuca o histologicznym typie innym niż z przewagą raka płaskonabłonkowego powodowało – w porównaniu do wyłącznej chemioterapii – znamienne wydłużenie:

- czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w trzech badaniach z losowym doбором chorych,
- czasu przeżycia całkowitego w jednym badaniu z losowym doбором chorych.

Technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:

Zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią (dwulekowe schematy z udziałem karboplatyny i paklitakselu lub cisplatyny i gemcytabiny) u chorych w stadium zaawansowanym (pierwotny stopień IIIB lub IV wg klasyfikacji TNM oraz uogólnienie po wcześniejszym leczeniu) niedrobnokomórkowego raka płuca o histologicznym typie innym niż z przewagą raka płaskonabłonkowego:

- nie powodowało – w porównaniu do wyłącznej chemioterapii – znamienego wydłużenia czasu przeżycia całkowitego w dwóch badaniach z losowym doбором chorych,
- powodowało – w porównaniu do wyłącznej chemioterapii – znamienne większą toksyczność leczenia (neutropenia i gorączka neutropeniczna, trombopenia, krwawienie, nadciśnienie, hiponatremia, proteinuria, ból głowy oraz wysypka skórna) w dwóch badaniach z losowym doбором chorych

Dodatkowo, dotychczas nie zostały:

- przedstawione wyniki porównania wskaźników jakości życia chorych poddawanych chemioterapii w skojarzeniu z bewacyzumabem lub wyłącznej chemioterapii;
- określone predykcyjne czynniki korzyści możliwych do uzyskania w następstwie stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią.

Źródło: załącznik AW-2

3.2. Opinia Prezesa NFZ

Brak.

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

Polska

Polska Unia Onkologii 2009

Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych Nowotwory złośliwe płuca i opłucnej

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca — stopień IV. Chemioterapia

Zastosowanie paliatywnej chemioterapii u chorych na NDRP w IV stopniu zaawansowania klinicznego jest możliwe pod warunkiem spełnienia wszystkich z wymienionych punktów:

- bardzo dobry lub dobry stan sprawności (0 lub 1 w skali Zubroda–WHO lub przynajmniej 70 w skali Karnofsky’ego);
- prawidłowa masa ciała lub jej ubytek nie większy niż 10% w ciągu 3 miesięcy poprzedzających leczenie;
- nieobecność poważnych chorób współwystępujących i/lub następstw przebytego wcześniej leczenia;
- wydolność układu krwiotwórczego, wątroby, nerek oraz układu sercowo–naczyniowego i oddechowego;
- możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi, tak aby kontynuować leczenie tylko u chorych odnoszących z niego obiektywną korzyść.

Chorzy, którzy nie spełniają wszystkich powyższych warunków, powinni być leczeni objawowo lub poddawani paliatywnej radioterapii. Napromienianie paliatywne, niezależnie od obecności nowotworu w innych narządach, jest metodą z wyboru u chorych z uciążliwymi dolegliwościami związanymi z szerzeniem się nowotworu w klatce piersiowej.

Zalecane jest stosowanie chemioterapii według schematu zawierającego cisplatynę (80–100 mg/m² — dzień 1. lub 25–30 mg/m² — dzień 1., 2. i 3.) w skojarzeniu z jednym spośród wymienionych leków: etopozyd (100–120 mg/m² — dzień 1., 2. i 3.), winorelbina (25–30 mg/m² — dzień 1. i 8.), gemcytabina (1000–1250 mg/m² — dzień 1. i 8.), docetaksel (75 mg/m² — dzień 1.), paklitaksel (200 mg/m² — dzień 1.), pemetreksed (500 mg/m² — dzień 1.) Użycie karboplatyny (AUC 6 — dzień 1.) w skojarzeniu z wymienionymi lekami można rozważać jedynie u chorych z obecnością bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania cisplatyny. Decyzja o wyborze schematu chemioterapii nie zależy od czynników demograficzno–klinicznych (wiek, płeć, umiejscowienie i liczba przerzutów, histologiczny typ nowotworu) z wyjątkiem pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną, który jest bardziej skuteczny u chorych z NDRP o histologii innej niż z przewagą płaskonabłonkowego raka.

Liczbę cykli paliatywnej chemioterapii wyznaczają jej skuteczność i tolerancja, co uzasadnia ściśle monitorowanie obu elementów. Z tego powodu badanie kontrolne oceniające efekt leczenia powinno być wykonane nie później niż po podaniu drugiego cyklu chemioterapii. W większości przypadków leczenie powinno być ograniczone do 3–4 cykli. Stosowanie przedłużonej lub podtrzymującej chemioterapii nie znajduje uzasadnienia.

Monoterapia może być uzasadniona w przypadku bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania pochodnych platyny oraz u chorych w podeszłym wieku i w stanie obniżonej sprawności (stopień 2. według skali Zubroda–WHO).

W dwóch badaniach III fazy z zastosowaniem **bewacyzumabu** (monoklonalne przeciwciało skierowane przeciw czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyniowego) w skojarzeniu z chemioterapią wykazano znamienne poprawę w zakresie wskaźników odpowiedzi i przeżycia wolnego od progresji choroby, a w jednym — także przeżycia całkowitego. Z badań tych wyłączono jednak wybranych chorych z rozpoznaniem płaskonabłonkowego raka, krwiopluciem oraz zaburzeniami krzepnięcia lub poddawanych przeciwwkrzepliwemu leczeniu, a także z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego i niekontrolowanym farmakologicznie nadciśnieniem tętniczym. Jednocześnie, mimo starannego doboru chorych, niepożądane działania były częstsze i bardziej nasilone u chorych otrzymujących bewacyzumab. Brak wiarygodnych czynników predykcyjnych i potwierdzenia skuteczności oraz wymienione uwarunkowania zasadniczo ograniczają możliwość wykorzystania bewacyzumabu w praktyce klinicznej (leczenie można rozważać jedynie u chorych bez wymienionych wyżej czynników).

U wybranych chorych z progresją po wcześniejszej chemioterapii paliatywnej, która dała obiektywną odpowiedź, można rozważyć podjęcie leczenia drugiej linii (ponowne zastosowanie pierwotnego schematu, docetakselu, pemetreksedu lub erlotynibu). Leczenie to dotyczy wyłącznie chorych w dobrym stanie sprawności i bez utrwalonych powikłań wcześniejszego leczenia. Stosowanie pemetreksedu w ramach drugiej linii leczenia może dotyczyć chorych na nowotwór o histologii innej niż raka płaskonabłonkowego.

Stosowanie erlotynibu w przypadku niepowodzenia 1–2 schematów chemioterapii można rozważyć u chorych, którzy nigdy nie palili tytoniu, oraz chorych ze zwiększoną liczbą kopii genu EGFR ocenioną w badaniu fluoroscencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH, fluorescence In situ hybridisation). Oba wymienione czynniki mają związek z wyższym prawdopodobieństwem uzyskania obiektywnej odpowiedzi i wydłużenia przeżycia. Dodatkowymi czynnikami molekularnymi, które można uwzględnić w kwalifikacji do leczenia erlotynibem, są ujemne reakcje immunohistochemiczne białka EGFR (nieskuteczność leku) i obecność mutacji genu EGFR (wyższy odsetek odpowiedzi przy niepewnym wpływie na przeżycie).

Korzyści w wyniku zastosowania chemioterapii wyrażone wydłużeniem czasu całkowitego przeżycia i poprawą jego jakości obserwowane są głównie w grupie chorych o wysokim współczynniku sprawności (stopnie sprawności 0 lub 1 według klasyfikacji Zubroda). Leczenie pozwala uzyskać obiektywne odpowiedzi u 20-40% chorych, a mediana czasu całkowitego przeżycia mieści się w granicach 9-11 miesięcy. Wskaźnik przeżycia jednorocznego wynosi od około 25% do 50%, a 2 lata przeżywa 5-10% chorych. Niezależnie od zastosowanego programu chemioterapii uzyskiwane wyniki są zbliżone pod warunkiem, że w programie zawarta jest cisplatyna. Wiadomo również, że chemioterapia może być wartościowym postępowaniem paliatywnym u chorych w zaawansowanym wieku (powyżej 70. roku życia) pod warunkiem zachowania dobrej sprawności i nieobecności poważnych chorób współistniejących. Natomiast zasadność paliatywnej chemioterapii w grupie chorych o niskiej sprawności jest bardzo kontrowersyjna, jakkolwiek również w tej grupie chorych możliwe jest uzyskanie obiektywnych korzyści terapeutycznych w wyniku stosowania monoterapii lub programów wielolekowych bez cisplatyny. Obecne zalecenia, między innymi Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, nie wskazują na konieczność stosowania leczenia dłuższego niż 4 cykle chemioterapii w przypadku uzyskania obiektywnej odpowiedzi terapeutycznej.

Źródło: załącznik AW-9

Systemowe leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia oparte na wynikach wiarygodnych badań klinicznych

Jassem et al. 2007 *Nowotwory. Journal of Oncology* 2007; 57 (6): 71–78

Chemioterapia I linii w zaawansowanym NDRP powinna być stosowana u chorych spełniających następujące warunki:

- stopień zaawansowania IIIB (z wysiękiem opłucnowym) i IV, niekwalifikujący się do paliatywnej radioterapii;
- dobry stan sprawności;
- możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie;
- nieobecność istotnego ubytku masy ciała;
- nieobecność poważnych chorób współistniejących.

Zaleca się stosowanie dwulekowych schematów z udziałem cisplatyny (3–4 cykle). Chorzy w wieku powyżej 70 lat i w dobrym stanie sprawności ogólnej mogą otrzymać chemioterapię wielolekową; u chorych z upośledzoną sprawnością alternatywę stanowi chemioterapia jednolekowa. W trakcie chemioterapii konieczne jest prowadzenie badań oceniających obiektywną odpowiedź na leczenie. Pierwsza ocena powinna zostać przeprowadzona nie później niż po podaniu 2 cykli. W przypadku progresji należy zakończyć chemioterapię i zastosować leczenie objawowe według wskazań.

Źródło: załącznik AW-10

Uaktualnione zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej

Jassem et al. 2010 *Nowotwory, Journal of Oncology* 2010, volume 60, Number 3

Niewielka korzyść z dodania **bewacyzumabu** do chemioterapii, przy istotnym zwiększeniu toksyczności leczenia, nie uzasadnia stosowania tego leku w rutynowym postępowaniu u chorych na zaawansowanego NDRP.

Źródło: załącznik AW-11



Źródło: załącznik AW-25

Inne kraje

Stany Zjednoczone, American Society of Clinical Oncology 2010

Clinical practice guideline update on chemotherapy for stage IV non–small-cell lung cancer

Terapia pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa: u pacjentów z dobrym, wynoszącym 0 lub 1 PS (stan sprawności) zalecane jest stosowanie kombinacji dwóch leków cytotoksycznych w terapii pierwszego rzutu. Chemioterapia oparta na pochodnych platyny jest bardziej korzystna niż leczenie bez pochodnych platyny, z uwagi na wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie i nieznacznie lepsze przeżycie całkowite (OS). Kombinacje chemioterapii bez pochodnych platyny są uzasadnione u pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia platyną.

Zalecenie A8. Na podstawie wyników dużego badania RCT III fazy, Komitet zaleca dodanie **bewacyzumabu** 15 mg/kg co 3 tygodnie do schematu chemioterapii karboplatyna /paklitaksel, z wyjątkiem pacjentów z rakiem płuca o histologii płaskonabłonkowej, przerzutami do mózgu, krwiopluciem, dysfunkcją narządową, ECOG PS>1, terapeutyczną antykoagulacją, klinicznie znaczącą chorobą lub niekontrolowanym nadciśnieniem. Terapia z zastosowaniem bewacyzumabu może być kontynuowana, w przypadku dobrego tolerowania leku, do czasu progresji choroby.

Komentarz: z powodu przypadków krwawienia i zgonów obserwowanych we wcześniejszych badaniach klinicznych z zastosowaniem bewacyzumabu w leczeniu NSCLC, korzystanie z leku było ograniczone do III fazy badań. Na ich podstawie ustalono kryteria wyłączenia z terapii. Wyniki ostatnich badań z zastosowaniem bewacyzumabu wskazują, że różnice w skuteczności terapii mogą zależeć od zastosowanego schematu chemioterapii w połączeniu z bewacyzumabem, a także, że bewacyzumab podany w mniejszej dawce może być tak samo skuteczny jak w dużych dawkach. Jednakże korzyści związane z wydłużeniem czasu przeżycia nie zostały jeszcze analizowane na podstawie terapii bewacyzumabem w połączeniu ze schematem terapii cytotoksycznej. Zalecenie dotyczące czasu trwania terapii opierają się na projekcie badania RCT z bewacyzumabem. Optymalny czas trwania leczenia bewacyzumabem poza chemioterapią nie został jeszcze określony.

Źródło: załącznik AW-12

Stany Zjednoczone The American College of Chest Physicians (ACCP) 2007

Treatment of non-small cell lung cancer, stage IV: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. (2nd Edition)

1. U chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu IV (NSCLC) i dobrym stanem sprawności (PS) zalecana jest kombinacja dwóch leków w chemioterapii. Dodanie trzeciego leku z grupy cytotoksyków nie jest zalecane, ponieważ nie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia i może być szkodliwe. Zalecenie stopnia 1A
2. **Bewacyzumab** w połączeniu z karboplatyną i paklitaksellem wpływa na zwiększenie czasu przeżycia w klinicznie wybranych podgrupach pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IV i dobrym PS (histologia inna niż rak płaskonabłonkowy, brak przerzutów do mózgu i brak krwioplucia). U tych pacjentów dodanie bewacyzumabu do karboplatyny i paklitakselu powinno być traktowane jako opcja terapeutyczna. Zalecenie stopnia 1A
3. U chorych ≥ 70 roku życia z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu IV i dobrym stanem sprawności (PS), chemioterapia w monoterapii jest zalecana dla większości. Zalecenie stopnia 1A

4. Jednakże u pacjentów w stadium IV NSCLC, w podeszłym wieku (≥ 70 lat), z dobrym PS i brakiem istotnych chorób towarzyszących, zalecana jest kombinacja dwóch leków w chemioterapii. Zalecenie stopnia 1B
5. U pacjentów ≥ 80 lat w stadium IV NSCLC korzyści z zastosowania chemioterapii nie są jasne i leczenie powinno być ustalane dla każdego pacjenta indywidualnie. Zalecenie stopnia 2C
6. U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IV i PS 2, chemioterapia jest zalecana w oparciu o zdefiniowane wskaźniki odpowiedzi na leczenie i złagodzenie objawów. Zalecenie stopnia 1B
7. U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IV i PS 2, szczegółowe zalecenie w odniesieniu do optymalnej strategii chemioterapii nie może być wydane. W pojedynczym badaniu III fazy wykazano korzyści płynące z zastosowania chemioterapii dwoma lekami z wykorzystaniem karboplatyny w postaci zwiększenia czasu przeżycia w porównaniu z chemioterapią w monoterapii. Zalecenie stopnia 2C
8. Zaleca się by jakość życia pacjentów, jako istotny czynnik rokowniczy przeżycia, była mierzona przy użyciu Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L) lub Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30). Zalecenie stopnia 1A
9. Zaleca się, aby pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IV byli odpowiednio edukowani na temat zagrożeń i korzyści związanych z chemioterapią, w celu umożliwienia im aktywnego udziału w procesie podejmowania decyzji dotyczących wyboru leczenia. Zalecenie stopnia 1C

Źródło: załącznik AW-13

Clinical Practice Guidelines Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

D'Addario et al. 2010

Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca

- Chemioterapia oparta na pochodnych platyny wpływa na wydłużenie czasu przeżycia, poprawę jakości życia, a także kontrole objawów u pacjentów z dobrym stanem sprawności (PS) [I, A]. Rekomendowane leki cytostatyczne III generacji to: winorelbina, gemcytabina, taksany, irynotekan i pemetreksed (tylko w przypadku niepłaskonabłonkowej histologii).
- Pemetreksed jest preferowany bardziej niż gemcytabina u pacjentów z rakiem o histologii niepłaskonabłonkowej z uwagi na związaną z jego stosowaniem korzystną ocenę przeżycia obserwowaną w analizie podgrup w dużym badaniu RCT III fazy [II, B].
- Zgodnie z wynikami meta-analiz, zastosowanie chemioterapii lekami III generacji bez pochodnych platyny może być rozważane jeżeli są przeciwwskazania do chemioterapii opartej na pochodnych platyny. W większości badań obserwuje się niższe współczynniki odpowiedzi na terapię bez leków opartych na pochodnych platyny przy podobnych współczynnikach czasu przeżycia [I, A].
- W kilku meta-analizach zaobserwowano wyższe współczynniki odpowiedzi na leczenie schematem z cisplatyną w porównaniu ze schematami leczenia, w których wykorzystano karboplatynę. W jednej z meta-analiz współczynnik ogólnego przeżycia był znacząco wyższy dla cisplatyny w podgrupie pacjentów z rakiem płuca o histologii niepłasko nabłonkowej leczonej cytostatykami III generacji [I, A].
- Zgodnie z wynikami dwóch badań RCT, **bewacyzumab** może być dodany do schematu chemioterapii paklitaksel+karboplatyna lub gemcytabina+cisplatyna u pacjentów z rakiem o histologii niepłaskonabłonkowej oraz PS 0-1. Wydłużenie czasu przeżycia było obserwowane tylko dla schematu paklitaksel+karboplatyna. Konieczne jest uważna kwalifikacja pacjentów do terapii bewacyzumabem z uwagi na toksyczne działanie leku [II, C].

Źródło: załącznik AW-14

Kanada, 2010**Cancer Care Ontario****First-line Systemic Chemotherapy in the Treatment of Advanced NSCLC: Guideline Recommendations**Terapia z zastosowaniem trzech preparatów

Nie rekomenduje się stosowania kombinacji trzech lub większej ilości „non-targeted agents”.

Rekomendacja oparta jest na dowodach wskazujących na zwiększone współczynniki toksyczności bez poprawy przeżycia.

Terapia celowana

Dodanie **bewacyzumabu** do karboplatyny w skojarzeniu z paklitakselem u chorych z zaawansowanym NSCLC jest rozsądną klinicznie opcją pod następującymi warunkami: pacjenci powinni znajdować się w dobrym stanie ogólnym (ECOG 0-1), nie powinny występować u nich przerzuty do mózgu, dominującej histologii płaskonabłonkowej raka lub krwioplucia, i nie ma historii skazy krwotocznej. Dawki bewacyzumabu powinny być zgodne z tymi, jakie zostały zastosowane w badaniu Eco 4599 (15mg/kg). Zalecenie to opiera się na klinicznie znaczących i statystycznie istotnych wynikach odnalezionych w badaniu klinicznym. Nie zostało zbadane, czy korzyści związane z wydłużeniem czasu przeżycia związane z zastosowaniem bewacyzumabu w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną, jednak bewacyzumab nie jest zalecany w połączeniu z cisplatyną i gemcytabiną z uwagi na brak wpływu na wydłużenie czasu przeżycia (badanie AVAIL). Śmiertelność związana z leczeniem wydaje się być większa w przypadku zastosowania bewacyzumabu, a stosunek korzyści do ryzyka u pacjentów powyżej 70 roku życia może być jeszcze gorszy. W zaleceniu nie były brane pod uwagę kosztów terapii.

Zalecenie stosowania bewacyzumabu jest zgodne z zaleceniami ACCP.

Źródło: załącznik AW-19

FDA 2006**First-Line Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)**

FDA udziela zezwolenia na rozszerzenie wskazań dla preparatu bewacyzumab (Avastin) do stosowania w schemacie terapeutycznym z karboplatyną i paklitakselem w początkowym leczeniu systemowym pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, niepłaskonabłonkowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Rekomendacja ta oparta jest na wynikach badania wskazujących na statystycznie istotną poprawę całkowitego przeżycia (OS) u pacjentów otrzymujących bewacyzumab z karboplatyną i paklitakselem w porównaniu do pacjentów otrzymujących dwulekowy schemat z karboplatyną i paklitakselem.

Źródło: załącznik AW-29

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Francja, HAS 2008

Avastin (bevacizumab) **jest wskazany** do stosowania w terapii chorych z przerzutowym rakiem okrężnicy lub odbytnicy w skojarzeniu z fluorouracylem/ dożylną chemioterapią bez lub z irynotekanem.

Avastin w skojarzeniu z paklitakselem jest wskazany jako leczenie pierwszego rzutu u chorych z przerzutowym rakiem piersi.

Avastin w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie jest wskazany jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym, przerzutowym lub nawracającym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.

Źródło: załącznik AW-15

Francja, Prescrire 2008

Bewacyzumab (Avastin[®]) **nie jest rekomendowany** w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca.

Liczne działania niepożądane (zwłaszcza zagrażające życiu infekcje oraz krwawienia) przeważają nad umiarkowanymi korzyściami związanymi ze stosowaniem bewacyzumabu dodanego do schematu chemioterapii opartej na platynie. Zapewnienie możliwie najlepszej opieki paliatywnej pozostaje najlepszym rozwiązaniem dla pacjentów z zaawansowanym rakiem płuc z przerzutami.

Źródło: załącznik AW-16

Wielka Brytania, NICE 2008

NICE **nie jest w stanie wydać rekomendacji** dotyczącej stosowania bevacyzumabu w uzupełnieniu do chemioterapii opartej na pochodnych platyny, w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym, przerzutowym lub nawracającym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa) z powodu braku przedstawienia dowodów od producenta lub sponsora technologii.

Źródło: załącznik AW-17

Szkocja, SMC 2007

Bevacizumab (Avastin®) w uzupełnieniu do chemioterapii opartej na pochodnych platyny, **nie jest rekomendowany** w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym, przerzutowym lub nawracającym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa. Do SMC nie przekazano odpowiednich wniosków dotyczących dopuszczenia do obrotu i stosowania preparatu Avastin w ww. wskazaniu. W rezultacie lek nie jest rekomendowany do stosowania w ramach NHS w Szkocji.

Źródło: załącznik AW-18

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Avastin® finansowany jest w ramach chemioterapii niestandardowej.

Źródło: załącznik AW-33

Aktualna cena rynkowa:

AVASTIN (rozt.doż.25mg/ml 4ml x1) cena detaliczna brutto 2566,51 PLN
AVASTIN (rozt.doż.25mg/ml 16ml x1) cena detaliczna brutto 10266,1 PLN

Źródło: Hurtownia Farmaceutyczna: <http://www.prospersa.home.pl/szukaj.php>

Cena proponowana przez producenta (firmę ROCHE) i wykorzystana w analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet:



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

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez Wnioskodawcę produkt leczniczy Avastin® w skojarzeniu z paklitaksem jest refundowany w terapii chorych na raka płuca w Austrii, Czechach, Danii, Finlandii, Francji, Niemczech, Grecji, Luksemburgu, Holandii, Norwegii, Irlandii oraz we Włoszech.

Dodatkowo w Austrii, Danii, Finlandii, Francji, Niemczech, Grecji, we Włoszech, Luksemburgu, Holandii, Norwegii, Rumunii, Hiszpanii oraz Szwecji produkt leczniczy Avastin® finansowany jest w terapii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca.

Źródło: załącznik AW-4

Przedstawione przez Wnioskodawcę dane budzą jednak wątpliwości. Z informacji odnalezionych przez analityków wynika, że produkt leczniczy Avastin® nie jest refundowany w żadnym z zarejestrowanych wskazań w Danii.

Dodatkowo, bevacizumab refundowany jest w Australii i Słowacji.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

Celem przeglądu systematycznego randomizowanych badań klinicznych opracowanego przez ██████████ jest ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) preparatu bevacizumab (Avastin) stosowanego w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem w odniesieniu do schematu obejmującego pemetreksed (Alimta) i cisplatynę w terapii pierwszej linii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (typ adenocarcinoma).

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Ze względu na brak badań typu head-to-head, w celu oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa preparatu bevacizumab (Avastin) i pemetreksed (Alimta) wykonano porównanie pośrednie. Wspólnym komparatorem była równoważna pod względem skuteczności klinicznej, chemioterapia oparta na pochodnych platyny w skojarzeniu z cytostatykami III generacji.

Wykonując porównanie pośrednie wykorzystano model Buchera. W modelu tym dla przeprowadzenia porównania pośredniego dla bevacizumabu vs pemetreksed wykorzystano porównania dla bevacizumab vs chemioterapia i pemetreksed vs chemioterapia. Porównanie pośrednie przeprowadzono w oparciu o dwa randomizowane badania kliniczne:

- Sandler A., Gray R., Perry M.C., Brahmer J. et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for nonsmall-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006 Dec 14; 355 (24): 2542-50.
- Scagliotti G.V., Parikh P., von Pawel J., Biesma B. et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Jul 20; 26 (21): 3543-51.

Dodatkowo korzystano z dwóch publikacji, uzupełniając informacje o powyższych badaniach, o dane o populacji pacjentów z NSCLC o histologii gruczolowej (adenocarcinoma):

- Sandler A., Hambleton J., Johnson D.H. Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group (ECOG) Study E4599 of bevacizumab (BV) with paclitaxel/carboplatin (PC) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). IASLC. Chicago, USA, November 13–15 2008, Poster 133
- Scagliotti G., Hanna N., Fossella F., Sugarman K. et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *Oncologist.* 2009 Mar;14 (3): 253-63. Epub 2009 Feb 16.

Tabela. Charakterystyka badań klinicznych bevacizumab/ pemetreksed w leczeniu NSCLC.

Badanie	Charakterystyka badania	N	Charakterystyka populacji
Sandler A. et al. 2006, (E4599) Sponsorowane przez NCI	Faza II/III, R, OP, Paklitaksel 200mg/m ² + karboplatyna AUC=6 vs Paklitaksel 200mg/m ² + karboplatyna AUC=6+ 15 mg/kg/mc Bw Chemioterapia 1 linii leki podawane w 1 dniu 21 dniowego cyklu, maksymalnie 6 cykli	878	Nieoperacyjny lub nawrotowy niepłaskonabłonkowy NSCLC (stopień IIIb z nowotworowym wysiękiem opłucnowym albo stopień IV). ECOG PS 0 albo 1.
Scagliotti G.V. et al. 2008 Non-inferiority	Faza III, R, Cisplatyna 75 mg/m ² (1 dn) + gemcytabina 1250 mg/m ² (1,8	1725	NSCLC w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami (stopień IIIb lub IV) ECOG PS 0 albo 1.

w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa

	dn) vs cisplatyna 75mg/m ² + pemetrexed 500 mg/m ² Chemioterapia 1 linii leki podawane w 1 i 8 dniu 21 dniowego cyklu, maksymalnie 6 cykli		
--	---	--	--

Bw - bewacyzumab; PŚP – podwójnie ślepa próba; OP – otwarta próba; PS – skala sprawności wg (ECOG Eastern Cooperative Oncology Group); R - randomizowane; NCI - National Cancer Institute; mc – masy ciała

6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Ograniczenia analizy:

1. Brak możliwości bezpośredniego porównania analizowanych opcji terapeutycznych, przeprowadzono jedynie porównanie pośrednie.
2. Nie przeprowadzono porównania pośredniego w oparciu o badania Reck M. et al. 2009 i Scagliotti G.V. et al. 2008 tak jak w publikacji Mark Nuijten et al. 2010. Wykorzystanie badania Reck M. et al. 2009 dałoby możliwość wykorzystania schematu cisplatyna+gemcytabina jako wspólnego komparatora dla bewacyzumabu i pemetreksedu. Dodatkowo badanie Reck M et al. 2009 było badaniem podwójnie zaślepieniem, a badanie Sandler A. et al. 2006 było jedynie badaniem otwartym.
3. Przeprowadzono porównanie pośrednie w odniesieniu do hazardu braku przeżycia wolnego od progresji choroby, zestawiając subpopulację chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii gruczołowej i wielkokomórkowej oraz subpopulację chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii gruczołowej.
4. Ze względu na ograniczenia badania Sandler A et al. 2006, konieczna była przeprowadzenia porównania pośredniego dla punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem (neutropenii i trombocytopenii), uwzględniając tylko działania niepożądane powyżej 4 stopnia nasilenia w grupie leczonej bewacyzumabem natomiast w 3 i 4 stopniu w grupie leczonej pemetreksedem.
5. W porównaniu pośrednim podczas obliczania ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej w grupie leczonej bewacyzumabem nieuwzględniono przypadków w 5 stopniu nasilenia.
6. Zgodnie z raportem "Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis" przeprowadzonym przez Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health w 2009 brak homogeniczności porównywanych populacji (różnice w charakterystyce pacjentów) może być podstawą do kwestionowania wyników porównania pośredniego.
 W badaniu Sandler A et al. 2006 wykluczono chorych z rozpoznaniem raka płuca o charakterze płaskonabłonkowym. Odsetek pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o potwierdzonej histologii gruczołowej (adenocarcinoma) w ogólnej populacji chorych włączonych do badania wynosił 88% w obydwu ramionach badania.
 W badaniu Scagliotti G.V. et al. 2008 odsetek chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o charakterze płaskonabłonkowym wyniósł 28,3% i 26,5% w zależności od ramienia badania. Natomiast odsetek pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii gruczołowej wyniósł 50,6% oraz 47,6%.
 Związku z czym wyniki porównania pośredniego dla populacji ogólnej NSCLC powinny być interpretowane bardzo ostrożnie.

Ograniczenie badań:

- W publikacji Sandler A et al. 2006 ocena skuteczności klinicznej na podstawie analizy per protocol a nie ITT
- Badanie Sandler A et al. 2006 przeprowadzono bez zamaskowania (próba otwarta)

- Badanie Scagliotti G.V. et al. 2008 przeprowadzono bez zamaskowania (próba otwarta)
- W publikacjach Sandler A et al. 2006 i Scagliotti G.V. et al. 2008 dla subpopulacji pacjentów z rakiem gruczołowym nie podano wyników dla wszystkich analizowanych w populacji ogólnej NSCLC punktów końcowych
- W publikacji Scagliotti G.V. et al. 2008 brak informacji odnośnie bezpieczeństwa subpopulacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii gruczołowej
- W badaniu Sandler A et al. 2006 wprowadzono bardzo restrykcyjne kryteria włączenia/wyłączenia z badania, w porównaniu do badania Scagliotti G.V. et al. 2008, co potwierdza publikacja Somer R. A. et al. 2008, np. w przypadku kryteriów wykluczenia: krwioplucie, skazy krwotoczne lub koagulopatie, wskazanie do stosowania antykoagulantów, regularne stosowanie aspiryny, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub innych leków przeciwplatekcyjnych, duże zabiegi chirurgiczne w okresie 28 dni przed włączeniem do badania.
- W publikacji Sandler A et al. 2006 hematologiczne działania niepożądane były raportowane tylko >stopnia 4
- Dane dotyczące skuteczności klinicznej bewacyzumabu stosowanego w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksellem w subpopulacji chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie adenocarcinom awłączonych do badania Sandler A et al. 2006 uzyskano na podstawie posteru: Sandler A., Hambleton J., Johnson D.H. Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group (ECOG) Study E4599 of bevacizumab (BV) with paclitaxel/carboplatin (PC) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). IASLC. Chicago, USA, November 13–15 2008, Poster 133.
Informacje przedstawione w posterze zostały opublikowane w: Sandler A et al. Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of bevacizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. J of Thoracic Oncology 5(9) 2010.
- W publikacji Scagliotti G.V. et al. 2008 medianę czasu przeżycia wolnego od progresji choroby podano łącznie dla grupy pacjentów ze zdiagnozowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii gruczołowej, jak i wielokomórkowej

6.1.3. Wyniki analizy klinicznej

6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

6.1.3.1.1. Informacje z raportu

Wyniki porównania pośredniego: bewacyzumab + paklitaksel + karboplatyna vs pemetreksed + cisplatyna w subpopulacji pacjentów z NSCLC o histologii gruczołowej

Tabela. Wynik porównania pośredniego bewacyzumab vs pemetreksed, w odniesieniu do hazardu (HR) braku przeżycia całkowitego w subpopulacji NSCLC o histologii gruczołowej.

	Badanie Sandler A. et al. 2006 i Sandler A. et al. 2010		Badanie Scagliotti G. V. et al. 2008	
	bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel (n=300)	Wspólny komparator		pemetreksed + cisplatyna (n=436)
		karboplatyna + paklitaksel (n=302)	cisplatyna + gemcytabina (n=411)	
Mediana całkowitego przeżycia	14,2	10,3	10,9	12,6
Hazard względny braku przeżycia całkowitego	0,68 (0,58 – 0,83); p<0,05		0,84 (0,71 – 0,99); p=0,03	
Hazard względny braku przeżycia całkowitego	0,81 (0,63 – 1,03) p=0,09			

w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa

Wynik porównania pośredniego wykazał brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy leczeniem za pomocą bevacizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem a stosowaniem pemetreksedu z cisplatiną. Hazard względny braku przeżycia całkowitego (HR) wyniósł 0,81 (95% CI: 0,63 – 1,03; p = 0,09).

Tabela. Wynik porównania pośredniego bevacizumab vs pemetreksed, w odniesieniu do hazardu (HR) braku przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w subpopulacji NSCLC o histologii gruczołowej.

	Badanie Sandler A. et al. 2006 i Sandler A. et al. 2010		Badanie Scagliotti G. V. et al. 2008 i Scagliotti G. V. et al. 2009	
	bevacizumab + karboplatyna + paklitaksel (n=300)	Wspólny komparator		pemetreksed + cisplatiną (n=436)
		karboplatyna + paklitaksel (n=302)	cisplatiną + gemcytabina (n=411)	
Mediana przeżycia bez progresji choroby (miesiące)	6,6	5,0	5,0	5,5
Hazard względny braku przeżycia bez progresji choroby	0,65 (0,54 – 0,78) p<0,05		0,90 (0,78 – 1,03) p=0,125	
Hazard względny braku przeżycia bez progresji choroby	0,72 (0,57 – 0,91) p=0,006			

Wynik porównania pośredniego wykazał statystycznie istotną różnicę na korzyść schematu bevacizumab z karboplatiną i paklitaksemem w porównaniu do terapii pemetreksedem z cisplatiną. Hazard względny braku przeżycia wolnego od progresji choroby wyniósł 0,72 (95% CI: 0,57 – 0,91; p = 0,006).

Tabela. Wynik porównania pośredniego bevacizumab vs pemetreksed, w odniesieniu do hazardu braku przeżycia wolnego od progresji choroby w subpopulacji NSCLC o histologii gruczołowej i wielkokomórkowej.

	Badanie Sandler A. et al. 2006 i Sandler A. et al. 2010		Badanie Scagliotti G. V. et al. 2008	
	bevacizumab + karboplatyna + paklitaksel (n=300)	Wspólny komparator		pemetreksed + cisplatiną (n=512)
		karboplatyna + paklitaksel (n=302)	cisplatiną + gemcytabina (n=488)	
Mediana przeżycia bez progresji choroby (miesiące)	6,6	5,0	4,7	5,3
Hazard względny braku przeżycia bez progresji choroby	0,65 (0,54 – 0,78) p<0,05		0,90 (0,79 – 1,02) p>0,05	
Hazard względny braku przeżycia bez progresji choroby	0,72 (0,58 – 0,90) p=0,0044			

Wynik porównania pośredniego wykazał statystycznie istotną różnicę na korzyść schematu bevacizumab z karboplatiną i paklitaksemem w porównaniu do terapii pemetreksedem z cisplatiną. Hazard względny braku przeżycia wolnego od progresji choroby wyniósł 0,72 (95% CI: 0,58 – 0,90; p = 0,0044).

Wyniki porównania pośredniego: bewacyzumab + paklitaksel + karboplatyna vs pemetreksed + cisplatyna w ogólnej populacji pacjentów z NSCLC

Tabela. Wynik porównania pośredniego bewacyzumab vs pemetreksed, w odniesieniu do hazardu braku przeżycia całkowitego w populacji ogólnej NSCLC.

	Badanie Sandler A. et al. 2006		Badanie Scagliotti G. V. et al. 2008	
	bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel (n=417)	Wspólny komparator		pemetreksed + cisplatyna (n=862)
		karboplatyna + paklitaksel (n=433)	cisplatyna + gemcytabina (n=863)	
Mediana całkowitego przeżycia (miesiące)	12,3	10,3	10,3	10,3
Hazard względny braku przeżycia całkowitego	0,79 (0,67 – 0,92); p=0,003		0,94 (0,84 – 1,05); p=0,79	
Hazard względny braku przeżycia całkowitego	0,84 (0,69 – 1,02) p=0,0789			

Wynik porównania pośredniego wykazał brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy leczeniem za pomocą bewacyzumabu w skojarzeniu z karboplatyną i paklitaksem a stosowaniem pemetreksedu z cisplatyną. Hazard względny braku przeżycia całkowitego (HR) wyniósł 0,84 (95% CI: 0,69 – 1,02; p = 0,0789).

Tabela. Wynik porównania pośredniego bewacyzumab vs pemetreksed, w odniesieniu do ryzyka zgonu w okresie pierwszego roku od rozpoczęcia leczenia w populacji ogólnej NSCLC.

	Badanie Sandler A. et al. 2006		Badanie Scagliotti G. V. et al. 2008	
	bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel (n=417)	Wspólny komparator		pemetreksed + cisplatyna (n=862)
		karboplatyna + paklitaksel (n=433)	cisplatyna + gemcytabina (n=863)	
Zgon w okresie pierwszych 12 miesięcy - n (%)	204 (49%)	243 (56%)	502 (58,1%)	487 (56,5%)
Ryzyko względne zgonu w okresie pierwszych 12 miesięcy	0,87 (0,76 – 0,99); p<0,05		0,97 (0,89 – 1,05); p>0,05	
Ryzyko względne zgonu w okresie pierwszych 12 miesięcy	0,90 (0,77 – 1,05) p=0,164			

Wynik porównania pośredniego wykazał brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy leczeniem za pomocą bewacyzumabu w skojarzeniu z karboplatyną i paklitaksem a stosowaniem pemetreksedu z cisplatyną. Ryzyko względne zgonu w okresie pierwszych 12 mc wyniosło 0,90 (0,77 – 1,05) p=0,164.

Tabela. Wynik porównania pośredniego bewacyzumab vs pemetreksed, w odniesieniu do ryzyka zgonu w okresie pierwszych 2 lat od rozpoczęcia leczenia w populacji ogólnej NSCLC.

	Badanie Sandler A. et al. 2006		Badanie Scagliotti G. V. et al. 2008	
	bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel (n=417)	Wspólny komparator		pemetreksed + cisplatyna (n=862)
		karboplatyna + paklitaksel (n=433)	cisplatyna + gemcytabina (n=863)	

w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa

Zgon w okresie pierwszych 24 miesięcy - n (%)	321 (77%)	368 (85%)	742 (86,0%)	699 (81,1%)
Ryzyko względne zgonu w okresie pierwszych 24 miesięcy	0,90 (0,85 – 0,97); p<0,05		0,94 (0,90 – 0,98); p<0,05	
Ryzyko względne zgonu w okresie pierwszych 24 miesięcy	0,96 (0,89 – 1,04) p=0,3095			

Wynik porównania pośredniego wykazał brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy leczeniem za pomocą bewacyzumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem a stosowaniem pemetreksedu z cisplatyną. Ryzyko względne zgonu w okresie pierwszych 2 lat od zakończenia leczenia wyniosło 0,96 (0,89 – 1,04) p=0,3095

Tabela. Wynik porównania pośredniego bewacyzumab vs pemetrekse, w odniesieniu do hazardu braku przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji ogólnej NSCLC.

	Badanie Sandler A. et al. 2006		Badanie Scagliotti G. V. et al. 2008	
	bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel (n=417)	Wspólny komparator		pemetrekse + cisplatyna (n=862)
		karboplatyna + paklitaksel (n=433)	cisplatyna + gemcytabina (n=863)	
Mediana przeżycia bez progresji choroby (miesiące)	6,2	4,5	5,1	4,8
Hazard względny braku przeżycia bez progresji choroby	0,66 (0,57 – 0,77) p<0,001		1,04 (0,94 – 1,15) p>0,05	
Hazard względny braku przeżycia bez progresji choroby	0,63 (0,53 – 0,76) p<0,0001			

Wynik porównania pośredniego wykazał istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia progresji choroby podczas stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem w porównaniu z leczeniem pemetreksemem z cisplatyną. Hazard względny braku przeżycia wolnego od progresji choroby (HR) wyniósł 0,63 (0,53 – 0,76) p<0,0001.

Tabela. Wynik porównania pośredniego bewacyzumab vs pemetrekse, w odniesieniu do ryzyka braku odpowiedzi na leczenie w populacji ogólnej NSCLC.

	Badanie Sandler A. et al. 2006		Badanie Scagliotti G. V. et al. 2008	
	bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel (n=417)	Wspólny komparator		pemetrekse + cisplatyna (n=862)
		karboplatyna + paklitaksel (n=433)	cisplatyna + gemcytabina (n=863)	
Brak odpowiedzi na Leczenie - n (%)	248 (65%)	333 (85%)	620 (71,8%)	598 (69,4%)
Ryzyko względne braku odpowiedzi na leczenie	0,77 (0,70 – 0,83) p≤0,001		0,97 (0,91 – 1,03) p>0,05	
Ryzyko względne braku odpowiedzi na leczenie	0,79 (0,71 – 0,88) p<0,001			

w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa

Wynik porównania pośredniego wykazał istotnie statystycznie różnicę na korzyść bewacyzumabu podawanego z karboplatiną i paklitaksellem w porównaniu do leczenia za pomocą pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatiną. Ryzyko względne braku odpowiedzi (RR) wyniosło 0,79 (95% CI: 0,71 – 0,88; $p < 0,001$).

Tabela. Wynik porównania pośredniego bewacyzumab vs pemetreksed, w odniesieniu do ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn w populacji ogólnej NSCLC.

	Badanie Sandler A. et al. 2006		Badanie Scagliotti G. V. et al. 2008	
	bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel (n=417)	Wspólny komparator		pemetreksed + cisplatiną (n=862)
		karboplatyna + paklitaksel (n=433)	cisplatiną + gemcytabina (n=863)	
Zgon z jakichkolwiek przyczyn	305 (73,1%)	344 (79,4%)	647 (75,0%)	623 (72,3%)
Ryzyko względne zgonu	0,92 (0,85 – 0,99); $p=0,03$		0,96 (0,91 – 1,02); $p>0,05$	
Ryzyko względne zgonu	0,96 (0,87 – 1,05) $p=0,34$			

Wynik porównania pośredniego wykazał brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy leczeniem za pomocą bewacyzumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksellem a stosowaniem pemetreksedu z cisplatiną. Ryzyko względne zgonu z jakichkolwiek przyczyn (RR) wyniosło 0,96 (95% CI: 0,87 – 1,05; $p = 0,34$).

Podsumowanie efektywności klinicznej

Podsumowanie porównania pośredniego: bewacyzumab + paklitaksel + karboplatyna vs pemetreksed + cisplatiną w ogólnej populacji pacjentów z NSCLC

Wyniki porównania pośredniego wykazały brak istotnej statystycznie różnicy, pomiędzy bewacyzumab + paklitaksel + karboplatyna a stosowaniem pemetreksed + cisplatiną, w

- Ryzyku zgonu z jakichkolwiek przyczyn (RR=0,96; 95%CI:0,87 – 1,05; $p = 0,34$);
- Ryzyku zgonu w okresie pierwszych 2 lat od zakończenia leczenia (RR=0,96; 95%CI:0,89 – 1,04; $p=0,3095$)
- Ryzyku zgonu w okresie pierwszych 12 mc (RR=0,90; 95%CI:0,77 – 1,05; $p=0,164$)
- Przeżyciu całkowitym (HR=0,84; 95%CI:0,69 – 1,02; $p = 0,0789$)

Wyniki porównania pośredniego wykazały istotnie statystycznie różnicę na korzyść schematu bewacyzumab + paklitaksel + karboplatyna:

- Mniejsze ryzyko braku odpowiedzi w grupie leczonej bewacyzumabem, (RR= 0,79; 95%CI:0,71 – 0,88; $p < 0,001$)
- Mniejsze ryzyko braku przeżycia wolnego od progresji choroby, w grupie leczonej bewacyzumabem (HR= 0,63; 95%CI:0,53 – 0,76; $p<0,0001$)

Należy podkreślić, że ze względu na dużą heterogeniczność porównywanych populacji, wyniki dla porównania pośredniego w populacji pacjentów z NSCLC należy interpretować z dużą ostrożnością.

Podsumowanie porównania pośredniego: bewacyzumab + paklitaksel + karboplatyna vs pemetreksed + cisplatiną w subpopulacji pacjentów z NSCLC o histologii gruczołowej

Wynik porównania pośredniego wykazał statystycznie istotną różnicę na korzyść schematu bewacyzumab z karboplatiną i paklitaksellem w porównaniu do terapii pemetreksedem z cisplatiną. Zaobserwowano:

- Mniejsze ryzyko braku przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=0,72; 95%CI:0,57 – 0,91; $p = 0,006$).
- Mniejsze ryzyko braku przeżycia wolnego od progresji choroby (w grupie pemetreksedu analizowano populację o histologii gruczołowej i wielkokomórkowej) HR=0,72 (95% CI: 0,58 – 0,90; $p = 0,0044$).

Wynik porównania pośredniego wykazał brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy leczeniem za pomocą bewacyzumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem a stosowaniem pemetreksedu z cisplatiną. Hazard względny braku przeżycia całkowitego (HR= 0,81; 95%CI:0,63 – 1,03; p = 0,09).

Ryzyko braku przeżycia wolnego od progresji choroby zostało obliczone w oparciu o różniące się populacjami, zestawiono populację o histologii gruczołowej i wielkokomórkowej z populacją o histologii tylko gruczołowej.

6.1.3.1.2. Inne odnalezione informacje

Dodatkowe badania nieuwzględnione w analizie wnioskodawcy

Badania wtórne

Vishal Ranpura et al. (2010). Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. Am J of hypertension, vol 23, 5:460-468

Analizowano 12 656 pacjentów z 20 badań, z różnymi typami nowotwór (niedrobnokomórkowy rak płuca, rak nerki, rak trzustki, rak piersi, rak jelita grubego i międzybłoniak) leczonych bewacyzumabem. Pacjenci leczeni bewacyzumabem mają znacząco wyższe ryzyko rozwoju nadciśnienia w stopniu 3-4, RR=5,28 (95% CI:4,15-6,71, p<0,001) w porównaniu do grupy kontrolnej. W żadnym z badań nie odnotowano nadciśnienia w stopniu 5. Subanaliza dla niedrobnokomórkowego raka płuca obejmowała 4 badania (Herbst et al. 2007, Johnson et al. 2004, Sandler et al. 2006, Reck et al. 2009) w grupie bewacyzumabu RR nadciśnienia w stopniu 3-4 znacząco wzrosło, wyniosło 7,06 (3,66-13,62).

Vishal Ranpura et al. (2010). Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Oncologica 49:287-297

Analizowano 12 617 pacjentów z 20 badań, z różnymi typami nowotworów (niedrobnokomórkowy rak płuca, rak nerki, rak trzustki, rak piersi, rak jelita grubego i międzybłoniak). Pacjenci leczeni bewacyzumabem w porównaniu do grupy kontrolnej mają znacząco wyższe ryzyko wystąpienia:

- Zakrzepicy zatorowej tętnic we wszystkich stopniach nasilenia RR=1,44 (95%CI:1,08-1,91; p=0,013)

- Niedokrwienia serca RR=2,14 (95%CI:1,12-4,08; p=0,021)

Natomiast niezaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w:

- Zawałe mózgu, RR=1,37 (95%CI:0,67-2,79; p=0,39)

- Zakrzepicy zatorowej tętnic w wyższych stopniach nasilenia, RR=1,29(95%CI:0,86-1,94; p=0,21)

Subanaliza dla niedrobnokomórkowego raka płuca (obejmowała 4 badania: Herbst et al. 2007, Johnson et al. 2004, Sandler et al. 2006, Reck et al. 2009) nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w incydentach zakrzepicy zatorowej tętnic.

Mao Mao A. et al. (2010). Incidence and risk of significantly raised blood pressure in cancer patient treated with bevacizumab: an updated meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol 66:813-821

Analizowano 12 949 pacjentów z 19 badań, z różnymi typami nowotwór (niedrobnokomórkowy rak płuca, rak nerki, rak trzustki, rak piersi, rak jelita grubego i międzybłoniak) leczonych bewacyzumabem. Pacjenci leczeni bewacyzumabem mają znacząco wyższe ryzyko rozwoju nadciśnienia w stopniu 3-4, RR=5,38 (95% CI:3,63-7,97; p<0,001) w porównaniu do grupy kontrolnej. Subanaliza dla niedrobnokomórkowego raka płuca obejmowała 4 badania (Herbst et al. 2007, Johnson et al. 2004, Sandler et al. 2006, Reck et al. 2009) w grupie bewacyzumabu RR nadciśnienia w stopniu 3-4 znacząco wzrosło, wyniosło 6,3 (95%CI: 3,18-12,47).

Kun Yang et al. (2010). Effectiveness and safety of bevacizumab for unresectable NSCLC. A meta-analysis. Clin Drug Investig: 30 (4):229-241

Analizowano 2101 pacjentów z 4 badań (Herbst et al. 2007, Johnson et al. 2004, Sandler et al. 2006, Reck et al. 2009). Bewacyzumab w dawce 7,5 mg/kg mc i 15 mg/kg mc nie wpływał istotnie na wydłużenie jednorocznego przeżycie (RR= 1,02; 95%CI:0,89-1,16, p=0,82) i (RR=1,09; 95%CI:0,51-2,79, p=0,07). Istotny statystyczny wzrost zaobserwowano w 2 letnim przeżyciu u pacjentów leczonych bewacyzumabem w wyższej dawce, (RR= 1,24; 95%CI: 1,04-1,49, p=0,02). PFS uległo statystycznie istotnej poprawie w grupie

pacjentów leczonych bewacyzumabem w dawce 7,5 mg/kg mc i 15 mg/kg mc, (RR= 0,76; 95%CI: 0,64-0,9, p=0,002) i (RR=0,73; 0,65-0,81, p<0,00001).

Zaobserwowano istotny wzrost zgonów związanych z leczeniem w grupie pacjentów leczonych bewacyzumabem w dawce 15 mg/kg mc, RR = 2,07; 95%CI (1,19-3,59) w porównaniu do pacjentów nieleczonych bewacyzumabem. Neutropenia jest istotnie częściej raportowana w grupie pacjentów leczonych bewacyzumabem w niskiej i wysokiej dawce RR=1,27; (95%CI:1,04-1,55, p=0,02) i RR=1,3; (95%CI:1,1-1,52), p=0,002. U pacjenci otrzymujący bewacyzumab w wyższych dawkach częściej raportowano nadciśnienie, krwioplucie, gorączka i ból głowy niż pacjenci w grupie kontrolnej.

Mark Nuijten et al. (2010) Effectiveness of bevacizumab and pemetrexed cisplatin treatment for patients with advanced non squamous non small cell lung cancer. Lung cancer. 69S1:S4-S10

Przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera, dwóch schematów: bewacyzumab 7,5mg/kg +cisplatyna+gemcytabina vs pemetreksed+cisplatyna+gemcytabina. Dane odnośnie efektywności klinicznej (przeżycie wolne od progresji choroby) w grupie leczonej bewacyzumabem ustalono na podstawie publikacji Reck M. et al. 2009, a w grupie leczonej pemetreksedem na podstawie Scagliotti G.V. et al. 2008.

Wynikiem porównania pośredniego był hazard względny braku przeżycia wolnego od progresji choroby HR=0,83 dla bewacyzumabu7,5mg/kg+ cisplatyna+gemcytabina w porównaniu do pemetreksed+cisplatyna +gemcytabina. Wynika z tego, że pacjenci leczeni bewacyzumabem mają o 17% mniejsze ryzyko wystąpienia progresji choroby. Nie podano przedziału ufności i wartości p dla powyższego wyniku.

Badania pierwotne

Reck M. et al. (2009). Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first line therapy for nonsquamous non small cell lung cancer: AVAiL. J Clin Oncol 27:1227-1234

Reck M. et al. (2010). Overall survival with cisplatin-gemtabine and bevacizumab or placebo as first line therapy for nonsquamous non small cell lung cancer: results from a randomized phase III trial(AVAiL). Annals of Oncology 21: 1804-1809*

Randomizowane badanie kliniczne III fazy, podwójnie zaślepione. Do badania włączono pacjentów z z miejscowo zaawansowanym (stopień IIIb z przerzutami do nadobojczykowych węzłów chłonnych lub nowotworowym wysiękiem opłucnowym lub osierdziowym), rozsianym lub nawracającym, niepłaskonabłonkowym (n=1043). Pacjentów przydzielano losowo do 3 grup, w których otrzymywali odpowiednio: 1)cisplatyna 80 mg/m² + gemcytabina 1250mg/m² + placebo, 2)cisplatyna 80 mg/m² + gemcytabina 1250mg/m²+ bewacyzumab 7,5mg/kg, 3)cisplatyna 80 mg/m² + gemcytabina 1250mg/m² + bewacyzumab 15mg/kg mc.

W grupie pacjentów otrzymujących bewacyzumab, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, stwierdzono:
- Wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji w grupie bewacyzumabu 15mg/kg: 6,5 mc vs gr placebo 6,1 mc), HR=0,82, p=0,03 oraz gr. bewacyzumab 7,5mg/kg: 6,7 mc vs gr placebo 6,1 mc, HR=0,75, p=0,003;

- Większą odpowiedź obiektywną w grupie bewacyzumabu 15 mg/kg: 30,4% vs gr placebo: 20,1%, p<0,0001) oraz gr. bewacyzumabu 7,5mg/kg: 34,1% vs gr. placebo: 20,1%, p=0,0023);

- Większy odsetek działań niepożądanych > 3 stopnia, takich jak: nadciśnienie, wymioty, neutropenia, krwotok i proteinuria;

Przeżycie całkowite* w grupie bewacyzumabu wyniosło 15 mg/kg:13,4 mc vs gr. placebo:13,1 mc, HR=1,03 95%CI (0,86-1,23), p=0,761; oraz w gr. bewacyzumab wyniosło 7,5 mg/kg:13,6mc vs gr. placebo: 13,1), HR=0,93 95%CI (0,78-1,11), p=0,42; W obu przypadkach różnica w przeżyciu całkowitym była nieistotna statystycznie.

Johnson D.H. et al. (2004) Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone In previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 22 (11) 2184-2191

Randomizowane badanie kliniczne II fazy, zaślepione. Do badania włączono pacjentów z nieleczonym w stopniu IIIb, IV albo nawracającym NSCLC (n=99). Pacjentów przydzielano losowo do 3 grup, w których otrzymywali odpowiednio: 1) paklitaksel 1200mg/m² + karboplatyna AUC 6, 2)paklitaksel 1200mg/m² +

w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa

karboplatyna AUC 6 + bewacyzumab 7,5 mg/kg/mc, 3) paklitaksel 1200mg/m² + karboplatyna AUC 6 + Bewacyzumab 15 mg/kg/mc.

W grupie pacjentów otrzymujących bewacyzumab, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, stwierdzono:

- Wydłużenie czasu do wystąpienia progresji choroby progresji w grupie bewacyzumabu 15 mg/kg: 7,4 mc vs gr. placebo 4,2 mc, p=0,023 oraz gr. bewacyzumabu 7,5 mg/kg: 4,3 mc vs gr placebo 4,2 mc;
- Większy odsetek działań niepożądanych taki jak: biegunka, krwawienie z nosa, gorączka, ból głowy, nadciśnienie, krwawienie, krwioplucie, infekcje, leukopenia, nudności, wysypka, trombocytopenia (w gr bewacyzumab 15mg/kg), wymioty, dreszcze;

Natomiast niezaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w:

Czasie do wystąpienia progresji choroby (ocena przez Independent Review Facility) w grupie bewacyzumabu 15 mg/kg wyniosło: 7mc vs gr. placebo: 5,9 mc, p=0,185 oraz w gr bewacyzumabu 7,5 mg/kg: 4,1mc vs gr. placebo 5,9 mc;

Przeżyciu całkowitym, w grupie bewacyzumabu 15mg/kg wyniosło: 17,7 mc vs gr. placebo 14,9 mc, p=0,63; oraz w gr. bewacyzumabu 7,5mg/kg wyniósł: 11,6 mc vs gr. 14,9 mc, p=0,84;

Herbst R.S. (2007). Phase II study of efficacy and safety of bevacizumab In combination with chemotherapy or erlotinib compared with chemotherapy alone for treatment of recurrent or refractory non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 25 (30) 4743-4750

Randomizowane badanie kliniczne II fazy, podwójnie zaślepienie. Do badania włączono pacjentów w stopniu IV z nawracającym niepłaskonabłonkowy NSCLC (n=122). Pacjentów przydzielano losowo do 3 grup, w których otrzymywali odpowiednio: 1) docetaksel 75mg/m² albo pemetreksed 500mg/m² + Bewacyzumab 15 mg/kg/mc, 2) docetaksel 75mg/m² albo pemetreksed 500mg/m² + placebo, 3) bewacyzumab 15 mg/kg/mc + erlotynib 150mg/d.

W grupie pacjentów otrzymujących docetaksel/pemetreksed + bewacyzumab, w porównaniu z grupą otrzymującą docetaksel/pemetreksed+placebo, stwierdzono:

- Większe przeżycie całkowite: 12,6 mc vs 8,6 mc;
- Wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby: 4,8 mc vs 4,4 mc;
- Wydłużenie jednorocznego przeżycia: 53,8% vs 33,1%;
- Większy odsetek porzucenia badania z powodu działań niepożądanych: 28% vs 24%;
- Mniejszy odsetek poważnych działań niepożądanych: 41% vs 55%;
- Większy odsetek działań niepożądanych w stopniu 5: 8% vs 5%;

- Większy odsetek działań niepożądanych takich jak: biegunka, neutropenia, anemia, trombocytopenia;

Lucio Crino et al. (2010). Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy In advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase 4 study. Lancet Oncol 11: 733-40

Otwarte badanie kliniczne. Do badania włączono pacjentów w stopniu IV lub IIIb z nawracającym niepłaskonabłonkowy NSCLC (n=2212). Pacjentów przydzielono do jednej grupy: bewacyzumab (7,5 albo 15 mg/kg mc) + standardowa chemioterapia.

W grupie badanej stwierdzono:

- Mediana czasu do wystąpienia progresji choroby: 7,8 mc (95%CI 7,5-8,1);
- Mediana całkowitego przeżycia: 14,6 mc (95%CI 13,8-15,3);
- Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanych powyżej 3 stopnia, było: nadciśnienie, choroba zakrzepowo-zatorowa, krwawienia, neutropenia, perforacje w obrębie przewodu pokarmowego, proteinuria;

Badanie nr AVF0757g, sponsorowane przez Genentech

Randomizowane badanie kliniczne II fazy. Do badania włączono pacjentów z nowo zdiagnozowanym w stadium IIIB (z wysiękiem opłucnowym) lub stadium IV nawracający NSCLC (n=79). Pacjentów przydzielano losowo do 3 grup, w których otrzymywali odpowiednio: 1) Paklitaksel + karboplatyna, 2) Paklitaksel + karboplatyna + bewacyzumab 7,5 mg/kg mc, 3) Paklitaksel + karboplatyna + bewacyzumab 15 mg/kg mc.

W grupie pacjentów otrzymujących paklitaksel+karboplatyna+ bewacyzumab, w porównaniu z grupą otrzymującą paklitaksel+karboplatyna, stwierdzono:

- Wydłużenie czasu do wystąpienia progresji choroby, w grupie bewacyzumabu 15 mg/kg: 7,4 mc vs 4,2 mc w grupie kontrolnej, $p=0,0234$;
- Wydłużenie mediany przeżycia całkowitego, w grupie bewacyzumabu 15 mg/kg: 14,3 mc vs 13,2 mc w w grupie kontrolnej;
- Większy odsetek działań niepożądanych, takich jak: neutropenia, leukopenia, anemia, wymioty, nudności, nadciśnienie, choroba zakrzepowo-zatorowa, ból stawów, ból głowy;
- Mniejszy odsetek działań niepożądanych, takich jak: Infekcje, ból mięśniowo-szkieletowy klatki piersiowej;

6.1.3.2. Bezpieczeństwo

6.1.3.2.1. Informacje z raportu

Analiza bezpieczeństwa preparatu bewacyzumab podawanego w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem w porównaniu do terapii karboplatyną i paklitakselem w ogólnej populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, na podstawie badania Sandler A et al. 2006.

Hematologiczne działania niepożądane były raportowane tylko dla >stopnia 4, a dla niehematologicznych działań niepożądanych raportowano 3 i więcej.

Do analizy bezpieczeństwa zostało włączonych 427 pacjentów z grupy badanej, którzy otrzymywali leki cytostaticzne z bewacyzumabem oraz 440 chorych poddanych samej chemioterapii opartej na karboplatynie i paklitakselu.

Tabela. Liczba (odsetek) pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane o stopniu nasilenia 3 lub 4 (populacja ogólna NSCLC).

Raportowane działania niepożądane	bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel (n=427)			karboplatyna + paklitaksel (n=440)			RR, NNH (95% CI)
	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 5	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 5	
Neutropenia	n/a	109 (25,5%)		n/a	74 (16,8%)		RR = 1,52 (1,17 – 1,98); NNH = 12 (8 – 31)
Trombocytopenia	n/a	7 (1,6%)		n/a	1 (0,2%)		RR = 7,21 (1,16 – 44,85); NNH = 71 (31 – 533)
Anemia	n/a	0 (0%)		n/a	4 (0,9%)		-
Gorączka neutropeniczna	17 (4,0%)	0 (0%)	5 (1,2%)	8 (1,8%)	0 (0%)	1 (0,2%)	RR = 2,52 (1,20 – 5,32); NNH = 33 (18 – 150)
Hiponatremia	11 (2,6%)	4 (0,9%)		4 (0,9%)	1 (0,2%)		RR = 3,09 (1,18 – 8,13); NNH = 43 (22 – 243)
Nadciśnienie	29 (6,8%)	1 (0,2%)		2 (0,5%)	1 (0,2%)		RR = 14,94 (3,98 – 56,43); NNH = 16 (11 – 25)
Bole głowy	13 (3,0%)	0 (0%)		2 (0,5%)	0 (0%)		RR = 6,70 (1,70 – 26,46); NNH = 39 (22 – 102)
wysypka skórna	10 (2,3%)	0 (0%)		2 (0,5%)	0 (0%)		RR = 5,15 (1,28 – 20,84);

w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa

							NNH = 53 (26 – 256)
Białkomocz	11 (2,6%)	2 (0,5%)		0 (0%)	0 (0%)		OR Peto = 7,84 (2,62 – 23,43)
Incydenty krwawień	19 (4,4%)	0 (0%)		3 (0,7%)	0 (0%)		RR = 6,53 (2,08 – 20,57); NNH = 27 (17 – 55)

n/a – nie analizowano

Ryzyko wystąpienia wszystkich punktów końcowych (poza anemią) było istotnie statystycznie większe w grupie pacjentów leczonych bewacyzumabem.

Tabela. Liczba (odsetek) pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w czasie pierwszych trzech cykli terapii oraz ryzyko względne wystąpienia działań niepożądanych (populacja ogólna NSCLC).

Punkt końcowy	bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel (n=427)	karboplatyna + paklitaksel (n=440)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)
Jakiegokolwiek działania niepożądane	76 (18%)	57 (13%)	RR=1,37 (1,00 – 1,88) p=0,05	
Zgon z powodu działań niepożądanych	15 (3,4%)	2 (0,5%)	RR=7,79 (2,00 – 30,44) p<0,05	NNH=32 (19-71)

W odniesieniu do ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych wyznaczona różnica pomiędzy porównywanymi schematami leczenia znalazła się na granicy istotności statystycznej (RR= 1,37; 95%CI: 1,00 – 1,88; p= 0,05).

Z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem raportowano łącznie 17 przypadków zgonów. W grupie kontrolnej zmarło 2 pacjentów z powodu rozwoju gorączki neutropenicznej oraz wystąpienia krwotoku w obrębie przewodu pokarmowego. W grupie badanej z powodu działań niepożądanych zmarło 15 chorych. Bezpośrednią przyczyną zgonu był: krwotok związany z guzem w obrębie płuc (5), komplikacje związane z rozwojem gorączki neutropenicznej (5), incydenty sercowo-naczyniowe (2), krwotok w obrębie przewodu pokarmowego (2), zator tętnicy płucnej (1). Różnica pomiędzy porównywanymi schematami była istotna statystycznie na niekorzyść schematu bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel. Ryzyko względne zgonu z powodu działań niepożądanych wyniosło 7,79 (2,00 – 30,44) p<0,05.

Parametr NNH (number-needed to harm) wyniósł 32 (95% CI: 19 – 71), co oznacza, że podawanie preparatu bewacyzumab w trakcie chemioterapii trzydziestu dwóm chorym z niedrobnokomórkowym rakiem płuc wiąże się z ryzykiem zgonu z powodu działań niepożądanych u jednego z pacjentów w okresie obserwacji wynoszącym 19 miesięcy (mediana).

W subpopulacji chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii gruczolowej częstość występowania nadciśnienia, incydentów zakrzepowo-zatorowych lub białkomoczu o 3 lub 4 stopniu nasilenia była wyższa w przypadku leczenia bewacyzumabem i zbliżona do częstości obserwowanej w populacji ogólnej. Co istotne, chorzy z gruczolakorakiem byli dłużej poddawani chemioterapii z bewacyzumabem niż pacjenci z innym rozpoznaniem histologicznym oraz pacjenci w grupie kontrolnej.

Porównanie pośrednie bewacyzumab vs pemetreksed w populacji ogólnej NSCLC.

Przeprowadzenie pośredniego porównania analizowanych opcji terapeutycznych w odniesieniu do ich profilu bezpieczeństwa możliwe było tylko dla następujących punktów końcowych:

- ryzyko zgonu z powodu działań niepożądanych,
- ryzyko wystąpienia neutropenii o 3 lub 4 stopniu nasilenia,
- ryzyko wystąpienia trombocytopenii o 3 lub 4 stopniu nasilenia,

- ryzyko wystąpienia niedokrwistości o 3 lub 4 stopniu nasilenia,
- ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej o 3 lub 4 stopniu nasilenia.

W odniesieniu do hematologicznych działań niepożądanych dane dostępne w publikacji Badanie Sandler A. et al. 2006 ograniczały się wyłącznie do 4 stopnia nasilenia, natomiast w publikacji Badanie Scagliotti G. V. et al. 2008 przedstawiono liczby i odsetki chorych, u których raportowano łącznie działania niepożądane o 3 lub 4 stopniu nasilenia.

Zarówno w badaniu klinicznym Sandler A et al. 2006, jak i badaniu Scagliotti G.V. et al. 2008 toksyczność leczenia oceniano na podstawie kryteriów NCI CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) w wersji 2.0.

Profil bezpieczeństwa pemetreksedu w obrębie poszczególnych grup histologicznych pozostawał niezmienny w odniesieniu do wyników raportowanych dla ogółu populacji.

Tabela. Wynik porównania pośredniego bewacyzumab vs pemetreksed w odniesieniu do ryzyka zgonu z powodu działań niepożądanych w populacji ogólnej NSCLC.

	Badanie Sandler A. et al. 2006		Badanie Scagliotti G. V. et al. 2008	
	bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel (n=417)	Wspólny komparator		pemetreksed + cisplatyna (n=862)
		karboplatyna + paklitaksel (n=433)	cisplatyna + gemcytabina (n=863)	
Zgon z powodu działań niepożądanych	15 (3,4%)	2 (0,5%)	6 (0,7%)	9 (1,0%)
Ryzyko zgonu z powodu działań niepożądanych	7,79 (2,00 – 30,44) p<0,05		1,50 (0,56 – 4,03) p>0,05	
Ryzyko zgonu z powodu działań niepożądanych	5,19 (0,86 – 31,17) p=0,0721			

Wynik porównania pośredniego wykazał brak znamiennej statystycznie różnicy w odniesieniu do ryzyka zgonu z powodu działań niepożądanych. Ryzyko względne zgonu z powodu działań niepożądanych (RR) wyniosło 5,19 (0,86 – 31,17; p = 0,072).

Tabela. Wynik porównania pośredniego bewacyzumab vs pemetreksed, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia neutropenii o 3 lub 4 stopniu nasilenia w populacji ogólnej NSCLC.

	Badanie Sandler A. et al. 2006		Badanie Scagliotti G. V. et al. 2008	
	bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel (n=427)	Wspólny komparator		pemetreksed + cisplatyna (n=839)
		karboplatyna + paklitaksel (n=440)	cisplatyna + gemcytabina (n=830)	
Neutropenia o 3 lub 4 stopniu nasilenia	109 (25,5%)*	74 (16,8%)*	222 (26,7%)	127 (15,1%)
Ryzyko względne neutropenii	1,52 (1,17 – 1,98) p=0,002		0,56 (0,46 – 0,69) p<0,001	
Ryzyko względne neutropenii	2,68 (1,93 – 3,72) p<0,001			

*dane dotyczą tylko neutropenii o 4 stopniu nasilenia,

Wynik porównania pośredniego wskazał na statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami na korzyść stosowania pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną. Ryzyko względne (RR) wystąpienia neutropenii o 3 lub 4 stopniu nasilenia wyniosło 2,68 (95% CI: 1,93 – 3,72; p < 0,001).

Tabela. Wynik porównania pośredniego bewacyzumab vs pemetreksed w odniesieniu do ryzyka wystąpienia trombocytopenii o 3 lub 4 stopniu nasilenia w populacji ogólnej NSCLC.

	Badanie Sandler A. et al. 2006	Badanie Scagliotti G. V. et al. 2008
--	--------------------------------	--------------------------------------

w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa

	bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel (n=427)	Wspólny komparator		pemetrekseid + cisplatyna (n=839)
		karboplatyna + paklitaksel (n=440)	cisplatyna + gemcytabina (n=830)	
Trombocytopenia o 3 lub 4 stopniu nasilenia	7 (1,6%)*	1 (0,2%)*	105 (12,7%)	34 (4,1%)
Ryzyko względne trombocytopenii	7,21 (1,16 – 44,85) p=0,04		0,32 (0,22 – 0,46) p<0,001	
Ryzyko względne trombocytopenii	22,52 (2,69 – 188,42) P=0,0041			

*dane dotyczą tylko neutropenii o 4 stopniu nasilenia

Wynik porównania pośredniego wskaźał statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami na korzyść stosowania pemetrekseidu w skojarzeniu z cisplatyną. Ryzyko względne (RR) wystąpienia trombocytopenii o 3 lub 4 stopniu nasilenia wyniosło 22,52 (95% CI: 2,69 – 188,42; p = 0,0041).

Tabela. Wynik porównania pośredniego bewacyzumab vs pemetrekseid w doniesieniu do ryzyka wystąpienia niedokrwistości o 3 lub 4 stopniu nasilenia w populacji ogólnej NSCLC.

	Badanie Sandler A. et al. 2006		Badanie Scagliotti G. V. et al. 2008	
	bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel (n=427)	Wspólny komparator		pemetrekseid + cisplatyna (n=839)
karboplatyna + paklitaksel (n=440)		cisplatyna + gemcytabina (n=830)		
Niedokrwistość o 3 lub 4 stopniu nasilenia	0 (0,0%)*	4 (0,9%)*	82 (9,9%)	47 (5,6%)
Ryzyko względne niedokrwistości	0,11 (0,01 – 2,12) p=0,1456		0,57 (0,40 – 0,80) p=0,001	
Ryzyko względne niedokrwistości	0,20 (0,01 – 3,82) p=0,286			

*dane dotyczą tylko neutropenii o 4 stopniu nasilenia

Wynik porównania pośredniego wskaźał na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi schematami leczenia. Ryzyko względne (RR) wystąpienia niedokrwistości o 3 lub 4 stopniu nasilenia wyniosło 0,20 (95% CI: 0,01 – 3,82; p = 0,286).

Tabela. Wynik porównania pośredniego bewacyzumab vs pemetrekseid w odniesieniu do ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej o 3 lub 4 stopniu nasilenia w populacji ogólnej NSCLC.

	Badanie Sandler A. et al. 2006		Badanie Scagliotti G. V. et al. 2008	
	bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel (n=427)	Wspólny komparator		pemetrekseid + cisplatyna (n=839)
karboplatyna + paklitaksel (n=440)		cisplatyna + gemcytabina (n=830)		
Gorączka neutropeniczna o 3 lub 4 stopniu nasilenia	17 (4,0%)*	8 (1,8%)*	31 (3,7%)	11 (1,3%)
Ryzyko względne gorączki neutropenicznej	2,19 (0,98 – 4,92) p>0,05		0,35 (0,18 – 0,68) P=0,002	
Ryzyko względne gorączki neutropenicznej	6,24 (2,13 – 18,25) p=0,0008			

*dane dotyczą tylko gorączki neutropenicznej o 3 stopniu nasilenia

Wynik porównania pośredniego wskaźał statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami na korzyść stosowania pemetrekseidu w skojarzeniu z cisplatyną. Ryzyko względne (RR) wystąpienia gorączki neutropenicznej o 3 lub 4 stopniu nasilenia wyniosło 6,24 (95% CI: 2,13 – 18,25; p = 0,0008).

Podsumowanie bezpieczeństwa

Podsumowanie porównania pośredniego: bewacyzumab + paklitaksel + karboplatyna vs pemetreksed + cisplatyna w ogólnej populacji pacjentów z NSCLC

Analiza bezpieczeństwa preparatu bewacyzumab podawanego w skojarzeniu z karboplatyną i paklitaksellem w porównaniu pośrednim do terapii pemetreksedem i cisplatyną została przedstawiona jedynie dla ogólnej populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, nie analizowano subpopulacji z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii gruczołowej.

Wyniki porównania pośredniego wykazały brak istotnej statystycznie różnicy, pomiędzy bewacyzumab + paklitaksel + karboplatyna a stosowaniem pemetreksed + cisplatyna, w

- Ryzyku zgonu z powodu działań niepożądanych (RR= 5,19; 95%CI:0,86 – 31,17; p = 0,072)
- Ryzyku wystąpienia niedokrwistości o 3 lub 4 stopniu nasilenia (RR=0,20; 95%CI: 0,01 – 3,82; p =0,286)

Wyniki porównania pośredniego wykazały istotnie statystycznie różnicę na korzyść schematu pemetreksed+cisplatyna w porównaniu do bewacyzumab + paklitaksel + karboplatyna:

- Większe ryzyko wystąpienia neutropenii o 3 lub 4 stopniu nasilenia w grupie leczonej bewacyzumabem (RR=2,68 95%CI:1,93 – 3,72; p < 0,001)
- Większe ryzyko wystąpienia trombocytopenii o 3 lub 4 stopniu nasilenia grupie leczonej bewacyzumabem (RR=22,52; 95%CI:2,69 – 188,42; p = 0,0041)
- Większe ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej o 3 lub 4 stopniu nasilenia grupie leczonej bewacyzumabem, (RR= 6,24; 95%CI:2,13 – 18,25; p = 0,0008)

Warto podkreślić, że do obliczeń ryzyka wystąpienia neutropenii i trombocytopenii w grupie leczonej bewacyzumabem, uwzględniono tylko działania niepożądane powyżej 4 stopnia nasilenia, natomiast w grupie leczonej pemetreksedem w 3 i 4 stopniu. W przypadku ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej w grupie leczonej bewacyzumabem pominięto dane o 5 stopniu nasilenia, biorąc do obliczenia tylko incydenty gorączki neutropenicznej o 3 stopniu nasilenia.

Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia innych działań niepożądanych, które były raportowane w badaniu Sandler A et al. 2006 i Scagliotti G.V. et al. 2008 było niemożliwe do przeprowadzenia ze względu na różny sposób agregacji danych w badaniach oraz brak pełnych danych dotyczących częstości występowania określonych działań niepożądanych.

6.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje

ChPL

Sumaryczny profil bezpieczeństwa leku Avastin® jest oparty na danych pochodzących od 3 500 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.

Perforacje żołądkowo-jelitowe

Podawanie produktu Avastin było związane z występowaniem ciężkich przypadków perforacji żołądkowo-jelitowych.

W badaniach klinicznych perforacje żołądkowo-jelitowe występowały z częstością mniejszą niż 1% u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami lub niepłaskonabłonkowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, oraz do 2% u pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami. Zgonem zakończyła się około

trzecia część ciężkich przypadków perforacji żołądkowo-jelitowych, co odpowiada 0,2%-1% wszystkich pacjentów otrzymujących produkt Avastin.

Występowanie tych zdarzeń różniło się w zakresie rodzaju i ciężkości, od objawu bańki powietrza widocznego na zdjęciu przeglądowym jamy brzusznej, który ustępował bez leczenia, aż do perforacji jelitowej z ropniem w jamie brzusznej i śmierci pacjenta. W niektórych przypadkach występowało zapalenie w obrębie jamy brzusznej spowodowane chorobą wrzodową żołądka, martwicą guza, zapaleniem uchyłka lub zapaleniem jelit związanym z chemioterapią.

Krwotoki

W badaniach klinicznych we wszystkich wskazaniach, całkowita częstość występowania krwawienia stopnia 3-5 wg skali NCI-CTC wynosiła od 0,4% do 5% chorych otrzymujących produkt Avastin, w porównaniu do maksymalnie 2,9% pacjentów w grupie kontrolnej otrzymującej chemioterapię.

Krwotoki obserwowane w badaniach klinicznych były głównie krwotokami związanymi z guzem (patrz poniżej) i krwawieniami z błon śluzowych o niewielkim nasileniu (np. krwawienie z nosa).

Krwotoki związane z guzem

Ciężkie lub intensywne krwotoki płucne i (lub) krwioplucie obserwowano głównie u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Do możliwych czynników ryzyka należą: płaskonabłonkowy typ histologiczny, stosowanie leków przeciwreumatycznych i (lub) przeciwzapalnych, stosowanie leków przeciwzakrzepowych, wcześniej stosowana radioterapia, leczenie produktem Avastin, miażdżyca tętnic w wywiadzie, guz zlokalizowany centralnie oraz powstawanie jam w obrębie guza podczas leczenia. Jedynymi czynnikami wskazującymi na statystycznie istotną zależność z występowaniem krwawień były leczenie produktem Avastin oraz rak płaskonabłonkowy. Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca ze stwierdzonym płaskonabłonkowym typem histologicznym lub mieszanym typem komórek z przewagą typu płaskonabłonkowego byli wyłączeni z dalszych badań fazy III, zaś pacjenci bez weryfikacji histologicznej nowotworu byli włączani do badań.

W grupie pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z wyjątkiem pacjentów z rakiem z przewagą komórek typu płaskonabłonkowego, obserwowano incydenty krwotoczne wszystkich stopni z częstością do 9% w grupie leczonych produktem Avastin i chemioterapią w porównaniu do 5% w grupie pacjentów otrzymujących tylko samą chemioterapię. Krwotok płucny i (lub) krwioplucie stopnia 3-5 obserwowano maksymalnie u 2,3% pacjentów leczonych produktem Avastin i chemioterapią w porównaniu do < 1% u otrzymujących tylko samą chemioterapię. Ciężkie lub intensywne krwotoki płucne i (lub) krwioplucie mogą wystąpić nagle i w prawie dwóch trzecich przypadków ciężkiego krwotoku płucnego nastąpił zgon pacjenta.

U pacjentów z rakiem odbytnicy i okrężnicy obserwowano krwotoki z przewodu pokarmowego, w tym krwotoki z odbytnicy oraz smółkaty stolce, zakwalifikowane jako krwotoki związane z guzem.

Krwotoki związane z guzem były również rzadko obserwowane w innych nowotworach, wliczając w to przypadki krwawienia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) u chorych, z przerzutami do OUN. Przypadki krwawienia do OUN u pacjentów z nieleczonymi przerzutami do OUN otrzymujących bewacyzumab nie były oceniane prospektywnie w randomizowanych badaniach klinicznych. W analizie retrospektywnej danych z 13 zakończonych randomizowanych badań klinicznych u pacjentów z różnymi typami guzów, u 3 z 91 (3,3%) z przerzutami do mózgu leczonych bewacyzumabem wystąpiło krwawienie do OUN (wszyscy 4 stopień) w porównaniu do 1 przypadku (stopień 5) z 96 pacjentów (1%) nie poddanych leczeniu bewacyzumabem. W dwóch trwających badaniach u leczonych pacjentów z przerzutami do OUN, w częściowej analizie bezpieczeństwa, zgłoszono jeden przypadek krwawienia stopnia 2. w grupie 83 pacjentów leczonych bewacyzumabem (1,2%).

We wszystkich badaniach produktu Avastin, krwawienia z błon śluzowych były obserwowane u do 50% pacjentów otrzymujących produkt Avastin. Były to najczęściej krwawienia z nosa stopnia 1. wg. NCI-CTC, które trwały krócej niż 5 minut, ustępowały bez leczenia i nie wymagały żadnych zmian w sposobie podawania produktu Avastin. Kliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa wskazują, że występowanie mniejszych krwotoków z błon śluzowych (np. krwawienie z nosa) może być zależne od dawki leku.

Rzadziej występowały również krwawienia o niewielkim nasileniu z błon śluzowych w innych lokalizacjach, np. krwawienie z dziąseł lub krwawienie z pochwy.

Zakrzepica zatorowa

Zakrzepica zatorowa tętnic: U pacjentów przyjmujących produkt Avastin we wszystkich wskazaniach obserwowano większą częstość występowania epizodów tętniczej zakrzepicy zatorowej, w tym incydentów mózgowo-naczyniowych, zawałów mięśnia sercowego, przemijających napadów niedokrwiennych mózgu i innych incydentów zakrzepowo-zatorowych.

W badaniach klinicznych, ogólna częstość występowania tętniczej zakrzepicy zatorowej wahała się do 3,8% w grupie pacjentów przyjmujących produkt Avastin, w porównaniu do maksymalnie 1,7% w grupie otrzymującej chemioterapię. Zgony obserwowano u 0,8% pacjentów przyjmujących produkt Avastin, w porównaniu do 0,5% u pacjentów otrzymujących tylko chemioterapię. Incydenty naczyniowo-mózgowe (w

tym przemijające napady niedokrwienne mózgu (TIA) wystąpiły u 2,3% chorych otrzymujących Avastin w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do 0,5% chorych otrzymujących samą chemioterapię. Zawał mięśnia sercowego (MI) wystąpił u 1,4% chorych otrzymujących Avastin w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do 0,7% chorych otrzymujących samą chemioterapię.

Zakrzepica zatorowa żył: W badaniach klinicznych częstość występowania epizodów żylnych zakrzepicy zatorowej była zbliżona u pacjentów przyjmujących produkt Avastin, w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko chemioterapię. Epizody żylnych zakrzepicy zatorowej obejmują zakrzepicę żył głębokich, zatory tętnicy płucnej i zakrzepowe zapalenie żył.

W badaniach klinicznych we wszystkich wskazaniach ogólna częstość występowania epizodów żylnych zakrzepicy zatorowej, wahała się od 2,8% do 17,3% u chorych otrzymujących Avastin w porównaniu do częstości występowania od 3,2% do 15,6% w grupach kontrolnych.

Epizody żylnych zakrzepicy zatorowej stopnia 3-5 obserwowano maksymalnie u 7,8% pacjentów poddawanych chemioterapii wraz z produktem Avastin, w porównaniu do 4,9% w grupie kontrolnej pacjentów otrzymujących wyłącznie chemioterapię.

Pacjenci, u których wystąpił epizod żylnych zakrzepicy zatorowej, mogą być bardziej zagrożeni ponownym jego wystąpieniem, jeśli otrzymują produkt Avastin w skojarzeniu z chemioterapią, w porównaniu do pacjentów przyjmujących tylko chemioterapię.

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Tabela. Zdarzenia niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

<i>Klasyfikacja układów i narządów (ang. SOC)</i>	<i>Reakcje (częstość*)</i>
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Encefalopatia nadciśnieniowa (bardzo rzadko) oraz <i>Nadciśnienie</i> Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (rzadko)
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Zakrzepowa mikroangiopatia nerkowa, klinicznie objawiająca się białkomoczem (nie znana). Więcej informacji o oraz <i>Białkomocz</i>
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Perforacja przegrody nosa (nie znana) Nadciśnienie płucne (nie znana) Dysfonia (często)
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy (nie znana)
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Reakcje nadwrażliwości i reakcje podczas wlewu (nie znana); z możliwymi objawami współistniejącymi: duszność/trudności w oddychaniu, nagłe zaczerwienienie/rumień/wysypka, obniżone ciśnienie tętnicze lub nadciśnienie, desaturacja krwi tętniczej tlenem, bóle w klatce piersiowej, dreszcze i nudności/wymioty i <i>Reakcje nadwrażliwości i reakcje podczas wlewu</i> powyżej).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności bewacyzumabu u dzieci i młodzieży. Stosowanie bewacyzumabu u dzieci w zarejestrowanych wskazaniach nie jest właściwe.

Farmakokinetyka bewacyzumabu była badana na ograniczonej liczbie dzieci i młodzieży. Dane z tych badań wskazują, że objętość dystrybucji oraz klirens bewacyzumabu były porównywalne z wartościami obserwowanymi u dorosłych z guzami litymi.

Źródło: załącznik AW-8

Komunikat firmy ROCHE_2010_11_30

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

w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa

U pacjentów z chorobą nowotworową leczonych produktem Avastin (bewacyzumab), zgłaszano przypadki martwicy kości szczęki/żuchwy; w większości tych przypadków pacjenci otrzymywali równocześnie lub w przeszłości bisfosfoniary w postaci infuzji dożylnych.

Zastosowanie produktu Avastin może być dodatkowym czynnikiem ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki/żuchwy.

Potencjalne ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki/żuchwy należy w szczególności brać pod uwagę podczas równoczesnego lub sekwencyjnego stosowania produktu Avastin i bifosfonianów. Przed rozpoczęciem stosowania produktu Avastin należy rozważyć badanie stomatologiczne i odpowiednie zabiegi profilaktyczne. U pacjentów, którzy otrzymują lub uprzednio otrzymywali bisfosfoniary w postaci infuzji dożylnych, należy, o ile to możliwe, unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych.

Źródło: załącznik AW-21

Komunikat firmy ROCHE_2010_08_23

Reakcje alergiczne występujące na skutek stosowania preparatu AVASTIN® (bevacizumab)

Zaobserwowano ciężkie reakcje alergiczne u pacjentów otrzymujących leczonych preparatem Avastin. Pacjenci przyjmujący AVASTIN, którzy mają jakiegokolwiek z poniższych objawów powinni skontaktować się z lekarzem:

- trudności w oddychaniu,
- zaczerwienienie skóry (np. wysypka),
- niskie lub wysokie ciśnienie krwi,
- dreszcze,
- ból w klatce piersiowej,
- nudności lub wymioty.

W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych leczenie preparatem AVASTIN należy przerwać.

Źródło: załącznik AW-28

Medscape Medical News_June 11, 2010_(UPDATED June 14, 2010) / Wu et al. 2010 Bevacizumab Increases Risk for Severe Proteinuria in Cancer Patients

W badaniu wykazano, że dodanie bewacyzumabu do chemioterapii wiąże się z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka białkomoczu dużego stopnia (stopień 3 i 4) (RR 4,79, 95% CI 2,71 do 8,46; P<0,001) oraz wystąpieniem zespołu nerczycowego (RR 7,78, 95% CI: 1,80 do 33,62; P = 0,006) w porównaniu z chemioterapią bez bewacyzumabu. Kliniczne znaczenie ciężkiego białkomoczu jest oczywiste ze względu na związane z nim uszkodzenie nerek / zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego i przerwanie leczenia bewacyzumabem. Szczególnie ważne dla lekarzy i pacjentów jest rozpoznanie tego ryzyka i podjęcie odpowiednich działań.

Przeanalizowano dane z 16 badań (obejmujących 12 268 pacjentów) z różnymi typami nowotworów. Przypadki białkomoczu (stopień 3 i 4) dla bewacyzumabu wynoszą 2.2% (95% [CI], 1.2% - 4.3%). W porównaniu z samą chemioterapią, bewacyzumab w połączeniu z chemioterapią znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia białkomoczu w najwyższych stopniach prawie 5-krotnie (RR, 4,79; 95% CI, 2,71 – 8,46; P<0,001), i ryzyko zespołu nerczycowego prawie 8-krotnie (RR, 7,78; 95% CI, 1,80 – 33,62; P = 0,006).

Stosowanie większych dawek bewacyzumabu wiąże się ze wzrostem ryzyka białkomoczu. Biorąc pod uwagę rodzaj guza, z największym ryzykiem związane są komórki nowotworowe nerki (częstość występowania 10.2%). Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy chemioterapią opartą na związkach platyny i chemioterapią bez tych związków w odniesieniu do ryzyka wysokiego białkomoczu. Podsumowując, dodanie bewacyzumabu do chemioterapii znacząco zwiększa ryzyko znacznego białkomoczu i zespołu nerczycowego.

Źródło: załącznik AW-22

Komunikat firmy ROCHE_2010_04_29 ważna informacja dotycząca reakcji nadwrażliwości oraz reakcji związanych z podawaniem we wlewie produktu Avastin (bewacyzumab)

Oszacowano ryzyko wystąpienia u pacjentów reakcji nadwrażliwości związanych z wlewem produktu Avastin. Wynosi ono do 5%. Stosowanie systematycznej premedykacji jest nieuzasadnione. Większość reakcji obserwowano w stopniu łagodnym do średniego. Reakcje o większym nasileniu odnotowano u 0,2% pacjentów. Zaleca się ściśle monitorowanie pacjentów będących w trakcie oraz po podaniu produktu Avastin we wlewie.

W razie wystąpienia reakcji należy przerwać wlew oraz zastosować odpowiednie leczenie. Decyzja o ponownym zastosowaniu produktu leczniczego u pacjenta powinna opierać się na indywidualnych celach terapii oraz dokładnej ocenie nasilenia reakcji nadwrażliwości/ związanych z wlewem.

Przekazanie tej informacji zostało uzgodnione z Europejską Agencją Leków (EMA).

Źródło: załącznik AW-20

MHRA, 2010**Bevacizumab (Avastin): hypersensitivity and infusion reactions**

Specjaliści powinni być świadomi, że reakcje na infuzję i reakcje nadwrażliwości były zgłaszane często ($\geq 1/100$ - $<1 / 10$) podczas leczenia produktem Avastin. Częstość występowania takich reakcji szacuje się nawet na 5%. Zgłaszane objawy obejmowały m.in. duszność, zaczerwienienie skóry, wysypkę, niedociśnienie lub nadciśnienie, ból w klatce piersiowej, dreszcze, nudności i wymioty. Reakcje te zwykle ustępowały natychmiast po zaprzestaniu infuzji. Leczenie kortykosteroidami, lekami przeciwhistaminowymi, tlenem i dożylnie podawanymi płynami może być również podawane w warunkach klinicznych.

Źródło: załącznik AW-23

Komunikat firmy ROCHE_2008_07_07

Komunikat dotyczący skojarzonego leczenia produktem Avastin i jabłczanem sunitynibu.

W badaniu I fazy, w którym stosowano Avastin w skojarzeniu ze zwiększaniem dawki jabłczanu sunitynibu u pacjentów z przerzutowym rakiem nerki, stwierdzono w badaniach laboratoryjnych zmiany charakterystyczne dla mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej (MAHA)

Nie stwierdzono jak dotąd przypadków MAHA w dwóch innych, sponsorowanych przez firmę Genentech, badaniach dotyczących zastosowania tej kombinacji leków z chemioterapią w niedrobnokomórkowym raku płuca i raku piersi. Jednak że dwa badania prowadzone przez firmę Genentech, w których stosowano inne schematy dawkowania (pełna dawka produktu Avastin oraz zwiększane dawki sunitynibu aż do 37,5 mg) niż w badaniach powyżej omówionych, zostały również zakończone z powodu złej tolerancji leczenia, głównie supresji szpiku kostnego, uczucia nadmiernego zmęczenia i powikłań ze strony przewodu pokarmowego.

Źródło: załącznik AW-27

Komunikat firmy ROCHE_2007_05_08

W związku z raportowanymi incydentami przetok tchawiczo-przełykowych u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca leczonych bewacyzumabem z radioterapią. ROCHE zaleca niestosowanie bewacyzumabu u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca, u których stosuje się jednocześnie chemioterapię i radioterapię.

Należy jednocześnie zaznaczyć, że bewacyzumab nie jest wskazany i nie jest zarejestrowany w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca.

Źródło: załącznik AW-26

6.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej finansowania preparatu bewacyzumab stosowanego w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem w porównaniu z chemioterapią pemetrekselem i cisplatiną w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca typu adenocarcinoma.

Analizę przeprowadzono w oparciu o wyniki analizy efektywności klinicznej: [REDACTED]

[REDACTED] Analiza kliniczna preparatu Avastin® (bewacyzumab) stosowanego w skojarzeniu z paklitaksemem i karboplatiną w terapii I linii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (typ adenocarcinoma) w odniesieniu do schematu pemetrekselem plus cisplatina. Przegląd systematyczny randomizowanych badań klinicznych, [REDACTED]

6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Założono finansowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego NFZ: leczenie w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Populację stanowią pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca typu adenocarcinoma poddani terapii I linii.

Przeprowadzono analizę efektywności kosztów oraz użyteczności kosztów.

Za próg kosztowej-efektywności oraz kosztowej-użyteczności przyjęto wartość 100 000 PLN (3xPKB w 2008 r.).

Przyjęto użyteczność poszczególnych stanów zdrowia w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca równą [REDACTED] oraz [REDACTED], odpowiednio dla stanu „brak progresji” oraz „progresja”.

Horyzont czasowy analizy = 5 lat.

Zidentyfikowane następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy NFZ:

- koszt chemioterapii I rzutu,
- koszt monitorowania pacjentów w stanie „brak progresji”,
- koszt terapii działań niepożądanych,
- koszt chemioterapii II rzutu,
- koszt opieki paliatywnej pacjentów w stanie „progresja”.

Z uwagi na brak zaobserwowanych statystycznie istotnych różnic odnośnie przeżycia całkowitego w analizowanych grupach, współczynnik ryzyka zgonu ustalono na poziomie równym 1. Współczynnik ryzyka progresji choroby wyniósł [REDACTED] dla porównania schematów bewacyzumab, paklitaksel, karboplatyna oraz pemetrekselem, cisplatina.

Koszty

Brano pod uwagę dane kosztowe należące do mierzalnych kosztów różniących. Zidentyfikowano bezpośrednio koszty medyczne.

Dane kosztowe zebrano w styczniu 2010 r.

Dane dotyczące zużytych trakcie leczenia zasobów uzyskano na podstawie badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 6 ekspertów klinicznych.

Przy ocenie kosztów terapii pacjentów wzięto pod uwagę koszty ponoszone przez NFZ, ujęte w zarządzeniach Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia:

- Załącznik nr 1a do Zarządzenia nr 69/2009/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne,
- „Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów” – załącznik 1f do zarządzenia Nr 66/2009/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r.,
- „Katalog świadczeń podstawowych – leczenie szpitalne – chemioterapia”, załącznik nr 1e do Zarządzenia nr 66/2009/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r.,
- „Katalog świadczeń wspomagających – leczenie szpitalne – chemioterapia”, załącznik nr 1j do Zarządzenia nr 66/2009/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r.

w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa

- Zarządzenie nr 62/2009/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 listopada 2009 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna,
- Załącznik nr 41 do Zarządzenia nr 8/2010/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 stycznia 2010 r.

Założono, że analizowane produkty lecznicze będą podawane w dawkach raportowanych w referencyjnych badaniach klinicznych.

Tabela. Dawkowanie analizowanych produktów leczniczych.

Schemat terapeutyczny	Dawkowanie	Uwagi
<p><u>Grupa badana:</u></p> <p><u>bevacizumab + paklitaksel + karboplatyna</u></p>	<p>Terapia w grupie badanej obejmuje podawanie (w cyklach 21-dniowych) bevacizumabu, paklitakselu oraz karboplatyny. Paklitaksel z karboplatyną podawane są przez 6 cykli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • paklitaksel w 1. dniu cyklu, w dawce 200 mg/m², • karboplatyna w 1. dniu cyklu, w dawce 400 mg/m² przy założeniu AUC = 6 mg/ml/min. 	<p>Raportowana w badaniu klinicznym dawka karboplatyny została zdefiniowana jako pozwalająca utrzymać stężenie substancji aktywnej na poziomie 6 mg/ml/min. Bevacizumab podawany jest w 1. dniu cyklu, w dawce 15 mg/kg m.c., przy czym przez pierwsze 6 cykli z karboplatyną i paklitakselem (politerapia), a następnie w monoterapii do progresji choroby. W przypadku obu schematów terapię przerywa pojawienie się nieakceptowalnych działań niepożądanych lub progresja choroby.</p>
<p><u>Grupa kontrolna:</u></p> <p><u>pemetreksed + cisplatyna</u></p>	<p>Terapia w grupie kontrolnej obejmuje podawanie (w cyklach 21-dniowych) pemetreksedu i cisplatyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pemetreksed w 1. dniu w dawce 500 mg/m², • cisplatyna w 1. dniu w dawce 75 mg/m². 	<p>Leczenie jest stosowane przez maksymalnie 6 cykli lub do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych działań niepożądanych.</p>

Średnia dawka bevacizumabu w analizie = 1 134,75 mg (przy założeniu dawkowania produktu Avastin 15 mg/kg m.c. zgodnie z referencyjnym badaniem klinicznym Sandler 2006 oraz średnią masą ciała 75,65 kg zgodnie z badaniem Sandler 2008).

Koszt terapii paklitakselem, cisplatyną oraz pemetreksedem przyjęto na poziomie ustalonym w Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.

Wycena punktowa 1mg substancji:

Paklitaksel – 0,1761 pln

Cisplatyna – 0,0991 pln

Pemetreksed – 1,1594 pln

Przyjęto dawkowanie chemioterapeutyków zgodne z referencyjnymi badaniami klinicznymi Sandler 2006, Scagliotti 2008 oraz przyjęto koszt 1 mg na podstawie Katalogu chemioterapii. Następnie obliczono koszt jednej dawki produktów leczniczych: paklitaksel, pemetreksed, cisplatyna.

Obliczono średnią dawkę karboplatyny = 642,73 mg. Przyjmując koszt 1 mg karboplatyny równy 0,513 pln na podstawie Katalogu chemioterapii obliczono koszt jednej dawki karboplatyny (koszt w jednym cyklu) = 329,72 pln. W miesiącu przypada 1,45 cykli, czyli miesięczny koszt terapii karboplatyną wynosi 477,9 pln.

Tabela. Koszt chemioterapeutyków stosowanych w grupie kontrolnej i badanej.

Zmienna	Bewacyzumab	Paklitaksel	Pemetreksed	Cisplatyna	Karboplatyna
Wielkość jednorazowej dawki	15 mg/kg m.c.	200 mg/m ²	500 mg/m ²	75 mg/m ²	400 mg/m ²
Wielkość dawki w mg *	1 134,75	372,94	932,35	139,85	642,73
Wycena 1 mg w pln	████████	1,761	11,594	0,991	0,513
Koszt jednorazowej dawki (koszt na cykl) w pln	████████	656,75	10 809,68	138,59	329,75
Miesięczny koszt leku w pln**	████████	951,89	15 667,6	200,88	477,9

* wielkość dawki całkowitej po przemnożeniu przez przyjęte wartości średniej masy ciała = 75,65 kg oraz powierzchni ciała = 1,86 m²; średnia dawka karboplatyny została obliczona na podstawie wzoru Calverta oraz formuły Cockcrofta-Gaulta oraz danych demograficznych z badania Sandler 2008;

** miesięczny koszt leku obliczono zakładając, że na jeden miesiąc przypada 1,45 cyklu

Kosz podania leków obliczono na podstawie danych uzyskanych od ekspertów klinicznych.

Przyjęto wycenę 1 punktu w rozliczeniach między świadczeniodawcą, a NFZ = 51,00 pln w przypadku leczenia szpitalnego, 8,1 pln w przypadku ambulatoryjnej opieki specjalistycznej oraz 10 pln w przypadku substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.

Założono, że koszt podania chemioterapii w leczeniu I rzutu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca nie zależy od podawanej substancji i wynosi ██████████ (średni koszt podania, na podstawie stanowisk ekspertów).

W obliczeniach uwzględniono przeciętną masę ciała pacjenta oraz wzrost, przyjęte a podstawie badania Sandler 2008 i wynoszące odpowiednio 75,65 kg oraz 169,29 cm.

BEWACYZUMAB + KARBOPLATYNA + PAKLITAKSEL

Bewacyzumab podawany jest po chemioterapii paklitakselem oraz karboplatyną w 1. dniu każdego cyklu o długości 21 dni.

Tabela. Koszt podania bewacyzumabu, paklitakselu i karboplatyny.

Nazwa	Bewacyzumab	Paklitaksel	Karboplatyna
Koszt podania/cykl [pln]	████████	████████	████████
Liczba cykli / miesiąc	████████		
Koszt podania / miesiąc [pln]	████████	████████	████████
Koszt podania schematu BPK* / cykl	████████		
Koszt podania schematu BPK* / miesiąc	████████		

*bewacyzumab, paklitaksel, karboplatyna

PEMETREKSED + CISPLATYNA

Pemetreksed podawany jest z cisplatiną w 1. dniu każdego cyklu o długości 21 dni.

Tabela. Koszt podania pemetreksedu i cisplatiny.

Nazwa	Pemetreksed	Cisplatylna [pln]
Koszt podania/cykl [pln]	██████████	██████████
Liczba cykli / miesiąc	████	
Koszt podania / miesiąc [pln]	████	████
Koszt podania schematu PC* / cykl	██████████	
Koszt podania schematu PC* / miesiąc	██████████	

* pemetreksed, cisplatylna

Koszt terapii działań niepożądanych określono na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych.

Uwzględniano tylko te działania niepożądane, których wystąpienie było istotnie częstsze w jednej z grup.

Na podstawie badań Sandler 2006 oraz Scagliotti 2008 określono częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych w grupie badanej oraz kontrolnej. Na podstawie powyższych informacji oraz kosztu terapii działań niepożądanych obliczono całkowity koszt terapii działań niepożądanych w grupie badanej (bewacyzumab+paklitaksel+karboplatyna) oraz w grupie kontrolnej (pemetreksed+cisplatylna).

Tabela. Całkowity koszt terapii działań niepożądanych w grupie badanej oraz kontrolnej.

Działanie niepożądane	bewacyzumab + paklitaksel + karboplatyna		pemetreksed + cisplatylna	
	Odsetek pacjentów	Koszt dla NFZ [pln]	Odsetek pacjentów	Koszt dla NFZ [pln]
Neutropenia z gorączką	████	██████████	████	██████████
Neutropenia	████	██████████	████	██████████
Trombocytopenia	████	██████████	████	██████████
Koszt całkowity	██████████		██████████	

Założono, że koszty terapii działań niepożądanych ponoszone są tylko w 1 cyklu leczenia.

Koszty terapii II rzutu

Koszty oraz schematy terapii stosowane w II rzucie leczenia chorych na NDRP oraz częstość stosowania poszczególnych schematów obliczono w oparciu o dane uzyskane od ekspertów klinicznych.

W analizie uwzględniono tylko te schematy, które stosowane są u minimum 5% pacjentów oraz które mają zarejestrowane wskazania w terapii II rzutu chorych na NSCLC.

Koszt podania poszczególnych schematów stosowanych w terapii II rzutu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca przyjęto na poziomie kosztu podania schematów stosowanych w I linii leczenia. Koszt jednego podania wynosi ██████████ Wyjątek stanowi przyjmowany doustnie erlotynib, którego podanie wymaga jednej wizyty ambulatoryjnej – porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (5.08.05.0000007). Koszt takiej wizyty to 102 zł (=2 pkt * 51 zł).

Tabela. Miesięczny koszt terapii II rzutu chorych na NDRP poszczególnymi produktami leczniczymi.

Produkt leczniczy	Miesięczny koszt uwzględniający podanie
Docetaksel	██████████
Pemetreksed	██████████
Erlotynib	██████████

Na podstawie powyższych danych oraz informacji o częstości stosowania poszczególnych schematów obliczono średni ważony, miesięczny koszt terapii II rzutu, który wyniósł ██████████. Założono, że maksymalny czas trwania terapii II rzutu wynosi 4 cykle.

Koszt monitorowania pacjentów w stanie „brak progresji”

Średni miesięczny koszt monitorowania pacjentów z zaawansowanym NDRP znajdujących się w stanie „brak progresji” wyniósł ██████████ dane na podstawie stanowisk ekspertów klinicznych.

Koszt monitorowania w stanie „progresja”

Średni miesięczny koszt monitorowania pacjentów z zaawansowanym NDRP znajdujących się w stanie „progresja” wyniósł ██████████ dane na podstawie stanowisk ekspertów klinicznych.

Przyjęto stopę dyskontową w wysokości:
dla kosztów: 5% (roczna), 0,41% (miesięczna); dla efektów: 3,5% (roczna), 0,29% (miesięczna).

W analizie podstawowej przyjęto współczynnik ryzyka progresji choroby = ██████.
Użyteczności stanu „brak progresji” i „progresja” odpowiednio ██████████

W ramach analizy wrażliwości zidentyfikowane następujące parametry niepewne:

- Współczynnik ryzyka (HR) progresji choroby
- Horyzont czasowy
- Stopa dyskontowa
- Użyteczność stanów zdrowia
- Dawka cisplatyny
- Koszt stanu „brak progresji”/”progresja” oraz koszt terapii II rzutu
- Maksymalna liczba cykli terapii II rzutu

W analizie wrażliwości rozważono również scenariusz pesymistyczny oraz optymistyczny.

W ramach scenariusza optymistycznego założono:

- współczynnik ryzyka progresji choroby równy ██████ dla porównania schematu bewacyzumab+paklitaksel+karboplatyna oraz schematu cisplatyna+pemetreksed,
- stopę dyskontową dla kosztów i efektów zdrowotnych równą 0%.

W ramach scenariusza pesymistycznego założono:

- współczynnik ryzyka progresji choroby równy ██████ dla porównania schematu bewacyzumab+paklitaksel+karboplatyna oraz schematu cisplatyna+pemetreksed,
- stopę dyskontową dla kosztów i efektów zdrowotnych równą 5%.

Tabela. Założenia analizy wrażliwości.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości
Współczynnik ryzyka progresji choroby	█████	██████████
Horyzont czasowy	5	3
Stopa dyskontowa dla kosztów/efektów zdrowotnych	5%/3,5%	5%/5% 0%/0% 5%/0%
Użyteczność stanu 'brak progresji'/'progresja'	██████████	██████████
Dawka cisplatyny	75mg/m2	120 mg/m2

Koszt stanu „brak progresji”					
Koszt stanu „progresja”					
Koszt terapii II rzutu					
Maksymalna liczba cykli terapii II rzutu	4			6	

6.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytocznymi

Ograniczenia założeń analizy ekonomicznej:

- Założono, że 100% sprzedanych opakowań będą stanowić opakowania zawierające 400 mg preparatu.
- Brak uwzględnienia kosztów związanych z działaniami niepożądanymi w II linii leczenia.
- W terapii II rzutu uwzględniono tylko te schematy, których częstość stosowania jest nie mniejsza niż 5%.
- Brano pod uwagę dane kosztowe należące wyłącznie do bezpośrednich kosztów medycznych.
- W modelu nie przewiduje się możliwości poprawy stanu zdrowia u pacjentów z zaawansowaną chorobą w momencie włączenia do analizy, u których dodatkowo wystąpiła progresja choroby.
- Uwzględniano tylko te działania niepożądane, których wystąpienie było istotnie częstsze w jednej z grup.
- Założono, że pacjenci leczeni karboplatiną i paklitaksellem przechodzą przez maksymalną liczbę chemioterapii (6 cykli).
- Założono, że koszty terapii działań niepożądanych ponoszone są tylko w 1 cyklu leczenia.
- Dane dotyczące kosztów monitorowania w stanie „brak progresji” jak również „progresja” zostały ustalone na podstawie ekspertów.
- Koszt podania leku został oszacowany na podstawie stanowisk ekspertów.
- Koszt działań niepożądanych ustalony na podstawie opinii ekspertów.
- Większość z dodatkowych badań uwzględnionych w analizie Wnioskodawcy stanowią publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów.

Dodatkowe ograniczenia, które zostały przedstawione w analizie Wnioskodawcy:

- z powodu braku danych ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono dla ogólnej populacji chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca – zakłada się, że odsetek działań niepożądanych nie zależy od typu niedrobnokomórkowego raka płuca i można założyć, że będzie porównywalny w populacji ogólnej chorych z NDRP oraz w subpopulacji chorych z typem adenocarcinoma,
- z powodu braku danych nie uwzględniono zmniejszenia dawek chemioterapii z powodu toksyczności i nie przewidziano możliwości przesunięcia podania chemioterapii – założenie stosowania zalecanej dawki leków przez cały okres terapii w przypadku wszystkich analizowanych schematów umożliwia dobre przybliżenie kosztów farmakoterapii,
- w modelu nie uwzględniono możliwości obniżenia jakości życia z powodu działań niepożądanych – najczęściej występujące działanie niepożądane zidentyfikowane w ramach opracowania (neutropenia) nie wymaga hospitalizacji; w związku z powyższym można przyjąć, że działania niepożądane nie wpływają w znaczącym stopniu na obniżenie jakości życia pacjentów,
- założono współczynnik ryzyka zgonu równy 1 dla porównania grupy badanej oraz kontrolnej z uwagi na wartość p większą od 0,05 – brak istotności statystycznej w odniesieniu do parametru HR pozwala na przyjęcie wartości równej 1.

6.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

6.2.3.1. Informacje z raportu

Tabela. Wyniki analizy kosztów [PLN].

Parametr	Bewacyzumab+ paklitaksel+ karboplatyna	Pemetreksed+ cisplatyna	Wartość inkrementalna
Koszt bewacyzumabu	██████████	██████████	██████████
Koszt podania bewacyzumabu	██████████	██████████	██████████
Koszt paklitakselu	██████████	██████████	██████████
Koszt podania paklitakselu	██████████	██████████	██████████
Koszt karboplatyny	██████████	██████████	██████████
Koszt podania karboplatyny	██████████	██████████	██████████
Koszt pemetreksedu	██████████	██████████	██████████
Koszt podania pemetreksedu	██████████	██████████	██████████
Koszt cisplatyny	██████████	██████████	██████████
Koszt podania cisplatyny	██████████	██████████	██████████
Średni koszt stanu „brak progresji” z kosztem działań niepożądanych	██████████	██████████	██████████
Średni koszt monitorowania w stanie „brak progresji”	██████████	██████████	██████████
Średni koszt monitorowania w stanie „progresja”	██████████	██████████	██████████
Średni koszt całkowity (średni koszt stanu „brak progresji” + średni koszt monitorowania w stanie „progresja”)	██████████	██████████	██████████

Tabela. Zestawienie kosztów-konsekwencji dla analizowanych schematów terapeutycznych [PLN].

Parametr	Bewacyzumab+paklitaksel+karboplatyna	Pemetreksed+ cisplatyna	Wartość inkrementalna
Koszt w stanie „brak progresji” + koszt działań niepożądanych (A)	██████████	██████████	██████████
Koszt w stanie „progresja” (B)	██████████	██████████	██████████
Koszt całkowity (A+B)	██████████	██████████	██████████
Średnie lata życia w stanie „brak progresji”	██████████	██████████	██████████
Średnie lata życia w pełnym zdrowiu w stanie „brak progresji”	██████████	██████████	██████████

Tabela. Wyniki analizy kosztów-efektywności oraz kosztów-użyteczności dla stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną oraz pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną.

Parametr	Bewacyzumab + paklitaksel + karboplatyna vs Pemetreksed + cisplatyna
Koszt zyskanego roku życia w stanie „brak progresji” (LYG PFS)	██████████
Koszt zyskanego roku życia w pełnym zdrowiu w stanie „progresja” (QALY PFS)	██████████
Próg użyteczności kosztowej	100 000 pln

Analiza wrażliwości

w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa

Tabela. Wyniki analizy wrażliwości (zyskane lata życia w stanie „brak progresji” oraz zyskane lata życia w pełnym zdrowiu w stanie „brak progresji”); [PLN].

Parametr	LYG	QALYG
Współczynnik HR progresji choroby = 0,69		
Współczynnik HR progresji choroby = 0,76		
Horyzont czasowy = 3 lata		
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów		
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów		
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów		
Użyteczność stanów zdrowia (0,451/0,217)		
Dawka cisplatyny = 120mg/m ²		
Koszt stanów zdrowia +10%		
Koszt stanów zdrowia -10%		
Koszt terapii II rzutu +10%		
Koszt terapii II rzutu -10%		
Maksymalna liczba cykli terapii II rzutu		
Scenariusz pesymistyczny		
Scenariusz optymistyczny		

Wyniki przedstawiono w postaci:

- zyskanych lat życia w stanie „brak progresji”,
- zyskanych lat życia w pełnym zdrowiu w stanie „brak progresji”.

Największy wpływ na wyniki analizy w postaci kosztu zyskanego roku życia w stanie „brak progresji” zaobserwowano w przypadku zmiany wartości współczynnika ryzyka progresji choroby. Przyjmując dolną wartość granicy przedziału ufności dla HR progresji choroby uzyskano niższy koszt zyskanego roku życia w stanie „brak progresji”. Niższe koszty zyskanego roku życia w stanie „brak progresji” zaobserwowano w przypadku przyjęcia rocznej stopy dyskontowej równej 0% oraz 5% dla kosztów i 0% dla efektów. Większy koszt zyskanego roku życia w stanie „brak progresji” uzyskano przyjmując roczną stopę dyskontową na poziomie 5% zarówno dla kosztów, jak i dla efektów zdrowotnych.

Obniżając koszt terapii II rzutu otrzymano wyższy koszt zyskanego roku życia w stanie „brak progresji”. Zakładając, że chemioterapia II rzutu trwa 6 cykli, otrzymano koszt zyskanego roku życia w stanie „brak progresji” oraz koszt zyskanego roku życia w pełnym zdrowiu w stanie „brak progresji” równy odpowiednio:

Zakładając współczynnik ryzyka progresji choroby równy 0,76 dla porównania schematu bewacyzumab+paklitaksel+karboplatyna oraz schematu pemetreksed+cisplatyna oraz roczną stopę dyskontową dla kosztów i efektów zdrowotnych równą 5% (scenariusz pesymistyczny) uzyskano najwyższy koszt zyskanego roku życia w stanie „brak progresji” równy [redacted] (koszt zyskanego roku życia w pełnym zdrowiu w stanie „brak progresji” wyniósł [redacted]).

Zakładając współczynnik ryzyka progresji choroby równy 0,69 dla porównania schematu bewacyzumab+paklitaksel+karboplatyna oraz schematu pemetreksed+cisplatyna oraz roczną stopę dyskontową dla kosztów i efektów zdrowotnych równą 0% (scenariusz optymistyczny) uzyskano najmniejsze koszty zyskanego roku życia w stanie „brak progresji” równe [redacted] (koszt zyskanego roku życia w pełnym zdrowiu w stanie „brak progresji” wyniósł [redacted]).

Podsumowanie

Stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z paklitaksellem i karboplatyną vs pemetreksed + cisplatyna nie jest terapią kosztowo-efektywną [redacted] ani kosztowo-użyteczną [redacted]. Wyniki oszacowano w odniesieniu do punktu końcowego „przeżycie wolne od progresji”.

Zastosowanie trzylekowej terapii z bewacyzumabem w połączeniu z paklitaksellem i karboplatyną zamiast chemioterapii pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu I rzutu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa

wiąże się z dodatkowymi kosztami z perspektywy płatnika publicznego w wysokości [REDACTED] w przeliczeniu na 1 pacjenta w horyzoncie 5 lat.

6.2.3.2. Inne odnalezione informacje

Dodatkowe informacje uwzględnione w analizie Wnioskodawcy

Klein 2009

Celem analizy była ocena efektywności kosztowej schematów cis+pem w porównaniu ze schematami cis+gem, karb+pakl, karb+pakl+bew, w terapii I linii NDRP (m.in. rak wielkokomórkowy, adenocarcinoma, inne nieokreślone); dodatkowo, przedstawiono wyniki dla podgrupy pacjentów z NDRP, typy niepłaskonabłonkowe; perspektywa płatnika publicznego w USA, 2-letni horyzont czasowy.

Wyniki

Zastosowanie cis+pem wiąże się z inkrementalnym kosztem w wysokości 104 577 USD oraz 231 291 USD na zyskany roku życia odpowiednio w przypadku porównania z cis+gem oraz karb+pakl. W podgrupie pacjentów NDRP, typy niepłaskonabłonkowe inkrementalny koszt zyskanego roku życia wyniósł 83 537 oraz 178 613 USD odpowiednio dla porównań cis+pem vs cis+gem oraz cis+pem vs karb+pakl. Inkrementalny koszt zyskanego roku życia dla porównania schematów karb+pakl+bew oraz cis+pem wyniósł ponad 300 000 USD.

Nuijten 2009 (ISPOR)

Celem analizy było porównanie kosztów terapii z zastosowaniem schematów bew+cis+gem oraz cetuksybam+winorelbina+cisplatyna w leczeniu chorych z NRP we Francji, Niemczech, Hiszpanii, Włoszech.

Wyniki

Zastosowanie schematu bew+cis+gem wydłuża przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji choroby u pacjentów z NDRP w porównaniu do chemioterapii winorelbina i cisplatyną. Cetuksymab wpływa minimalnie na przeżycie całkowite wolne od progresji choroby.

Średni miesięczny koszt terapii z zastosowaniem bewacyzumabu wyniósł o 130 EUR w Niemczech, 658 EUR we Francji, 786 EUR w Hiszpanii oraz 902 EUR we Włoszech, mniej niż leczenie z zastosowaniem schematu cetuksymab+winorelbina+cisplatyna.

Nuijten 2009 (ISPOR)

Przeprowadzono porównanie kosztów terapii z zastosowaniem schematów bew+cis+gem vs pem+cis u chorych z NDRP w Niemczech oraz we Włoszech.

Wyniki

Zastosowanie schematu chemioterapii z bewacyzumabem wpływa na wydłużenie całkowitego przeżycia oraz czasu do progresji choroby w porównaniu do chemioterapii bez bewacyzumabu. Wykazano przewagę pemetreksedu nad gemcytabiną. W 2008 r. średnie całkowite koszty terapii z zastosowaniem schematu bew+cis+gem oraz pem+cis wyniosły odpowiednio 27 530 USD oraz 33 291 USD we Włoszech oraz 31 667 USD oraz 37 545 USD w Niemczech. Koszty miesięczne przedstawiają się następująco: zastosowanie schematu chemioterapii z bewacyzumabem zamiast leczenia pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatyną wiąże się z oszczędnościami w wysokości 348 EUR w Niemczech oraz z dodatkowymi nakładami w wysokości 770 EUR we Włoszech.

Tilden 2003

Celem analizy była ocena kosztów i efektywności gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną oraz winorelbiny w skojarzeniu z cisplatyną u chorych na NDRP w Polsce; perspektywa NFZ; 1-roczy horyzont czasowy.

Wyniki

Brak istotnej statystycznie różnicy w całkowitym czasie przeżycia chorych, u których stosowano gemcytabinę z cisplatyną lub winorelbine z cisplatyną. Całkowite bezpośrednie koszty medyczne oszacowano na 17 132 zł dla schematu gem+cis oraz 17 023 zł dla schematu win+cis. Głównym składnikiem kosztów był koszt substancji czynnych, który stanowił odpowiednio 64% oraz 50% kosztów całkowitych dla ww. schematów.

Pinto 2009 (ISPOR)

Celem analizy było porównanie kosztów o efektów zdrowotnych schematów: gem+cis vs pem+cis w leczeniu I linii NDRP, typ adenocarcinoma. Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne oszacowane z perspektywy społecznej oraz płatnika publicznego w Wielkiej Brytanii.

Wyniki

Inkrementalny koszt zyskanego roku życia wyniósł 31 154 EUR z perspektywy społecznej natomiast QALY = 63 859 EUR. Z perspektywy płatnika publicznego wartości te wyniosły odpowiednio 30 950 EUR oraz 63 441 EUR.

Walzer 2009 (ISPOR)

Celem analizy było porównanie efektywności klinicznej u pacjentów z NDRP terapii bewacyzumabem w skojarzeniu z cis+gem lub karb+ pakl oraz terapii cetuksymabem w skojarzeniu z winorelbina i cisplatyną.

Wyniki

Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało, że terapia bewacyzumabem w skojarzeniu z cis+gem jest bardziej efektywna w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z terapią cet+win+cis. Średni czas w stanie „brak progresji” wyniósł 9,62 miesiąca oraz 7,99 miesiąca odpowiednio dla schematu bew+cis+gem vs cet+win+cis. Terapia bewacyzumabem w skojarzeniu z karb+pakl jest skuteczniejsza w odniesieniu do przeżycia całkowitego w porównaniu do terapii cetuksymabem w skojarzeniu z win+cis u pacjentów z NDRP. Średnie oczekiwane przeżycie całkowite wyniosło 19,55 miesiąca oraz 17,57 miesiąca odpowiednio dla schematu bew+cis+pakl oraz cet+win+cis.

Guidi 2009 (ISPOR)

Celem analizy była ocena efektywności kosztowej pemetreksedu w dawce 500mg/m² w skojarzeniu z cisplatyną w porównaniu do gemcytabiny w dawce 1250mg/m² w skojarzeniu z cisplatyną w terapii I linii NDRP, typ adenocarcinoma. 3-letni horyzont czasowy; stopa dyskontowa dla kosztów i wyników na poziomie 3% w stosunku rocznym.

Wyniki

W grupie leczonej pemetreksedem i cisplatyną uzyskano 1,26 lat życia oraz 0,67 QALY przy koszcie 20 438 EUR. W grupie leczonej gemcytabiną i cisplatyną uzyskano 1,15 lat życia oraz 0,62 QALY przy koszcie 17 605 EUR. Koszt zyskania dodatkowego roku życia w grupie badanej wyniósł 24 507 EUR, natomiast koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu = 48 666 EUR.

Nuijten 2009 (ISPOR), Heigener 2009 (ISPOR)

Celem analizy było porównanie kosztów terapii chorych na NDRP w populacji ogólnej bew+cis+gem oraz cetuksymabem w skojarzeniu z winorelbina oraz cis platyna w Niemczech oraz w Szwecji.

Wyniki

W grupie leczonej bewacyzumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną uzyskano średnio 1,51 lat życia, natomiast w grupie leczonej cetuksymabem w skojarzeniu z win+cis uzyskano 1,38 lat życia. Także w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby skuteczniejszy okazał się schemat bew+cis+gem 90,75 lat w stanie „brak progresji” w grupie bew+cis+gem w porównaniu do 0,61 lat w grupie cet+win+cis. Średni koszt całkowity w grupie bew+cis+gem jest niższy od kosztu w grupie cet+win+cis, co przekłada się na oszczędności wynoszące 4 713 EUR/pacjenta poddanego terapii bew+cis+gem w Niemczech oraz 70 114 SEK w Szwecji.

6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy była ocena konsekwencji finansowych z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Avastin® ze środków publicznych w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego NFZ: Leczenie w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa, stosowanego z paklitakselem i karboplatiną w terapii I rzutu chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, typ adenocarcinoma, w Polsce, w porównaniu do sytuacji, w której produkt leczniczy Avastin® nie jest finansowany ze środków publicznych w ww. wskazaniu.

6.3.1. Metodologia oceny

Populację docelową stanowią pacjenci z nieoperacyjnym zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca typu adenocarcinoma.

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego.

Horyzont czasowy analizy = 3 lata.

W ramach analizy porównywano następujące scenariusze:

- scenariusz A: nakłady finansowe płatnika publicznego z tytułu finansowania wybranych leków stosowanych w terapii I rzutu chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, typ adenocarcinoma, w przypadku braku finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin®; scenariusz obejmuje stosowanie cisplatyny z winorelbina, cisplatyny z gemcytabiną oraz cisplatyny z pemetrekselem,
- scenariusz B: wysokość tych nakładów w sytuacji, gdy zostanie podjęta decyzja o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej interwencji w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia: Leczenie w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa; scenariusz obejmuje stosowanie tych schematów, których częstość stosowania przekroczyła 5%.

Populacja

Populację docelową stanowią pacjenci z nieoperacyjnym zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca typu adenocarcinoma. Uwzględniono populację otwartą.

Do oszacowania populacji docelowej wykorzystano dane odnośnie zachorowalności na raka płuca w latach 1999 – 2007 (na podstawie Krajowego Rejestru Nowotworów).

Liczbę zachorowań na niedrobnokomórkowego raka płuca w 2010 r. oszacowano na **19 969**.

Na podstawie dostępnych danych ustalono, że pacjenci z NRP stanowią 80% wszystkich pacjentów z rakiem płuca. Prognozowana liczba zachorowań na NRP w 2010 r. = 15 975 (80%*19 969). Spośród tych osób 75% (11 981 chorych) ma postać zaawansowaną (stadium IIIB lub IV).

Założono, że odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia (w stanie ogólnym 0-1) wynosi 93% (11 143 chorych). Typ adenocarcinoma stwierdza się u 35% (**3 900 osób**) chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

Założono, że w roku 2011 leczeniu bewacyzumabem w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa poddanych zostanie ■ chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, typ adenocarcinoma. Roczny wzrost liczby pacjentów poddanych terapii bewacyzumabem w analizowanym wskazaniu w ramach chemioterapii niestandardowej założono na poziomie wzrostu pomiędzy latami 2010 oraz 2011, czyli o ■ chorych. Liczba pacjentów poddanych terapii bewacyzumabem w ramach chemioterapii niestandardowej w roku 2. oraz 3. analizy będzie równa odpowiednio ■ oraz ■ osób.

Liczbę pacjentów poddanych terapii bewacyzumabem w ramach chemioterapii niestandardowej (scenariusz B) w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym określono na podstawie danych retrospektywnych dotyczących liczby wniosków na świadczenie chemioterapia niestandardowa.

Stopień wykorzystania poszczególnych schematów terapeutycznych stosowanych w analizowanym wskazaniu określono na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 6 ekspertów klinicznych w Polsce.

Przyjęto, że alternatywą dla leczenia skojarzonego bewacyzumab+paklitaksel+karboplatyna będzie terapia pemetrekselem i cisplatyną.

W celu oszacowania kosztów związanych z finansowaniem bewacyzumabu wykorzystano model Markowa; analizę oparto na wynikach 2 referencyjnych badań klinicznych (Sandler 2006, Scagliotti 2008), w których analizowano subpopulację pacjentów z NDRP, typ adenocarcinoma oraz 2 badań (Ohe 2007, Kelly 2001), w których analizowano ogólną populację chorych z zaawansowanym NDRP. Za punkt początkowy analizy przyjęto rozpoczęcie u chorych na NDRP chemioterapii.

Na podstawie porównania pośredniego badań Sandler 2006 i Scagliotti 2008 wykazano brak statystycznie istotnej różnicy odnośnie przeżycia całkowitego w analizowanych grupach. Współczynnik ryzyka zgonu dla porównania stosowania bewacyzumabu z paklitakselem i karboplatyną oraz pemetrekselem z cisplatyną ustalono na poziomie równym 1. Współczynnik ryzyka progresji=■

Dane kosztowe zebrano w styczniu 2010 r.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

- koszt chemioterapii I rzutu,
- koszt monitorowania pacjentów w stanie „brak progresji”,

w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa

- koszt terapii działań niepożądanych,
- koszt chemioterapii II rzutu,
- koszt monitorowania pacjentów w stanie „progresja”.

Założono, że analizowane produkty lecznicze: bewacyzumab, paklitaksel, karboplatyna, pemetreksed, cisplatyna będą podawane w dawkach raportowanych w badaniach klinicznych Sandler 2006, Scagliotti 2008. Dawkowanie gemcytabiny i winorelbiny ustalono na podstawie informacji od ekspertów klinicznych.

Tabela. Koszty z perspektywy płatnika publicznego [pln].

Nazwa	Bewacyzumab+ paklitaksel+ karboplatyna	Pemetreksed+ cisplatyna	Winorelbina+ cisplatyna	Gemcytabina+ cisplatyna
Miesięczny koszt terapii	■	■	■	■
Miesięczny koszt podania	■		■	
Koszt terapii działań niepożądanych	■	■	■	■
Koszt monitorowania w stanie „brak progresji”	■			
Koszt monitorowania w stanie „progresja”	■			
Koszt terapii II rzutu	■			

Analiza wrażliwości

Parametry, które poddano analizie:

- koszt monitorowania w stanie „brak progresji”, „progresja” oraz koszt terapii II rzutu,
- maksymalna liczba cykli terapii II rzutu,
- roczny wzrost liczby pacjentów poddanych terapii bewacyzumabem,
- liczba pacjentów włączonych do terapii bewacyzumabem.

Scenariusz minimalny oraz maksymalny

Założenia scenariusza minimalnego:

- roczny wzrost liczby pacjentów leczonych bewacyzumabem -20%,
- liczbę pacjentów włączonych do terapii bewacyzumabem w roku 1. na poziomie wartości z 2009 roku,
- obniżenie miesięcznych kosztów monitorowania w stanie „brak progresji” oraz „progresja” o 10%, w odniesieniu do wartości w analizie podstawowej.

Założenia scenariusza maksymalnego:

- roczny wzrost liczby pacjentów leczonych bewacyzumabem +20%,
- liczbę pacjentów włączonych do terapii bewacyzumabem w roku 1. o 95% większą w stosunku do wartości w analizie podstawowej,
- wzrost miesięcznych kosztów monitorowania w stanie „brak progresji” oraz „progresja” o 10%, w odniesieniu do wartości w analizie podstawowej.

Tabela. Założenia analizy wrażliwości (BIA).

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości
Roczny wzrost liczby pacjentów poddanych terapii	■	■

bewacyzumabem		
Liczba pacjentów włączonych do terapii bewacyzumabem	■	■
Miesięczne koszty monitorowania w stanie „brak progresji” / „progresja”	■	■
Koszt terapii II rzutu	■	■
Maksymalna liczba cykli terapii II rzutu	■	■
Scenariusz maksymalny	■	■
Scenariusz minimalny	■	■

6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Ograniczenia

Nie uwzględniano schematów terapeutycznych stosowanych w ramach terapii I rzutu chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (populacja ogólna), których częstość występowania była mniejsza niż 5%.

Brak uwzględnionych działań niepożądanych w terapii II rzutu.

Dodatkowe ograniczenia uwzględnione w analizie Wnioskodawcy:

- nie uwzględniono zmniejszenia dawek chemioterapii w wyniku wystąpienia toksyczności; z tego samego powodu nie przewidziano możliwości przesunięcia podania chemioterapii,
- założono współczynnik ryzyka zgonu równy 1 dla porównania stosowania bewacyzumabu z karboplatiną i paklitaksellem oraz pemetreksedu z cisplatyną z uwagi na wartość p większą od 0,05 (brak istotności statystycznej w odniesieniu do parametru HR pozwala na przyjęcie wartości równej 1),
- założono, że 100% opakowań leku to opakowania po 400 mg,
- nie uwzględniono kosztów terapii działań niepożądanych związanych ze stosowaniem cisplatyny z winorelbina oraz cisplatyny z gemcytabiną w analizowanym wskazaniu,
- założono, że roczny wzrost zachorowań na zaawansowanego raka płuca, typ adenocarcinoma, jest równy rocznemu wzrostowi zachorowań na raka płuca.

6.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

6.3.3.1. Informacje z raportu

Tabela. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ.

Rok	Liczba pacjentów rozpoczynających terapię (ogółem)	Liczba pacjentów rozpoczynających terapię bewacyzumabem w scenariuszu B	Scenariusz B (z bewacyzumabem) [pln]	Scenariusz A (bez bewacyzumabu) [pln]	Koszt inkrementalny [pln]	Koszt inkrementalny / pacjenta [pln]
1	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■

3						
---	--	--	--	--	--	--

Tabela. Wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na kategorie kosztowe.

	Rok 1	Rok 2	Rok 3
	Koszt refundacji leków [pln]	Koszt monitorowania – stan „brak progresji” [pln]	Koszt monitorowania – stan „progresja” [pln]
Scenariusz A [pln]			
Scenariusz B [pln]			
Koszt inkrementalny			
Scenariusz A [pln]			
Scenariusz B [pln]			
Koszt inkrementalny			
Scenariusz A [pln]			
Scenariusz B [pln]			
Koszt inkrementalny			

Koszty całkowite z perspektywy NFZ w sytuacji, gdy preparat bewacyzumab nie jest finansowany ze środków publicznych wyniosły odpowiednio [redacted] oraz [redacted] w pierwszym, drugim i trzecim roku analizy.

Finansowanie produktu leczniczego Avastin ze środków publicznych wiąże się z całkowitymi kosztami z perspektywy płatnika publicznego wynoszącymi [redacted] w pierwszym roku analizy, [redacted] w drugim roku analizy oraz [redacted] w trzecim roku analizy.

Największy wpływ na wyniki analizy wrażliwości zaobserwowano w przypadku:

- zmiany liczby pacjentów włączonych do terapii bewacyzumabem w roku 1,
- zmiany rocznego wzrostu liczby pacjentów włączonych do terapii bewacyzumabem (wzrost pacjentów o 10% powoduje wzrost liczby kosztów inkrementalnych wynikających z zastąpienia scenariusza, w którym bewacyzumab nie jest finansowany ze środków publicznych, scenariuszem zakładającym finansowanie bewacyzumabu; spadek liczby pacjentów o 10%, powoduje spadek liczby kosztów inkrementalnych),
- zmiany maksymalnej liczby cykli terapii II rzutu (założenie chemioterapii II rzutu przez 6 cykli skutkuje obniżeniem kosztów inkrementalnych w kolejnych latach analizy).

Scenariusz maksymalny

Zakładając roczny wzrost liczby pacjentów leczonych bewacyzumabem = [redacted], wzrost liczby pacjentów włączonych do terapii w pierwszym roku o 95% większy w odniesieniu do wartości w analizie podst. oraz wzrost miesięcznych kosztów monitorowania o 10% w odniesieniu do wartości w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym, zaobserwowano największe koszty inkrementalne dla NFZ w wysokości [redacted] w kolejnych latach analizy.

Scenariusz minimalny

W scenariuszu tym założono roczny wzrost liczby pacjentów leczonych bewacyzumabem = [redacted], liczbę pacjentów włączonych do terapii bewacyzumabem na poziomie wartości w 2009 r. oraz spadek miesięcznych kosztów monitorowania w odniesieniu do wartości w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym. Koszty inkrementalne dla NFZ wyniosły [redacted]

6.3.3.2. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne

Informacje z materiałów Wnioskodawcy:

„Decyzja o finansowaniu produktu leczniczego Avastin[®] ze środków publicznych w ramach TPZ Narodowego Funduszu Zdrowia: Leczenie w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa zwiększy dostępność analizowanej interwencji dla pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, typ adenocarcinoma, co pozwoli uzyskać u tych pacjentów lepsze wyniki terapii, co do przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego.

Zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną w analizowanej grupie pacjentów wpłynie na poprawę jakości życia poprzez wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego.

Stosowanie produktu leczniczego Avastin[®] w analizowanym wskazaniu nie nakłada szczególnych wymogów na pacjenta czy świadczeniodawcę. Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzęt, personel i inne) w przypadku podawania bewacyzumabu w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych są analogiczne, jak w przypadku innych rodzajów chemioterapii.

Stosowanie analizowanego schematu nie wymaga zapewnienia żadnych dodatkowych środków ostrożności. Ośrodki prowadzące aktualnie chemioterapię w raku płuca będą w stanie prowadzić również terapię produktem leczniczym Avastin[®].

Decyzja o finansowaniu produktu leczniczego Avastin[®] nie będzie wiązała się z dodatkowymi nakładami finansowymi ze strony NFZ z tytułu finansowania dodatkowych wymagań związanych z tą technologią medyczną (takich jak transport pacjenta do wysoko wyspecjalizowanego ośrodka medycznego, na wizyty czy badania związane z podawaniem ocenianego produktu leczniczego, finansowanie zakupu dodatkowego sprzętu specjalistycznego, szkolenia pracowników służby zdrowia itp.). Pozytywna decyzja odnośnie finansowania produktu leczniczego Avastin[®] nie powinna wpłynąć na wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia.

Decyzja o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin[®] nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie stwarza konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach. Nie znaleziono również aspektów ingerujących w prawo pacjenta czy w szeroko rozumiane prawa człowieka.

Dostęp do ocenianej technologii medycznej będzie równy wśród pacjentów, u których jest ona wskazana (pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, typ adenocarcinoma).

Pozytywna decyzja o finansowaniu ocenianej technologii nie wpłynie na koszty lub wyniki dotyczące osób innych niż stosujące tę technologię.

Mając na uwadze specyfikę analizowanego stanu chorobowego, należy się spodziewać dużej korzyści klinicznej w małej grupie pacjentów.

Stosowanie bewacyzumabu stwarza możliwość uzyskania korzyści zdrowotnych dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których obecnie dostępne metody leczenia są mało skuteczne.

Rozważana w niniejszym opracowaniu decyzja nie będzie powodować problemów społecznych.

Stosowanie produktu leczniczego Avastin[®] nie wymaga szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody; nie wymaga również zapewnienia pacjentowi poufności postępowania.

W ramach oceny aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu stosowania produktu leczniczego Avastin[®] nie zidentyfikowano przeciwników decyzji.”

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

„Za podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin[®] stosowanego z paklitakselem i karboplatiną w analizowanym wskazaniu w warunkach polskich przemawiają następujące aspekty:

- na podstawie opinii ekspertów ustalono, że w Polsce co roku będzie około 40-90 pacjentów mających wskazania do stosowania produktu leczniczego Avastin[®];
- wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, że stosowanie produktu leczniczego Avastin[®] w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną znacząco wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby, czas przeżycia całkowitego oraz wpływa na poprawę jakości życia pacjentów w analizowanej populacji w odniesieniu do stosowania pemetreksedu z cisplatiną,
- finansowanie bewacyzumabu w leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, typ adenocarcinoma, wiąże się ze stosunkowo niewielkim, bo około 2-5% wzrostem kosztów leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, stwarzając jednocześnie tym chorym możliwość dostępu do nowoczesnego i skutecznego leczenia.”

7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią (dwulekowe schematy z udziałem karboplatyny i paklitakselu lub cisplatiną i gemcytabiny) u chorych w stadium zaawansowanym (pierwotny stopień IIIB lub IVB wg klasyfikacji TNM oraz uogólnienie po wcześniejszym leczeniu) niedrobnokomórkowego raka płuca o histologicznym typie innym niż z przewagą raka płaskonabłonkowego może być rozważane u chorych, którzy:

- nie mają przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym,
- nie otrzymują niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub kwasu acetylosalicylowego w dobowej dawce powyżej 325mg,
- nie przebyli chirurgicznego leczenia w ciągu 28 dni,
- nie mają w wywiadzie intensywnego krwiopłucia, zaburzeń w układzie krzepnięcia oraz poważnych chorób układu sercowo-naczyniowego,
- nie mają przeciwwskazań do stosowania chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny.

Ostateczna decyzja na temat finansowania leczenia bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią (dwulekowe schematy z udziałem karboplatyny i paklitakselu lub cisplatiną i gemcytabiny) chorych w stadium zaawansowanym (pierwotny stopień IIIB lub IV wg klasyfikacji TNM oraz uogólnienie po wcześniejszym leczeniu) niedrobnokomórkowego raka płuca o histologicznym typie innym niż z przewagą raka płaskonabłonkowego powinna uwzględnić wyniki analizy opłacalności kosztowej w warunkach polskiego systemu.

7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Analiza efektywności klinicznej:

Podsumowanie porównania pośredniego: bewacyzumab + paklitaksel + karboplatyna vs pemetreksed + cisplatiną w ogólnej populacji pacjentów z NSCLC

Wyniki porównania pośredniego wykazały brak istotnej statystycznie różnicy, pomiędzy bewacyzumab + paklitaksel + karboplatyna a stosowaniem pemetreksed + cisplatiną, w

- Ryzyku zgonu z jakichkolwiek przyczyn (RR=0,96; 95%CI:0,87 – 1,05; p = 0,34);

- Ryzyku zgonu w okresie pierwszych 2 lat od zakończenia leczenia (RR=0,96; 95%CI:0,89 – 1,04; p=0,3095)

-
- Ryzyku zgonu w okresie pierwszych 12 mc (RR=0,90; 95%CI:0,77 – 1,05; p=0,164)
 - Przeżyciu całkowitym (HR=0,84; 95%CI:0,69 – 1,02; p = 0,0789)

Wyniki porównania pośredniego wykazały istotnie statystycznie różnicę na korzyść schematu bewacyzumab + paklitaksel + karboplatyna:

- Mniejsze ryzyko braku odpowiedzi w grupie leczonej bewacyzumabem, (RR= 0,79; 95%CI:0,71 – 0,88; p < 0,001)
- Mniejsze ryzyko braku przeżycia wolnego od progresji choroby, w grupie leczonej bewacyzumabem (HR= 0,63; 95%CI:0,53 – 0,76; p<0,0001)

Należy podkreślić, że ze względu na dużą heterogeniczność porównywanych populacji, wyniki dla porównania pośredniego w populacji pacjentów z NSCLC należy interpretować z dużą ostrożnością.

Biorąc pod uwagę wskazania rejestracyjne produktu Avastin, do stosowania w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, (czyli o histologii gruczolowej i wielokomórkowej) przeprowadzenie analizy efektywności ogólnej populacji pacjentów z NSCLC jest istotnym ograniczeniem.

Podsumowanie porównania pośredniego: bewacyzumab + paklitaksel + karboplatyna vs pemetreksed + cisplatyna w subpopulacji pacjentów z NSCLC o histologii gruczolowej

Wynik porównania pośredniego wykazał statystycznie istotną różnicę na korzyść schematu bewacyzumab z karboplatyną i paklitakselem w porównaniu do terapii pemetreksedem z cisplatyną. Zaobserwowano mniejsze ryzyko braku przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=0,72; 95%CI:0,57 – 0,91; p = 0,006).

Wynik porównania pośredniego wykazał brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy leczeniem za pomocą bewacyzumabu w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem a stosowaniem pemetreksedu z cisplatyną. Hazard względny braku przeżycia całkowitego HR= 0,81; 95%CI:0,63 – 1,03; p = 0,09.

Analiza bezpieczeństwa:

Porównanie pośrednie wykonano jedynie dla populacji ogólnej pacjentów z NSCLC. Wyniki porównania pośredniego wykazały brak istotnej statystycznie różnicy, pomiędzy bewacyzumab + paklitaksel + karboplatyna a stosowaniem pemetreksed + cisplatyna, w

- Ryzyku zgonu z powodu działań niepożądanych (RR= 5,19; 95%CI:0,86 – 31,17; p = 0,072)
- Ryzyku wystąpienia niedokrwistości o 3 lub 4 stopniu nasilenia (RR=0,20; 95%CI: 0,01 – 3,82; p =0,286)

Wyniki porównania pośredniego wykazały istotnie statystycznie różnicę na korzyść schematu pemetreksed+cisplatyna w porównaniu do bewacyzumab + paklitaksel + karboplatyna:

- Większe ryzyko wystąpienia neutropenii o 3 lub 4 stopniu nasilenia w grupie leczonej bewacyzumabem (RR=2,68 95%CI:1,93 – 3,72; p < 0,001)
- Większe ryzyko wystąpienia trombocytopenii o 3 lub 4 stopniu nasilenia grupie leczonej bewacyzumabem (RR=22,52; 95%CI:2,69 – 188,42; p = 0,0041)
- Większe ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej o 3 lub 4 stopniu nasilenia grupie leczonej bewacyzumabem, (RR= 6,24; 95%CI:2,13 – 18,25; p = 0,0008)

Ograniczeniem wyników dotyczących ryzyka wystąpienia neutropenii, trombocytopenii i gorączki neutropenicznej jest uwzględnienie różnych stopni nasilenia działań niepożądanych, między porównywanymi grupami.

Analiza farmakoekonomiczna:

w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa

Celem analizy ekonomicznej była ocena zasadności ekonomicznej finansowania preparatu bewacyzumab stosowanego w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w porównaniu z chemioterapią pemetreksedem i cisplatiną w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca typu adenocarcinoma.

W analizie Wnioskodawcy wykazano, że stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną vs pemetreksed + cisplatina nie jest terapią kosztowo-efektywną ([REDACTED]) ani kosztowo-użyteczną ([REDACTED]). Wyniki oszacowano w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji, ponieważ w analizie efektywności klinicznej wykazano różnicę w skuteczności analizowanych produktów leczniczych w odniesieniu do tego punktu końcowego.

Zastosowanie trzylekowej terapii z bewacyzumabem w połączeniu z paklitakselem i karboplatiną zamiast chemioterapii pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatiną w leczeniu I rzutu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa wiąże się z dodatkowymi kosztami z perspektywy płatnika publicznego wysokości [REDACTED] w przeliczeniu na 1 pacjenta w horyzoncie 5 lat.

Analiza wpływu na budżet:

Finansowanie preparatu Avastinu w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia: Leczenie w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa, stosowanego w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną w terapii I rzutu chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, typ adenocarcinoma, wiąże się z dodatkowymi kosztami z perspektywy płatnika publicznego wynoszącymi: [REDACTED] roku analizy.

8. Piśmiennictwo

- [1]. Sandler A., Gray R., Perry M.C., Brahmer J. et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for nonsmall-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006 Dec 14; 355 (24): 2542-50.
- [2]. Sandler A., Hambleton J., Johnson D.H. Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group (ECOG) Study E4599 of bevacizumab (BV) with paclitaxel/carboplatin (PC) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). IASLC. Chicago, USA, November 13–15 2008, Poster 133.
- [3]. Scagliotti G.V., Parikh P., von Pawel J., Biesma B. et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Jul 20; 26 (21): 3543-51.
- [4]. Scagliotti G., Hanna N., Fossella F., Sugarman K. et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *Oncologist.* 2009 Mar;14 (3): 253-63. Epub 2009 Feb 16.
- [5]. <http://aotm.gov.pl/>
- [6]. Vishal Ranpura et al. (2010). Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Am J of hypertension*, vol 23, 5:460-468.
- [7]. Mao Mao A. et al. (2010). Incidence and risk of significantly raised blood pressure in cancer patient treated with bevacizumab: an updated meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 66:813-821.
- [8]. Kun Yang et al. (2010). Effectiveness and safety of bevacizumab for unresectable NSCLC. A meta-analysis. *Clin Drug Investig*; 30 (4):229-241.
- [9]. Reck M. et al. (2009). Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first line therapy for nonsquamous non small cell lung cancer: AVAiL. *J Clin Oncol* 27:1227-1234.
- [10]. Reck M. et al. (2010). Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first line therapy for nonsquamous non small cell lung cancer: results from a randomized phase III trial(AVAiL). *Annals of Oncology* 21: 1804-1809.
- [11]. Johnson D.H. et al. (2004) Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 22 (11) 2184-2191.
- [12]. Herbst R.S. (2007). Phase II study of efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy or erlotinib compared with chemotherapy alone for treatment of recurrent or refractory non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 25 (30) 4743-4750.
- [13]. Lucio Crino et al. (2010). Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase 4 study. *Lancet Oncol* 11: 733-40.
- [14]. Horn L. et al. (2009). Phase II Study of cisplatin plus etoposide and bevacizumab for previously untreated, extensive-stage small-cell lung cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Study E3501. *J Clin Oncol* 27(35) 6006-6011.
- [15]. Somer R.A. et al. (2008). Restrictive eligibility limits access to newer therapies in non small cell lung cancer: the implications of eastern cooperative oncology group 4599. *Clinical Lung cancer.* 9(2) 102-105
- [16]. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2009

9. Załączniki

- AW-1. Formularze oceny dostarczonych analiz (Excel)
- AW-2. [REDACTED]
- AW-3. Strategia przeszukiwania medycznych baz danych (PubMed, Embase, Cochrane)
- AW-4. [REDACTED] Finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumab) w terapii I linii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (typ adenocarcinoma). Analiza problemu decyzyjnego, [REDACTED]
- AW-5. [REDACTED]. Analiza kliniczna preparatu Avastin® (bewacyzumab) stosowanego w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną w terapii I linii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (typ adenocarcinoma) w odniesieniu do schematu pemetreksed plus cisplatylna. Przegląd systematyczny randomizowanych badań klinicznych, [REDACTED]
- AW-6. [REDACTED] Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego dla stosowania bewacyzumabu (Avastin®) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca typ adenocarcinoma w warunkach polskich w odniesieniu do stosowania pemetreksedu z cisplatiną. Analiza użyteczności kosztów, [REDACTED]
- AW-7. [REDACTED] Finansowanie ze środków publicznych produktu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, typ adenocarcinoma, w Polsce. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, [REDACTED]
- AW-8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Avastin® (bewacyzumab)
- AW-9. Polska Unia Onkologii 2009
- AW-10. Jassem et al. 2007
- AW-11. Jassem et al. 2010
- AW-12. ASCO 2009
- AW-13. ACCP 2007
- AW-14. ESMO 2010
- AW-15. HAS 2008
- AW-16. Prescrire 2008
- AW-17. NICE 2008
- AW-18. SMC 2008
- AW-19. Kanada, Cancer Care Ontario 2010
- AW-20. Komunikat ROCHE z dn. 29.04.2010
- AW-21. Komunikat ROCHE z dn. 30.11.2010
- AW-22. Komunikat Medscape z dn. 11.06.2010
- AW-23. MHRA 2010
- AW-24. Pismo zlecające z dnia 20 kwietnia 2010r., znak MZ-PL-460-8365-246-GB/10
- AW-25. Pismo z MZ z dnia 9 listopada 2010r., znak: MZ-PL-460-8365-347/GB/10
- AW-26. Komunikat ROCHE z dn. 08.05.2007 r.
- AW-27. Komunikat ROCHE z dn. 07.07.2008 r.
- AW-28. Komunikat ROCHE z dn. 23.08.2010 r.
- AW-29. FDA approval 2006
- AW-30. Publikacje włączone do analizy
- AW-31. Negatywna opinia EMA nt. stosowania Avastinu w leczeniu glejaków
- AW-32. EMA rozszerzenie wskazań rejestracyjnych_NSCLC
- AW-33. Raport OT0348 – Alimta® (pemetreksed) w II linii leczenia NDRP