

Rekomendacja nr 43/2010

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
z dnia 20 grudnia 2010r.

w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji, w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab)” (rozumianego, jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej)

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab)” (rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego dotyczącego chemioterapii niestandardowej).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem¹ Rady Konsultacyjnej, która opierając się na dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny analizach farmakoekonomicznych dotyczących produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumab) stosowanego z paklitakselem i karboplatiną w leczeniu I linii chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, typ adenocarcinoma, i raporcie zawierającym ocenę tych analiz, uznała za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych *świadczenia „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab)”*¹, przychyliła się do argumentacji, iż wobec braku wpływu na ogólną śmiertelność, niską efektywność mierzoną zastępczymi punktami końcowymi oraz wysokie ryzyko wystąpienia licznych i poważnych działań niepożądanych, ponoszenie przez płatnika publicznego wysokich kosztów terapii bewacyzumabem nie jest uzasadnione.

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 (*ang. non-small cell lung cancer*)-80% wszystkich przypadków raka płuca, 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 niedrobnokomórkowym raku płuca wyróżniany jest rak płaskonabłonkowy oraz rak niepłaskonabłonkowy, w tym: rak gruczołowy i rak wielokomórkowy.

W praktyce klinicznej, duża część chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca 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%.

Dotychczasowe próby stosowania badań przesiewowych lub farmakologicznego zapobiegania w celu zmniejszenia umieralności z powodu raka płuca okazały się nieskuteczne. W związku z tym zasadnicze znaczenie ma pierwotna profilaktyka, która polega na całkowitej eliminacji narażenia na działanie składników dymu tytoniowego.^{2,3}

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Polska Unia Onkologii 2009 w „Zaleceniach³ postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - Nowotwory złośliwe płuca i opłucnej” informuje, że 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 przeciwkrzepliwemu 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).³

Zgodnie ze stanowiskiem eksperckim⁴ interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w omawianym wskazaniu w Polsce to chemioterapia wg schematu z udziałem cisplatyny i winorelbiny lub gemcytabiny, natomiast najskuteczniejsza stosowana interwencja to chemioterapia z wykorzystaniem cisplatyny i pemetreksedu.⁴ Do interwencji najczęściej stosowanej w Polsce należy chemioterapia wielolekowa z udziałem pochodnych platyny i gemcytabiny, winorelbiny, pemetreksedu lub docetakselu.⁴

Równocześnie, w opinii tego eksperta⁴, wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych w skojarzeniu z chemioterapią u chorych w stadium zaawansowanym niedrobnokomórkowego raka płuca o histologicznym typie innym niż z przewagą raka płaskonabłonkowego ponieważ nie powodowało – w porównaniu do wyłącznej chemioterapii – znamienne 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 oraz nie zostały określone predykcyjne czynniki korzyści możliwych do uzyskania w następstwie stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią.⁴

Zgodnie z danymi Producenta², schemat leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (typ adenocarcinoma) zawierający pemetreksed i cisplatynę stanowi odpowiedni komparator dla schematu: bewacyzumab, karboplatyna oraz paklitaksel, w leczeniu I linii niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż płaskonabłonkowa.²

Opis wnioskowanego świadczenia

Bewacyzumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym produkowanym z użyciem technologii DNA, w komórkach jajnika chomika chińskiego.⁵

Bewacyzumab wiąże się z czynnikiem wzrostu naczyń śródbłonna (VEGF), kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR- 1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonna. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa nowopowstałe unaczynienie guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje wzrost guza.⁵

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

W skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, bewacyzumab jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami. Terapia skojarzona produktem bewacyzumab z chemioterapią opartą o paklitaksel lub docetaksel jest wskazana, jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozsiałym rakiem piersi.

Bewacyzumab 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.

Bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem alfa-2a jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsiałym rakiem nerki.⁵

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego bewacyzumab”, z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.

Efektywność kliniczna

Celem przeglądu systematycznego randomizowanych badań klinicznych przedstawionych przez Wnioskodawcę² jest ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) preparatu bewacyzumab stosowanego w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksellem w odniesieniu do schematu obejmującego pemetreksed i cisplatinę w terapii pierwszej linii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (typ adenocarcinoma).⁶

Ze względu na brak badań typu head-to-head, w celu oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa preparatu bewacyzumab i pemetreksed, 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 bewacyzumabu vs pemetreksed wykorzystano porównania dla bewacyzumab vs chemioterapia i pemetreksed vs chemioterapia.⁶

Zgodnie z danymi Producenta, schemat leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (typ adenocarcinoma) zawierający pemetreksed i cisplatinę stanowi odpowiedni komparator dla schematu: bewacyzumab, karboplatyna oraz paklitaksel, w leczeniu I linii niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż płaskonabłonkowa.²

Analiza efektywności klinicznej przedstawiona przez Wnioskodawcę zawiera wyniki porównania pośredniego: bewacyzumab + paklitaksel + karboplatyna vs pemetreksed + cisplatiną w ogólnej populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC) oraz porównania pośredniego:

bewacyzumab + paklitaksel + karboplatyna vs pemetreksed + cisplatyna w subpopulacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC) o histologii gruczołowej.⁶

Wskazanie wymienione w zleceniu Ministra Zdrowia dotyczy natomiast stosowania bewacyzumabu w leczeniu raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.

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 bewacyzumab, do stosowania w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, (czyli o histologii gruczołowej i wielokomórkowej) przeprowadzenie analizy efektywności w ogólnej populacji pacjentów z NSCLC jest istotnym ograniczeniem.⁶

Wyniki porównania pośredniego wykazały brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy bewacyzumab + paklitaksel + karboplatyna a stosowaniem pemetreksed + cisplatyna, w punktach końcowych: ryzyko zgonu z jakichkolwiek przyczyn (RR=0,96; 95%CI:0,87 – 1,05; p = 0,34); ryzyko zgonu w okresie pierwszych 2 lat od zakończenia leczenia (RR=0,96; 95%CI:0,89 – 1,04; p=0,3095); ryzyko zgonu w okresie pierwszych 12 mc (RR=0,90; 95%CI:0,77 – 1,05; p=0,164); przeżycie całkowite (HR=0,84; 95%CI:0,69 – 1,02; p = 0,0789).⁶

Wyniki porównania pośredniego wykazały istotną statystycznie różnicę na korzyść schematu bewacyzumab + paklitaksel + karboplatyna dla punktów końcowych: 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).⁶

Wynik porównania pośredniego wykazał statystycznie istotną różnicę na korzyść schematu bewacyzumab z karboplatyną i paklitaksellem 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 paklitaksellem a stosowaniem pemetreksedu z cisplatyną. Hazard względny braku przeżycia całkowitego HR= 0,81; 95%CI:0,63 – 1,03; p = 0,09.⁶

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego⁵, stosowanie bewacyzumabu we wszystkich wskazaniach wiąże się z bardzo częstym występowaniem następujących działań niepożądanych: gorączka neutropeniczna, leukopenia małopłytkowość, obwodowa neuropatia czuciowa, nadciśnienie, osłabienie, zmęczenie, objawy ze strony układu pokarmowego. Ponadto, do najcięższych działań niepożądanych należą: perforacje żołądkowo-jelitowe, krwotoki (w tym krwotoki płucne/krwiopłucie, częściej występujące u pacjentów z NSCLC) oraz tętnicza zakrzepica zatorowa.⁵

Producent bewacyzumabu wielokrotnie informował opinię publiczną o nowych działaniach niepożądanych związanych z terapią, m.in. reakcjach nadwrażliwości oraz martwicy kości żuchwy lub szczęki.⁶

Wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa⁶ wnioskodawca przedstawił w oparciu o porównanie pośrednie wykonane jedynie dla populacji ogólnej pacjentów z NSCLC. Wyniki porównania pośredniego wykazały brak istotnej statystycznie różnicy, pomiędzy bewacyzumab + paklitaksel + karboplatyna a stosowaniem pemetreksed + cisplatyna, w punktach końcowych: ryzyko zgonu z powodu działań niepożądanych (RR= 5,19; 95%CI:0,86 – 31,17; p = 0,072); ryzyko wystąpienia niedokrwistości o 3 lub 4 stopniu nasilenia (RR=0,20; 95%CI: 0,01 – 3,82; p =0,286).

Wyniki porównania pośredniego⁶ wykazały istotnie statystycznie różnicę na korzyść schematu pemetreksed+cisplatyna w porównaniu do bewacyzumab + paklitaksel + karboplatyna dla punktów końcowych: 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 w grupie leczonej bewacyzumabem, ($RR = 6,24$; $95\%CI: 2,13 - 18,25$; $p = 0,0008$).

Efektywność kosztowa

Celem analizy ekonomicznej była ocena zasadności ekonomicznej finansowania preparatu bewacyzumab stosowanego w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w porównaniu z chemioterapią pemetrekselem i cisplatiną w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca typu adenocarcinoma.⁶

W analizie Wnioskodawcy wykazano, że stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną vs pemetrekselem + cisplatiną nie jest terapią kosztowo-efektywną ($ICER = 102\,694,56$ zł/LYG) ani kosztowo-użyteczną ($ICUR = 160\,460,25$ zł/QALY). 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.⁶

Zastosowanie trzylekowej terapii z bewacyzumabem w połączeniu z paklitakselem i karboplatiną zamiast chemioterapii pemetrekselem 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 w wysokości ok. 21 207,74 zł w przeliczeniu na 1 pacjenta w horyzoncie 5 lat.⁶

Wpływ na budżet płatnika

Według opinii eksperta⁴ stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią (dwulekowe schematy z udziałem karboplatyny i paklitakselu lub cisplatiną i gemcytabiną) 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).⁴

Z Narodowego Funduszu Zdrowia brak jest danych dotyczących wielkości populacji docelowej.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia była ocena konsekwencji finansowych z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu leczniczego bewacyzumab ze środków publicznych, w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia: 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 bewacyzumab nie jest finansowany ze środków publicznych w ww. wskazaniu.

W wyniku przeprowadzonej analizy wpływu na budżet⁶ odnośnie finansowania preparatu bewacyzumab, 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: ok. 2,9 mln zł w 1 roku, ok. 4,8 mln zł w 2 roku, oraz ok. 6,6 mln zł w 3 roku analizy.⁶

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19 kwietnia 2010 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-460-8365-246/GB/09), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa

Agencji w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bevacyzumab), z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego (rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej), na podstawie art. 31 e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 87/27/2010 z dnia 20 grudnia 2010 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bevacyzumab)”.

Piśmiennictwo

¹ Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 87/27/2010 z dnia 20 grudnia 2010 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bevacyzumab)”.

² Materiały Producenta

³ Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, PUO 2009 – Nowotwory złośliwe płuca i opłucnej PUO

⁴ Stanowisko Konsultanta Krajowego w dziedzinie ■■■ (stanowisko z dnia 09.09.2010r)

⁵ Charakterystyka Produktu Leczniczego.

⁶ Bevacyzumab (Avastin) AOTM-OT-0385 w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa