



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Bewacyzumab (Avastin[®])

w leczeniu raka sutka

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0386

Warszawa, kwiecień 2011

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej wzięli udział:

[REDACTED]

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

W raporcie wykorzystano opinie uzyskane od następujących ekspertów klinicznych:

[REDACTED]

Analizy dostarczone przez Podmiot odpowiedzialny:

„Analiza problemu decyzyjnego dotycząca finansowania ze środków publicznych terapii skojarzonej produktem leczniczym Avastin® (bewacyzumab) i paklitakselem w leczeniu pierwszej linii przerzutowego raka piersi.” [REDACTED]

„Analiza kliniczna produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumab) w skojarzeniu z paklitakselem w terapii pierwszej linii przerzutowego raka piersi, z uwzględnieniem raka piersi o fenotypie potrójnie ujemnym w odniesieniu do monoterapii paklitakselem”. [REDACTED]

„Ocena opłacalności z perspektywy płatnika publicznego dla stosowania bewacyzumabu (Avastin®) w skojarzeniu z paklitakselem w leczeniu I linii chorych na rozlanego raka piersi (z uwzględnieniem subpopulacji o fenotypie potrójnie ujemnym) w warunkach polskich w odniesieniu do stosowania paklitakselu w monoterapii.” Analiza farmakoekonomiczna. [REDACTED]

„Analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin® stosowanego z paklitakselem w leczeniu I linii rozlanego raka piersi lub w subpopulacji chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi w Polsce.” [REDACTED]

„Oferta podziału ryzyka dotycząca finansowania ze środków publicznych leku Avastin® w I linii terapii rozlanego raka piersi w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego” [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

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

TTF (ang. *time to treatment failure*) - czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia

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

doc - docetaksel

pak - paklitaksel

win - winorelbina

MBC – rozsiały rak piersi

NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca

SD (ang. *stable disease*) - stabilizacja choroby

PD (ang. *progressive disease*) - progresja choroby

PR (ang. *partial response*) - odpowiedź częściowa

CR (ang. *complete response*) - odpowiedź całkowita

TPZ – Terapeutyczny Program Zdrowotny

PT – Program Terapeutyczny

FAC - 5-fluorouracyl, doksorubicyna, cyklofosfamid

AT - docetaksel, doksorubicyna

NF1 - 5-fluorouracyl, winorelbina

Spis treści

Bewacyzumab (Avastin®) w leczeniu raka sutka	1
1. Podstawowe informacje o wniosku	6
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Problem zdrowotny	9
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	13
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej	14
2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	14
2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych	14
2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory	15
2.3.1. Interwencje	15
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne	16
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane	16
2.3.2. Wskazania, których dotyczy wnioski	18
2.3.2.1. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	18
2.3.2.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	18
2.3.3. Komparatory	20
2.3.3.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniami	20
2.3.3.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję	20
2.3.3.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniami w Polsce	21
2.3.3.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniami w Polsce	21
2.3.3.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniami w Polsce	21
2.3.3.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	22
3. Opinie ekspertów i Prezesa NFZ	23
3.1. Opinie ekspertów	23
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	26
4.1. Rekomendacje kliniczne	26
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	27
5. Finansowanie ze środków publicznych	31
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	31
5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	33
6. Wskazanie dowodów naukowych	34
6.1. Analiza kliniczna	34
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej	34
6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi	34
6.1.3. Wyniki analizy klinicznej	35
6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna	35
6.1.3.1.1. Informacje z raportu	35
6.1.3.1.2. Inne odnalezione informacje	38
6.1.3.2. Bezpieczeństwo	39
6.1.3.2.1. Informacje z raportu	40
6.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje	43

6.2. Analiza ekonomiczna	56
6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej.....	56
6.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	59
6.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej.....	60
6.2.3.1. Informacje z raportu	60
6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	63
6.3.1. Metodologia Oceny.....	63
6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM	65
6.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia	66
6.3.3.1. Informacje z raportu	66
6.3.3.2. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne	68
7. Podsumowanie	70
7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę.....	70
7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	70
7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	71
8. Piśmiennictwo.....	73
9. Załączniki.....	76

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 10-04-20; MZ-PL-460-8365-246/GB/10
11-02-21; MZ-PL-460-8365-89/GB/11

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD) 11-04-30, MZ-PL-460-8365-389/GB/11

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Terapia skojarzona produktem Avastin® z chemioterapią opartą o paklitaksel jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozsiałym rakiem piersi.

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):

Terapia skojarzona produktem Avastin® z chemioterapią opartą o paklitaxel jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozsiałym rakiem piersi.

Wnioskodawca (pierwotny):

Ministerstwo Zdrowia (zlecenie z urzędu)

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. Paklitaksel
 - ABRAXIS BIOSCIENCE LIMITED, WIELKA BRYTANIA
 - EGIS PHARMACEUTICALS PLC, WĘGRY
 - GEDEON RICHTER PLC., WĘGRY
 - MEDAC GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE SPECIALPRAPARATE MBH, NIEMCY
 - EBWE 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
2. Winorelbina
 - PIERRE FABRE MEDICAMENT, FRANCJA
 - MEDAC GMBH, NIEMCY
 - SANDOZ GMBH, AUSTRIA
 - HOSPIRA UK LIMITED, WIELKA BRYTANIA
 - EBWE 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
3. Docetaksel
 - ACTAVIS GROUP PTC EHF, ISLANDIA
 - SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES EUROPE B.V., HOLANDIA
 - EBWE PHARMA GES.M.B.H. NFG. KG, AUSTRIA
 - HOSPIRA UK LIMITED, WIELKA BRYTANIA
 - AVENTIS PHARMA LE TRAIT, FRANCJA
4. Sunitynib
 - PFIZER LIMITED, WIELKA BRYTANIA
5. Kapecytabina
 - ROCHE REGISTRATION LTD, WIELKA BRYTANIA
6. Doksorubicyna
 - PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA
 - MEDAC GMBH, NIEMCY
 - INSTYTUT BIOTECHNOL.I ANTYBIOTYK., POLSKA
 - SCHERING-PLOUGH EUROPE, BELGIA
 - DELFARMA SP. Z O.O., POLSKA
 - SCHERING-PLOUGH EUROPE, BELGIA
 - LEMERLY S.A. DE C.V., MEKSYK
 - EBWE PHARMA GES.M.B.H. NFG. KG, AUSTRIA
 - ELAN PHARMA INTERNATIONAL LTD, IRLANDIA
 - PLIVA KRAKÓW Z.F. S.A., POLSKA
7. Cyklofosfamid
 - AVRENTIM SP. Z O.O., POLSKA
 - INPHARM SP Z O.O., POLSKA
 - BAXTER POLAND SP. Z O.O., POLSKA
8. 5-fluorouracyl
 - EBWE PHARMA GES.M.B.H. NFG. KG, AUSTRIA
 - MEDA PHARMA GMBH & CO.KG, NIEMCY
 - ALCON-COUVREUR N.V., BELGIA
 - S.A. ALCON-COUVREUR N.V., BELGIA
 - INPHARM SP Z O.O., POLSKA
 - DELFARMA SP. Z O.O., POLSKA
 - PROCTER & GAMBLE, FRANCJA
 - MEDAC GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE SPECIALPRAPARATE MBH, NIEMCY
 - ACCORD HEALTHHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA
 - ICN POLFA RZESZÓW S.A., POLSKA
 - ALMIRALL HERMAL GMBH, NIEMCY

2. Problem decyzyjny

Wskazanie:

Według pierwszego pisma zlecającego MZ: Leczenie raka sutka; (pismo MZ z dn. 19.04.10 r., znak: MZ-PLE-460-8365-246-GB/10).

Po modyfikacji zlecenia przez MZ – dostosowaniu do zmian w ChPL:

Terapia skojarzona produktem Avastin® z chemioterapią opartą o paklitaksel jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozsiałym rakiem piersi; (modyfikacja wskazania zawartego w piśmie znak MZ-PLE-460-8365-389/GB/11 z dnia 21.02.2011 r.: „Terapia skojarzona produktem Avastin z chemioterapią opartą o paklitaksel lub docetaksel jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozsiałym rakiem piersi” w związku z zapisem MZ informującym, iż „w przypadku zmiany zapisów charakterystyki produktu leczniczego należy uznać, iż zmienił się zakres zlecenia”).

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. 31e, f, h.

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

MZ pismem z dnia 03.02.2011 r., znak: MZ-PLE-460-8365-376/GB/11 ustaliło termin wydania rekomendacji Prezesa AOTM na 21.03.2011 r.

MZ pismem z dnia 21.02.2011 r., znak: MZ-PLE-460-8365-389/GB/11 ustaliło ostateczny termin wydania rekomendacji Prezesa AOTM do 30.04.2011 r.

Data wpłynięcia kompletu dokumentów do AOTM:

Pismo firmy ROCHE przekazujące raport HTA z dn. 10.03.2011 r.

Problem zdrowotny

Rak sutka to anormalny rozrost komórek wyściełających przewody i gruczoły mleczne. Klasyfikację rodzajów raka sutka uzależniono od miejsca zaatakowanego przez raka (przewód lub gruczoł mleczny), sposobu przenoszenia (poprzez przewody lub gruczoły mleczne) oraz obrazu mikroskopowego komórek rakowych.

Informacje ogólne

Rak sutka, C-50 wg klasyfikacji ICD-10.

Epidemiologia

Według Krajowego Rejestru Nowotworów najczęściej rejestrowanym nowotworem w latach 2006 - 2008 u kobiet był nowotwór złośliwy piersi, (21,51%, 22,42%, 22,22% odpowiednio w 2006 r., 2007 r. i 2008 r.). Zachorowalność na nowotwory złośliwe piersi wyniosła 44,2/1000000, 47,7/1000000, 47,1/1000000 odpowiednio w 2006r., 2007r. i 2008r., natomiast odsetek zgonów z powodu nowotworów złośliwych piersi wśród zgonów nowotworowych stanowił 13,08%, 12,94%, 13,13% odpowiednio w 2006 r., 2007 r. i 2008 r. Rak piersi u mężczyzn występuje bardzo rzadko; w 2008 roku zanotowano 119 przypadków nowych zachorowań, natomiast dla porównania u kobiet zanotowano 14576 przypadków.

Tabela 1. Epidemiologia dla nowotworów sutka u kobiet (wg ICD 10:C50) w latach 2006-2008.

	2006	2007	2008
Występowanie*	21,51%	22,42%	22,22%
Standaryzowany współczynnik zachorowalności	44,2/100000	47,7/100000	47,1/100000
odsetek zgonów	13,08%	12,94%	13,13%

*% ze wszystkich zachorowań z powodu nowotworów złośliwych;

Źródło: <http://epid.coi.waw.pl/krn/>

Tabela 2. Liczba pacjentów leczonych w ramach NFZ z rozpoznaniem C50.

Nowotwór złośliwy sutka, C50 wg ICD-10	Liczba pacjentów		
	2007r.	2008r.	2009r.
	173436	201593	205232

Źródło: załącznik AW-26

Etiologia

Etiologia większości przypadków raka piersi jest nieznaną. Najważniejszymi czynnikami ryzyka zachorowania na raka piersi są: płeć żeńska, starszy wiek, pierwsza miesiączka we wczesnym wieku, menopauza w późnym wieku, późny wiek pierwszego porodu zakończonego urodzeniem żywego dziecka, długotrwała hormonalna terapia zastępcza, ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego, niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi, rodzinne występowanie raka piersi, zwłaszcza w młodszym wieku, oraz nosicielstwo mutacji niektórych genów (przede wszystkim *BRCA1* i *BRCA2*).

Źródło: załącznik AW-8

Rozpoznanie

Uproszczona klasyfikacja histopatologiczna raków piersi (wg Światowej Organizacji Zdrowia):

1. Raki przedinwazyjne:
 - Rak przewodowy
 - Rak zrazikowy
2. Raki inwazyjne (naciekające):
 - Rak przewodowy
 - Rak zrazikowy
 - Rak rdzeniasty
 - Rak śluzotwórczy
 - Rak cewkowy
 - Inne rzadkie typy.

Źródło: załącznik AW-8

Typy histologiczne raka piersi

Wyróżniamy następujące typy raka piersi:

1. Raki przedinwazyjne:
 - rak wewnątrzprzewodowy (CDIS).
 - czopiasty (comedocarcinoma),
 - nieczopiasty (non-comedocarcinoma),
 - rak zrazikowy (CLIS).
2. Raki inwazyjne:
 - rak przewodowy (stanowi ok. 80 proc. wszystkich przypadków raka piersi),
 - rak zrazikowy (stanowi 5–10 proc. wszystkich przypadków),
 - rak śluzowy (śluzotwórczy),
 - rak rdzeniasty,
 - rak brodawkowy,
 - rak cewkowy (tubularny),

- inne (np. ch. Pageta).

Stadia zaawansowania raka piersi wg klasyfikacji TNM

Zmiany nowotworowe klasyfikuje się zgodnie z ich stopniem zaawansowania. Określanie stadium rozwoju raka polega na sprawdzeniu, ile komórek nowotworowych znajduje się w organizmie i w którym miejscu są one zlokalizowane. Lekarz określa stadium rozwoju nowotworu, gromadząc potrzebne informacje z badań samego nowotworu, węzłów chłonnych oraz innych organów i części ciała.

Stadium kliniczne określa się na podstawie wyników badania lekarskiego i badań obrazowych (rentgenografii, mammografii, itp.).

Zmiany patologiczne określa się w oparciu o informacje zebrane podczas operacji usunięcia nowotworu oraz węzłów chłonnych, a także postępowania pooperacyjnego. Stadium raka piersi jest jednym z najważniejszych czynników warunkujących prognozę (rokowania) tj. stopień zagrożenia nawrotem lub przerzutami, a co za tym idzie, odgrywa ważną rolę w doborze najodpowiedniejszej metody leczenia. Dla każdego przypadku raka piersi ustala się indywidualną prognozę, zależną nie tylko od stadium raka, ale i innych czynników, takich jak obecność receptorów hormonalnych, ogólny stan zdrowia czy wybrana metoda leczenia.

Najczęściej używanym systemem oceny stopnia rozwoju i rozprzestrzeniania się raka piersi jest **międzynarodowy system TNM** (znany również jako system AJCC — *The American Joint Committee on Cancer*). W klasyfikacji TNM łączy się informacje o samej zmianie nowotworowej, pobliskich węzłach chłonnych oraz przerzutach do odległych organów i części ciała, a poszczególnym połączeniom przypisuje się różne stadia. Pogrupowane stadia opisuje się przy użyciu cyfry 0 i rzymskich cyfr od I do IV. **T** określa wielkość zmiany nowotworowej (mierzoną w centymetrach), **N** określa przerzuty do pobliskich węzłów chłonnych, **M** odpowiada metastazie (przerzutom do odległych narządów i organów).

- T – guz pierwotny:
 Tx – brak określenia guza pierwotnego,
 Tis – rak przedinwazyjny (+ choroba Pageta ograniczona do brodawki),
 T0 – guz niebadalny,
 T1 – guz o największym wymiarze 2 cm lub mniejszy:
 T1a – guz do 0,5 cm,
 T1b – guz od 0,5 do 1 cm,
 T1c – guz od 1 do 2 cm.
 T2 – guz od 2 do 5 cm,
 T3 – guz o wymiarze ponad 5 cm,
 T4 – guz niezależny od wielkości, naciekający ścianę klatki piersiowej i/lub skórę:
 T4a – naciek ściany klatki piersiowej,
 T4b – obrzęk, owrzodzenie skóry, objaw skórki pomarańczowej, guzki satelitarne,
 T4c – jednoczesne wystąpienie cech T4a i T4b,
 T4d – rak zapalny,
- N – regionalne węzły chłonne:
 Nx – stan węzłów chłonnych nieokreślony,
 N0 – brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych,
 N1 – wyczuwalne, ruchome pachowe węzły chłonne oceniane jako zmienione przerzutowo,
 N2 – nieruchome, zmienione przerzutowo pachowe węzły chłonne,
 N3 – zmienione przerzutowo zamostkowe węzły chłonne,
- M – przerzuty odległe:
 Mx – nieokreślone,
 M0 – nie stwierdza się przerzutów odległych,
 M1 – przerzuty odległe obecne (zajęcie węzłów nadobojczykowych po stronie guza).

Stopnie klinicznego zaawansowania raka piersi

- Stopień 0 Tis, N0, M0;
- Stopień I T1, N0, M0;
- Stopień II A T0, N1, M0; T1, N1, M0; T2, N0, M0;
- Stopień IIB T2, N1, M0; T3, N0, M0;

- Stopień IIIA T0, N2, M0; T1, N2, M0; T2, N2, M0; T3, N1, M0; T3, N2, M0;
- Stopień IIIB T4, każde N, M0; każde T, N3, M0;
- Stopień IV każde T, każde N, M1.

Źródło: załącznik AW-32

Tabela 3. Rokowanie w zależności od stopnia klinicznego zaawansowania raka piersi.

Stopień zaawansowania	Bezobjawowe przeżycia 5-letnie
I	90 %
II	70 %
III	40 %
IV	10 %

Źródło: załącznik AW-32

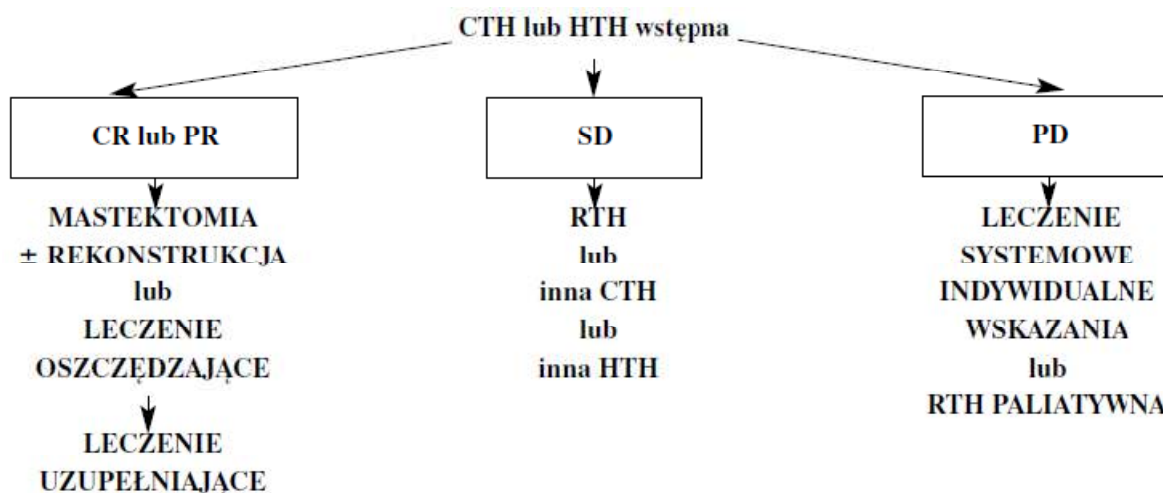
Leczenie

W celach terapeutycznych w praktyce klinicznej stosuje się następujący podział:

1. Przedinwazyjny rak piersi (chore w stopniu 0):
 - DCIS (przedinwazyjny raka przewodowy);
 - LCIS (inwazyjny rak zrazikowy);
2. Inwazyjny rak piersi o zaawansowaniu miejscowo–regionalnym:
 - Operacyjny (stopień I, II i część chorych w stopniu IIIA);
 - Nieoperacyjny (część chorych w stopniu IIIA i wszystkie chore w stopniu IIIB);
3. Uogólniony rak piersi (stopień IV).

Ogólną zasadą postępowania terapeutycznego w przypadkach przedinwazyjnego raka przewodowego (DCIS) i inwazyjnego raka piersi o wczesnym zaawansowaniu jest pierwotne leczenie chirurgiczne, ewentualnie w skojarzeniu z radioterapią (RTH) i/lub leczeniem systemowym. W przypadku dużego zaawansowania miejscowo-regionalnego leczenie chirurgiczne i/lub napromienianie jest poprzedzone leczeniem systemowym (CTH i/lub HTH), natomiast w uogólnionej chorobie główną metodą jest leczenie systemowe. W leczeniu raka piersi stosuje się leczenie chirurgiczne (w tym chirurgiczne leczenie odtwórcze) oraz leczenie uzupełniające, na które składa się uzupełniające napromienianie i/lub uzupełniające leczenie systemowe.

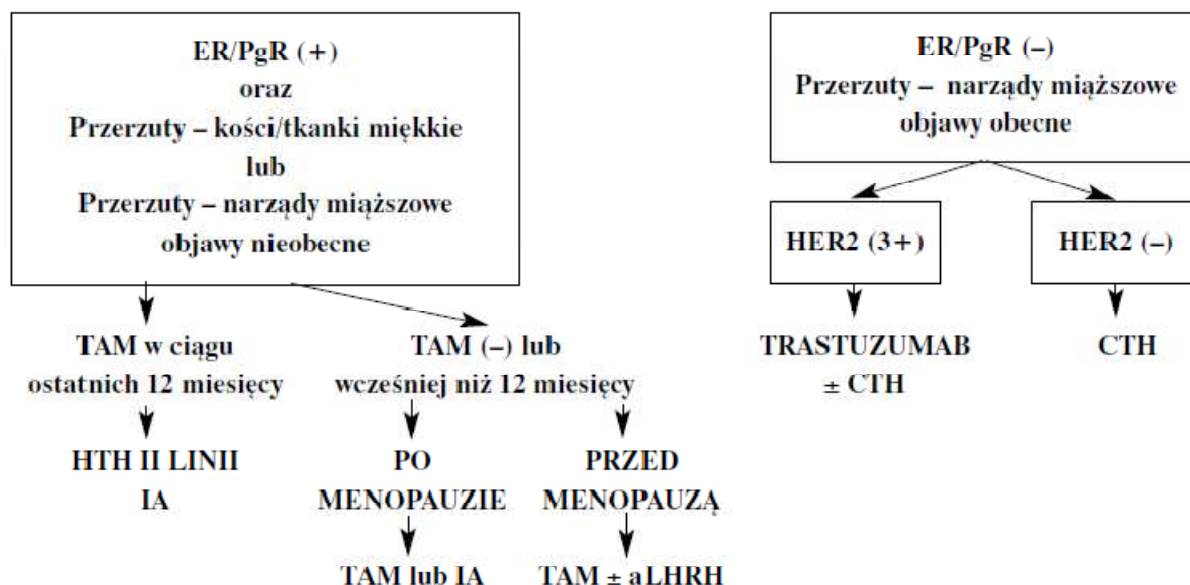
Algorytm postępowania w miejscowo zaawansowanym raku piersi (stopień IIIA i IIIB)



Skróty: **CR** – odpowiedź całkowita; **PR** – odpowiedź częściowa; **SD** – stabilizacja; **PD** – progresja; **CTH** – chemioterapia; **RTH** – radioterapia; **HTH** - hormonoterapia

Źródło: załącznik AW-8

Algorytm postępowania w stadium uogólnienia raka piersi (stopień IV)



Skróty: **ER/PgR (+)** – ekspresja receptorów estrogenowych i progesteronowych; **ER/PgR (-)** – brak ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych; **HER2 (3+)** – nadekspresja receptora **HER2**; **HER2 (-)** – brak ekspresji receptora **HER2**; **CTH** – chemioterapia; **HTH** – hormonoterapia; **TAM** – tamoksyfen; **IA** – inhibitor aromatazy; **aLHRH** – agonista LHRH

Źródło: załącznik AW-8

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Przedwczesny zgon, niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita albo przejściowa).

Źródło: załącznik AW-4

Przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita albo przejściowa), przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia (trwałe albo przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej.

Źródło: załącznik AW-6

Przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita albo przejściowa), przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia (trwałe albo przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej.

Źródło: załącznik AW-5

Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Żadne z powyższych – nie dało się wykazać wpływu leku na jakikolwiek z wymienionych parametrów (pytanie.11 „Istotność wnioskowanej technologii medycznej”, zamieszczone w formularzu eksperckim).

Źródło: załącznik AW-4

Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość.

Źródło: załącznik AW-6

Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość.

Źródło: załącznik AW-5

Opis świadczeń alternatywnych

Paklitaksel (Abraxane®)

Grupa farmakoterapeutyczna: taksany (produkt farmaceutyczny według klasyfikacji ATC: **L01CD01**).

Wskazania do stosowania: monoterapia produktem leczniczym Abraxane® jest wskazana w leczeniu raka piersi z przerzutami u dorosłych pacjentów, u których leczenie pierwszego rzutu choroby nowotworowej z przerzutami okazało się nieskuteczne, i u których nie można zastosować standardowej terapii antracyklinami.

Zalecana dawka produktu Abraxane to 260 mg/m² pc. dożylnie przez okres 30 minut, co 3 tygodnie.

Źródło: załącznik AW-22

Docetaksel (Taxorete®)

Grupa farmakoterapeutyczna: taksoidy (produkt farmaceutyczny wg klasyfikacji ATC: **L01CD02**).

Wskazania do stosowania: Taxorete® w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych; w skojarzeniu z doksorubicyną jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio leków cytotoksycznych w tym wskazaniu; w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanych leków cytotoksycznych, poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny lub lek alkilujący; w połączeniu z trastuzumabem wskazany jest w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których guzy wykazują nadekspresję genu HER2 i którzy uprzednio nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu przerzutów; w skojarzeniu z kapecytabiną jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny.

W przypadku raka piersi, niedrobnokomórkowego raka płuc, raka żołądka oraz raka głowy i szyi o ile nie ma przeciwwskazań, może być zastosowana premedykacja składająca się z doustnego kortykosteroidu, takiego jak deksametazon w dawce 16 mg/dobę (np. 8 mg dwa razy na dobę) przez 3 dni, zaczynając 1 dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej, można profilaktycznie podać G-CSF (ang. Granulocyte Colony-Stimulating Factor, czynnik

stymulujący tworzenie kolonii granulocytów). Docetaksel podaje się w postaci jednogodzinnego wlewu, raz na trzy tygodnie.

Źródło: załącznik AW-31

Liczebność populacji wnioskowanej

Liczebność populacji wg analizy producenta

Tabela 4. Populacja przedstawiona w analizie wpływu na budżet.

Populacja	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Chore na rozlanego raka piersi (populacja ogólna)	1 725	1 749	1 774
Subpopulacja o fenotypie potrójnie ujemnym, liczebność oszacowana na podstawie opinii ekspertów	265	269	272
Subpopulacja o fenotypie potrójnie ujemnym, liczebność oszacowana na podstawie informacji od Podmiotu odpowiedzialnego	300	350	400

Źródło: załącznik AW-24

Nie widzę w ogóle uzasadnienia dla stosowania bewacyzumabu u chorych na raka piersi.

Źródło: załącznik AW-4

Liczba nowych zachorowań ok. 15000. Liczba chorych leczonych z powodu przerzutów ok. 8000- 10000 rocznie. W przypadku przyjęcia programu terapeutycznego zawężającego stosowanie Avastinu u chorych na raka „triple negative” ok. 1000.

Źródło: załącznik AW-6

Rozsiany rak piersi: wskazania do bewacyzumabu ok. 250 rocznie.

Źródło: załącznik AW-5

Interwencje wnioskowane i komparatory

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 jajnika 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

Podawanie produktu Avastin musi być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby.

Zalecane dawkowanie produktu Avastin w rozsiałym raku piersi: 10 mg/kg mc. raz na 2 tygodnie lub 15 mg/kg mc. raz na 3 tygodnie we wlewie dożylnym.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

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

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.

Źródło: załącznik AW-31

2.1.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Produkt leczniczy Avastin® (bewacyzumab) został zarejestrowany w European Medicines Agency (EMA) 12 stycznia 2005 r.

2.1.1.2. Wskazania zarejestrowane

Wskazania rejestracyjne (zmienione Decyzją Komisji z dnia 28.02.2011 r. na mocy art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady):

- 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 paklitaxel 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: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h300.htm>

Zmiany zaproponowane przez CHMP dnia 16.12.2010 i wprowadzone Decyzją Komisji z dnia 28.02.2011 (na mocy art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady) do zapisów ChPL:

Usunięcie ze wskazań rejestracyjnych możliwości stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego raka piersi

Uzasadnienie: Komitet uważa, że w przypadku terapii skojarzonej docetakselem i bewacyzumabem obserwowano bardzo niską poprawę czasu bez progresji choroby w porównaniu z monoterapią

docetakselem, co w czasie pierwszego przyznawania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zostało uznane za możliwe do zaakceptowania, biorąc pod uwagę, że dane nie wskazywały na niekorzystny wpływ na przeżycie całkowite.

Jednak po dokonaniu oceny nowych danych z badania AVF3694g dotyczących terapii skojarzonej docetakselem i bewacyzumabem Komitet uznał, że poprawa PFS była znacznie mniejsza niż ta obserwowana w czasie przyznawania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu tego skojarzenia i poza zakresem istotności klinicznej. Ponadto Komitet uznał, że istnieje dodatkowa niepewność dotycząca wpływu terapii skojarzonej na przeżycie całkowite, toteż nie można wykluczyć możliwego niekorzystnego wpływu.

W świetle dostępnych danych Komitet uznał zatem, że niedostateczny wpływ wykazany w odniesieniu do poprawy czasu przeżycia bez progresji choroby oraz fakt, że nie można wykluczyć możliwego niekorzystnego wpływu na przeżycie całkowite oraz ryzyka zwiększonej toksyczności terapii skojarzonej docetakselem i bewacyzumabem.

Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka bewacyzumabu w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego raka piersi jest niekorzystny w normalnych warunkach stosowania. Dlatego zdaniem CHMP należy usunąć to wskazanie.

Pozostawienie możliwości stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą o paklitaksel w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego raka piersi

Uzasadnienie: Komitet uznał także, że stosunek korzyści do ryzyka bewacyzumabu w skojarzeniu z paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego raka piersi pozostaje korzystny w normalnych warunkach stosowania.

Wprowadzenie zapisu w Aneksie II – B Warunki pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Biomarkery

Podmiot odpowiedzialny powinien zbadać odpowiednie biomarkery (włączając VEGF-A), które umożliwiłyby identyfikację i wybór bardziej celowanej populacji pacjentów, którzy z największym prawdopodobieństwem odniosą korzyść ze stosowania Avastinu w skojarzeniu z paklitakselem jako leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z rozsiałym rakiem piersi.

Raport z programu badań należy złożyć do 3 miesięcy od wydania Decyzji Komisji. Raport z postępu badań powinien być składany co rok.

Źródło: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h300.htm>

http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki_lekow/avastin_.pdf (Aneks IV do ChPL Avastinu)

W dniu 16.12.2010 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) nie zarekomendowała rozszerzenia rejestracji o skojarzenie leku Avastin z kapecytabiną.

W odniesieniu do Avastinu w skojarzeniu z kapecytabiną, Komitet stwierdził, że choć dane wykazały niewielki wzrost przeżycia wolnego od progresji, nie obserwowano istotnych klinicznie efektów dotyczących innych punktów końcowych, takich jak przeżycie całkowite lub wpływ na jakość życia. Uznano, że stosunkowo niewielkie korzyści nie przewyższają dużej toksyczności kombinacji Avastinu i kapecytabiny, zważywszy, że nowe wskazanie było ukierunkowane na pacjentów, u których stosunkowo łagodna terapia byłaby właściwa.

Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2010/12/WC500099939.pdf

Produkt leczniczy Avastin® (bewacyzumab) został zarejestrowany w Food and Drug Administration (FDA) 26 lutego 2004 r.

Charakterystyka dotycząca MBC (ang. *metastatic breast cancer*)

Rozsiały rak piersi, w skojarzeniu z paklitakselem dla pacjentek które wcześniej nie otrzymały chemioterapii z powodu przerzutów HER2 ujemnego raka piersi.

- Skuteczność Avastinu w oparciu o poprawę przeżycia wolnego od progresji choroby. Brak danych dotyczących poprawy symptomów związanych z chorobą albo przeżyciem.
- Nie wskazane w przypadku progresji choroby po zastosowaniu chemioterapii opartej o antracykliny i taksany.

Źródło: <http://www.accessdata.fda.gov/spl/data/299c8da6-f3d6-4643-9cdd-ad5703bb38af/299c8da6-f3d6-4643-9cdd-ad5703bb38af.xml#section-boxed-warning>; <http://labels.fda.gov/getProprietaryName.cfm>

Wskazania, których dotyczy wniosek

Leczenie raka sutka; wskazanie z pisma znak MZ-PLE-460-8365-246-GB/10 z dnia 19 kwietnia 2010 r.

Źródło: załącznik AW-1

Terapia skojarzona produktem Avastin® z chemioterapią opartą o paklitaksel jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozsiałym rakiem piersi; wskazanie z pisma znak MZ-PLE-460-8365-389/GB/11 z dnia 23 lutego 2011 r.

Źródło: załącznik AW-2

2.1.1.3. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Nie widzę w ogóle uzasadnienia dla stosowania bewacyzumabu u chorych na raka piersi.

Źródło: załącznik AW-4

Rak typu „triple negative”.

Źródło: załącznik AW-6

2.1.1.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Tabela 5. Zestawienie stanowisk/rekomendacji Rady Konsultacyjnej dotyczących wnioskowanej technologii medycznej, preparatu Avastin® (bewacyzumab).

Data i nr stanowiska /rekomendacji	Wskazanie	Rekomendacja i uzasadnienie
Stanowisko RK nr 87/27/2010 z dnia 20 grudnia 2010 r.	leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa	Rada uznała, że wobec braku wpływu produktu leczniczego na przeżycia całkowite, niską efektywność mierzoną zastępczymi punktami końcowymi oraz wysokie ryzyko wystąpienia licznych i poważnych działań niepożądanych, ponoszenie przez płatnika publicznego wysokich kosztów terapii bewacyzumabem nie jest uzasadnione.
Rekomendacja nr 5/2010 Prezesa AOTM z dnia 1 lutego	leczenie przerzutowego raka jelita grubego	Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przerzutowego raka jelita grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego bewacyzumab (Avastin®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego

Data i nr stanowiska /rekomendacji	Wskazanie	Rekomendacja i uzasadnienie
2010r.		NFZ”, jako świadczenia gwarantowanego. Finansowanie ze środków publicznych bewacyzumabu 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 bewacyzumab (Avastin®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ”, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem przyjęcia sposobu finansowania zapewniającego efektywność kosztową, nie mniejszą niż poziom rekomendowany przez WHO (3 x PKB per capita). Bewacyzumab 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 bewacyzumabem, może on być stosowany jedynie w ramach programu zdrowotnego. Rada uznała jednocześnie, że koszty terapii są niewspółmiernie wysokie do osiągniętych korzyści zdrowotnych i aby można uznać za zasadne finansowanie jej ze środków publicznych, wymagają istotnego obniżenia.
Rekomendacja nr 49/2009 Prezesa AOTM z dnia 14 grudnia 2009r.	leczenie chorych z rakiem nerkowo-komórkowym	Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie chorych z rakiem nerkowokomórkowym przy wykorzystaniu produktu leczniczego bewacyzumab (Avastin®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ”, jako świadczenia gwarantowanego. Bewacyzumab 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 bewacyzumabem, wobec czego zasadnym jest podtrzymanie stanowiska RK i nie rekomendowanie finansowania tej terapii ze środków publicznych.
Stanowisko RK nr 28/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009r.	leczenie zaawansowanego raka nerki	RK nie uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia „leczenie chorych z rakiem nerkowokomórkowym z wykorzystaniem produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) w ramach TPZ NFZ”, jako świadczenia gwarantowanego. Rada uznała, iż w porównaniu do poprzedniego wniosku, nie przedstawiono nowych, istotnych danych dotyczących aspektów klinicznych i ekonomicznych leczenia bewacyzumabem, wobec czego Rada podtrzymuje swoje poprzednie stanowisko o braku zasadności finansowania tej terapii ze środków publicznych.
Stanowisko RK nr 38/11/2009 z dnia 25 maja 2009 r.	leczenie raka nerkowo-komórkowego	RK rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych bewacyzumabu (Avastin®) w leczeniu raka nerkowokomórkowego, w ramach TPZ. Dostępne dane wskazują, że bewacyzumab nie wpływa na ogólne przeżycie pacjentów, a tylko wydłuża czas przeżycia bez progresji choroby. Porównania pośrednie oraz opinie ekspertów wskazują, że bewacyzumab jest nieco mniej efektywny od innych technologii stosowanych w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym. Ponadto, jest on lekiem obciążonym

Data i nr stanowiska / rekomendacji	Wskazanie	Rekomendacja i uzasadnienie
		częstymi, poważnymi działaniami niepożądanymi i ma wiele przeciwwskazań do stosowania. Analizę ekonomiczną oparto na założeniach, które znacznie zniżają 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 bewacyzumabu ze środków publicznych nie jest uzasadnione.
Uchwała nr 41/11/2008 z dnia 6 sierpnia 2008 r. w sprawie	leczenie pierwszego rzutu pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami	Wobec poważnych braków i niskiej jakości analiz przedłożonych przez wnioskodawcę RK stwierdziła, iż nie może zająć stanowiska w sprawie finansowania bewacyzumabu (Avastin®) w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami.

Źródło: <http://aotm.gov.pl/>

Komparatory

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

Różne schematy samej chemioterapii (leki dobierane w zależności od sytuacji klinicznej). Leki hormonalne.

Źródło: załącznik AW-4

Avastin jest jedynym zarejestrowanym lekiem antyangiogennym.

Źródło: załącznik AW-6

Chemioterapia wielolekowa, a w grupie chorych z indolentnym przebiegiem choroby i obecnością receptorów hormonalnych – hormonoterapia. U pacjentów HER2 dodatnich dodatkowo stosowany jest trastuzumab.

Źródło: załącznik AW-5

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

Różne schematy samej chemioterapii (leki dobierane w zależności od sytuacji klinicznej).

Źródło: załącznik AW-4

Inne antyangiogenne leki nie wyszły poza fazę badań klinicznych.

Źródło: załącznik AW-6

[REDAKTOWANE]

Chemioterapia wielolekowa

Źródło: załącznik AW-5

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

[REDAKTOWANE]

Różne schematy chemioterapii np. programy zawierające antracykliny lub monoterapia paklitakselem.

Źródło: załącznik AW-4

[REDAKTOWANE]

Chemioterapia z udziałem taksanów umożliwia uzyskanie krótszego czasu do progresji i mniejszego odsetka odpowiedzi terapeutycznej.

Źródło: załącznik AW-6

[REDAKTOWANE]

Chemioterapia wielolekowa.

Źródło: załącznik AW-5

2.1.1.4. *Najsukuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce*

[REDAKTOWANE]

Różne schematy chemioterapii (leki dobierane w zależności od sytuacji klinicznej).

Źródło: załącznik AW-4

[REDAKTOWANE]

Chemioterapia wielolekowa.

Źródło: załącznik AW-6

[REDAKTOWANE]

Brak obiektywnych porównań poszczególnych schematów chemioterapii. Ich użycie w leczeniu rozlanego raka piersi zależy od wcześniejszego leczenia adiuwantowego. Zazwyczaj rekomenduje się użycie antracyklin i taksoidów.

Źródło: załącznik AW-5

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

[REDAKTOWANE]

Różne schematy samej chemioterapii (czyli chemioterapia stosowana u chorych znajdujących się w ramionach kontrolnych badań III fazy oceniających bewacyzumab, np. paklitaksel, docetaksel, kapecytabina w monoterapii, a także schematy zawierające antracykliny).

Źródło: załącznik AW-4

Chemioterapia wielolekowa

Źródło: załącznik AW-6

Kombinacja chemioterapii opartej o antracykliny i taksoidy. (zalecenia postępowania diagnostyczno – terapeutycznego w nowotworach złośliwych pod red. M Krzakowskiego, Gdańsk 2009)

Źródło: załącznik AW-5

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

Tabela 6. Zestawienie stanowisk/rekomendacji Rady Konsultacyjnej dotyczących wnioskowanego wskazania – leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozsiałym rakiem piersi.

Data i nr stanowiska /rekomendacji	Preparat	Rekomendacja i uzasadnienie
Uchwała RK nr 44/12/2008 z dnia 10 września 2008 r.	trastuzumab (Herceptin®)	RK rekomenduje tymczasowe finansowanie w leczeniu wczesnego raka sutka na dotychczasowych zasadach przez okres 1 roku i ponowne rozważenie wniosku przed upływem tego okresu.
Uchwała RK nr 20/06/2008 z dnia 5 maja 2008 r.	eksemestan (Aromasin®)	RK rekomenduje finansowanie ze środków publicznych w leczeniu <u>zaawansowanego, hormonozależnego raka piersi</u> , u kobiet po menopauzie, u których choroba ulega postępowi po zastosowaniu terapii antyestrogenami, w grupie inhibitorów aromatazy objętej wspólnym limitem ceny, z limitem ustalonym na odpowiedniku najtańszym w tej grupie.
Stanowisko RK nr 64/17/2008 z dnia 17 listopada 2008 r.	kwas zoledronowy (Zometa®)	RK rekomenduje niefinansowanie w prewencji <u>powikłań kostnych u pacjentów z rakiem piersi</u> , rakiem płuc, rakiem nerki lub innymi guzami litymi.
Stanowisko RK nr 26/08/2009 z dnia 6 kwietnia 2009 r.	anastrozol (Arimidex®)	RK rekomenduje finansowanie w leczeniu <u>wspomagającym pierwszego rzutu hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium</u> , w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem obniżenia ceny do poziomu najtańszego odpowiednika w tej grupie.
Stanowisko RK nr 31/09/2009 z dnia 27 kwietnia 2009 r.	lapatynib (Tyverb®)	RK rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych przez okres 2 lat w terapii <u>miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem</u> , w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, pod warunkiem zapewnienia kosztowo efektywnego sposobu finansowania.

Źródło: <http://aotm.gov.pl/>

3. Opinie ekspertów i Prezesa NFZ

Opinie ekspertów



Stanowisko własne

„Moje zdanie dotyczące stosowania preparatu Avastin (bewacyzumab) w zaawansowanym raku piersi jest jednoznacznie negatywne. Opinię tę opieram na wynikach dotychczasowych badań klinicznych, z których żadne nie wykazało wydłużenia czasu przeżycia pod wpływem bewacyzumabu dodanego do chemioterapii, a równocześnie leczenie związane było z większą toksycnością. Kilka dni temu Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków FDA rozpoczęła działania zmierzające do wycofania rejestracji tego leku we wskazaniu rak piersi w Stanach Zjednoczonych, natomiast Europejska Agencja ds. Leków EMEA bardzo znacznie ograniczyła możliwości jego stosowania”.

Źródło: załącznik AW-7



Technologia powinna być finansowana ze środków publicznych

„W jednym badaniu III fazy stwierdzono w ocenie dokonanej niezależnie od badaczy, że bewacyzumab dodany do paklitakselu podawanego co tydzień w terapii 1 linii przerzutowego raka piersi nie wykazującego nadekspresji HER2 istotnie wydłuża czas wolny od progresji (mediana 11,3 v. 5,8 mies.) i zwiększa odsetek odpowiedzi obiektywnych (49 v 22%) w porównaniu z samym paklitakselem”.

Technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych

„Opóźnienie czasu wolnego od progresji oraz zwiększenie odsetka odpowiedzi obiektywnych nie mogą być traktowane jako przesłanki pozwalające na bezwzględne uznanie ocenianego produktu leczniczego za skuteczny, ponieważ takimi są tylko wydłużenie czasu przeżycia całkowitego lub poprawa jakości życia, na które to parametry bewacyzumab nie wpływa w ogóle (mediana czasu przeżycia 26,7 v 25,2 mies.), i to pomimo tego, że leku tego nie stosowano po progresji u osób leczonych wcześniej samą chemioterapią (nie było ani tzw. „cross-over” ani leczenia bewacyzumabem w kolejnych liniach poza protokołem badania). Oznacza to, że czas przeżycia liczony od chwili progresji był krótszy u chorych otrzymujących wcześniej bewacyzumab.

Badanie III fazy oceniające skojarzenie bewacyzumabu z paklitakselem było badaniem odkrytym, co dodatkowo podważa wartość obserwowanego opóźnienia progresji.

W pozostałych badaniach III fazy (z docetakselem, kapecytabiną lub schematami zawierającymi antracykliny) wpływ bewacyzumabu na opóźnienie progresji był bardzo niewielki i nie miał znaczenia klinicznego lub nie występował w ogóle. Podobna obserwacja dotyczy odsetka odpowiedzi obiektywnych.

Stosowanie bewacyzumabu wiąże się natomiast z częstszym występowaniem istotnych objawów niepożądanych takich jak, m In. Nadciśnienie tętnicze, białkomocz, bóle głowy, uczucie zmęczenia, niedokrwienie mózgu, polineuropatia czuciowa, infekcje.

Nie zidentyfikowano czynników predykcyjnych pozwalających na znalezienie podgrupy, która odnosiłaby większą korzyść z leczenia. W szczególności, stan ekspresji receptorów steroidowych nie jest takim czynnikiem.”

Stanowisko własne

„Moim zdaniem bewacyzumab nie powinien w ogóle być finansowany ze środków publicznych u chorych na raka piersi bez nadekspresji HER2 z uwagi na brak rzeczywistych korzyści klinicznych wynikających z zastosowania takiego leczenia. Wprowadzie w jednym badaniu III fazy (w skojarzeniu z paklitakselem) obserwowano ewidentne wydłużenie czasu wolnego od progresji i zwiększenie odsetka obiektywnych odpowiedzi, jednak w żadnym stopniu nie przełożyło się na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego ani na poprawę jakości życia chorego.

Co więcej, u osób leczonych bewacyzumabem znamienne częściej występowały takie objawy niepożądane stopnia 3 lub 4 jak: nadciśnienie tętnicze, białkomocz, bóle głowy, uczucie zmęczenia, niedokrwienie mózgu, polineuropatia czuciowa, infekcje. Dodatkowo, ostatnio opublikowano analizę badań z wykorzystaniem bewacyzumabu u chorych na raka piersi wskazującą na czterokrotnie częstsze występowanie nasilonej niewydolności krążenia u osób leczonych w sposób skojarzony (Choueiri T i wsp. J Clin Oncol 2011) w porównaniu z grupą otrzymującą samą chemioterapię.

W pozostałych badaniach III fazy dotyczących skojarzenia bewacyzumabu z chemioterapią pierwszej lub drugiej linii przerzutowego raka piersi (z docetakselem lub innymi lekami) wpływ ocenianego produktu leczniczego na opóźnienie progresji i zwiększenie odsetka odpowiedzi w porównaniu z samą chemioterapią był minimalny i nieistotny z klinicznego punktu widzenia lub niebyło go wcale. Nie potwierdzono zatem wyników pierwszego badania klinicznego wskazującego na potencjalną wartość tego leku w raku piersi.

Nie zidentyfikowano także jak dotychczas żadnych korzystnych lub niekorzystnych czynników predykcyjnych – za czynnik taki trudno uznać tzw. „potrójnie ujemny” fenotyp guza tj. jednoczesny brak ekspresji receptorów steroidowych i HER2.

Wszystkie wymienione okoliczności sprawiły, że FDA podjęła w 2010 roku działania zmierzające do usunięcia raka piersi ze wskazań rejestracyjnych dla bewacyzumabu wskazując, że ewentualne korzyści z zastosowania tego leku nie przeważają nad ryzykiem z tym związanym”.

Źródło: załącznik AW-4

Technologia powinna być finansowana ze środków publicznych

Wydłużenie czasu do progresji udokumentowana w randomizowanych badaniach klinicznych. Dwulekowy program bewacyzumab + taran wykazał swą skuteczność w leczeniu I rzutu chorych na uogólnionego raka piersi.

Technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych

Brak udokumentowanego wpływu na wydłużenie przeżycia całkowitego. Bardzo wysoki koszt kuracji.

Stanowisko własne

Proponuję wprowadzić program terapeutyczny stanowiący możliwość leczenia chorych na uogólnionego raka piersi Avastinem.

Źródło: załącznik AW-6

Technologia powinna być finansowana ze środków publicznych

Pomimo licznych schematów terapeutycznych zaawansowany/rozsiały rak piersi jest chorobą nieuleczalną. Istnieje grupa chorych np. z tzw. potrójnie negatywnym rakiem piersi, dla których obecne metody są prawie nieskuteczne. Kombinacja bewacyzumabu z chemioterapią opartą o taksoidy może być próbą wypełnienia tej luki terapeutycznej. Ten typ terapii prowadzi do znaczącego wydłużenia czasu wolnego od progresji (5,8 mies. versus 11,3 miesiąca, na poziomie wysokiej istotności statystycznej $p < 0,0001$) w badaniu ECOG E2100. Pomimo braku wydłużenia przeżycia całkowitego jest to interesująca opcja kliniczna bo znacząco wydłużająca PFS pozwala choremu na wielomiesięczne funkcjonowanie bez narastania objawów choroby i tak przeżyty czas ma swoją niezaprzeczalną wartość. Obecna tendencja do indywidualizacji leczenia w onkologii powinna dopuszczać różne formy leczenia, tak aby doświadczony klinicysta w ośrodku referencyjnym mógł dobrać najbardziej optymalne leczenie.

Technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych

Pewien niepokój budzi niespójność wyników badań klinicznych. Korzystne wyniki badania ECOG E2100 nie znalazły potwierdzenia w badaniu BO17708 (bewacyzumab w kombinacji z docetakselem). Rak wpływa na odległe losy chorych w świetle badań klinicznych.

Stanowisko własne

Obecna tendencja do indywidualizacji leczenia w onkologii powinna dopuszczać różne formy leczenia, tak aby doświadczony klinicysta w ośrodku referencyjnym mógł dobrać najbardziej optymalne leczenie. W tej sytuacji dopuściłbym stosowanie takiej opcji terapii tylko w wybranych wysoko referencyjnych ośrodkach onkologicznych, z obowiązkowym monitorowaniem odpowiedzi na leczenie i toksyczności tak jak a to miejsce w programach terapeutycznych.

Źródło: załącznik AW-5

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

Rekomendacje kliniczne

USA, The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2011

Randomizowane badania kliniczne wskazują, że dodanie bewacyzumabu do niektórych chemioterapeutyków w leczeniu I lub II rzutu przerzutowego raka piersi **nieznacznie wydłuża czas do progresji oraz zwiększa wartość współczynnika odpowiedzi na leczenie**, jednak **nie poprawia wartości przeżycia całkowitego**. Wpływ na wartość współczynnika czasu do progresji może się różnić pomiędzy lekami cytotoksycznymi i wydaje się być większy w przypadku zastosowania schematu bewacyzumab i paklitaksel.

Źródło: załącznik AW-10

USA, The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2010

Bewacyzumab w połączeniu z paklitakselem (Taxol®) jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu przerzutowego raka piersi. Rekomendacja ta oparta jest na dowodach z niższego poziomu wiarygodności (2A).

Źródło: załącznik AW-9

Wielka Brytania, European Medicines Agency 2010

W dniu 16 grudnia 2010 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), który doradza Europejskiej Komisji Leków (EMA) potwierdził, że lek Avastin w skojarzeniu z paklitakselem jest **opcją terapeutyczną o dobrze udokumentowanym wpływie na wydłużenie czasu do progresji choroby**. Podkreślono również, że **korzyści z takiego skojarzenia przeważają nad ryzykiem wystąpienia ewentualnych działań niepożądanych i opcja terapeutyczna Avastin w skojarzeniu z paklitakselem jest wartościową terapią dla pacjentek z przerzutowym rakiem piersi**. Zarekomendowano wykluczenie z rejestracji skojarzenia leku Avastin z docetakselem oraz nie zarekomendowano rozszerzenia rejestracji o skojarzeniu leku Avastin z kapecytabiną. Decyzje EMA, której ciałem doradczym jest CHMP, zostaną ogłoszone w późniejszym terminie. Rekomendacje CHMP nie wpływają na inne, zarejestrowane wskazania leku Avastin w EU (leczenie chorych na raka jelita grubego, raka płuca, raka nerki).

Źródło: <http://www.gene.com/gene/news/press-releases/display.do?method=detail&id=13127>

USA, FDA 2010

W oparciu o wyniki czterech badań klinicznych: E2100, AVADO i RIBBON-1 (leczenia pierwszego rzutu) i AVF2119g (leczenie drugiego rzutu) 20 lipca 2010 r. Oncologic Drugs Advisory Committee FDA rekomendowało (większością głosów 12:1) usunięcie ze wskazań Avastinu raka piersi z przerzutami. Dołączenie produktu Avastin do chemioterapii w leczeniu pierwszego rzutu pacjentek z ABC w niewielkim stopniu opóźniło wzrost guza nie wydłużając tym samym przeżycia wolnego od progresji (PFS) jak również nie wpłynęło istotnie na całkowity czas przeżycia (OS). Uznano, iż ryzyko stosowania preparatu Avastin przeważa nad niewielkimi korzyściami dla pacjenta i wiąże się z licznymi ciężkimi działaniami niepożądanymi takimi jak: krwawienia z nosa, wysokie ciśnienie krwi oraz ciężkie nadciśnienie, krwotoki wymagające przetoczenia krwi, perforacje w organizmie, w tym nosa (perforacja przegrody nosowej), żołądka i jelit, przetoki, zakrzepica zatorowa tętnic i żył, zawał mięśnia sercowego, niewydolności serca, udar mózgu, uszkodzenie nerek, komplikacje w gojeniu się ran i blizn pooperacyjnych (otwieranie się ran rozejście blizn), zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS) z towarzyszącym bólem głowy, splątaniem, drgawkami, utratą widzenia czy obrzękiem mózgu zarejestrowanym za pomocą (MRI). Ciężkie działania niepożądane wynikają z toksyczności leku, zagrażają życiu, wymagają interwencji lekarza i hospitalizacji, jak również mogą doprowadzić do śmierci. Analiza toksyczności w badaniu E2100 ujawniła wzrost liczby działań niepożądanych 3-5 stopnia o 26% (ciężkich zdarzeń niepożądanych, działań niepożądanych zagrażających życiu, zgony związanych z leczeniem) po włączeniu leku do terapii. W grupie leczonej Avastinem liczba zgonów wynosiła 0,8 do 1,2%.

16 grudnia 2010 r. amerykańska Komisja ds. Żywności i Leków (FDA) podjęła decyzję o usunięciu raka piersi z przerzutami ze wskazań Avastinu. FDA zawiadomiła producenta o swojej decyzji dotyczącej

wykluczenia z rejestracji skojarzenia leku Avastin z paklitakselem i wydała tzw. "Notice of Opportunity for a Hearing" (NOOH). Jest to procedura, która stwarza producentowi możliwość przedstawienia argumentów klinicznych na spotkaniach z komisją FDA. 23 grudnia 2010 r. firma Genentech skorzystała z tej procedury i złożyła odwołanie. Do czasu sfinalizowania tych rozmów obowiązuje w USA dotychczasowa rejestracja leku Avastin w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z HER2-ujemnym rozsiałym rakiem piersi w skojarzeniu z paklitakselem.

Źródło: <http://www.gene.com/gene/products/information.html#1>

European Society for Medical Oncology (ESMO), 2009

"Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up".

Bewacyzumab został zatwierdzony przez FDA i EMEA do stosowania w skojarzeniu z paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego raka piersi. Jednakże, drugie randomizowane badanie III fazy nie potwierdziło wartości bewacyzumabu w populacji pacjentów z rakiem piersi i należy dołożyć starań, aby jasno określić, kto może skorzystać z tej kosztownej terapii.

Źródło: załącznik AW-12

Central European Cooperative Oncology Group (CECOG), 2009 Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer

Do tej pory, żadne z badań nie wykazało korzyści związanych z zastosowaniem bewacyzumabu w odniesieniu do czasu przeżycia. W leczeniu pierwszego rzutu, bewacyzumab w połączeniu z taksanami przyczynia się do poprawy wyników. Nie ma natomiast żadnych danych wskazujących na korzyści ze stosowania bewacyzumabu w chemioterapii drugiego rzutu.

Źródło: *Annals of Oncology* 20: 1771–1785, 2009

Francja, Prescrire 2010

Nie rekomenduje się stosowania bewacyzumabu w I linii leczenia rozsiałego raka piersi z uwagi na zauważalny wzrost zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu leku bez udowodnionych korzyści związanych z wydłużeniem całkowitego czasu przeżycia.

Źródło: załącznik AW-17

Francja, Prescrire 2008

Bevacizumab nie jest rekomendowany w terapii I rzutu przerzutowego raka piersi. Terapia skojarzona z zastosowaniem bewacyzumabu i paklitakselu porównywana była z jedynie jednym badaniem, w którym paklitaksel stosowany był w monoterapii. Otrzymane wyniki nie wskazują na zasadność stosowania bewacyzumabu z uwagi na liczne działania niepożądane związane z zastosowaniem leku.

Źródło: załącznik AW-16

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Wielka Brytania, NICE luty 2011

Bewacyzumab w połączeniu z taksanami nie jest zalecany w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego raka piersi. Pacjenci z przerzutowym rakiem piersi leczeni aktualnie bewacyzumabem w połączeniu z taksanami w pierwszej linii powinni mieć możliwość kontynuowania leczenia. Decyzja o zaprzestaniu leczenia powinna być przedyskutowana z lekarzem.

Źródło: załącznik AW-15

Wielka Brytania, NICE 2008

NICE nie jest w stanie wydać rekomendacji dotyczącej stosowania bewacyzumabu w połączeniu z paklitakselem w I linii terapii chorych z przerzutowym rakiem piersi z powodu braku przedstawienia dowodów od producenta lub sponsora technologii.

Źródło: załącznik AW-14

Francja, HAS 2007

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.

Rekomenduje się Avastin w skojarzeniu z paklitakselem 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-18

Wielka Brytania, Worcestershire County Area Prescribing Committee marzec 2008

Po przeprowadzeniu oceny dostępnych materiałów dotyczących wykorzystania bewacyzumabu w leczeniu przerzutowego raka piersi **nie rekomenduje się finansowania bewacyzumabu** w tym wskazaniu jak również w opornym na leczenie lub nawrotowym raku piersi w ramach NHS.

Źródło: załącznik AW-20

Szkocja, SMC 2007

Bewacyzumab (Avastin) w połączeniu z paklitakselem **nie jest rekomendowany w I linii terapii chorych z przerzutowym rakiem piersi.**

Źródło: załącznik AW-19

Informacje dodatkowe

Europejska Agencja Leków kończy przegląd badań z Avastinem stosowanym w leczeniu raka piersi. Decyzją EMA **Avastin w skojarzeniu z paklitakselem pozostaje rekomendowaną opcją terapeutyczną w leczeniu kobiet z rakiem piersi**, ale nie w innych połączeniach (EMA/CHMP/815425/2010).

EMA potwierdza, że korzyści z zastosowania Avastinu w skojarzeniu z paklitakselem przewyższają ryzyko i zastosowanie tego połączenia pozostaje cenną opcją u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi.

CHMP uznał także, że bilans korzyści i zagrożeń związanych z produktem Avastin w skojarzeniu z docetakselem jest negatywny i że to połączenie nie powinno być stosowane w leczeniu raka piersi. Pacjenci, którzy obecnie są leczeni tą kombinacją leków powinni omówić dalsze leczenie z lekarzem.

Przegląd CHMP był ograniczony do stosowania produktu Avastin w leczeniu raka piersi i nie wpływa na jej stosowanie w innych wskazaniach. CHMP rozpoczęła przegląd stosowania produktu Avastin w leczeniu raka piersi z przerzutami, ponieważ nowe dane z badań sugeruje, że Avastin w skojarzeniu z docetakselem może mieć negatywny wpływ na całkowity czas przeżycia.

Leczenie skojarzone Avastinem i docetakselem przerzutowego raka piersi zostało zatwierdzone we wrześniu 2009 r. na podstawie danych, które wykazało niewielkie, ale znaczące wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji (jak długo pacjenci żyli bez nasilenia się choroby), oraz szkodliwego wpływu na całkowity czas przeżycia.

Ponieważ wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby jest nadal bardzo małe, CHMP uznał, że korzyści z zastosowania Avastinu w skojarzeniu z docetakselem nie przewyższają ryzyka.

W odniesieniu do Avastinu w skojarzeniu z kapecytabiną, Komitet stwierdził, że choć dane wykazały niewielki wzrost przeżycia wolnego od progresji, nie obserwowano istotnych klinicznie efektów dotyczących innych punktów końcowych, takich jak przeżycie całkowite lub wpływ na jakość życia. Uznano, że stosunkowo niewielkie korzyści nie przewyższają dużej toksyczności kombinacji Avastinu i kapecytabiny, zważywszy, że nowe wskazanie było ukierunkowane na pacjentów, u których stosunkowo łagodna terapia byłaby właściwa. W związku z tym Komitet stwierdził, że nowe wskazanie nie powinno zostać zatwierdzone.

Dla Avastinu w skojarzeniu z paklitakselem, Komitet stwierdził, że korzyści z terapii w dalszym ciągu przeważają ryzyko, ponieważ dostępne dane wykazały, że terapia z zastosowaniem tych leków wydłuża przeżycie wolne od progresji u chorych na raka piersi, bez negatywnego wpływu na całkowity czas przeżycia.

Komitet zaleca stosowanie Avastin w leczeniu raka piersi w skojarzeniu z paklitakselem. Zalecenia Komitetu zostały wysłane do Komisji Europejskiej w celu dalszych decyzji.

Zalecenia dla pacjentów i lekarzy

Lekarze mogą nadal przepisać Avastin w skojarzeniu z paklitakselem dla chorych na raka piersi. Pacjenci otrzymujący tę kombinację leków powinni kontynuować dotychczasowe leczenie.

Lekarze powinni być świadomi, że Avastin nie jest zalecany do stosowania w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu przerzutowego raka piersi.

U pacjentów otrzymujących Avastin w skojarzeniu z docetakselem w rozsianym rakiem piersi należy omówić dalsze leczenie z lekarzem.

U pacjentów otrzymujących Avastin w zatwierdzonych wskazaniach w terapii innych nowotworów leczenie powinno być kontynuowane.

Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2010/12/WC500099939.pdf

Komunikat ROCHE 2010

Decyzja EMA oraz FDA dotycząca zastosowania leku Avastin u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi 21 December 2010

W dniu 16 grudnia 2010r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), który doradza Europejskiej Komisji Leków (EMA) oraz amerykańska Komisja ds. Żywności i Leków (FDA) wydały opinie dotyczące rejestracji leku Avastin u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi (mBC):

- W Unii Europejskiej potwierdzono zasadność stosowania w codziennej praktyce lekarskiej leku Avastin w skojarzeniu z paklitakselem jako wartościowej opcji terapeutycznej u pacjentek z przerzutowym i HER2 ujemnym rakiem piersi.
- W USA producent skorzysta z możliwości dodatkowych spotkań z FDA (tzw. "hearing") w celu przedstawienia komisji argumentów dotyczących wartości klinicznej zastosowania leku Avastin z paklitakselem u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi.

Unia Europejska:

- CHMP potwierdziła, że lek Avastin w skojarzeniu z paklitakselem jest opcją terapeutyczną o dobrze udokumentowanym wpływie na wydłużenie czasu do progresji choroby.
- CHMP pokreśliła również, że korzyści z takiego skojarzenia przeważają nad ryzykiem wystąpienia ewentualnych działań niepożądanych i opcja terapeutyczna Avastin w skojarzeniu z paklitakselem jest wartościową terapią dla pacjentek z przerzutowym rakiem piersi.
- CHMP zarekomendowała wykluczenie z rejestracji skojarzenia leku Avastin z docetakselem oraz nie zarekomendowała rozszerzenia rejestracji o skojarzenie leku Avastin z kapecytabiną
- Decyzje EMA, której ciałem doradczym jest CHMP, zostaną ogłoszone w późniejszym terminie.
- Rekomendacje CHMP nie wpływają na inne, zarejestrowane wskazania leku Avastin w EU (leczenie chorych na raka jelita grubego, raka płuca, raka nerki).

USA:

- FDA zawiadomiła producenta o swojej decyzji dotyczącej wykluczenia z rejestracji skojarzenia leku Avastin z paklitakselem i wydała tzw. "Notice of Opportunity for a Hearing" (NOOH). Jest to procedura, która stwarza producentowi możliwość przedstawienia argumentów klinicznych na spotkaniach z komisją FDA.
- Firma Genentech skorzysta z tej procedury.
- Do czasu sfinalizowania tych rozmów obowiązuje w USA dotychczasowa rejestracja leku Avastin w rozsianym raku piersi, czyli skojarzenie leku Avastin z paklitakselem.
- FDA nie rekomenduje rozszerzenia rejestracji dla leku Avastin we wskazaniu przerzutowy rak piersi na podstawie wyników badania AVADO, RIBBON 1 i RIBBON 2, czyli Avastin w skojarzeniu z docetakselem i kapecytabiną

- Rekomendacje FDA nie wpływają na pozostałe, zarejestrowane wskazania leku Avastin w USA (leczenie chorych na raka jelita grubego, raka płuca, raka nerki, glejaka wielopostaciowego).

Źródło: http://roche.pl/portal/eipf/poland/portal/pl/aktualnosci?siteUuid=re7190002&paf_gear_id=39200040&p_ageld=re7444191&synergyaction=show&paf_dm=full&nodeld=14146c6d26380cd311e08386d584fa6c0793¤tPage=0#

FDA – Center for Drug Evaluation and Research – Oncologic Drugs Advisory Committee (ODAC) 20 lipca 2010

13/13 członków ODAC stwierdziło, że dodanie bewacyzumabu do docetakselu nie wpływa korzystnie na stosunek korzyści do ryzyka związanego z leczeniem 1-linii przerzutowego raka piersi.

12/13 członków ODAC stwierdziło, że dodanie bewacyzumabu do taksanów, antracyklin albo kapecytabiny nie wpływa korzystnie na stosunek korzyści do ryzyka związanego z leczeniem 1-linii przerzutowego raka piersi.

13/13 członków ODAC stwierdziło, że wyniki badań AVADO I RIBBON-1 nie potwierdziły klinicznych korzyści z leczenia bewacyzumabem w przerzutowym raku piersi.

12/13 członków ODAC opowiedziało się za usunięciem przerzutowego raka piersi ze wskazań rejestracyjnych Avastinu.

Źródło: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM224753.pdf>

Tabela 8. Ocena efektu kontynuacji leczenia Avastinem wg skali RECIST pacjentów z rozpoznaniem C50, na podstawie informacji z wniosków na chemioterapię niestandardową z 2009 r. i 2010 r.

Produkt leczniczy	Efekt liczba pacjentów/liczba wniosków			
	2009 r.			
Avastin	CR	PD	PR	SD
	■	■	■	■
	2010 r.			
	CR	PD	PR	SD
	■	■	■	■

CR - odpowiedź całkowita, PD - progresja choroby, PR - odpowiedź częściowa, RECIST - Response Evaluation Criteria In Solid Tumours

[Redacted]

[Redacted]

Źródło: załącznik AW-3

Aktualna cena rynkowa:

AVASTIN (rozt.doż.25mg/ml 4ml x1) cena detaliczna brutto 2590,5 PLN

AVASTIN (rozt.doż.25mg/ml 16ml x1) cena detaliczna brutto 10362,0 PLN

Zalecane dawkowanie produktu Avastin: **10 mg/kg mc. raz na 2 tygodnie** lub **15 mg/kg mc. raz na 3 tygodnie** we wlewie dożylnym.

Koszt terapii Avastinem:

Koszt 1mg bewacyzumabu – 25,905 PLN

Średnia masa ciała pacjenta – 60 kg

Średnia dawka preparatu Avastin – 600 mg

Koszt jednej dawki – 15 543 PLN

Miesięczny koszt terapii bewacyzumabem – 33 790,48 PLN (Avastin podawany jest dwa razy w trakcie 28 - dniowego cyklu; 1,087 cykli/miesiąc).

Źródło: Hurtownia Farmaceutyczna: <http://www.prospersa.home.pl/szukaj.php> (stan na 18.02.2011 r.)

Cena proponowana przez producenta (firmę ROCHE)

AVASTIN (rozt.doż.25mg/ml 4ml x1) [Redacted]

AVASTIN (rozt.doż.25mg/ml 16ml x1) [Redacted]

[Redacted]

Zalecane dawkowanie produktu Avastin: **10 mg/kg mc. raz na 2 tygodnie** lub **15 mg/kg mc. raz na 3 tygodnie** we wlewie dożylnym.

Koszt terapii Avastinem:

[Redacted]

Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od firmy Roche, terapia przerzutowego raka piersi produktem leczniczym Avastin® jest obecnie finansowana (w lecznictwie zamkniętym lub otwartym w skojarzeniu z taksanami bądź paklitakselem) w następujących krajach: Austria, Bułgaria, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Grecja, Irlandia, Włochy, Luksemburg, Holandia, Norwegia, Rumunia, Słowacja, Słowenia, Hiszpania, Szwecja, Belgia, Węgry, Szwajcaria.

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 Holandii, Danii i Finlandii.

Źródło: http://www.euromedstat.cnr.it/database/sk_drugs.asp?idg=AVASTIN&mk=153&idnat=17;
http://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication;
<http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?id=15&vnr=019445>;

Dodatkowo Avastin nie jest finansowany w Wielkiej Brytanii i Szkocji.

Źródło: http://www.scottishmedicines.org.uk/General/Homepage_Search_Results?q=avastin&Submit=Search ; <http://guidance.nice.org.uk/TA214>;

Avastin jest finansowany w Kanadzie oraz w Australii tylko we wskazaniu przerzutowy rak jelita grubego.

Źródło: http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced_rec_table.html;
<http://www.pbs.gov.au/pbs/search?term=bevacizumab&analyse=false>

6. Wskazanie dowodów naukowych

Analiza kliniczna

Metodologia analizy klinicznej

Celem opracowania przygotowanego przez Centrum HTA jest ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) bewacyzumabu (Avastin) stosowanego w skojarzeniu z paklitaksemem w leczeniu pierwszej linii chorych na przerzutowego raka piersi (z uwzględnieniem subpopulacji z rakiem piersi o fenotypie potrójnie ujemnym – *triple negative*) w odniesieniu do paklitakselu stosowanego w monoterapii.

Tabela 9. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej.

Badanie	Ilość pacjentów	Charakterystyka pacjentów	Interwencja	Wyniki/Punkty końcowe
<p>Miller K.2007 (ECOG E2100)</p> <p>Badanie 3 fazy, metodą otwartej próby z randomizacją i grupą kontrolną</p> <p>sponsor badania Genentech prowadzenie i analiza badania ECOG</p>	<p>N=722 Pak+Bew n=368 Pak n=354</p>	<p>pacjentki z miejscową wznową lub przerzutami raka piersi, u których nie stosowano chemioterapii z powodu miejscowej wznowy lub przerzutów nowotworowych</p> <p>Paklitaksel (n=326) ER+ 62,9% PGR+ 45,1% HER2+ 0,9%</p> <p>Pak+ Bew (n=347) ER+ 59,9% PGR+ 44,7% HER2+ 1,4%</p>	<p>Paklitaksel 90mg/m² (w 1., 8., 15. dniu 28-dniowego cyklu) + bewacyzumab 10mg/kg mc (w 1., 15. dniu 28 dniowego cyklu)</p> <p>vs paklitaksel 90mg/m² (w 1., 8., 15. dniu 28 dniowego cyklu)</p> <p>I-linia leczenia przerzutowego raka piersi</p>	<p>I-rzędowe pkt: Całkowite przeżycie, czas wolny od progresji choroby</p> <p>II-rzędowe pkt: Jakość życia, wskaźnik odpowiedzi obiektywnej, toksyczne efekty</p>

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; **ER** – receptory estrogenowe; **PGR** – receptory progesteronowe; **HER2** - receptory ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2; **Pak** – paklitaksel; **Bew** – bewacyzumab; „+” - nadekspresja receptorów;

Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytocznymi

Analiza kliniczna jest niezgodna z wytycznymi AOTM w następujących punktach:

1. Nie przedstawiono wniosków płynących z odszukanych niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeглядów systematycznych.
2. Nie zidentyfikowano możliwych działań niepożądanych na podstawie analiz EMEA i FDA.
3. Nie dokonano oceny bezpieczeństwa na podstawie dodatkowych źródeł danych (np. badania bez randomizacji badania obserwacyjne).

Ograniczenia analizy:

1. Należy zauważyć, że uwzględnienie w analizie Podmiotu odpowiedzialnego dodatkowej subpopulacji pacjentów z rakiem piersi o fenotypie potrójnie ujemnym, wcześniej nieleczonych za pomocą chemioterapii paliatywnej (chemioterapia pierwszej linii), zostało uznane przez MZ za bezzasadne. Według MZ we wskazaniach rejestracyjnych brak jest wyodrębnionej grupy chorych tzw. potrójnie negatywnych (odpowiedź na pismo firmy ROCHE z dn. 16.02.2011 do MZ

w sprawie zawężenia wskazania do grupy chorych na tzw. raka piersi potrójnie ujemnego – pismo MZ z dn. 21.02.2011, znak: MZ-PL-460-8266-276/GB/11).

Dodatkowo EMA dopiero wprowadziła zapis do ChPL w celu identyfikacji właściwej grupy docelowej: „Podmiot odpowiedzialny powinien zbadać odpowiednie biomarkery (włączając VEGF-A), które umożliwiłyby identyfikację i wybór bardziej celowanej populacji pacjentów, którzy z największym prawdopodobieństwem odnoszą korzyść ze stosowania Avastinu w skojarzeniu z paklitakselem jako leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z rozsiałym rakiem piersi”.

2. Nieuwzględnienie następujących meta-analiz: Choueiri TK. Et al. 2011, Ranpura V. et al. 2011, Vishal Ranpura et al. 2010 (Am J of hypertension, Acta Oncologica), Mao Mao A. et al. 2010, S. Hapani et al. 2009, Shobha Rani Alluri et al. 2008.
3. W analizie nie odniesiono się do decyzji FDA, dotyczącej usunięcia przerzutowego raka piersi ze wskazań Avastinu.
4. Zgodnie z wytycznymi AOTM „dyskusja odnosi się w sposób krytyczny do uzyskanych wyników i wniosków w kontekście problemu decyzyjnego sprecyzowanego przed przeprowadzeniem analizy i przedstawionego w opracowaniu”; w przedstawionej analizie autorzy skupili się tylko na przedstawieniu argumentów za finansowaniem preparatu, natomiast brakuje krytycznej analizy zebranych danych.

Ograniczenie badań:

1. Badanie E2100 było badaniem prowadzonym metodą otwartej próby, bez analizy ITT.
2. Badanie MO19391/ATHENA było badaniem niekontrolowanym, prowadzonym metodą otwartej próby.

Wyniki analizy klinicznej

6.1.1.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

Do przeglądu włączono tylko jedno badanie ECOG E2100 (Miller K et al. 2007) w badaniu analizowaną interwencją był bewacyzumab w skojarzeniu z paklitakselem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego, przerzutowego raka piersi.

Autorzy analizy zawężyli analizowaną interwencję do bewacyzumab stosowanego w skojarzeniu z paklitakselem, opierając się na decyzji Komisji Europejskiej z dnia 28.02.2011.

6.1.1.1.1. Informacje z raportu

Tabela 10. Efektywność kliniczna: paklitaksel vs paklitaksel + bewacyzumab (wyniki na podstawie publikacji Miller K.2007/ Badania E2100).

Parametr	Paklitaksel (n=326)	Paklitaksel/Avastin (n=347)	HR/RB/RR (95%); p	NNT (95%CI); p
Mediana czasu wolnego od progresji choroby	5,9 mc	11,8 mc	HR=0,6 (0,51-0,7); p<0,001	---
Median przeżycia całkowitego	25,2 mc	26,7 mc	HR=0,88 (0,74-1,05); p=0,16	---
Odsetek przeżyć jednorocznych	73,4%	81,2%	---, p=0,01	---
Zgon w czasie 12 mc	26,6% (87)	18,8% (65)	RR=0,7 (0,53-0,93); p=0,01	13 (7-62); p=0,01

Parametr	Paklitaksel (n=326)	Paklitaksel/Avastin (n=347)	HR/RB/RR (95%); p	NNT (95%CI); p
Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych	21,2% (69)	36,9% (128)	RB=1,74 (1,36-2,24); p<0,001	7 (5-12); p<0,001
Jakość życia (FACT-B)	Pacjentki wypełniały kwestionariusz w momencie rozpoczęcia badania, w 17. i 33. tygodniu badania		Brak istotnej statystycznie różnicy	

FACT-B (ang. *Functional Assessment of Cancer treatment – Breast*); mc - miesięcy

Wykazano, że terapia bewacyzumabem w skojarzeniu z paklitakselem wiąże się ze statystycznie znaczącym zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi RB=1,74 (1,36-2,24) p<0,001; oraz istotnie statystycznie dłuższą medianą czasu wolnego od progresji choroby HR=0,6 (0,51-0,7); p<0,001.

Ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w okresie pierwszych 12 miesięcy było mniejsze w grupie leczonej terapią bewacyzumab w skojarzeniu z paklitakselem, różnica była istotna statystycznie RR=0,7 (0,53-0,93); p=0,01.

Różnica w medianie przeżycia całkowitego i jakości życia pomiędzy terapią bewacyzumab w skojarzeniu z paklitakselem a paklitakselem w monoterapii była nieistotna statystycznie.

Tabela 11. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w subpopulacji pacjentek w zależności od stopnia ekspresji receptorów hormonalnych: paklitaksel vs paklitaksel + bewacyzumab (wyniki na podstawie publikacji Miller K.2007/ Badania E2100).

Stopień ekspresji receptorów hormonalnych	Liczba pacjentek	Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby [miesiące]		HR (95%CI)	wartość p
		Paklitaksel	Paklitaksel/Avastin		
ER-/PGR -	233	4,6	8,8	0,53 (0,4-0,7)	<0,05
ER+/PGR -	109	9,3	12,6	0,88 (0,58-1,33)	>0,05
ER+/PGR +	289	8,0	14,4	0,54 (0,44-0,7)	<0,05

W podgrupie chorych, u których nie wykazano ekspresji receptora estrogenowego i progesteronowego (ER-/PGR -) a także w podgrupie chorych u których wykazano nadekspresję receptora estrogenowego i progesteronowego (ER+/PGR+) zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść terapii bewacyzumab w skojarzeniu z paklitakselem.

Tabela 12. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w subpopulacji pacjentek w zależności od wieku: paklitaksel vs paklitaksel + bewacyzumab (wyniki na podstawie publikacji Miller K.2007/ Badania E2100).

Przedział wiekowy	Liczba pacjentek	Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby [miesiące]		HR (95%CI)	wartość p
		Paklitaksel	Paklitaksel/Avastin		
27 – 49 lat	220	5,5	12,5	0,5 (0,38-0,67)	<0,05
50 – 64 lat	305	6,7	11,3	0,56 (0,44-0,72)	<0,05
65 – 85 lat	148	7,9	11,9	0,77 (0,54-1,09)	>0,05

W podgrupach wiekowych 27-49 lat oraz 50-64 lat mediana czasu do progresji choroby była istotnie statystycznie dłuższa w grupie otrzymującej leczenie skojarzone bewacyzumab + paklitaksel.

Tabela 13. Efektywność kliniczna: paklitaksel vs paklitaksel + bewacyzumab (wyniki na podstawie zapisów ChPL Avastin/ badanie E2100 oraz publikacji Gray R et al. 2009).

Parametr	Ocena badaczy*		Ocena niezależnych ekspertów**	
Czas przeżycia wolny od progresji				
	Paklitaksel/Avastin (n=368)	Paklitaksel (n=354)	Paklitaksel/Avastin (n=368)	Paklitaksel (n=354)
Mediana PFS (mc)	11,4	5,8	11,3	5,8
HR (95% CI)	0,421 (0,343-0,516)		0,483 (0,385-0,607)	
Współczynnik p	<0,0001		<0,0001	
Czas przeżycia wolny od progresji w subpopulacji pacjentów z ujemnym stopniem ekspresji receptorów ER/PGR/HER2				
	Paklitaksel/Avastin vs Paklitaksel (n=232)		Paklitaksel/Avastin vs Paklitaksel (n=232)	
Mediana PFS (mc)	---		---	
HR (95% CI)	0,45 (0,33-0,61)		0,49 (0,34-0,7)	
Współczynnik p	P<0,05		P<0,05	
Współczynnik odpowiedzi (dla pacjentów z mierzalną chorobą)				
	Paklitaksel/Avastin (n=252)	Paklitaksel (n=273)	Paklitaksel/Avastin (n=229)	Paklitaksel (n=243)
% pacjentów z obiektywną odpowiedzią	48,0	23,4	49,8 EMA 48,9 Gray R. 2009	22,2
RD (95% CI)***	24,6 (16,6-32,5)		26,7 (18,4-35)	
Współczynnik p	<0,0001		<0,0001	
Przeżycie całkowite****				
	Paklitaksel/Avastin (n=368)		Paklitaksel (n=354)	
Mediana OS (mc)	26,5		24,8	
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,869 (0,722-1,046)			
Współczynnik p	0,1374			

* ocena przeprowadzona przez Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG);

** ocena przeprowadzona przez niezależnych ekspertów- Independent Review Facility (IRF);

*** parametr obliczony przez autorów przeglądu systematycznego Centrum HTA;

**** wyniki przedstawione przez EMA w ChPL Avastinu;

wyniki na podstawie publikacji Gray R. et al. *Independent review of E2100: A phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel In women with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 27: 4966-4972;*

W retrospektywnej analizie wyników badania E 2100 (Gray R. et al. 2009) przedstawiono wyniki dla populacji ITT (tzn. dla 722 pacjentów zrandomizowanych i włączonych do badania) natomiast w publikacji (Miller K et al. 2007) wyniki liczone były dla populacji 673 pacjentów (czyli populacji bez wykluczonych pacjentów po randomizacji).

Wyniki analizy przeprowadzonej przez Gray R. et al. 2009 mimo niewielkich rozbieżności (Gray R. et al. 2009: OS paklitaksel 24,8 mc vs 26,5 mc w grupie bewacyzumab + paklitaksel w porównaniu do wyników uzyskanych u Miller K et al. 2007: OS paklitaksel 25,2 mc vs 26,7 mc w grupie bewacyzumab + paklitaksel) potwierdziły pierwotne wyniki uzyskane przez Miller K et al. 2007.

6.1.1.1.2. Inne odnalezione informacje

Tabela 14. Badanie nieopublikowane oceniające terapię bewacyzumabu skojarzonego z paklitakselem stosowaną u pacjentów z MBC (na podst.: www.clinicaltrials.gov, stan na 18.03.2011 r.).

Badanie	Nr rejestracyjny badania z strony clinicaltrials.gov/data zakończenia badania	Interwencje
A Randomized Phase 2 Trial of Double-Blind, Placebo Controlled AMG 706 in Combination With Paclitaxel, or Open-Label Bevacizumab in Combination With Paclitaxel, as First Line Therapy in Women With HER2 Negative Locally Recurrent or MBC	Nr - NCT00356681 Data zakończenia badania: Grudzień 2013	Paklitaksel + bewacyzumab
A Randomized Phase II Trial of Paclitaxel and Bevacizumab Versus Gemcitabine, Paclitaxel, and Bevacizumab as First Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer	Nr - NCT00320541 Data zakończenia badania: czerwiec 2011	paclitaxel + bewacyzumab vs paclitaxel +bewacyzumab + gemcitabine
A Randomized Phase II Study Of Imetelstat (GRN163L) In Combination With Paclitaxel (With Or Without Bevacizumab) in Patients With Locally Recurrent Or Metastatic Breast Cancer	Nr - NCT01256762 Estimated Primary Completion Date: February 2013	Imetelstat + Paclitaxel (+/- bewacyzumab) vs Paclitaxel (+/- bewacyzumab)
Biweekly Paclitaxel Plus Bevacizumab as First Line Treatment for Older Patients With Metastatic Breast Cancer	Nr - NCT01120158 Data zakończenia badania: Luty 2012	Paclitaxel + Bevacizumab
A randomized phase III trial of weekly paclitaxel compared to weekly nanoparticle albumin bound nab-paclitaxel or ixabepilone with or without bevacizumab as first line therapy for locally recurrent or mbc	Nr - NCT00785291 Estimated Primary Completion Date: October 2010	(nab-paclitaxel) vs ixabepilone vs paclitaxel(+/- bevacizumab)
Safety and Tolerability of Bevacizumab Plus Paclitaxel vs. Bevacizumab Plus Metronomic Cyclophosphamide and Capecitabine as First-Line Therapy in Patients With HER2-Negative Metastatic or Locally Recurrent Breast Cancer - A Multicenter, Randomized Phase III Trial	Nr - NCT01131195 Estimated Primary Completion Date: June 2012	Bewacyzumab + Paclitaxel vs. Bewacyzumab +Metronomic Cyclophosphamide + Capecitabine
A Randomized Phase III 2-arm Trial of Paclitaxel Plus Bevacizumab vs. Capecitabine Plus Bevacizumab for the First-line Treatment of HER2-negative Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer	Nr - NCT00600340 Data zakończenia badania: Listopad 2013	Paclitaxel + Bewacyzumab vs. Capecitabine +Bewacyzumab
A Phase 3 Study Of SU011248 In Combination With Paclitaxel Versus Bevacizumab With Paclitaxel In The First-Line Advanced Disease Setting In Patients Having Breast Cancer	Nr - NCT00373256 Data zakończenia badania: czerwiec 2011	Sunitinib + Paclitaxel vs. paclitaxel + bewacyzumab
Post Registration Observational Program for Patients With Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer Who Receive Bevacizumab (Avastin) in Combination With Paclitaxel for the First-line Treatment	Nr - NCT01156961 Data zakończenia badania: Grudzień 2012	paclitaxel + bewacyzumab
Open-label Study of Bevacizumab (Avastin) and Taxane Monotherapy for the First-line Treatment of Patients With Advanced Triple Negative Breast Cancer.	Nr - NCT01094184 Data zakończenia badania: Kwiecień 2013	Bewacyzumab + taxany
A Randomized Phase III Study to Determine the Efficacy of a Taxane and Bevacizumab With or Without Capecitabine as First Line Chemotherapy in Patients With Metastatic Breast Cancer	Nr - NCT01200212 Data zakończenia badania: czerwiec 2015	paclitaxel + bewacyzumab + xeloda vs. paclitaxel + bewacyzumab

Phase II Clinical Study of R435 (Bevacizumab) in Combination With Paclitaxel in Patients With Inoperable Metastatic Breast Cancer	Nr - NCT00467012/ JO19901 Data zakończenia badania: czerwiec 2010	paclitaxel + bewacyzumab
Phase III Randomized Multicenter Trial Comparing Continued Maintenance Therapy With the Bevacizumab + Taxane Versus Bevacizumab + Substituting Exemestane in Patients With Metastatic Breast Cancer or Locally Advanced With Estrogen Receptor Positive and Having at Least a Stable Disease After 16 to 18 Weeks of Treatment With Bevacizumab + Taxane.	Nr - NCT01303679/ GINECO-BR107 Data zakończenia badania: maj 2016	Bewacyzumab + paclitaxel vs. Bewacyzumab + Exemestane
A Phase II Trial of Weekly Administration of ABI-007 in Combination With Bevacizumab in Women With Metastatic Breast Cancer.	Nr - NCT00394082 Data zakończenia badania: Listopad 2011	ABI-007 (Abraxane) + Bewacyzumab
A Phase II Study of Weekly Versus Every 2-week Versus Every 3-week Administration of ABI-007 (Abraxane) in Combination With Bevacizumab in Women With Metastatic Breast Cancer.	Nr - NCT00281528 Data zakończenia badania: czerwiec 2011	ABI-007 (Abraxane) + Bewacyzumab

Nr – identyfikator ClinicalTrials.gov; nab-paklitaxel, **ABI-007** (Abraxane) - kompleks paklitakselu z albuminą;

Po przeszukaniu rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov (według słów kluczowych - interventions: bewacyzumab and paclitaxel; conditions: breast cancer) oraz po procesie weryfikacji uzyskano 15 nieopublikowanych badań klinicznych (będących w trakcie rekrutacji, po zakończonym procesie rekrutacji oraz zakończonych ale jeszcze bez opublikowanych wyników). 14 z 15 badań dotyczyło terapii bewacyzumabem skojarzonej z paklitakselem w pierwszej linii leczenia pacjentów z HER2 ujemnym MBC, w pozostałym badaniu nadekspresja receptorów HER2 nie stanowiła kryterium wykluczenia. Spośród 15 badań tylko 1 badanie dotyczyło subpopulacji pacjentów z triple negative MBC.

6.1.1.2. Bezpieczeństwo

Tabela 15. Charakterystyka badań włączonych do analizy bezpieczeństwa.

Badanie	Liczba pacjentów	Charakterystyka pacjentów	Interwencja	Wyniki/Punkty końcowe
<p>Miller K.2007 (ECOG E2100)</p> <p>3 fazy, metodą otwartej próby z randomizacją i grupa kontrolną</p> <p>sponsor badania Genentech</p>	<p>N=722 Pak+Bew n=368 Pak n=354</p>	<p>pacjentki z miejscową wznową lub przerzutami raka piersi, u których nie stosowano chemioterapii z powodu miejscowej wznowy lub przerzutów nowotworowych</p> <p>Paklitaxel (n=326) ER+ 62,9% PGR+ 45,1% HER2+ 0,9%</p> <p>Pak+ Bew (n=347) ER+ 59,9% PGR+ 44,7% HER2+ 1,4%</p>	<p>Paklitaxel 90mg/m² (1, 8, 15 dniu 28 dniowego cyklu) + bewacyzumab 10mg/kg mc (1, 15 dniu 28 dniowego cyklu)</p> <p>vs paklitaxel 90mg/m² (1, 8, 15 dniu 28 dniowego cyklu)</p> <p>1-linia leczenia przerzutowego raka piersi</p>	<p>I-rzędowe pkt: całkowite przeżycie, czas wolny od progresji choroby</p> <p>II-rzędowe pkt: jakość życia, wskaźnik odpowiedzi obiektywnej, toksyczne efekty</p>

Smith et al. 2011/ Biganzoli L. et al. 2009 (MO19391/ ATHENA) Metoda otwartej próby, niekontrolowane	N= 2251	Pacjentki z miejscową wznową lub przerzutami raka piersi	Bewacyzumab 10 mg/kg mc albo 15 mg/kg mc + chemia oparta o taksany 1 linia	I-rzędowe pkt: bezpieczeństwo II-rzędowe pkt: czas do progresji choroby, całkowite przeżycie,
--	------------	--	--	--

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; ER – receptory estrogenowe; PGR – receptory progesteronowe; HER2 - receptory ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2; Pak – paklitaksel; Bew – bewacyzumab; „+” - nadekspresja receptorów;

Do analizy bezpieczeństwa włączono jedno badanie randomizowane ECOG E2100 oraz jedno badanie obserwacyjne ATHENA, w obu badaniach analizowaną interwencją był bewacyzumab w skojarzeniu z paklitaksellem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego, przerzutowego raka piersi.

W badaniu ATHENA bewacyzumab stosowany był w skojarzeniu z chemioterapią opartą o taksany (w tym: 35% paklitaksel, 33% docetaksel lub 10% stanowiły schematy głównie oparte o gemcytabinę lub karboplatynę). Przedstawiając wyniki badania ATHENA ograniczono się do populacji chorych leczonych schematem bewacyzumab + paklitaksel.

Autorzy analizy zawężyli analizowaną interwencję do bewacyzumab stosowanego w skojarzeniu z paklitaksellem, opierając się na decyzji Komisji Europejskiej z dnia 28.02.2011.

6.1.1.2.1. Informacje z raportu

Tabela 16. Bezpieczeństwo: paklitaksel vs paklitaksel + bewacyzumab (wyniki na podstawie publikacji Miller K.2007/ Badania E2100).

Parametr	Paklitaksel (n=346)		Paklitaksel/Avastin (n=365)		RR/OR/NNH; p
	ST 3	ST 4	ST 3	ST 4	
Reakcje alergiczne	2,6%	0,3%	3,0%	0,3%	---
Neutropenia	0%	0%	0,3%	0%	---
Anemia	0%	0%	0,3%	0%	---
Trombocytopenia	0%	0,3%	0%	0%	---
Gorączka neutropeniczna	0%	0%	0,5%	0,3%	---
Infekcje	2,9%	0%	8,8%	0,5%	3,22 (1,64-6,35) NNH=16(10-34) p<0,001
Zespół Znużenie*	4,6%	0,3%	8,8%	0,3%	1,84 (1,05-3,22) NNH=25 (13-264) p=0,04
Nudności	1,2%	0%	3,3%	0%	---
Wymioty	2,0%	0%	2,7%	0%	---
Zapalenie śluzówki jamy ustnej	0,3%	0,3%	1,1%	0%	---
Anoreksja	0,3%	0%	0,5%	0,3%	---
Wzrost aminotransferazy asparaginowej	0,6%	0%	1,4%	0%	---
Czuciowa neuropatia**	17,1%	0,6%	23,0%	0,5%	1,34 (1-1,79) NNH=17 (9-3513) p=0,05
Artralgia	1,4%	0%	2,7%	0,5%	---
Mięśnioból	1,2%	0%	1,6%	0,5%	---

Nadciśnienie tętnicze	0%	0%	14,5%	0,3%	8,21 (4,71-14,29) NNH=7 (6-9) p<0,001
Zatorowość albo zakrzepica	0,6%	0,9%	1,6%	0,5%	---
Udar, mózgowy epizody niedokrwienne	0%	0%	0,8%	1,1%	14,22(1,74-107,37) NNH=53 (26-124) p=0,02
Zaburzenie czynności lewej komory	0%	0,3%	0,8%	0%	---
Krwotok	0%	0%	0,5%	0%	---
Perforacja przewodu pokarmowego	0%	0%	0,5%	0%	---
Ból głowy	0%	0%	2,2%	0%	16,12(1,99-120,79) NNH=46 (24-93) p=0,008
Proteinuria	0%	0%	2,7%	0,8%	7,25 (2,42-21,72) p<0,001

**/ nieznaczna niespójność wyników w tekście w porównaniu do wyników prezentowanych w tabeli; OR Peto w przypadku obliczania ryzyka dla działań niepożądanych, które niebyły raportowane w danych stopniu nasilenia; ST 3/4 – 3 lub 4 stopień nasilenia działań niepożądanych;

Różnica w częstości występowania hematologicznych działań niepożądanych takich jak: neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość lub gorączka neutropeniczna była nieistotna statystycznie pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi.

W niehematologicznych działaniach niepożądanych zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść grupy leczonej bewacyzumabem w przypadku: neuropatii czuciowej, infekcji i zmęczenia.

Wśród działań niepożądanych specyficznych dla bewacyzumabu w 3 lub 4 stopniu takich jak: krwotoki, perforacje przewodu pokarmowego, incydenty zakrzepowo-zatorowe (zatorowość & zakrzepica) różnica pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi nie była istotna statystycznie. Natomiast zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść grupy leczonej bewacyzumabem w przypadku: nadciśnienia, białkomoczu, bóli głowy i incydentów niedokrwienych mózgu.

Tabela 17. Bezpieczeństwo: taksany + bewacyzumab (wyniki na podstawie publikacji Smith IE et al. 2011/ Badania MO19391).

Działania niepożądane	Odsetek pacjentów: bewacyzumab + paklitaksel (n=777)
Działania niepożądane o ≥ 3 stopniu nasilenia	47,5%
Jakiegokolwiek, poważne działania niepożądane	24,3%
Działania niepożądane o ≥ 3 stopniu nasilenia bezpośrednio związane z podawaniem bewacyzumab	
Nadciśnienie	4,6%
Białkomocz	2,7%
Incydenty zakrzepowo-zatorowe	3,0%
Komplikacje w gojeniu się ran	0,5%
Incydenty krwawień, krwotoków	1,4%
Krwawienie z błony śluzowej nosa	0,4%

Perforacje w obrębie układu pokarmowego	0,4%
Zastoinowa niewydolność serca	0,4%
Krwawienia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego	0%

W badaniu MO19391 najczęściej występujące działania niepożądane takie jak nadciśnienie, białkomocz, odpowiadają tym najczęściej raportowanym w badaniu E 2100. Jednak warto podkreślić, że odsetek chorych z nadciśnieniem tętniczym w badaniu MO19391 jest trzy krotnie niższy niż w badaniu E 2100 (odpowiednio 4,6% vs 15%).

Dodatkowo w badaniu MO19391 zauważyć można większy odsetek raportowanych działań niepożądanych takich jak: incydenty krwawień, krwotoków i incydenty zakrzepowo-zatorowe.

Tabela 18. Bezpieczeństwo: taksany + bewacyzumab w suppopulacji pacjentów <65 lat i >65 lat (wyniki na podstawie abstraktu konferencyjnego Biganzoli L et al. 2009/ Badania MO19391).

Działania niepożądane	Chore w wieku < 65 lat (n=1668)	Chore w wieku > 65 lat (n=359)
Działania niepożądane o ≥3 stopniu nasilenia	48,2%	56,8%
Jakiegokolwiek, poważne działania niepożądane	26,4%	34,8%
Nadciśnienie	2,8%	5,6%*
Białkomocz	0,9%*	1,1%
Zator tętnicy płucnej	0,8%	0,8%
Zakrzep żył głębokich	0,5%*	0,0%
Zakrzepica	0,4%*	0,0%
Komplikacje gojenia się ran	0,4%	0,3%*
Krwawienie z błony śluzowej nosa	0,3%	0,0%
Perforacje w obrębie układu pokarmowego	0,4%	0,3%

* bez działań niepożądanych o 4. lub 5. stopniu nasilenia

Analiza wykazała różnicę na niekorzyść populacji pacjentów > 65 lat w występowaniu: działań niepożądanych ≥3 stopnia nasilenia; jakiegokolwiek, poważnych działań niepożądanych i nadciśnienia tętniczego.

Bezpieczeństwo: bewacyzumab vs kontrola – wyniki na podstawie meta-analizy (Lee J.B. et al. (2011) Bevacizumab for salvage treatment of metastatic breast cancer: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Invest New Drugs 29:182–188)

Analizowano 2860 pacjentów z przerzutowym rakiem piersi z 4 badań (Miller et al. 2005, Miller et al. 2007, Pivot X et al. 2009 abstr, Robert NJ et al. 2009).

Tabela 19. Zestawienie wyników meta-analizy Lee J.B. et al. (2011).

Punkt końcowy	HR/RB/RR (95%CI)	Istotność statystyczna różnicy
Nadciśnienie tętnicze	RR = 18,46 (1,18 – 289,38)	p = 0,038
Białkomocz	RR = 11,03 (2,09 – 58,21)	p = 0,005
Incydenty krwawień	RR = 1,75 (0,48 – 6,40)	p = 0,395
Incydenty zakrzepowo-zatorowe	RR = 1,07 (0,63 – 1,84)	p = 0,797

6.1.1.2.2. Inne odnalezione informacje

ChPL (charakterystyka produktu leczniczego – Avastin)

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania (wybrane)

Neutropenia i infekcje

U pacjentów otrzymujących niektóre rodzaje chemioterapii toksyczne dla szpiku jednocześnie z produktem Avastin obserwowano częstsze występowanie ciężkiej neutropenii, gorączki neutropenicznej (w tym również przypadków śmiertelnych) oraz infekcji z lub bez ciężkiej neutropenii w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko chemioterapię. Dotyczyło to przede wszystkim schematów zawierających pochodne platyny lub taksany stosowanych w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca lub raka piersi z przerzutami.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji (wybrane)

Skojarzenie ze schematami zawierającymi pochodne platyny lub taksany

U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca lub raka piersi z przerzutami leczonych schematami zawierającymi pochodne platyny lub taksany obserwowano częstsze występowanie ciężkiej neutropenii, gorączki neutropenicznej oraz infekcji z lub bez ciężkiej neutropenii (w tym również przypadków śmiertelnych).

Działania niepożądane (wybrane)

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.

Komplikacje w gojeniu ran

Ponieważ produkt Avastin może mieć negatywny wpływ na proces gojenia ran, chorzy, którzy byli poddawani większym zabiegom chirurgicznym w okresie krótszym niż 28 dni od rozpoczęcia podawania leku, byli wykluczani z badań klinicznych fazy III.

W badaniach klinicznych u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami i miejscowymi nawrotami obserwowano powikłania gojenia ran w stopniu 3-5 u do 1,1% pacjentów przyjmujących produkt Avastin w porównaniu z do 0,9% u pacjentów w ramieniu kontrolnym.

Zastoinowa niewydolność serca (CHF)

W badaniach klinicznych produktu Avastin, zastoinową niewydolność serca (CHF) obserwowano we wszystkich wskazaniach badanych dotychczas, lecz występowała ona głównie u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami. W dwóch badaniach klinicznych III fazy (AVF2119g i E2100) u pacjentów z rakiem piersi z

przerzutami obserwowano zwiększoną częstość występowania CHF stopnia 3. lub wyższego u pacjentów przyjmujących produkt Avastin. Zastoinowa niewydolność serca była zgłaszana u do 3,5% pacjentów leczonych produktem Avastin w porównaniu do maksymalnie 0,9% w ramionach kontrolnych. U większość z tych pacjentów wystąpiła poprawa w zakresie objawów i (lub) funkcji lewej komory po zastosowaniu odpowiedniego leczenia.

W większości badań klinicznych produktu Avastin, pacjenci z CHF stopnia II-IV wg NYHA (New York Heart Association) byli wykluczeni z badań, w związku z tym nie ma żadnych dostępnych danych dotyczących ryzyka CHF w tej populacji pacjentów.

Wcześniejsze stosowanie antracyklin i (lub) napromieniowanie okolicy klatki piersiowej mogą być czynnikami ryzyka wystąpienia zastoinowej niewydolności serca.

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Tabela 20. Zdarzenia niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów (ang. SOC)	Reakcje (częstość*)
Zaburzenia układu nerwowego	Encefalopatia nadciśnieniowa (bardzo rzadko) Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (rzadko)
Zaburzenia naczyniowe	Zakrzepowa mikroangiopatia nerkowa, klinicznie objawiająca się białkomoczem (nieznana)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Perforacja przegrody nosa (nieznana) Nadciśnienie płucne (nieznana) Dysfonia (często)
Zaburzenia żołądka i jelit	Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy (nieznana)
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości i reakcje podczas wlewu (nieznana); 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

* dane dotyczące częstości pochodzą z badań klinicznych

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-30

Komunikaty dotyczące bezpieczeństwa

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 bisfosfoniany

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 bisfosfoniany w postaci infuzji dożylniej.

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 bisfosfoniany w postaci infuzji dożylniej, należy, o ile to możliwe, unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych.

Źródło: załącznik AW-33

Komunikat firmy ROCHE_2010_08_23**Reakcje alergiczne występujące na skutek stosowania preparatu AVASTIN® (bewacyzumab)**

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-34

Bevacizumab Increases Risk for Severe Proteinuria in Cancer Patients. Medscape Medical News June 11, 2010

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: <http://www.medscape.com/viewarticle/723398>

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-35

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 stosowane w warunkach klinicznych.

Źródło: załącznik AW-38

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: http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1138/original/Avastin_08082008.pdf?1283424777

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-37

Tabela 21. Charakterystyka dodatkowych badań niewłączonych do analizy bezpieczeństwa.

Badanie	Liczba pacjentów	Charakterystyka pacjentów	Interwencja	Wyniki/Punkty końcowe
Miles D. et al. 2010 (AVADO/ BO17708) 3 fazy, RCT, podwójnie zaślepione Sponsor badania Roche	N=736 D+PI n=241 D+Bw 7,5 n=248 D+Bw 15 n=247	Pacjentki z miejscową wznową lub przerzutami raka piersi Z HER2 neg	Docetaksel 100 mg/m ² + bewacyzumab 7,5 albo 15 mg/ kg (1 dnia 21 dniowego cyklu) vs Docetaksel 100 mg/m ² + placebo 1 linia	I-rzędowe pkt: Czas wolny od progresji choroby II-rzędowe pkt: Przeżycie całkowite, czas trwania odpowiedzi na leczenie, bezpieczeństwo, najlepsza odpowiedź
Robert NJ 2009 (RIBBON-1/AVF 3694g) 3 fazy, podwójnie zaślepione, RCT Sponsor badania	N=1237 Kape n=615 Taksany n=307 Antrac n=315	Pacjentki z miejscową wznową lub przerzutami raka piersi Z HER2 neg	Kapecytabina 2000mg/m ² (przez 14 dni) vs Bewacyzumab/PL 15 mg/kg mc (1 dnia 21 dniowego cyklu) + taksany paklitaksel 260	I-rzędowe pkt: Czas wolny od progresji choroby (oceniany przez badaczy) II-rzędowy pkt.: Całkowite przeżycie,

Badanie	Liczba pacjentów	Charakterystyka pacjentów	Interwencja	Wyniki/Punkty końcowe
Genentech Opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego			mg/m ² (albo docetaksel 75 100mg/m ² (vs Bewacyzumab/PL 15 mg/kg mc (1 dnia 21 dniowego cyklu) + antracykliny 1-linia leczenia przerzutowego raka piersi	wskaźnik odpowiedzi obiektywnej, Czas wolny od progresji choroby (niezależna ocena)
Ramaswamy B. 2006 Badanie 2 fazy, metoda otwartej próby, niekontrolowane, bez randomizacji	N=27	Pacjentki z przerzutowym rakiem piersi, u których stosowano tylko jedną chemię HER2+ 7% PGR/ER+ 59%	Bewacyzumab 10 mg/kg mc (w 1., 15. dniu 28-dniowego cyklu) + Docetaksel (w 1., 8., 15. dniu 28-dniowego cyklu)	I-rzędowe pkt: toksyczność, czas wolny od progresji choroby, odsetek odpowiedzi całkowitych

Tabela 22. Bezpieczeństwo: docetaksel + bewacyzumab (publikacja wyników Ramaswamy B. 2006).

Parametr	Docetaksel + Bewacyzumab (n=27)	
	ST 3	ST 4
Znużenie	15% (4)	0
Duszność	4% (1)	0
Płyn w jamie opłucnej	4% (1)	0
Artralgia	7% (2)	0
Mięśnioból	4% (1)	0
Czuciowa neuropatia	4% (1)	0
Ruchowa neuropatia	4% (1)	0
Infekcje*	0	4% (1)
Wymioty	4% (1)	0
Zapalenie śluzówki jamy ustnej	7% (2)	0
Nadciśnienie	4% (1)	0
zakrzepica	0	7% (2)

Wymieniono tylko te działania niepożądane raportowane w stopniu 3 i 4, ST 3/4 – 3 lub 4 stopień nasilenia działań niepożądanych; * bez neutropenii

W obserwacyjnym badaniu Ramaswamy 2006, u pacjentów przyjmujących bewacyzumab w skojarzeniu z docetaksem (tabela 26) najczęściej występującym działaniem niepożądanym było znużenie, zapalenie śluzówki jamy ustnej, artralgia i zakrzepica. Warto podkreślić, że w badaniu Bhuvanewari R 2006 odsetek pacjentów z nadciśnieniem jest trzykrotnie niższy niż ten raportowany w badaniu E 2100 (4% vs 15%).

Tabela 23. Bezpieczeństwo: docetaksel + placebo vs docetaksel + bewacyzumab (wyniki na podstawie publikacji Miles D. 2010/ badania AVADO).

Parametr	Docetaksel + Placebo (n=231)	Docetaksel + bewacyzumab 7,5 (n=252)	Docetaksel + bewacyzumab 15 (n=247)
Działania niepożądane (ogółem)	31,2% (72)	36,9% (93)	38,1% (94)
Neutropenia	17,3% (40)	19,8% (50)	19,8% (49)
Gorączka neutropeniczna	11,3% (26)	15,1 (38)	16,2 (40)
Żylny incydenty zatorowo-zakrzepowe	3% (7)	1,6% (4)	1,2% (3)
Nadciśnienie	1,3% (3)	0,8% (2)	4,5% (11)
Krwawienie	0,9% (2)	1,2% (3)	0,8% (2)
Wrzód/przetoka	0,4% (1)	0,8% (2)	0,4% (1)
Performacje żołądkowo-jelitowe	0,9% (2)	0,4%(1)	0%
Zaburzenia w gojeniu się ran	0,9% (2)	0,4%(1)	0,4%(1)
Zastoinowa niewydolność serca	0%	1,2% (3)	0%
Proteinuria	0%	0,8% (2)	2% (5)
Tętnicze incydenty zatorowo-zakrzepowe	0%	0%	0,8% (2)

Wymieniono tylko te działania niepożądane raportowane w stopniu 3 i 4; wyboldowane zostały wartości dla działań niepożądanych raportowanych częściej w grupie bewacyzumab

W badaniu AVADO zaobserwowano większy odsetek działań niepożądanych, takich jak: neutropenia, gorączka neutropeniczna, proteinuria, zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie, w grupie pacjentów leczonych bewacyzumab + docetaksel, jednak nie podano poziomu istotności statystycznej zaobserwowanych różnic.

Tabela 24. Bezpieczeństwo: chemioterapia + placebo vs bewacyzumab + chemioterapia - działania niepożądane ogółem (wyniki na podstawie publikacji FDA/ badania RIBBON-1).

Działania niepożądane (w stopniu ≥3)	Taksany		Antracykliny		Kapecytabina	
	Placebo (n=102) [%]	Bew (n=203) [%]	Placebo (n=100) [%]	Bew (n=210) [%]	Placebo (n=201) [%]	Bew (n=404) [%]
Działania niepożądane (ogółem)	38,2	57,1	15	34,8	22,9	36,6
Działania niepożądane prowadzące do śmierci	2,9	5,4	3	2,4	3,5	2,5
Poważne działania niepożądane	26,5	41,9	16	22,9	20,4	25,2
Działania niepożądane prowadzące do przerwania	8,8	25,1	4	15,2	11,9	12,6

w leczeniu raka sutka

leczenia						
Zgony (wszystkie)	43,1	49,8	44	41	48,3	45,8
Zgony z powodu progresji	37,3	44,3	40	39	44,3	41,1
Zgony z innej przyczyny	5,9	5,4	4	1,9	4	4,7

wyboldowane zostały wartości dla działań niepożądanych raportowanych częściej w grupie bewacyzumab;

W kohorcie pacjentów taksany/antracykliny w subgrupie taksanów, zaobserwowano większą ilość śmierci wśród pacjentów leczonych bewacyzumabem (49,8% vs 43,1%). Dodatkowo w każdej z grup pacjentów leczonej bewacyzumabem zaobserwowano większy odsetek działań niepożądanych ogółem, poważnych działań niepożądanych.

Źródło: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM219224.pdf>

Tabela 25. Bezpieczeństwo: chemioterapia + placebo vs bewacyzumab + chemioterapia - klinicznie istotne działania niepożądane (wyniki na podstawie publikacji FDA/ badania RIBBON-1).

Działania niepożądane (w stopniu 3-5)	Taksany		Antracykliny		Kapecytabina	
	Placebo (n=102) %	Bew (n=203) %	Placebo (n=100) %	Bew (n=210) %	Placebo (n=201) %	Bew (n=404) %
Tętnicze incydenty zatorowo-zakrzepowe	0	0,5	1	1,4	1,5	2,0
krwawienia	0	5,4	0	1	0,5	0,2
Gorączka neutropeniczna	2,0	8,4	5,0	3,8	0	0
Performacje żołądkowo-jelitowe	2,0	3,0	0	0	0,5	0,2
Nadciśnienie	2,0	9,4	0	10,5	1,0	10,6
Dysfunkcja skurczowa lewej komory	0	2,5	6	6,2	1	1,5
Neutropenia	4,9	9,4	4,0	4,3	1	1,2
Proteinuria	0	4,4	0	2,9	0	2,2
RPLS*	0	0,5	0	0	0	0
Żylny incydenty zatorowo-zakrzepowe	4,9	2,0	1,0	2,9	3,5	5
Rozejście ran	1,0	1,5	0	1,0	0	0,7

RPLS - (ang. *Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*) - Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii; wyboldowane zostały wartości dla działań niepożądanych raportowanych częściej w grupie bewacyzumab;

Najczęściej raportowanym działaniem niepożądanym w grupie bewacyzumab była neutropenia, krwawienia, gorączka netropeniczna, nadciśnienie i proteinuria.

Źródło: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM219224.pdf>

Dodatkowe badania wtórne

Choueiri TK et al. (2011). Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab. J Clin Oncol.abstr

Analizowano 3784 pacjentów z rakiem piersi. Pacjenci leczeni bewacyzumabem mają wyższe ryzyko wystąpienia zastoinowej niewydolności krążenia (CHF) RR=4,74 (95% CI: 1,66-11,18; p=0,001) w porównaniu z grupa pacjentów leczonych placebo.

Ranpura V. Et al. (2011). Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. JAMA. 305(5): 506-8

Analizowano 10217 pacjentów z 16 badań RCT, z różnymi typami nowotworu. Pacjenci leczeni bewacyzumabem mają wyższe ryzyko wystąpienia śmiertelnych działań niepożądanych RR=1,46 (95% CI: 1,09-1,94; p=0,01) w porównaniu do samej chemioterapii. Ryzyko to zależne było od rodzaju chemioterapii (p=0,045), ale niezależne od rodzaju guza (p=0,13) oraz od dawki bewacyzumabu (p=0,16).

Powodowanie bewacyzumabu skojarzonego z taksanami lub związkami platyny, związane było z wzrostem ryzyka wystąpienia zgonów RR=3,49 (95% CI:1,82-6,66), ale niezwiązane było z wzrostem ryzyka zgonu w przypadku stosowania bewacyzumabu w połączeniu z innymi lekami RR=0,85 (95% CI: 0,25-2,88).

Przyczyną analizowanych zgonów najczęściej był: krwotok (23,5%), neutropenia (12,2%) i perforcja żołądkowo-jelitowa (7,1%).

Subanaliza dla raka piersi obejmowała 3 badania (Miles et al. 2010, Miler et al. 2005, Miler et al. 2007) w grupie bewacyzumabu zaobserwowano 12/1079 śmiertelnych działań niepożądanych, a w grupie kontrolnej 10/806. Ryzyko rozwoju śmiertelnych działań niepożądanych w grupie pacjentów z przerzutowym rakiem piersi leczonych bewacyzumabem wyniosło RR=0,69 (0,3-1,62).

Ranpura V. 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 nowotworu (niedrobnokomórkowy rak płuca, rak nerki, rak trzustki, rak piersi, rak jelita grubego i międzybłonniak) 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 raka piersi obejmowała 3 badania (Miles et al. 2008, Miler et al. 2005, Miler et al. 2007) w grupie bewacyzumabu nadciśnienia w stopniu 3-4 wzrosło, jednak różnica była nieistotna statystycznie, RR = 14,80 (0,92-238,51).

Ranpura V. 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 międzybłonniak). 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 nie zaobserwowano 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 raka piersi obejmowała 2 badania (Miler et al. 2005, Miler et al. 2007) nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w incydentach zakrzepicy zatorowej tętnic, RR=3.49 (0,48–25,49).

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

Analizowano 12 949 pacjentów z 19 badań, z różnymi typami nowotworu (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 raka piersi 3 badania (Miles et al. 2008, Miler et al. 2005, Miler et al. 2007) w grupie bewacyzumabu RR nadciśnienia w stopniu 3-4 znacząco wzrosło, wyniosło 18,93 (95%CI: 1,23-292,29).

Besse B. et al. (2010) Bevacizumab safety in patients with central nervous system metastases. Clin Cancer Res 16:269-278

Analizowano:

- 8443 pacjentów z 13 RCT z różnymi typami nowotworów: NDRP, MBC, rak trzustki, przerzutowy rak nerki, rak jelita grubego;

Spośród 8443 pacjentów włączonych do 13 RCT, przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego zaobserwowano u 187 pacjentów: 91 (1,9%) w grupie leczonej bewacyzumabem i 96 (2,6%) w grupie kontrolnej. U 3 (3%) z 91 pacjentów leczonych bewacyzumabem zaobserwowano rozwój krwotocznego udaru mózgu w stopniu 4, w porównaniu do grupy kontrolnej, gdzie zaobserwowano tylko jednego pacjenta z krwotocznym udarem mózgu w stopniu 5.

Współczynnik umieralności liczono od randomizacji do śmierci. 30-, 60- i 90-dniowy współczynnik umieralności u pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego wynosił 0%, 1% i 3% w grupie chorych leczonych bewacyzumabem w porównaniu do 1%, 3% i 5% w grupie kontrolnej. Analizowano też współczynnik umieralności obliczany od daty zdiagnozowania przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego do śmierci. 30-, 60- i 90-dniowy współczynnik umieralności wyniósł 16%, 33% i 55% w grupie leczonej bewacyzumabem w porównaniu do 19%, 31% i 51% w grupie kontrolnej. **Nie podano informacji odnośnie istotności statystycznej zaobserwowanych różnic.**

- 4382 pacjentów z 2 badań typu otwartego bez grupy kontrolnej, dotyczących leczenia MBC i NDRP;

U 321 pacjentów zaobserwowano przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego z 4382 pacjentów włączonych do badań. Spośród 321 tylko u 3 leczonych bewacyzumabem odnotowano krwotoczny udar mózgu (2 pacjentów miało udar 1 stopnia a jeden pacjent 3 stopnia).

- 131 pacjentów z NDRP leczonych wcześniej z powodu przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego z 2 badań prospektywnych;

Tylko u jednego pacjenta zanotowano krwotoczny udar mózgu (w stopniu 2).

Według autorów przeglądu, pacjenci z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego mają podobne ryzyko rozwoju krwotocznego udaru mózgu niezależnie od zastosowania terapii bewacyzumabem.

V. Guarneri et al. (2010). Bevacizumab and osteonecrosis of jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat 122:181-188

Analizowano 3560 pacjentów z rozsiałym lub przerzutowym rakiem piersi z 3 badań (AVADO, RIBBON-1, ATHENA). Pacjenci leczeni bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do grupy otrzymującej samą chemioterapię, mieli większy odsetek przypadków martwicy kości szczęki/ żuchwy, 0,3% vs 0% $p>0,15$; jednak różnica była nieistotna statystycznie.

Nie zaobserwowano również istotnej statystycznie różnicy w populacji pacjentów otrzymujących bisfosfoniany w porównaniu do pacjentów nieotrzymujących, 0,9% vs 0,2%, $p<0,15$.

S. Hapani, et al. (2009) Risk of gastrointestinal perforation In patients with cancer treated with bevacizumab: meta-analysis. Lancet Oncol 2009; 559-68

Wśród 12 294 pacjentów włączonych do 17 RCT perforację przewodu pokarmowego zaobserwowano u 0,9% (95% CI 0,7; 1,2) leczonych bevacizumabem. Śmiertelność w tej grupie wyniosła 21,7 % (95% CI 11,5-37,0). Wśród leczonych bewacyzumabem zaobserwowano wyraźnie zwiększone ryzyko perforacji w porównaniu do grupy kontrolnej RR= 2,14 (95% CI 1,19; 3,85; p=0,011) zależne od rodzaju guza i dawki leku. Wyniki jednoznacznie potwierdzają iż dodanie bevacizumabu do terapii pacjentów chorych na raka zwiększa ryzyko perforacji przewodu pokarmowego w porównaniu do grupy kontrolnej.

W 4 badaniach RCT obejmujących 884 pacjentów z rakiem piersi leczonych bewacyzumabem w dawce 2,5 mg/kg/tydz. porównywano ryzyko perforacji przewodu pokarmowego w stosunku do grupy liczącej 612 osób (grupa kontrolna) leczonej docetaxelem, capecytabiną, paclitaxelem. RR dla łącznej grupy chorych na raka piersi wyniosło 1,63 (95% CI 0,43; 6,22) – wynik nie jest istotny statystycznie.

Jassem J. et al. (2009). The clinical efficacy of cytotoxic agents in locally advanced or metastatic breast cancer patients pretreated with an anthracycline and a taxane: A systematic review. European Journal of Cancer 45: 2749-2758

Systematyczny przegląd badań RCT i nie-RCT dotyczących pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi leczonych kapecytabiną, gemcytabiną, winorebliną, docetaksemem, paklitakselem.

Do przeglądu włączono jedno badanie (Miller et al. 2005) dotyczące zastosowania (T2) bewacyzumabu skojarzonego z kapecytabiną vs (T1) kapecytabina.

Tabela 26. Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe dla badania Miller et al. 2005.

Punkty końcowe	(T1) kapecytabina	(T2) bewacyzumab + kapecytabina	HR 95%CI
Biegunka	10%	12%	-
Zespół dłoniowo-podeszwy	24%	28%	-
nadciśnienie	0,5%	18%	-
astenia	7%	7%	-
Incydenty zatorowo-zakrzepowe	4%	6%	-

Mc – miesiąc, **TOI** – trial outcome index (part of the Functional Assessment of Cancer Treatment – Breast, FaCT-B, questionnaire);

Shobha Rani alluri et al. (2008) Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab In cancer patients. A meta-analysis. JAMA 19, (300) 2277-2284

Analizowano 7956 pacjentów z 15 RCT, z różnymi typami nowotworów (rak jelita grubego, NDRP, MBC, rak trzustki, rak nerki, międzybłoniak płucnej). W grupie leczonej bewacyzumabem zaobserwowano 11,9% (95%CI: 6,8%-19,9%) przypadków żyłnej choroby zatorowo-zakrzepowej (1-5 st) i 6,3% (95%CI: 4,8%-8,3%) przypadków żyłnej choroby zatorowo-zakrzepowej (3-5 st). Pacjenci leczeni bewacyzumabem mają większe ryzyko rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej RR=1,33 (95%CI: 1,13-1,56) p<0,007 w porównaniu do grupy kontrolnej.

Analizując przypadki rozwoju żyłnej choroby zatorowo-zakrzepowej w podziale na stopnie zaawansowania działania niepożądanego Ryzyko wzrosło istotnie statystycznie dla RR=1,38 (1,12-1,7) high-grade i RR=1,29 (1,03-1,63) all-grade przypadków żyłnej choroby zatorowo-zakrzepowej.

Subanaliza dla raka piersi obejmowała 2 badania (Miller et al. 2005 i Miller et al. 2007) i wykazała, że w grupie leczonej bewacyzumabem w porównaniu do grupy kontrolnej, wzrosło istotnie ryzyko rozwoju żyłnej choroby zatorowo-zakrzepowej [we wszystkich stopniach] RR=1,30 (0,64-2,64) i żyłnej choroby zatorowo-zakrzepowej [w stopniu 3-5] RR=1,47 (0,74-2,9).

P.I.Rafailidis et al. (2007). Infectious complications of monoclonal antibodies used in cancer therapy. A systematic review of the evidence from randomized controlled trials. Cancer 109:2182-9

Do przeglądu włączono 11 RCT dotyczących leczenia przeciwciałami monoklonalnymi chorób rozrostowych układu krwiotwórczego oraz 10 RCT dotyczących leczenia przeciwciałami monoklonalnymi guzów litych. W przeglądzie systematycznym uwzględniono 3 badania dotyczące leczenia produktem bewacyzumab.

W badaniu Miller et al. 2005 pacjenci z przerzutowym rakiem piersi leczeni bewacyzumabem w skojarzeniu z kapecytabiną mieli większy odsetek infekcji w porównaniu do leczonych samą kapecytabiną (12,7% vs 11,7 %, brak informacji o statystycznej istotności).

W badaniu Johnson et al. 2004 pacjenci z rakiem płuca leczeni bewacyzumabem (w niskiej i wysokiej dawce) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem mieli o 6% i 10% większy odsetek infekcji w porównaniu do leczonych samą chemioterapią (brak informacji o statystycznej istotności).

W badaniu Kabbinar et al. 2003 pacjenci z rakiem jelita grubego leczeni bewacyzumabem (w niskiej i wysokiej dawce) w skojarzeniu z chemioterapią mieli o 5% i 20% większy odsetek infekcji w porównaniu do leczonych samą chemioterapią (brak informacji o statystycznej istotności).

X. Zhu et al. (2007) Risks of Proteinuria and Hypertension With Bevacizumab, an Antibody Against Vascular Endothelial Growth Factor: Systematic Review and Meta-Analysis. American Journal of Kidney Diseases, vol 49, No 2(February), 2007:pp186-193

1850 pacjentów włączono do 7 RCT w których badano ryzyko wystąpienia proteinurii oraz nadciśnienia. Przy małej dawce bewacyzumabu RR=1,4 (95% CI, 1,1;1,7) oraz RR=2,2 (95% CI, 1,6; 2,9) dla większej dawki. Ryzyko względne nadciśnienia wśród pacjentów leczonych bewacyzumabem wyniosło RR= 3,0 (95% CI, 2,2; 4,2) dla niskiej dawki oraz RR= 7,5 (95% CI, 4,2; 13,4) dla większej dawki.

W badaniu wzięło udział 462 pacjentów z rakiem piersi - włączono 444 (badanie Miller 2005) Proteinuria wystąpiła u 22,3% (51 przypadków) leczonych niską dawką bevacizumabem i 7,4% (16 przypadków) w grupie leczonej capecytabiną. Odsetek pacjentów z nadciśnieniem wyniósł 23,5% (54 przypadki) w grupie leczonej wysoka dawka bewacyzumabu oraz 2,4% (5 przypadków) w grupie kontrolnej.

Abstrakty

J. O'Shaughnessy et al. (2010). A meta-analysis of overall survival data from three randomized trials of bevacizumab (BV) and first-line chemotherapy as treatment for patients with metastatic breast cancer (MBC). Journal of Clinical Oncology, 28(15) suppl:1005 - ASCO Annual Meeting

W trzech randomizowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród pacjentów z przerzutowym rakiem piersi wzięło udział 2447 pacjentów (1008 w grupie kontrolnej i 1439 w grupie leczonej BV w połączeniu z chemioterapią pierwszego rzutu - taksany, antracykliny, lub kapecytabina). Czas obserwacji wahał się od 29 do 36 miesięcy. W ramionach BV zaobserwowano wydłużenie średniego czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) z 6,7 do 9,2 miesięcy (HR = 0,64, p <0,0001). Badania nie wykazały istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ramionami w wydłużeniu czasu przeżycia (OS) (średni OS 26,4 miesięcy w grupie kontrolnej, 26,7 miesięcy w grupie BV + chemo; HR = 0,97 (95% CI, 0,86-1,08, p = 0,56). Jednoroczne przeżycie (1yOS) było większe w grupie BV + chemio (grupa kontrolna, 76,5%, BV + chemio, 81,6%, p = 0,003).

V. Calvo et al. (2010). Risk of venous and arterial thromboembolic events in patients with metastatic breast cancer treated with bevacizumab: A meta-analysis. Journal of Clinical Oncology, 28(15) suppl:1043 - ASCO Annual Meeting

W pięciu randomizowanych badaniach klinicznych oceniano ogólne ryzyko występowania zakrzepicy zatorowej tętnic (ATE) i zakrzepicy zatorowej żył (VTE) stopnia 3-5 u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi (MBC) leczonych bewacyzumabem (BV). W badaniach wzięło udział 2368 pacjentów leczonych BV oraz 1416 w grupie kontrolnej. Zanotowano 72 zdarzenia zakrzepowo-zatorowe w grupie BV oraz 41 w grupie kontrolnej. Badania wykazywały dużą heterogeniczność kliniczną p=0,082. U pacjentów leczonych schematami zawierającymi bewacyzumab RR zdarzeń naczyniowych wyniosło 1,095 (95% CI, 0,747-1,606 p = COPY czas model) i 1,066 (95% CI, 0,596-1,908, p = 0,829) (random-model)

F. Cuppone et al. (2010). Magnitude of risks and benefits of the addition of bevacizumab (BEVA) to chemotherapy (CT) for patients (pts) with advanced breast cancer (ABC): Metaregression analysis of randomized trials (RCT). Journal of Clinical Oncology, 28(15) suppl:1045 - ASCO Annual Meeting

W pięciu randomizowanych badaniach klinicznych wzięło udział 3841 chorych; pierwszej / drugiej linii: 3 / 2. Badania wykazały znaczne wydłużenie czasu przeżycia bez progresji (PFS) w pierwszej linii (HR 0,68, 95% CI 0,56, 0,81, p <0,0001, Het 0,003.) Różnica bezwzględna (AD) 1-yr wyniosła 8,4% (NNT 12). Różnice dotyczące OS i PFS dla drugiej linii nie były istotne. Badania wykazały, że włączenie bewacyzumabu do chemioterapii u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi przeważa pod względem skuteczności nad samą chemioterapią. Niemniej jednak, nadal istnieją wątpliwości w odniesieniu do ogólnego profilu bezpieczeństwa i potencjalnych korzyści.

N. Ramirez Merino et al. (2010). Risk of gastrointestinal perforation in patients with metastatic breast cancer treated with bevacizumab: A meta-analysis. Journal of Clinical Oncology, 28(15) suppl:1091 - ASCO Annual Meeting

Analizowano 3784 pacjentów z przerzutowym rakiem piersi z 5 badań (E2100, AVADO, RIBBON-1, RIBBON-2 and AVF-2119g).

Nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy w występowaniu perforacji żołądkowo-jelitowej, pomiędzy grupą otrzymującą bewacyzumab skojarzony z chemioterapią a grupą otrzymującą samą chemioterapię.

A.F. Sher et al. (2010) Effect of bevacizumab on the risk of chemotherapy-associated anemia in cancer patients: A meta-analysis. Journal of Clinical Oncology, 28(15) suppl:9136 - ASCO Annual Meeting

Analizowano 6445 pacjentów z 11 badań, z różnymi typami nowotwór leczonych bewacyzumabem. Pacjenci leczeni bewacyzumabem w porównaniu do grupy kontrolnej mieli mniejsze ryzyko wystąpienia anemii (>3 stopnia nasilenia), RR=0,72 (95%CI: 0,57-0,9), p=0,005.

Subanaliza dla raka piersi wykazała że, w grupie leczonej bewacyzumabem w porównaniu do grupy kontrolnej, różnica ryzyka wystąpienia anemii była nieistotna statystycznie, RR=1,1 (95%CI: 0,18-7,0).

F.A. Schutz et al. (2010) Risk of congestive heart failure with VEGF-targeted therapy: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Journal of Clinical Oncology, 28(15) suppl:4602 - ASCO Annual Meeting

Analizowano 6586 pacjentów z 11 badań, z różnymi typami nowotwór leczonych bewacyzumabem, sunitynibem, sorafenibem i pazopanibem. Nieodnaleziono randomizowanych badań oceniających występowanie niewydolności serca po podaniu pazopanibu i sorafenibu.

Analiza ze względu na rodzaj leku i typ nowotworu nie wykazała istotnych statystycznie różnic.

Postery

J. Rossari et al. (2010). Bevacizumab combined with chemotherapy as first-line treatment of metastatic breast cancer patients: a meta-analysis based on studies having randomized 2695 patients. Medical Oncology Clinic 2010.

Analizowano 2695 pacjentów z przerzutowym rakiem piersi, z 3 badań. Pacjenci leczeni bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do grupy otrzymującej samą chemioterapię, mieli:

- Mniejsze ryzyko wystąpienia braku przeżycia bez progresji choroby, HR=0,69 (95%CI:0,63-0,76);

- Większe ryzyko wystąpienia odpowiedzi całkowitej, OR=1,84 (95%CI:1,56-2,18);

Nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy w całkowitym przeżyciu, pomiędzy grupą otrzymującą bewacyzumab a grupą kontrolną.

D.W. Miles et al. (2010). Meta-analysis of patients (pts)>65 years from three randomized trials of bevacizumab (bv) and first line chemotherapy as treatment for metastatic breast cancer (mbc) Annals of Oncology 21 (suppl 8):278PD

Analizowano 530 pacjentów powyżej >65 roku życia z przerzutowym rakiem piersi, z 3 badań (E2100, AVADO, RIBBON-1). Pacjenci leczeni bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do grupy otrzymującej samą chemioterapię, mieli:

- Większy odsetek działań niepożądanych w 3-5 stopniu nasilenia, w grupie bewacyzumabu wyniosło 65,6%, a w grupie kontrolnej 53,4%, (nie podano informacji o istotności statystycznej dla różnicy);
- Większy odsetek nadciśnienia, w grupie bewacyzumabu wyniosło 11,8%, a w grupie kontrolnej 3,9%, (nie podano informacji o istotności statystycznej dla różnicy).

D.W. Miles et al. (2010). Meta-analysis of patients (pts) previously treated with taxanes from three randomized trials of bevacizumab (bv) and first line chemotherapy as treatment for metastatic breast cancer (mbc) Annals of Oncology 21 (suppl 8):279PD

Analizowano 311 pacjentów wcześniej leczonych taxanami z przerzutowym rakiem piersi, z 3 badań (E2100, AVADO, RIBBON-1). Pacjenci leczeni bewacyzumabem w skojarzeniu z taxanami w porównaniu do grupy otrzymującej same taxany, mieli:

- Większy odsetek działań niepożądanych w 3-5 stopniu nasilenia, w grupie bewacyzumabu wyniosło 63%, a w grupie kontrolnej 45%, (nie podano informacji o istotności statystycznej dla różnicy);
- Większy odsetek nadciśnienia, w grupie bewacyzumabu wyniosło 8,4%, a w grupie kontrolnej 0,8%, (nie podano informacji o istotności statystycznej dla różnicy).

Tabela 27. Podsumowanie bezpieczeństwa na podstawie badań wtórnych.

Wtórne badanie	Źródło	Parametr	RR, HR [95% CI]
Populacja mbc			
Choueiri TK. 2011	J Clin Oncol.	Zastoinowa niewydolność krążenia	RR=4,74 [1,66-11,18]
Ranpura V. 2011	JAMA	Śmiertelne działania niepożądane	RR=0,69 [0,3-1,62]
Valachis A. 2010	Breast Cancer Res Treat	Braku przeżycia bez progresji choroby	HR=0,7 [0,6-0,82]
		Odpowiedź na leczenie	RR=1,26 [1,17-1,37]
		OS	HR=0,9 [0,8-1,03]
Vishal Ranpura 2010	Am J of hypertension	Nadciśnienia w stopniu 3-4	RR = 14,80 [0,92-238,51]
Vishal Ranpura 2010	Acta Oncologica	Incydenty zakrzepicy zatorowej tętnic	RR=3,49 [0,48–25,49]
Mao Mao A. 2010	Eur J Clin Pharmacol	Nadciśnienia w stopniu 3-4	RR=18,93 [1,23-292,29]
Lee J.B. 2011	Invest New Drugs	Przeżycie całkowite	HR=0,92 [0,82-1,03]
		Przeżycie całkowite (terapia pierwszej linii)	HR=0,878 [0,771-0,999]
		Nadciśnienie tętnicze	RR =18,46 [1,18-289,38]
		Białkomocz	RR =11,03 [2,09-58,21]
		Incydenty krwawień	RR =1,75 [0,48-6,40]
		Incydenty zakrzepowo-zatorowe	RR =1,07 [0,63-1,84]
S. Hapani 2009	Lancet Oncol	Perforacja przewodu pokarmowego	RR=1,63 [0,43; 6,22]
Shobha Rani alluri 2008	JAMA	Żyłna choroba zatorowo-zakrzepowa we wszystkich stopniach	RR=1,30 [0,64-2,64]
		Żyłna choroba zatorowo-zakrzepowa w stopniu 3-5	RR=1,47 (0,74-2,9)


Populacja ogólna*			
Ranpura V. 2011	JAMA	Śmiertelne działania niepożądane	RR=1,46 (1,09-1,94)
Vishal Ranpura 2010	Am J of hypertension	Nadciśnienia w stopniu 3-4	RR=5,28 (15-6,71)
Vishal Ranpura 2010	Acta Oncologica	Incydenty zakrzepicy zatorowej tętnic we wszystkich stopniach	RR=1,44 (1,08-1,91)
		Incydenty zakrzepicy zatorowej tętnic w wyższych stopniach	RR=1,29(0,86-1,94)
		Niedokrwienie serca	RR=2,14 (1,12-4,08)
		Zawał mózgu	RR=1,37 [0,67-2,79]
Mao Mao A. 2010	Eur J Clin Pharmacol	Nadciśnienie w stopniu 3-4	RR=5,38 [3,63-7,97]
Hapani S. 2009	Lancet Oncol	Perforacja przewodu pokarmowego	RR=2,14 [1,19; 3,85]
Shobha Rani alluri 2008	JAMA	Żylna choroba zatorowo-zakrzepowa we wszystkich stopniach	RR=1,29 [1,03-1,63]
		Żylna choroba zatorowo-zakrzepowa w stopniu 3-5	RR=1,38 [1,12-1,7]

Populacja ogólna* – populacja pacjentów z różnymi nowotworami (NDRP, MBC, rak trzustki, przerzutowy rak nerki, rak jelita grubego).

Analiza ekonomiczna

Metodologia analizy ekonomicznej

Tabela 28. Metodologia analizy ekonomicznej.

Autorzy i rok publikacji	Cel opracowania	Źródła danych dot. efektywności klinicznej	Horyzont czasowy	Perspektywa	Technika analityczna	Uwagi
Analiza Wnioskodawcy: 	Ocena opłacalności stosowania bewacyzumabu (Avastin®) z paklitakselem w porównaniu do monoterapii paklitakselem w I linii leczenia chorych na rozlanego raka piersi (ze szczególnym uwzględnieniem subpopulacji fenotypie potrójnie ujemnym), z perspektywy płatnika publicznego w Polsce.	Badania: Miller K. 2007; Gray R. 2009;	5 lat	NFZ	CUA i CEA	Efekty zdrowotne: QALY, długość życia w stanie „brak progresji”

Założenia:

W celu oszacowania inkrementalnych kosztów i efektów w analizie ekonomicznej wykorzystano model Markova.

Populację docelową stanowią:

wariant I - pacjentki z **rozszanym rakiem sutka (przerzutowym)**, które nie były wcześniej poddawane chemioterapii paliatywnej (leczenie pierwszej linii); założono, że jedynie część pacjentek z populacji ogólnej zostanie włączona do TPZ ze względu na następujące ograniczenia: około 20% ma przeciwwskazania do stosowania bewacyzumabu i /lub paklitakselu, około 20% chorych jest leczonych w ramach badań klinicznych w tym samym wskazaniu, około 30% z innych przyczyn niż obejmują przeciwwskazania do przyjmowania leków oraz kryteria włączenia i wykluczenia do Programu NFZ, takie jak: niedostępność TPZ w ośrodku, szczególnie sytuacje kliniczne, m.in. wybór innej opcji terapeutycznej przez lekarza, brak akceptacji leczenia paklitakselem w skojarzeniu z bewacyzumabem przez pacjenta z powodu spodziewanych toksyczności lub konieczności cotygodniowych wlewności paklitakselu; (kryteria włączenia do programu opisane na str. 16 Analizy ekonomicznej dostarczonej przez Podmiot odpowiedzialny);

wariant II - **subpopulacja** pacjentek o **fenotypie potrójnie ujemnym**; liczebność oszacowano na podstawie opinii ekspertów oraz na podstawie informacji uzyskanych od Podmiotu wnioskującego; założono, że odsetek chorych o fenotypie potrójnie ujemnym w populacji ogólnej przerzutowego raka piersi wynosi 15%; (kryteria włączenia do programu opisane na str. 16-17 Analizy ekonomicznej dostarczonej przez Podmiot odpowiedzialny).

Porównywano dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący – nakłady finansowe płatnika publicznego z tytułu finansowania leków stosowanych w terapii I rzutu chorych na rozszanego raka piersi (ze szczególnym uwzględnieniem subpopulacji o fenotypie potrójnie ujemnym w przypadku braku finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin®; scenariusz obejmuje stosowanie paklitakselu lub docetakselu w monoterapii albo schematów AT (docetaksel, doksorubicyna), FAC (5-fluorouracyl, doksorubicyna, cyklofosfamid) lub NF1 (5-fluorouracyl, winorelbina). W ramach scenariusza istniejącego uwzględniono tylko te schematy terapeutyczne, których częstość stosowania w praktyce klinicznej w Polsce przekroczyła 5% (opinia ekspertów);
- scenariusz prognozowany – nakłady finansowe płatnika publicznego w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej interwencji w ramach TPZ NFZ.

W celu identyfikacji zużywanych w trakcie terapii rozszanego raka piersi zasobów wykorzystano wyniki badania kwestionariuszowego z trzech ośrodków klinicznych w Polsce.

Użyteczność w stanach „progresja” i „brak progresji” została ustalona na podstawie publikacji Dedes KJ et al. 2009 (<https://research.tufts-nemc.org/cear4/SearchingtheCEARRegistry/SearchtheCEARRegistry.aspx>).

Koszty

Uwzględniono następujące **bezpośrednie koszty medyczne**:

- koszt terapii I rzutu (koszt podania terapii oraz koszt substancji czynnych),
- koszt monitorowania pacjentek w stanie „brak progresji” oraz „progresja”,
- koszt terapii najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z terapią rozszanego raka piersi.

Założono dyskontowanie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Dane kosztowe zebrano w okresie styczeń-luty 2010 r.

Źródła danych kosztowych:

- 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.;
- 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.

Tabela 29. Koszt chemioterapeutyków stosowanych w grupie badanej oraz w grupie kontrolnej.

Nazwa chemioterapeutyku		Wielkość jednorazowej dawki	Wielkość dawki w mg	Wycena 1 mg w PLN ¹	Koszt jednorazowej dawki (koszt na cykl) [PLN]	Miesięczny koszt leku* [PLN]	Miesięczny koszt schematu [PLN]
politerapia	Bewacyzumab	10 mg/kg	█	█	█	█	█
	Paklitaksel*	90 mg/m ²	467,1	█	█	█	
monoterapia	Docetaksel*	100 mg/m ²	173	█	█	█	█
Schemat AT	Docetaksel	75 mg/m ²	129,75	█	█	█	█
	Doksorubicyna	50 mg/m ²	86,5	█	█	█	
Schemat FAC	5-fluorouracyl	500 mg/m ²	865	█	█	█	█
	Doksorubicyna	50 mg/m ²	86,5	█	█	█	
	Cyklofosfamid	500 mg/m ²	865	█	█	█	
Schemat NF1	5-fluorouracyl	1 000 mg/m ²	1 730	█	█	█	█
	Winorelbina	50 mg/m ²	86,5	█	█	█	

¹koszt z perspektywy NFZ – jeden punkt substancji czynnej wykorzystywanej w chemioterapii wynosi 10 PLN; *miesięczny koszt leku obliczono zakładając, że na jeden miesiąc przypada 1,0871 (cykle 28-dniowe – paklitaksel)/1,4494 cykli (cykle 21-dniowe – docetaksel); █

Założono podział kosztów farmakoterapii pomiędzy NFZ a Podmiot odpowiedzialny:

█

█

Koszt podania preparatów

Koszt podania analizowanych preparatów obliczono na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych.

Przyjęto wycenę 1 punktu w rozliczeniach między świadczeniodawcą, a płatnikiem publicznym w wysokości:

- 51,00 PLN w przypadku leczenia szpitalnego,
- 8,1 PLN w przypadku ambulatoryjnej opieki specjalistycznej,
- 10 PLN w przypadku substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.

Koszty monitorowania chorych

Założono, że koszt monitorowania w stanie „brak progresji” jest taki sam, jak w stanie „progresja” i wynosi █ i składają się na niego następujące procedury:

- okresowa ocena skuteczności chemioterapii (5.08.05.0000008 5 pkt);
- hospitalizacja onkologiczna u dorosłych (5.08.05.0000002 11 pkt);

- porada specjalistyczna związana z chemioterapią (5.08.05.0000007 2 pkt);
- porada specjalistyczna (5.01.01.2000002 4 pkt).

Miesięczny koszt monitorowania pacjentek z rozsiałym rakiem piersi wynosi ██████████

Koszt leczenia działań niepożądanych

Tabela 30. Całkowity koszt terapii działań niepożądanych w grupie badanej oraz kontrolnej.

Działanie niepożądane	Źródło danych		Bewacyzumab + paklitaksel		Paklitaksel	
	Kod i nazwa procedury	Wycena punktowa	Odsetek pacjentek	Koszt dla NFZ	Odsetek pacjentek	Koszt dla NFZ
Neuropatia czuciowa	nd	nd	██████	████	██████	████
Infekcja	Leczenie powikłań po chemioterapii paklitakselem 5.08.05.0000404	1	██████	██████	██████	██████
Zmęczenie	nd	nd	████	████	██████	████
Incydenty niedokrwienne mózgu	5.08.05.0000404 j.w	1	██████	██████	████	████
	Hospitalizacja onkologiczna 5.08.05.0000002	11				
Proteinuria	L84 (5.51.01.0011084) Inne choroby nerek (6 dni hospitalizacji)	1	██████	██████	████	████
	Hospitalizacja onkologiczna 5.08.05.0000002 6 dni	6				
Bóle głowy	nd	nd	██████	████	████	████
Koszt całkowity			██████████		██████████	

Z uwagi na brak danych nie uwzględniono kosztu terapii działań niepożądanych dla schematów: NF1, AT, FAC i docetakselu.

Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Analiza Ekonomiczna jest niezgodna z wytycznymi AOTM w następujących punktach:

1. Nie omówiono wszystkich zidentyfikowanych ograniczeń zgodnie z pkt. 4.13.1 Wytycznych.
2. Nie wykorzystano do celów analizy ekonomicznej dostępnych danych na temat efektywności praktycznej.

Ograniczenia założeń analizy ekonomicznej uwzględnione przez Podmiot odpowiedzialny:

1. Nie uwzględniono zmniejszenia dawek bewacyzumabu z powodu toksyczności i nie przewidziano możliwości przesunięcia podania leków – założono stosowania zalecanej dawki leków przez cały okres terapii w przypadku wszystkich schematów.

2. Wyniki odnośnie przeżycia całkowitego w subpopulacji chorych na potrójnie ujemnego rozlanego raka piersi założono takie jak dla ogólnej populacji chorych na rozlanego raka piersi (badanie na ten temat jest w toku; planowane zakończenie badania w 2015 r.).
3. Założono taką samą medianę przeżycia całkowitego w grupie badanej oraz kontrolnej z uwagi na brak różnic w efektywności klinicznej odnośnie tego punktu końcowego pomiędzy analizowanymi grupami.
4. Z uwagi na brak różnic odnośnie przeżycia całkowitego w grupie badanej oraz kontrolnej prawdopodobieństwo zgonu w stanie „progresja” obliczono odejmując średnią arytmetyczną median czasu przeżycia w stanie „brak progresji” w grupie badanej oraz kontrolnej od mediany czasu przeżycia całkowitego.
5. Nie uwzględniono perspektywy pacjenta, gdyż wyniki z tej perspektywy różnią się o koszt współpłacenia za preparaty amoksyliny wykorzystywane w terapii infekcji.

Dodatkowe ograniczenia:

1. Zgodnie w wynikami analizy wrażliwości największy wpływ na wyniki ICUR/ICER miała zmiana parametru "mediana czasu do zdarzenia w grupie badanej pomniejszona o 20%, mediana czasu do zdarzenia w grupie kontrolnej powiększona o 20%" oraz parametru: "użyteczność: stan "brak progresji" 0,72, stan "progresja" 0,44" co nie zostało uwzględnione w komentarzu do analizy wrażliwości.
2. Dodatkowo niepotwierdzenie tak korzystnej zmiany wartości PFS z badania E 2100 w badaniach AVADO i RIBBON-1 oraz brak różnicy istotnej statystycznie (pomiędzy bewacyzumab+ paklitaksel vs paklitaksel) w kwestionariuszu oceniającym jakość życia w badani E2100 powinno skłonić do bardziej krytycznego podejścia do uzyskanych wyników, a nie jak zostało to przedstawione w analizie ekonomicznej: "tym samym w ramach analizy wrażliwości nie zaobserwowano przesłanek do zmiany wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej i wykazano stabilność wnioskowania w obliczu zmian parametrów niepewnych".
3. Na koszt monitorowania programu terapeutycznego nie może składać się procedura: okresowa ocena skuteczności chemioterapii 5.08.05.0000008, w przypadku programów terapeutycznych korzysta się z katalogu ryczałtów za diagnostykę, a nie procedur przewidzianych dla substancji z katalogu chemioterapii.
4. Pominięto koszt leczenia nadciśnienia tętniczego.
5. W scenariuszu aktualnym nieuwzględniono finansowania avastinu w ramach chemioterapii niestandardowej.

Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

6.1.1.3. Informacje z raportu

Tabela 31. Zestawienie kosztów-konekwencji dla porównania terapii bewacyzumabem z paklitakselem vs paklitaksel – populacja chorych z przerzutowym rakiem piersi (MBC).

Parametr	Bewacyzumab + paklitaksel [PLN]	Paklitaksel [PLN]	Wartość inkrementalna [PLN]
Koszt w stanie „brak progresji” wraz z kosztem działań niepożądanych	████████	████████	████████
Koszt w stanie „progresja”	████████	████████	████████
Koszt całkowity	████████	████████	████████
Oczekiwana średnia długość życia w stanie „brak progresji” ¹	██████	██████	██████
Średnie QALY ²	██████	██████	██████

¹ dodatkowe lata życia w stanie „brak progresji”; ² dodatkowe lata życia w pełnym zdrowiu (w horyzoncie 5 lat, w przeliczeniu na 1 pacjentkę)

Tabela 32. Wyniki analizy kosztów-efektywności oraz kosztów-użyteczności dla stosowania bewacyzumabu z paklitakselem vs paklitaksel - populacja chorych z przerzutowym rakiem piersi (MBC).

Parametr	Bewacyzumab + paklitaksel vs paklitaksel [PLN]
Koszt zyskanego roku życia w stanie „brak progresji” (LYG PFS)	████████
Koszt zyskanego QALY	████████

Tabela 33. Zestawienie kosztów-konekwencji dla porównania terapii bewacyzumabem z paklitakselem vs paklitaksel – subpopulacja potrójnie ujemna.

Parametr	Bewacyzumab + paklitaksel [PLN]	Paklitaksel [PLN]	Wartość inkrementalna [PLN]
Koszt w stanie „brak progresji” wraz z kosztem działań niepożądanych	████████	████████	████████
Koszt w stanie „progresja”	████████	████████	████████
Koszt całkowity	████████	████████	████████
Oczekiwana średnia długość życia w stanie „brak progresji”	██████	██████	██████
Średnie QALY	██████	██████	██████

Tabela 34. Wyniki analizy kosztów-efektywności oraz kosztów-użyteczności dla stosowania bewacyzumabu z paklitakselem vs paklitaksel – subpopulacja potrójnie ujemna.

Parametr	Bewacyzumab + paklitaksel vs paklitaksel [PLN]
Koszt zyskanego roku życia w stanie „brak progresji” (LYG PFS)	████████
Koszt zyskanego QALY	████████

Analiza wrażliwości

Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości – populacja z przerzutowym rakiem piersi.

Parametr	Bewacyzumab + paklitaksel vs paklitaksel	
	LYG PFS [PLN]	QALY [PLN]
Masa pacjenta 54 kg	████████	████████
Masa pacjenta 66 kg	████████	████████
mediany czasu do progresji choroby i do zgonu w grupie badanej i kontrolnej oraz HR PFS na poziomie z badania Gray R. i wsp	████████	████████
mediana czasu do zdarzenia w grupie badanej pomniejszona o 20%, mediana czasu do zdarzenia w grupie kontrolnej powiększona o 20%	████████	████████
mediana czasu do zdarzenia w grupie badanej powiększona o 20%, mediana czasu do zdarzenia w grupie kontrolnej pomniejszona o 20%	████████	████████
Płatnik publiczny pokrywa koszty wszystkich cykli	████████	████████

Użyteczność: stan "brak progresji" 0,72, stan "progresja" 0,44	██████	██████
Użyteczność: stan "brak progresji" 0,7, stan "progresja" 0,5	██████	██████
Roczna stopa dyskontowa koszty 5%, efekty 5%	██████	██████
Roczna stopa dyskontowa koszty 0%, efekty 0%	██████	██████
Roczna stopa dyskontowa koszty 5%, efekty 0%	██████	██████
Koszt monitorowania stanów zdrowia -20%	██████	██████
Koszt monitorowania stanów zdrowia +20%	██████	██████

Największy wpływ na wyniki analizy wrażliwości miała zmiana następujących parametrów: "płatnik publiczny pokrywa koszty wszystkich cykli", "Użyteczność: stan "brak progresji" 0,72, stan "progresja" 0,44", oraz "mediana czasu do zdarzenia w grupie badanej pomniejszona o 20%, mediana czasu do zdarzenia w grupie kontrolnej powiększona o 20%".

Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości – subpopulacja potrójnie ujemna.

Parametr	Bewacyzumab + paklitaksel vs paklitaksel	
	LYG PFS [pIn]	QALY [pIn]
Masa pacjenta 54 kg	██████	██████
Masa pacjenta 66 kg	██████	██████
mediany czasu do progresji choroby i do zgonu w grupie badanej i kontrolnej oraz HR PFS na poziomie z badania Gray R. i wsp	██████	██████
mediana czasu do zdarzenia w grupie badanej pomniejszona o 20%, mediana czasu do zdarzenia w grupie kontrolnej powiększona o 20%	██████	██████
mediana czasu do zdarzenia w grupie badanej powiększona o 20%, mediana czasu do zdarzenia w grupie kontrolnej pomniejszona o 20%	██████	██████
Płatnik publiczny pokrywa koszty wszystkich cykli	██████	██████
Użyteczność: stan "brak progresji" 0,72, stan "progresja" 0,44	██████	██████
Użyteczność: stan "brak progresji" 0,7, stan "progresja" 0,5	██████	██████
Roczna stopa dyskontowa koszty 5%, efekty 5%	██████	██████
Roczna stopa dyskontowa koszty 0%, efekty 0%	██████	██████
Roczna stopa dyskontowa koszty 5%, efekty 0%	██████	██████
Koszt monitorowania stanów zdrowia -20%	██████	██████
Koszt monitorowania stanów zdrowia +20%	██████	██████

Największy wpływ na wyniki analizy wrażliwości miała zmiana następujących parametrów: "płatnik publiczny pokrywa koszty wszystkich cykli", "Użyteczność: stan "brak progresji" 0,72, stan "progresja" 0,44", oraz "mediana czasu do zdarzenia w grupie badanej pomniejszona o 20%, mediana czasu do zdarzenia w grupie kontrolnej powiększona o 20%".

Podsumowanie

Populacja ogólna z przerzutowym rakiem piersi (MBC)

Dodanie bewacyzumabu do monoterapii paklitakselem w leczeniu I rzutu chorych na rozsialego raka piersi pozwala uzyskać dodatkowo [REDAKTOWANO] lat życia w stanie „brak progresji” oraz [REDAKTOWANO] lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) w horyzoncie 5 lat, w przeliczeniu na 1 pacjentkę.

Koszt zyskanego roku życia w stanie „brak progresji” (LYG PFS) oraz zyskanego roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) wyniósł odpowiednio [REDAKTOWANO] w przypadku zastąpienia monoterapii paklitakselem terapią bewacyzumabem w skojarzeniu z paklitakselem w leczeniu I rzutu chorych na rozsialego raka piersi (przy założeniu współfinansowania przez Podmiot odpowiedzialny).

W sytuacji gdyby płatnik pokrywał koszt wszystkich cykli koszt zyskanego roku życia w stanie „brak progresji” oraz zyskanego roku życia w pełnym zdrowiu wyniósł odpowiednio [REDAKTOWANO]

Subpopulacja z rakiem piersi potrójnie ujemnym

Dodanie bewacyzumabu do monoterapii paklitakselem w leczeniu I rzutu chorych na rozsialego raka piersi o fenotypie potrójnie ujemnym pozwala uzyskać dodatkowo [REDAKTOWANO] lat życia w stanie „brak progresji” (LYG PFS) oraz [REDAKTOWANO] lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) w horyzoncie 5 lat, w przeliczeniu na 1 pacjentkę.

Koszt zyskanego roku życia w stanie „brak progresji” (LYG PFS) oraz zyskanego roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) wyniósł odpowiednio [REDAKTOWANO] w przypadku zastąpienia monoterapii paklitakselem terapią bewacyzumabem w skojarzeniu z paklitakselem (przy założeniu współfinansowania przez Podmiot odpowiedzialny).

W sytuacji gdyby płatnik publiczny pokrywał koszt wszystkich cykli, koszt zyskanego roku życia w stanie „brak progresji” (LYG PFS) oraz zyskanego roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) wyniósł odpowiednio [REDAKTOWANO]

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analizę wpływu na system opieki zdrowotnej wykonano w celu oszacowania kosztów leczenia pacjentek z rakiem piersi a także porównania aktualnych wydatków z wydatkami prognozowanymi przy założeniu wprowadzenia finansowania Avastinu® ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia.

Metodologia Oceny

Analizę przeprowadzono w **3-letnim horyzoncie czasowym** z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Obliczenia analizy wpływu na budżet opierają się na modelu markova wykorzystanym w analizie ekonomicznej.

Populację docelową stanowią:

wariant I - pacjentki z **rozsialegim rakiem piersi (przerzutowym)**, które nie były wcześniej poddawane chemioterapii paliatywnej (leczenie pierwszej linii); założono, że jedynie część pacjentek z populacji ogólnej zostanie włączona do TPZ ze względu na następujące ograniczenia: około 20% ma przeciwwskazania do stosowania bewacyzumabu i /lub paklitakselu, około 20% chorych jest leczonych w ramach badań klinicznych w tym samym wskazaniu, około 30% z innych przyczyn niż obejmują przeciwwskazania do leków oraz kryteria włączenia i wykluczenia do Programu NFZ, takich jak: niedostępność TPZ w ośrodku, szczególnie sytuacje kliniczne, m.in. wybór innej opcji terapeutycznej przez lekarza, brak akceptacji leczenia paklitakselem w skojarzeniu z bewacyzumabem przez pacjenta z powodu spodziewanych toksyczności lub konieczności cotygodniowych wlewno paklitakselu;

wariant II - **subpopulacja** pacjentek o **fenotypie potrójnie ujemnym**; liczebność oszacowano na podstawie opinii ekspertów oraz na podstawie informacji uzyskanych od Podmiotu wnioskującego; założono, że odsetek chorych o fenotypie potrójnie ujemnym w populacji ogólnej przerzutowego raka piersi wynosi 15%.

Tabela 37. Prognozowana liczba pacjentek w TPZ NFZ w horyzoncie 3 lat.

Populacja	Rok 1	Rok 2	Rok 3
-----------	-------	-------	-------

Chore na rozlanego raka piersi (populacja ogólna)	1 725	1 749	1 774
Subpopulacja o fenotypie potrójnie ujemnym, liczebność oszacowana na podstawie opinii ekspertów	265	269	272
Subpopulacja o fenotypie potrójnie ujemnym, liczebność oszacowana na podstawie informacji od Podmiotu odpowiedzialnego	300	350	400

Źródło: załącznik AW-24

Porównywano dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący – nakłady finansowe płatnika publicznego z tytułu finansowania leków stosowanych w terapii I rzutu chorych na rozlanego raka piersi (ze szczególnym uwzględnieniem subpopulacji o fenotypie potrójnie ujemnym w przypadku braku finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin®; scenariusz obejmuje stosowanie paklitakselu lub docetakselu w monoterapii albo schematów AT (docetaksel, doksorubicyna), FAC (5-fluorouracyl, doksorubicyna, cyklofosfamid) lub NF1 (5-fluorouracyl, winorelbina). W ramach scenariusza istniejącego uwzględniono tylko te schematy terapeutyczne, których częstość stosowania w praktyce klinicznej w Polsce przekroczyła 5% (na podstawie opinii ekspertów);
- scenariusz prognozowany – nakłady finansowe płatnika publicznego w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej interwencji w ramach TPZ NFZ. Założono, że przejęcia pacjentów stosujących inne opcje terapeutyczne przez schemat bewacyzumab+ paklitaksel w scenariuszu nowym będą proporcjonalne do ich średniego udziału obliczonego na podstawie opinii ekspertów.

Założono podział kosztów farmakoterapii pomiędzy NFZ a Podmiot odpowiedzialny (szczegółowe informacje znajdują się w rozdziale 6.2.1, s. 56-57 niniejszego raportu).

W celu oszacowania kosztów związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Avastin wykorzystano model decyzyjny Markowa.

Dane kosztowe zebrano w okresie styczeń-luty 2010 r.

Uwzględniono następujące **bezpośrednie koszty medyczne**:

- Koszt terapii I rzutu (koszt podania terapii oraz koszt substancji czynnych),
- koszt monitorowania pacjentek w stanie „brak progresji” oraz „progresja”,
- koszt terapii działań niepożądanych związanych z terapią rozlanego raka piersi.

W celu identyfikacji zużywanych w trakcie terapii rozlanego raka piersi zasobów wykorzystano wyniki badania kwestionariuszowego z trzech ośrodków klinicznych w Polsce.

Tabela 38. Dawkowanie analizowanych produktów leczniczych.

Schemat terapeutyczny		Dawkowanie	Uwagi
bewacyzumab + paklitaksel		bewacyzumab 10 mg/kg w 1. i 15. dniu cyklu,	Bewacyzumab w skojarzeniu z paklitakselem podawany jest w cyklach 28-dniowych. Bewacyzumab podawany jest przez 8 cykli z paklitakselem, a następnie w monoterapii. Terapię przerywa pojawienie się nieakceptowanych działań niepożądanych lub progresja choroby.
		paklitaksel 90 mg/m ² w 1., 8. i 15. dniu cyklu.	
schemat AT	docetaksel	75 mg/m ²	Terapia trwa maksymalnie 4 cykle, każdy o długości 21 dni. Przerywa ją pojawienie się nieakceptowanych działań niepożądanych lub progresja choroby.
	doksorubicyna	50 mg/m ² .	

Schemat terapeutyczny		Dawkowanie	Uwagi
schemat FAC	5-fluorouracyl	500 mg/m ²	Podanie w cyklach 21-dniowych, przez maksymalnie 6 cykli. Terapię przerywa pojawienie się nieakceptowanych działań niepożądanych lub progresja choroby.
	doksorubicyna	50 mg/m ² ,	
	cyklofosfamid	500 mg/m ² .	
schemat NF1	5-fluorouracyl	500 mg/m ²	Podanie w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu, przez maksymalnie 6 cykli. Terapię przerywa pojawienie się nieakceptowanych działań niepożądanych lub progresja choroby.
	winorelbina	25 mg/m ² .	

Założono, że bewacyzumab, paklitaksel, docetaksel, doksorubicyna (w schemacie AT) będą podawane w dawkach raportowanych w badaniach *Miller 2007*, *Miles 2007* oraz *Cassier 2008*. Dawkowanie preparatów wchodzących w skład schematu FAC oraz NF1 ustalono w oparciu o informacje uzyskane od ekspertów klinicznych z 3 ośrodków w Polsce.

Tabela 39. Podsumowanie oceny kosztów – perspektywa płatnika publicznego (w ciągu miesiąca).

Nazwa	Bewacyzumab +paklitaksel	Paklitaksel	Docetaksel	Schemat AT	Schemat FAC	Schemat NF1
Miesięczny koszt terapii [PLN]	██████████	████	██████	██████	████	██████
Miesięczny koszt podania [PLN]	██████	██████	████	██████	██████	██████
Koszt terapii działań niepożądanych [PLN]	████	████				
Koszt monitorowania [PLN]	██████					

Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości zbadano jak zmienia się wnioskowanie z analizy podstawowej po zmianie parametrów analizy w ramach ich zakresu niepewności.

Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Analiza BIA jest niezgodna z wytycznymi AOTM w następujących punktach:

Nie oszacowano pozycji rynkowej danej technologii w poszczególnych wskazaniach.

Ograniczenia uwzględnione przez Podmiot odpowiedzialny:

1. Nie uwzględniono zmniejszenia dawek chemioterapii z powodu toksyczności (brak danych).
2. Nie przewidziano możliwości przesunięcia podania chemioterapii (brak danych) – założenie stosowania zalecanej dawki leków przez cały okres terapii w przypadku wszystkich analizowanych schematów.

3. Wyniki odnośnie przeżycia całkowitego w subpopulacji chorych na potrójnie ujemnego rozlanego raka piersi oparto na danych klinicznych dla ogólnej populacji chorych na rozlanego raka piersi.
4. Założono również taką samą medianę przeżycia całkowitego w grupie badanej oraz w grupach kontrolnych z uwagi na brak różnic w efektywności klinicznej odnośnie tego punktu końcowego pomiędzy analizowanymi grupami.
5. Z uwagi na brak różnic odnośnie przeżycia całkowitego w grupie badanej oraz kontrolnej prawdopodobieństwo zgonu w stanie „progresja” obliczono odejmując średnią arytmetyczną median czasu przeżycia w stanie „brak progresji” w grupie badanej oraz kontrolnej od mediany czasu przeżycia całkowitego – przyjęcie wartości średniej umożliwi dobre przybliżenie czasu przeżycia.
6. Założono, że liczba zgonów z powodu raka piersi jest równa liczbie nowo stwierdzonych przypadków rozlanego raka piersi 2 lata wstecz (dane historyczne).
7. Założono, że terapia refundowanym bewacyzumabem stosowanym z paklitaksem (nowy scenariusz) przejmie w równym stopniu schematy stosowane w scenariuszu istniejącym.

Dodatkowe ograniczenia:

1. W ramach scenariusza istniejącego uwzględniono tylko te schematy terapeutyczne, których częstość stosowania w praktyce klinicznej w Polsce przekroczyła 5%.
2. W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich.
3. Nie uwzględniono kosztów leczenia nadciśnienia tętniczego.

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia**6.1.1.4. Informacje z raportu****Tabela 40. Wynik analizy wpływu na budżet płatnika publicznego.**

Rok	Liczba pacjentek rozpoczynających terapię	Nowy scenariusz [PLN]	Scenariusz istniejący [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]
Chore z rozlanym rakiem piersi populacja ogólna				
1	1 725	██████████	██████████	██████████
2	1 749	██████████	██████████	██████████
3	1 774	██████████	██████████	██████████
Chore z rozlanym rakiem piersi o fenotypie potrójnie ujemnym (populacja oszacowana na podstawie opinii ekspertów).				
1	265	██████████	██████████	██████████
2	269	██████████	██████████	██████████
3	272	██████████	██████████	██████████
Chore z rozlanym rakiem piersi o fenotypie potrójnie ujemnym (populacja oszacowana na podstawie danych od Podmiotu odpowiedzialnego).				
1	300	██████████	██████████	██████████
2	350	██████████	██████████	██████████
3	400	██████████	██████████	██████████

Analiza wpływu na budżet wykazała że podjęcie decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Avastin® w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu zdrowia w terapii I rzutu z paklitaksem będzie się wiązało z dodatkowymi kosztami z perspektywy płatnika publicznego:

- W populacji ogólnej – ██████████ PLN w pierwszym roku refundacji i ██████████ PLN oraz ██████████ PLN w kolejnych latach.
- W populacji chorych na raka piersi o fenotypie potrójnie ujemnym przy założeniu liczebności tej populacji na podstawie opinii ekspertów – ██████████ w pierwszym roku refundacji i ██████████ oraz ██████████ w kolejnych latach.
- W populacji chorych na raka piersi o fenotypie potrójnie ujemnym przy założeniu liczebności tej populacji na podstawie danych od podmiotu odpowiedzialnego – ██████████ PLN oraz ██████████ PLN w kolejnych latach refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości

Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości.

Parametr	Koszty inkrementalne [PLN]		
	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Wyniki analizy podstawowej	████████	████████	████████
Masa pacjenta z analizowanej populacji -10%	████████	████████	████████
Masa pacjenta z analizowanej populacji +10%	████████	████████	████████
Mediany czasu do progresji choroby i do zgonu w grupie badanej i kontrolnej oraz HR PFS na poziomie z badania Gray R. i wsp. 2009	████████	████████	████████
Mediana czasu do zdarzenia w grupie badanej pomniejszona o 20%, mediana czasu do zdarzenia w grupie kontrolnej powiększona o 20%	████████	████████	████████
Mediana czasu do zdarzenia w grupie badanej pomniejszona o 20%, mediana czasu do zdarzenia w grupie kontrolnej powiększona o 20%	████████	████████	████████
Płatnik publiczny pokrywa koszty wszystkich cykli*	████████	████████	████████
Liczba pacjentek włączonych do terapii BEW -10%	████████	████████	████████
Liczba pacjentek włączonych do terapii BEW +10%	████████	████████	████████
Miesięczne koszty monitorowania -20%	████████	████████	████████
Miesięczne koszty monitorowania +20%	████████	████████	████████
Scenariusz maksymalny	████████	████████	████████
Scenariusz minimalny	████████	████████	████████

Analiza wykazała, iż **najwyższe koszty inkrementalne dla płatnika publicznego** będą przy założeniu wzrostu liczby pacjentek leczonych bewacyzumabem o 10% w kolejnych latach oraz wzrostu kosztów monitorowania o 20%.

Największy wpływ na wyniki analizy ma zmiana finansowania bewacyzumabu polegająca na ponoszeniu kosztu preparatu przez płatnika publicznego we wszystkich cyklach podawania, natomiast najmniejszy wpływ zaobserwowano w przypadku zmniejszenia kosztów monitorowania o 20%.

W ramach analizy wrażliwości wykazano stabilność wnioskowania w obliczu zmian parametrów niepewnych.

Dodatkowe informacje

Oferta podziału ryzyka dotycząca finansowania ze środków publicznych leku Avastin® w I linii terapii rozlanego raka piersi w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego; opracowanie przedstawione przez Podmiot odpowiedzialny:

Celem opracowania było przedstawienie możliwych konsekwencji finansowych związanych z ofertą podziału ryzyka w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji odnośnie finansowania leku Avastin w leczeniu I linii rozlanego raka piersi, pomiędzy płatnikiem publicznym a Podmiotem odpowiedzialnym.

Zaprezentowano możliwe rozwiązania, w których część odpowiedzialności za konsekwencje finansowe pozytywnej decyzji refundacyjnej bierze na siebie podmiot odpowiedzialny:

SCENARIUSZ I (subpopulacja *triple negative*)

Pierwszą propozycję stanowi uruchomienie PT w subpopulacji *triple-negative*.

SCENARIUSZ II (populacja ogólna)

Natomiast w przypadku uruchomienia PT w leczeniu I linii rozsialego raka piersi dla populacji ogólnej kobiet,

Wyniki

„W przypadku realizacji scenariusza I, szacuje się, że PT w pierwszym roku objętych zostałyby [redacted] pacjentek z rozsialegim, potrójnie ujemnym rakiem piersi, a budżet przeznaczony na ten cel zamknąłby się w kwocie [redacted] mln zł, przy czym [redacted]

Pozostałą część – [redacted] W 2. i 3. roku leczonych w ramach TP byłoby [redacted] pacjentek, a budżet przeznaczony na ten cel wyniósłby odpowiednio [redacted]

Dla płatnika publicznego koszty realizacji PT wyniosłyby odpowiednio [redacted] natomiast udział podmiotu odpowiedzialnego to [redacted] w trzecim roku realizacji programu.

Założono, że w przypadku uruchomienia PT dla populacji ogólnej, w pierwszym roku zakwalifikowałyby się do niego [redacted] pacjentek. Wówczas koszt terapii skojarzonej: bewacyzumab + paklitaksel wyniósłby ponad [redacted] z czego udział płatnika publicznego w tej sumie byłby równy w przybliżeniu [redacted]

Pozostałą część, czyli [redacted] sfinansowałby podmiot odpowiedzialny, dodatkowo ponosząc koszt leczenia części chorych z nowotworem płuc (w zależności od dawkowania bewacyzumabu w tym wskazaniu od [redacted] W 2. i 3. roku leczonych w ramach PT byłoby kolejno [redacted]

[redacted], a budżet przeznaczony na ten cel wyniósłby odpowiednio [redacted] **Dla płatnika publicznego koszty realizacji PT (substancji czynnych) wyniosłyby odpowiednio [redacted] natomiast udział podmiotu odpowiedzialnego to [redacted] w drugim i [redacted] zł w trzecim roku realizacji programu. Podmiot odpowiedzialny sfinansowałby także koszt leczenia części chorych z nowotworem płuc, który wyniósłby w drugim i trzecim roku odpowiednio [redacted]**

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

Informacje z materiałów Podmiotu odpowiedzialnego:

„Decyzja o finansowaniu produktu leczniczego Avastin® ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia zwiększy dostępność analizowanej interwencji dla chorych na rozsialego raka piersi (ze szczególnym uwzględnieniem subpopulacji triple negative) nie wpływając jednocześnie na wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia.

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzęt, personel i inne) w przypadku podawania bewacyzumabu z paklitakselem, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych są analogiczne, jak w przypadku innych rodzajów chemioterapii. Stosowanie analizowanego schematu nie wymaga zapewnienia żadnych dodatkowych środków ostrożności. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie chemioterapię w raku piersi będą w stanie prowadzić również terapię bewacyzumabem. Badania

diagnostyczne umożliwiające wyodrębnienie subpopulacji *triple negative*, są obecnie wykonywane standardowo u wszystkich chorych zgłaszających się z rakiem piersi (testy na ekspresję HER, receptorów hormonalnych) i dlatego wyodrębnienie tej grupy nie będzie wiązało się dodatkowymi nakładami ze strony płatnika (nie będzie dodatkowych badań diagnostycznych).

Dostęp do ocenianej technologii medycznej będzie równy wśród pacjentek, u których jest ona wskazana (chore na rozlanego raka piersi lub pacjentki z subpopulacji o fenotypie potrójnie ujemnym raka piersi).

Należy uznać, że stosowanie bewacyzumabu stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych (chore na rozlanego raka piersi, ze szczególnym uwzględnieniem subpopulacji *triple negative*), dla których obecnie dostępne metody leczenia są mało skuteczne.

Pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii medycznej:

- poprawi poziom satysfakcji pacjentek z analizowanej populacji z otrzymanej opieki medycznej ze względu na udostępnienie możliwości terapii nowoczesnym i skutecznym preparatem,
- nie grozi nieakceptowaniem postępowania przez pacjentki z analizowanej populacji,
- nie będzie wywoływać lęku,
- nie spowoduje ani nie zmieni stygmatyzacji,
- nie będzie powodować dylematów moralnych oraz problemów dotyczących płci czy rodzinnych.”

7. Podsumowanie

Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

Cytat z analizy Podmiotu odpowiedzialnego:

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

- zdaniem ekspertów, stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z paklitakselem jest jedyną wysoce skuteczną terapią w populacji chorych na rozsiały raka piersi (ze szczególnym uwzględnieniem subpopulacji *triple negative*); fakt ten potwierdzają wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego, w którym wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Avastin® z paklitakselem znacząco wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby pacjentek z analizowanej populacji,
- na podstawie opinii ekspertów ustalono, że w Polsce roczna liczba pacjentek mających wskazania do stosowania produktu leczniczego Avastin® będzie niewielka (od 265 do 400 pacjentek rocznie w subpopulacji *triple negative* oraz między 1 700 a 1 800 w populacji ogólnej),
- w grupie chorych na „potrójnie ujemny” raka piersi (około 15% wszystkich chorych na raka piersi), nie można zastosować wielu nowoczesnych preparatów ukierunkowanych na blokowanie określonego typu receptorów, o zwiększonej ekspresji w komórkach nowotworowych. To znacznie ogranicza możliwości terapeutyczne i gamę nowoczesnych preparatów, które można zastosować w tej subpopulacji chorych. Zastosowanie Avastinu stwarza szanse skutecznego leczenia również w tej grupie pacjentek, o szczególnie złym rokowaniu,
- Europejska Agencja ds. Leków (EMA) wskazuje, że korzyści kliniczne wynikające z leczenia bewacyzumabem przeważają nad toksycznością leczenia, co odnosi się jednak tylko do terapii skojarzonej z paklitakselem i nie dotyczy zastosowania bewacyzumabu z innym lekiem przeciwnowotworowym. Dowiedziono, że stosowanie bewacyzumabu z paklitakselem daje największe korzyści kliniczne w analizowanej grupie pacjentek, dla której w chwili obecnej nie ma wielu dostępnych, skutecznych metod terapii,

Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Zdaniem [REDAKTOWANE] stosowanie preparatu Avastin (bewacyzumab) w zaawansowanym raku piersi jest jednoznacznie negatywne.

Według [REDAKTOWANE] bewacyzumab nie powinien w ogóle być finansowany ze środków publicznych u chorych na raka piersi bez nadekspresji HER2 z uwagi na brak rzeczywistych korzyści klinicznych wynikających z zastosowania takiego leczenia. Wprawdzie w jednym badaniu III fazy (w skojarzeniu z paklitakselem) obserwowano ewidentne wydłużenie czasu wolnego od progresji i zwiększenie odsetka obiektywnych odpowiedzi, jednak w żadnym stopniu nie przełożyło się na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego ani na poprawę jakości życia chorego. Co więcej, u osób leczonych bewacyzumabem zamiennie częściej występowały takie objawy niepożądane stopnia 3 lub 4 jak: nadciśnienie tętnicze, białkomocz, bóle głowy, uczucie zmęczenia, niedokrwienie mózgu, polineuropatia czuciowa, infekcje.

Według ██████████ powinien zostać wprowadzony program terapeutyczny stanowiący możliwość leczenia chorych na uogólnionego raka piersi Avastinem.

Zdaniem ██████████ obecna tendencja do indywidualizacji leczenia w onkologii powinna dopuszczać różne formy leczenia, tak aby doświadczony klinicysta w ośrodku referencyjnym mógł dobrać najbardziej optymalne leczenie. W tej sytuacji dr hab. med. Krzysztof Krzemieniecki dopuściłby stosowanie takiej opcji terapii tylko w wybranych wysoko referencyjnych ośrodkach onkologicznych, z obowiązkowym monitorowaniem odpowiedzi na leczenie i toksyczności tak jak ma to miejsce w programach terapeutycznych.

Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy przygotowania rekomendacji w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej (rozumianego jako świadczenie wchodzące w skład programów terapeutycznych chemioterapii niestandardowej) z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji, dla świadczenia: **terapia skojarzona produktem Avastin® z chemioterapią opartą o paklitaksel jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozsianym rakiem piersi**. Jest to zakres zlecenia odpowiadający zmianom ChPL dla preparatu Avastin®, które nastąpiły 28.02.2011 r. (wg wytycznych w piśmie otrzymanym od MZ z dnia 21.02.2011).

Analiza kliniczna

Celem analizy klinicznej dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny była ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) bewacyzumabu (Avastin®) stosowanego w skojarzeniu z paklitakselem w leczeniu pierwszej linii chorych na przerzutowego raka piersi (z uwzględnieniem subpopulacji z rakiem piersi o fenotypie potrójnie ujemnym – triple negative) w odniesieniu do paklitakselu stosowanego w monoterapii. Do przeglądu włączono tylko jedno badanie: ECOG E2100 (Miller K et al. 2007).

Efektywność kliniczna

Wykazano, że terapia bewacyzumabem w skojarzeniu z paklitakselem wiąże się ze statystycznie istotnym wyższym prawdopodobieństwem uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie: RB=1,74 (1,36-2,24) $p<0,001$; oraz statystycznie istotnym wydłużeniem mediany czasu wolnego od progresji choroby: 11,8 miesiąca vs 5,9 miesiąca, HR (progresji choroby) = 0,6 (0,51-0,7); $p<0,001$.

Ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w okresie pierwszych 12 miesięcy terapii było niższe w grupie przyjmującej bewacyzumab w skojarzeniu z paklitakselem niż w grupie przyjmującej paklitaksel: RR=0,7 (0,53-0,93); $p=0,01$.

Zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek przeżyć jednorocznych: 81,2% vs 73,4%, $p=0,01$, nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic dla mediany czasu przeżycia całkowitego oraz dla jakości życia między grupą przyjmującą bewacyzumab w skojarzeniu z paklitakselem a grupą przyjmującą paklitaksel.

Dodatkowo w subpopulacji pacjentek z nowotworem o fenotypie potrójnie ujemnym zaobserwowano statystycznie istotne wydłużenie mediany czasu wolnego od progresji choroby: 8,8 miesiąca vs 4,6 miesiąca, HR=0,53 (0,4-0,7); $p<0,05$. Należy jednak zauważyć, że wg Ministerstwa Zdrowia zawężanie analizy do takiej subpopulacji nie znajdują uzasadnienia w ChPL.

Bezpieczeństwo

W badaniu ECOG E2100 u pacjentów przyjmujących bewacyzumab w skojarzeniu z paklitakselem w porównaniu do grupy przyjmującej paklitaksel zaobserwowano statystycznie istotne wyższe ryzyko wystąpienia następujących działań niepożądanych stopnia 3 i 4:

- infekcje, znużenie, neuropatia czuciowa;
- nadciśnienie tętnicze, udar i mózgowy epizody niedokrwienne, ból głowy, proteinuria - wymienione działania niepożądane nie wystąpiły u pacjentów przyjmujących paklitaksel w monoterapii.

Nie zaobserwowano różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane stopnia 3 i 4 uznawane za specyficzne dla bewacyzumabu: krwotoki, perforacje przewodu pokarmowego, zatorowość lub zakrzepica.

Analiza farmakoekonomiczna:

- **Populacja ogólna z przerzutowym rakiem piersi (MBC)**

Dodanie bewacyzumabu do monoterapii paklitakselem w leczeniu I rzutu chorych na rozsialego raka piersi pozwala uzyskać dodatkowo [REDAKTOWANO] lat życia w stanie „brak progresji” oraz [REDAKTOWANO] lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) w horyzoncie 5 lat, w przeliczeniu na 1 pacjentkę.

Koszt zyskanego roku życia w stanie „brak progresji” oraz zyskanego roku życia w pełnym zdrowiu wyniósł odpowiednio [REDAKTOWANO] oraz [REDAKTOWANO] w przypadku zastąpienia monoterapii paklitakselem terapią bewacyzumabem w skojarzeniu z paklitakselem w leczeniu I rzutu chorych na rozsialego raka piersi.

W sytuacji gdyby płatnik pokrywał koszt wszystkich cykli, koszt zyskanego roku życia w stanie „brak progresji” oraz zyskanego roku życia w pełnym zdrowiu wyniósł odpowiednio [REDAKTOWANO] oraz [REDAKTOWANO].

- **Subpopulacja z rakiem piersi potrójnie ujemnym (*triple negative*)**

Dodanie bewacyzumabu do monoterapii paklitakselem w leczeniu I rzutu chorych na rozsialego raka piersi o fenotypie potrójnie ujemnym pozwala uzyskać dodatkowo [REDAKTOWANO] lat życia w stanie „brak progresji” oraz [REDAKTOWANO] lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) w horyzoncie 5 lat, w przeliczeniu na 1 pacjentkę.

Koszt zyskanego roku życia w stanie „brak progresji” oraz zyskanego roku życia w pełnym zdrowiu wyniósł odpowiednio [REDAKTOWANO] PLN oraz [REDAKTOWANO] PLN w przypadku zastąpienia monoterapii paklitakselem terapią bewacyzumabem w skojarzeniu z paklitakselem.

W sytuacji gdyby płatnik pokrywał koszt wszystkich cykli, koszt zyskanego roku życia w stanie „brak progresji” oraz zyskanego roku życia w pełnym zdrowiu wyniósł odpowiednio [REDAKTOWANO] PLN oraz [REDAKTOWANO] PLN.

Analiza wpływu na budżet:

Analiza wpływu na budżet wykazała że podjęcie decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Avastin w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu zdrowia w terapii I rzutu z paklitakselem będzie się wiązało z dodatkowymi kosztami z perspektywy płatnika publicznego:

- W populacji ogólnej – [REDAKTOWANO] PLN w pierwszym roku refundacji i [REDAKTOWANO] PLN oraz [REDAKTOWANO] w kolejnych latach.
- W populacji chorych na raka piersi o fenotypie potrójnie ujemnym przy założeniu liczebności tej populacji na podstawie opinii ekspertów [REDAKTOWANO] w pierwszym roku refundacji i [REDAKTOWANO] oraz [REDAKTOWANO] w kolejnych latach.
- W populacji chorych na raka piersi o fenotypie potrójnie ujemnym przy założeniu liczebności tej populacji na podstawie danych od podmiotu odpowiedzialnego [REDAKTOWANO] oraz [REDAKTOWANO] w kolejnych latach refundacji.

8. Piśmiennictwo

1. Analiza problemu decyzyjnego dotycząca finansowania ze środków publicznych terapii skojarzonej produktem leczniczym Avastin® (bewacyzumab) i paklitakselem w leczeniu pierwszej linii przerzutowego raka piersi. [REDACTED]
2. Avastin (bevacizumab): Process for Removal of Breast Cancer Indication Begun. (www.fda.gov.com).
3. Beslija S., Bonnetterre J.: Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Annals of Oncology* 20: 1771–1785, 2009. (www.annonc.oxfordjournals.org)
4. Besse B., et al. Bevacizumab safety in patients with central nervous system metastases. *Clin Cancer Res* 2010; 16:269-278
5. Briefing Book Oncology Drugs Advisory Commitee Meeting AVASTIN (Bevacizumab). Genetech 2010.
6. Calvo V. et al. Risk of venous and arterial thromboembolic events in patients with metastatic breast cancer treated with bevacizumab: A meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2010, 28(15)_suppl:1043 - ASCO Annual Meeting.
7. Cardoso F., Castiglione M.: Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 20 (Supplement 4): iv15–iv18, 2009.
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Alimta. Europejskie Publiczne sprawozdanie oceniające (EPAR). Aneks I. EMEA 2009
9. Choueiri TK et al. Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab. *J Clin Oncol*. 2011.
10. Cuppone F. et. al. Magnitude of risks and benefits of the addition of bevacizumab (BEVA) to chemotherapy (CT) for patients (pts) with advanced breast cancer (ABC): Metaregression analysis of randomized trials (RCT). *Journal of Clinical Oncology* 2010, 28(15)_suppl:1045 - ASCO Annual Meeting.
11. Douglas Y. HemOnc Today. ODAC recommends removing breast cancer indication from bevacizumab label. July 2010. (www.hemonctoday.com)
12. Duchnowska R. Leczenie celowane — nowe nadzieje w leczeniu raka piersi. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* Tom 3, nr 3, 128–134.
13. EMA press release. European Medicines Agency completes its review of Avastin used in breast cancer treatment. Avastin in combination with paclitaxel remains a treatment option for women with breast cancer, but not with other combinations. December 2010.
14. EMA Scientific discussion. Extension of the indication to include Avastin in combination with paclitaxel for first-line treatment of patients with metastatic breast cancer. December 2007.
15. EMA. Questions and answers on the review of Avastin (bevacizumab) in the treatment of metastatic breast cancer. December 2010.
16. FDA Center For Drug Evaluation And Research. Memorandum to the File BLA 125085 Avastin (bevacizumab). December 2010.
17. FDA News Release Jefferson E. FDA begins process to remove breast cancer indication from Avastin label . December 2010.
18. Food And Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Oncologic Drugs Advisory Committee (ODAC) Questions July 2010. (www.fda.gov.com)
19. Gray R., Bhattacharya S., Bowden C. et al. Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Oct 20;27(30):4966-72. Lee J.B., Woo O.H., Park K.H., Woo S.U. et al. Bevacizumab for salvage treatment of metastatic breast cancer: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Invest New Drugs, Springer Science* 2009.
20. Gray R., Bhattacharya S., Bowden C., Miller K. et al. Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Oct 20;27(30):4966-72.
21. Guarneri V., et al. Bevacizumab and osteonecrosis of jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 122:181-188
22. Hapani S., et al. Risk of gastrointestinal perforation In patients with cancer treated with bevacizumab: meta-analysis. *Lancet Oncol* 2009; 559-68
23. Haute Autorite De Sante HAS. Transparency Committee Opinion Avastin 25mg/ml. December 2007.
24. Haute Autorite De Sante HAS. Transparency Committee Opinion Avastin 25mg/ml. May 2008.
25. <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h300.htm>
26. Jassem J. et al. The clinical efficacy of cytotoxic agents in locally advanced or metastatic breast cancer patients pretreated with an anthracycline and a taxane: A systematic review. *European Journal of Cancer* 2009; 45: 2749-2758.
27. Jaśkiewicz J., Pieńkowski T. Rak piersi – rozpoznawanie, leczenie, profilaktyka. *Przewodnik Lekarza*. 2000, 6, 47-53.
28. Kataja V., Castiglione M., Primary breast cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 20 (Supplement 4): iv10–iv14, 2009.
29. Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów (załącznik nr 1f do zarządzenia Nr 66/2009/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r

30. 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.;
31. 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.;
32. Krzakowski M., Jassem J., Olszewski W., et al. Rak piersi. Warszawa 2009. www.puo.pl
33. Mao Mao A., et al. Incidence and risk of significantly raised blood pressure in cancer patient treated with bewacyzumab: an updated meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol 2010; 66:813-821.
34. ██████████ Analiza kliniczna produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumab) w skojarzeniu z paklitakselem w terapii pierwszej linii przerzutowego raka piersi, z uwzględnieniem raka piersi o fenotypie potrójnie ujemnym w odniesieniu do monoterapii paklitakselem. Przegląd systematyczny. ██████████
- ██████████ Analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin® stosowanego z paklitakselem w leczeniu I linii rozlanego raka piersi lub w subpopulacji chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi w Polsce ██████████
36. Miles D.W. et al. Meta-analysis of patients (pts) previously treated with taxanes from three randomized trials of bevacizumab (bv) and first line chemotherapy as treatment for metastatic breast cancer (mbc) Annals of Oncology 2010; 21 (suppl 8):279PD.
37. Miles D.W., et al. Meta-analysis of patients (pts)>65 years from three randomized trials of bevacizumab (bv) and first line chemotherapy as treatment for metastatic breast cancer (mbc) Annals of Oncology 2010; 21 (suppl 8):278PD.
38. Miller K., Wang M., Gralow J., Dickler M. et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med 2007; 357: 2666-76.
39. Miller K.D., Cha L.I., Holmes F.A., Cobleigh M.A. et al. Randomized Phase III Trial of Capecitabine Compared with Bevacizumab plus Capecitabine in Patients with Previously Treated Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol 2005; 23:792-799.
40. National Comprehensive Cancer Network NCCN. Guidelines for patients 2010. (www.nccn.com)
41. National Horizon Scanning Centre Bevacizumab (Avastin) in combination with docetaxel for metastatic breast cancer – first line. University of Birmingham November 2008.
42. National Horizon Scanning Centre. Bevacizumab (Avastin) for advanced and metastatic breast cancer (stages III and IV). University of Birmingham January 2007. (www.pcpoh.bham.ac.uk)
43. National Horizon Scanning Centre. Bevacizumab (Avastin) in combination with non-taxanes for metastatic breast cancer - first line therapy. University of Birmingham December 2007.
44. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Final appraisal determination Bevacizumab in combination with a taxane for the first-line treatment of metastatic breast cancer. November 2010.
45. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE technology appraisal guidance 214. Bevacizumab in combination with a taxane for the first-line treatment of metastatic breast cancer. February 2011. (www.nice.org.uk).
46. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE technology appraisal 147. Bevacizumab for the first-line treatment of metastatic breast cancer (terminated appraisal). June 2008. (www.nice.org.uk).
47. NCI: Breast Cancer (<http://www.cancer.gov/cancertopics/types/breast>)
48. NHS Scotland. Scottish Medicines Consortium (SMC). Bevacizumab (Avastin) in combination with paclitaxel is not recommended for first-line treatment of patients with metastatic breast cancer. 8 June 2007. (www.scottishmedicines.org.uk)
49. O'Shaughnessy J. et al. A meta-analysis of overall survival data from three randomized trials of bevacizumab (BV) and first-line chemotherapy as treatment for patients with metastatic breast cancer (MBC). Journal of Clinical Oncology 2010, 28(15)_suppl:1005 - ASCO Annual Meeting.
50. O'Shaughnessy J.A., Brufsky A.M. RiBBON 1 and RiBBON 2: phase III trials of bevacizumab with standard chemotherapy for metastatic breast cancer. Clin Breast Cancer. 2008 Aug;8(4):370-3.
51. Pieńkowski T. Od chemioterapii do leczenia celowanego w raku piersi. Nowotwory, Journal of Oncology 2008; 58 (suppl. 1): 43-46.
52. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers. Questions and Answers about Avastin. December 2010. (www.fda.gov.com)
53. Prescrire. Bevacizumab et cancer du sein metastase suite Avastin Ne pas alourdir inutilement le traitement. Mars 2010 Tom 30 No 317.
54. Rafailidis P.I. et al. Infectious complications of monoclonal antibodies used in cancer therapy. A systematic review of the evidence from randomized controlled trials. Cancer 2007; 109:2182-9
55. Ramirez N. et al. Risk of gastrointestinal perforation in patients with metastatic breast cancer treated with bevacizumab: A meta-analysis. Journal of Clinical Oncology 2010, 28(15)_suppl:1091 - ASCO Annual Meeting.
56. Ranpura V. Et al. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. JAMA. 2011; 305(5): 506-8.
57. Ranpura V., et al. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. Am J of hypertension 2010, vol 23, 5:460-468.

58. Ranpura V., et al. 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* 2010; 49:287-297.
59. Regional Drug and Therapeutics Centre (Newcastle). The use of Bevacizumab in the management of metastatic breast cancer. Newcastle upon Tyne September 2007.
60. Roohi Ismail-Khan et al. A Review of Triple-negative Breast Cancer. *Cancer Control*. 2010;17(3):173-176.
61. Rossari J. et al. Bevacizumab combined with chemotherapy as first-line treatment of metastatic breast cancer patients: a meta-analysis based on studies having randomized 2695 patients. *Medical Oncology Clinic* 2010.
62. Schutz F.A. et al. Risk of congestive heart failure with VEGF-targeted therapy: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Journal of Clinical Oncology* 2010, 28(15)_suppl:4602 - ASCO Annual Meeting
63. Sher A.F. et al. Effect of bevacizumab on the risk of chemotherapy-associated anemia in cancer patients: A meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2010, 28(15)_suppl:9136 - ASCO Annual Meeting
64. Shobha Rani alluri et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab In cancer patients. A meta-analysis. *JAMA* 2008; 19, (300) 2277-2284
65. Sledge G., Miller K., Moisa C., Gradishar W. Safety and efficacy of capecitabine plus bevacizumab as first-line in metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 25, No 18S (June 20 Supplement), 2007: 1013.
66. ██████████ Ocena opłacalności z perspektywy płatnika publicznego dla stosowania bewacyzumabu (Avastin®) w skojarzeniu z paklitakselem w leczeniu I linii chorych na rozlanego raka piersi (z uwzględnieniem subpopulacji o fenotypie potrójnie ujemnym) w warunkach polskich w odniesieniu do stosowania paklitakselu w monoterapii. ██████████
67. Summary Minutes of the Oncologic Drugs Advisory Committee July 2010. (www.fda.gov.com)
68. The Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Evidence Review Group's Report. Bevacizumab in combination with a taxane for the first-line treatment of HER2-negative metastatic breast cancer. May 2010.
69. U.S. National Institutes of Health National Cancer Institute. Bevacizumab Combined With Chemotherapy Improves Progression-Free Survival for Patients With Advanced Breast Cancer. 2005
70. Valachis A., Polyzos N.P., Patsopoulos N.A. et al. Bevacizumab in metastatic breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Research and Treatment* 2010; 122,1: 1-7.
71. Wagner L.I., Wang M., Miller K. et al. Health-related quality of life among patients with metastatic breast cancer receiving paclitaxel versus paclitaxel plus bevacizumab: results from the eastern cooperative oncology group (ECOG) study E2100. *Breast Cancer Research and Treatment CONTENTS VOL. 100, Supplement 1*, December 2006.
72. Worcestershire County Area Prescribing Committee Guidance on use of Bevacizumab for Metastatic Breast Cancer March 2008.
73. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Agencja Oceny Technologii Medycznych; www.aotm.gov.pl
74. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Polska Unia Onkologii 2009. <http://epid.coi.waw.pl/krn>
75. 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;
76. Zhu X. et al. Risks of Proteinuria and Hypertension With Bevacizumab, an Antibody Against Vascular Endothelial Growth Factor: Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Kidney Diseases* 2007, vol 49, No 2(February), 2007:pp186-193.
77. Zoladex® (goserelinum) w leczeniu pacjentów z rakiem sutka. Ocena raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej (OT275)

9. Załączniki

- AW-1. Pismo zlecające znak: MZ-PLE-460-8365-246-GB/10 z dnia 20.04.2010 r.
- AW-2. Pismo znak: MZ-PLE-460-8365-389/GB/11 z dnia 23.02.2011 r.
- AW-3. Pismo NFZ 25.01.2011
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- AW-8. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. PUO 2009
- AW-9. Rekomendacja kliniczna – NCCN 2010
- AW-10. Rekomendacja kliniczna NCCN 2011
- AW-11. Rekomendacja kliniczna EMA 2010
- AW-12. Rekomendacja kliniczna ESMO 2009
- AW-13. Rekomendacja kliniczna CECOG 2009
- AW-14. Rekomendacja finansowa NICE 2008
- AW-15. Rekomendacja finansowa NICE 2011
- AW-16. Rekomendacja finansowa Prescrire 2008
- AW-17. Rekomendacja finansowa Prescrire 2010
- AW-18. Rekomendacja finansowa HAS 2007
- AW-19. Rekomendacja finansowa SMC 2007
- AW-20. Rekomendacja finansowa Worcestershire County Area Prescribing Committee 2008
- AW-21. Analiza problemu decyzyjnego
- AW-22. Analiza kliniczna
- AW-23. Analiza ekonomiczna
- AW-24. Analiza wpływu na budżet
- AW-25. Oferta podziału ryzyka
- AW-26. Raport Nr OT275 Zoladex® (goserelinum)
- AW-27. Strategia wyszukiwania (Pubmed, Cochrane, Embase)
- AW-28. Badania włączone do analizy efektywności klinicznej
- AW-29. Ocena formalna zgodności z wytycznymi AOTM
- AW-30. Charakterystyka produktu leczniczego - Avastin®
- AW-31. Charakterystyka produktu leczniczego - Taxorete®
- AW-32. Jaśkiewicz J., Pieńkowski T. Rak piersi – rozpoznawanie, leczenie, profilaktyka. Przewodnik Lekarza. 2000, 6, 47-53
- AW-33. Komunikat ROCHE (listopad 2010)
- AW-34. Komunikat ROCHE (sierpień 2010)
- AW-35. Komunikat ROCHE (kwiecień 2010)
- AW-36. Komunikat ROCHE (lipiec 2008)
- AW-37. Komunikat ROCHE (maj 2007)
- AW-38. Komunikat MHRA 2010