



## Rekomendacja nr 74/2011

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 17 października 2011 r.

### w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „bewacyzumab we wskazaniu leczenie guzów mózgu” z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej

**Prezes Agencji rekomenduje** usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej „bewacyzumab we wskazaniu leczenie guzów mózgu” z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem<sup>1</sup> Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej „bewacyzumab we wskazaniu leczenie guzów mózgu” z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Wskazania rejestracyjne bewacyzumabu nie obejmują stosowania tego produktu leczniczego w guzach mózgu. Zebrane dowody naukowe oraz opinie ekspertów klinicznych<sup>2</sup> określiły możliwość stosowania bewacyzumabu w glejakach III i IV stopnia wg WHO (których stopień złośliwości pozwala ocenić przeżycie na 2 do 5 lat dla G-III oraz dla G-IV poniżej dwóch lat), która wynikała z mechanizmu działania przedmiotowej technologii. Stąd bewacyzumab w guzach mózgu był dotychczas stosowany w Polsce poza wskazaniami (off-label).

W nielicznych dostępnych publikacjach efektywność kliniczną bewacyzumabu w przedmiotowym wskazaniu oceniano w oparciu o wyniki diagnostyki obrazowej zakładając, że zmniejszenie rozmiaru guza koreluje z poprawą stanu pacjenta i jego dłuższą przeżywalnością. Wyniki diagnostyki obrazowej w tym wypadku są surogatami istotnych klinicznie punktów końcowych i mają niską wartość dowodową. Ponadto zakres zmian uzyskany dla tych zastępczych punktów końcowych jest niewielki, przy równoczesnym braku danych porównawczych z grup kontrolnych.

Zarówno w przedmiotowym wskazaniu, jak i wskazaniach zawartych w dokumentacji rejestracyjnej, pojawiające się działania niepożądane są bardzo częste, a niektóre z nich stanowią zagrożenie dla życia. Wpływa to na dodatkowe obniżenie jakości życia pacjenta w przebiegu terminalnej choroby.

Z uwagi na niejasne korzyści kliniczne stosowania bewacyzumabu w leczeniu pacjentów z guzami mózgu nie należy zalecać finansowania tego świadczenia ze środków publicznych.



## Problem zdrowotny

Zwyczajowo przyjęto podział nowotworów OUN na nowotwory wewnątrzczaszkowe (90% nowotworów OUN) oraz nowotwory zlokalizowane w kanale kręgowym. Guzy mózgu należą do guzów wewnątrzczaszkowych. Pierwotne guzy mózgu stanowią niejednorodną grupę nowotworów. Podstawą ich rozpoznania jest badanie histopatologiczne.<sup>2</sup>

Ponad 40% pierwotnych nowotworów wewnątrzczaszkowych to glejaki, które stanowią jednocześnie 70–80% pierwotnych nowotworów złośliwych OUN. Zalicza się do nich m.in.:

- glejak wielopostaciowy (*glioblastoma multiforma/glioblastoma/GBM*, WHO G-IV) – najczęstszy pierwotny złośliwy nowotwór mózgu u dorosłych (ok. 25%), najbardziej złośliwy z szeregu astrocytarnego; inne rodzaje glejaków astrocytarnych mogą ulegać progresji w jego kierunku,
- gwiazdziak anaplastyczny (*anaplastic astrocytoma*, WHO G-III),
- mieszany typ glejaka z szeregu astrocytarnego i skąpowypustkowego (*mixed anaplastic oligoastrocytoma*, WHO G-III),
- skąpodrzewiak anaplastyczny (*anaplastic oligodendroglioma*, WHO G-III).<sup>2</sup>

Etiologia złośliwych nowotworów OUN nie jest znana. Do poznanych karcynogenów zalicza się promieniowanie jonizujące. Sugerowano związek występowania guzów mózgu z pestycydami, herbicydami, substancjami petrochemicznymi, nitrozoaminami, chlorkiem poliwinylu, polem elektromagnetycznym, z okołoporodowymi lub doznanymi w dzieciństwie urazami mózgu i z zakażeniem wirusem Epsteina–Barra, ale nie ma na to przekonujących dowodów. Pierwotne chłoniaki mózgu występują częściej u chorych zakażonych wirusem HIV i u biorców przeszczepów narządów poddawanych immunosupresji.<sup>2</sup>

Objawy kliniczne guzów wewnątrzczaszkowych zależą głównie od umiejscowienia, charakteru i tempa ich wzrostu (poszczególne typy histologiczne guzów mózgu nie wykazują zazwyczaj swoistej symptomatologii, wyjątkiem są czynne hormonalnie gruczolaki przysadki). Obecność guza w zamkniętej przestrzeni czaszki powoduje ucisk na sąsiadujące tkanki, a co za tym idzie - powstanie nadciśnienia wewnątrzczaszkowego. Często stwierdza się też obrzęk mózgu o różnym zasięgu – od ograniczonego do okolic guza do sięgającego w dalsze struktury. Z tych przyczyn wynikają główne objawy choroby – bóle głowy, napady padaczkowe, nudności, wymioty, zaburzenia świadomości, widzenia, równowagi czy senność. Może dochodzić do ubytkowych objawów ogniskowych o przebiegu w dużym stopniu uzależnionym od lokalizacji zmiany (np. płat ciemieniowy – zaburzenia czucia), czy uszkodzenia wyższych czynności psychicznych (w tym prowadzących do zmian osobowości).<sup>2</sup>

Leczenie nowotworów mózgu powinno być oparte na rozpoznaniu histologicznym i może obejmować:

- leczenie wstępne - złagodzenie objawów choroby oraz poprawa jakości życia pacjenta, przy czym zazwyczaj podaje się kortykosteroidy (w celu zmniejszenia obrzęku mózgu) pod osłoną leków blokujących receptor histaminowy H<sub>2</sub> lub pompę wodorową, leczenie przeciwdrgawkowe, wprowadza się też korekcję zaburzeń metabolicznych, w przypadku nadciśnienia wewnątrzczaszkowego – mannitol lub furosemid,
- chirurgię – jeśli to możliwe dąży się do całkowitego usunięcia guza, ograniczeniem jest lokalizacja w obrębie istotnych życiowo struktur,
- radioterapię – w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią,
- chemioterapię – ograniczone zastosowanie wynikające z niskiej chemiowrażliwości pierwotnej (wyjątek – m.in. zarodczaki, chłoniaki, skąpodrzewiaki), wczesnej chemiooporności wtórnej i obecności bariery krew–mózg oraz neurotoksyczności niektórych leków cytotoksycznych i ich niekorzystne interakcje z innymi lekami (np. leki przeciwdrgawkowe), a także radioterapią.

Rocznie z powodu pierwotnych nowotworów OUN umiera w Polsce około 2300 chorych, a standaryzowane współczynniki umieralności wynoszą około 5/100 000 u mężczyzn i około 4/100

000 u kobiet. Pierwotne nowotwory OUN są u dorosłych przyczyną 3% wszystkich zgonów na nowotwory złośliwe, będąc jedną z 10 najczęstszych przyczyn zgonów nowotworowych. U dzieci natomiast występują znacznie częściej i stanowią 20% wszystkich nowotworów złośliwych (drugi pod względem częstości nowotwór złośliwy wieku dziecięcego). W przypadku nowotworów złośliwych mózgu zakwalifikowanych jako C71 wg ICD-10, wskaźnik 5-letnich przeżyć jest najwyższy w grupie wiekowej 15-44 lata (dla mężczyzn 46,2%, dla kobiet 53,9%) i wraz z wiekiem systematycznie spada osiągając najmniejsze wartości w grupie wiekowej 75-99 lata (mężczyźni 8,9%, kobiety 12,8%). Stopień złośliwości określany według klasyfikacji WHO pozwala orientacyjnie ocenić przeżycie chorych z danym nowotworem:

- WHO stopień I (G-I) — przeżycie powyżej 10 lat;
- WHO stopień II (G-II) — przeżycie 5–10 lat;
- WHO stopień III (G-III) — przeżycie 2–5 lat;
- WHO stopień IV (G-IV) — przeżycie poniżej 2 lat.<sup>2</sup>

Wg ekspertów klinicznych<sup>2</sup> GBM jest nowotworem o stosunkowo poważnym rokowaniu. Glejaki złośliwe takie, jak gwiaździak anaplastyczny (G III – WHO) i glejak wielopostaciowy (G IV – WHO), należą do najczęściej występujących pierwotnych guzów mózgu u dorosłych. Rokowanie po leczeniu chirurgicznym i radioterapii u tych chorych jest złe. GBM jest nowotworem OUN i nieuchronnie przebieg choroby prowadzi do upośledzenia funkcji życiowych, związanym z tym pogorszeniem jakości życia oraz zgonu w przebiegu progresji choroby.<sup>2</sup>

Polska Unia Onkologii, powołując się na dane Krajowego Rejestru Nowotworów podaje, że liczba zachorowań na pierwotne nowotwory złośliwe mózgu i innych części OUN wynosi w Polsce około 2800 rocznie (wskaźnik struktury ok. 2,3%). Standaryzowane współczynniki zachorowalności na złośliwe nowotwory OUN w ostatnich latach kształtują się na poziomie około 6/100 000 u mężczyzn i około 5/100 000 u kobiet.<sup>2</sup>

Opinia ekspertów klinicznych powołuje się na raport Centrum Onkologii, opracowany w ramach Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych, według którego liczba pierwotnych guzów mózgu w Polsce w 2008 roku wyniosła 2685 przypadków. Odsetek glejaków wynosi około 50%, w tej grupie złośliwe glejaki (przede wszystkim WHO IV, GBM) stanowią 80%. Można szacować, że w ostatnich latach, liczba chorych z rozpoznaniem GBM w Polsce wynosi około 1000 przypadków. Do pierwotnego, radykalnego leczenia z zastosowaniem cytoredukcyjnej chirurgii i następowej radioterapii (RT) w skojarzeniu z temozolomidem (TMZ) kwalifikuje się około 200 chorych. Należy przyjąć, że do wznowy choroby dochodzi u ponad 95% chorych.<sup>2</sup>

Dane literaturowe<sup>2</sup> z 2009 roku wskazują, że rocznie w Polsce rozpoznaje się około 600 nowych przypadków chorych na najbardziej złośliwe gwiaździaki, czyli glejaka anaplastycznego i glejaka wielopostaciowego (GBM).<sup>2</sup>

### **Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna**

Na terenie Unii Europejskiej bewacyzumab w monoterapii/w skojarzeniu z irynotekanem u pacjentów z nawrotowym glejakiem złośliwym IV stopnia wg klasyfikacji WHO nie został zarejestrowany w leczeniu guzów mózgu, stąd w powyższym wskazaniu w Polsce lek ten stosowany jest *off-label*.<sup>2</sup>

W USA, Kanadzie i Australii bewacyzumab został dopuszczony do obrotu w leczeniu glejaka IV stopnia we wznowie/po progresji.<sup>2</sup>

W zleceniu Ministra Zdrowia nie określono typu histologicznego guzów mózgu. Eksperti kliniczni wskazują na zastosowanie bewacyzumabu w leczeniu glejaków III i IV stopnia po niepowodzeniu wcześniejszych terapii. Ponieważ dowody naukowe również dotyczą zastosowania bewacyzumabu w leczeniu glejaków III-IV stopnia, w niniejszym raporcie skupiono się na tych nowotworach. Wg odnalezionych informacji bewacyzumab stosowany jest głównie w II linii (po nawrocie/progresji), jednakże zidentyfikowano również próby kliniczne dla przedmiotowej interwencji w nowo rozpoznanych przypadkach.<sup>2</sup>

Zasady postępowania różnią się w zależności od rodzaju nowotworu i dlatego do zaplanowania leczenia konieczne jest rozpoznanie histopatologiczne, z wyjątkiem guzów, w których badania obrazowe pozwalają na określenie rodzaju guza z bardzo dużym prawdopodobieństwem.<sup>2</sup>

Alternatywne sposoby leczenia w przypadku złośliwych glejaków nowo zdiagnozowanych oraz we wznowie/po progresji to:

- leczenie chirurgiczne, którego celem jest przedłużenie życia oraz uzyskanie rozpoznania histopatologicznego.
- pooperacyjna radioterapia ze względu na wybitnie naciekający charakter wzrostu jest standardem w złośliwych glejakach mózgu. Wartościową strategią postępowania w glejaku wielopostaciowym jest zastosowanie jednoczesnej radiochemioterapii z następową chemioterapią uzupełniającą. W trakcie terapii stosowany jest temozolomid.<sup>2</sup>
- temozolomid: zarejestrowany w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym w skojarzeniu z radioterapią i następnie w monoterapii oraz w leczeniu dzieci od 3 roku życia, młodzieży oraz pacjentów dorosłych z glejakiem złośliwym, jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny, wykazującym wznowę lub progresję po standardowym leczeniu.<sup>2</sup>
- radioterapia w skojarzeniu z chemioterapią ( skuteczność zastosowania oceniano w przeglądzie systematycznym Cochrane Collaboration Stewart 2010). Metaanalizę wykonano dla 12 RCT (3004 pacjentów) dla zastosowania skojarzenia radioterapii z: lomustyną, karmustyną, semustyną, prokarbazyną, dibromodulcitem, tenipozydem, winkrystyną, dakarbazyną. Rozpoznania obejmowały: złośliwe gwiaździaki (stopień III wg WHO), GBM, wyściółczaki, skąpodrzewiaki Wyniki wykazały istotne statystycznie wydłużenie przeżycia w grupie otrzymującej radioterapię w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do radioterapii (HR= 0.85 [95% CI 0.78-0.91, p=0.0000], co odpowiada zwiększeniu 1-roczonego przeżycia o 6% (95% CI: 3 - 9%) z 40% do 46% oraz wydłużeniu mediany przeżycia o 2 miesiące.<sup>2</sup>

Po nawrocie choroby:

- leczenie chirurgiczne w przypadku nawrotu po wcześniejszej terapii powinno się rozważyć u chorych w dość dobrym stanie ogólnym i bez utrwalonych ubytków neurologicznych oraz jeśli zabieg operacyjny pozwoli istotnie zmniejszyć objawy choroby — przede wszystkim objawy wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego;
- wskazania do powtórnej radioterapii rozważa się indywidualnie, w przypadku niezakwalifikowania do leczenia chirurgicznego. Powtórne napromienianie ma z reguły charakter paliatywny;
- chemioterapia: u wybranych chorych na złośliwe glejaki (III i IV stopień, ocena na podstawie stanu sprawności, wydolności ważnych układów i przewidywanego przeżycia) po wyczerpaniu innych możliwości leczenia istnieją wskazania do paliatywnej chemoterapii w przypadku progresji nowotworu. Wybór leków stosowanych w ramach paliatywnego postępowania zależy od klinicznej charakterystyki chorych oraz przebytego leczenia.<sup>2</sup>

Wskazuje się, że istnieją przesłanki do zastosowania bewacyzumabu w leczeniu guzów mózgu, szczególnie glejaków złośliwych. Gęstość unaczynienia glejaków o stopniu złośliwości histopatologicznej do G-II jest zbliżona do prawidłowej tkanki mózgowej, natomiast istotnie wzrasta w glejakach anaplastycznych (G-III), zaś w GBM jest największa spośród wszystkich znanych nowotworów złośliwych. Histologicznie glejaki IV stopnia od glejaków niższego stopnia odróżnia się właśnie poprzez potwierdzenie obecności jednego z patologicznych objawów związanych z angiogenezą: rozwoju mikrokrążenia i nekrozy. W komórkach glejaka o wyższej złośliwości znacznie częściej występuje nadmierna ekspresja czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF). Ekspresja VEGF jest szczególnie wysoka w GBM w porównaniu do gwiaździaka anaplastycznego (G-III).<sup>2</sup>

### Opis wnioskowanego świadczenia

Bewacyzumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym produkowanym z komórek jajnika chomika chińskiego. Główny mechanizm działania polega

na hamowaniu tworzenia naczyń krwionośnych poprzez wiązanie się z czynnikiem wzrostu naczyń śródbłonna (VEGF), kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa nowo powstałe unaczynienie guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje jego wzrost. Podanie bewacyzumabu lub macierzystego przeciwciała mysiego w modelach doświadczalnych nowotworów po przeszczepieniach obcogatunkowych u nagich myszy prowadziło do aktywności przeciwnowotworowej o szerokim zakresie w stosunku do ludzkich nowotworów, w tym raka okrężnicy, piersi, trzustki i gruczołu krokowego. Występowało hamowanie progresji zmian przerzutowych i zmniejszenie przepuszczalności naczyń mikrokrążenia.<sup>3</sup>

Bewacyzumab jest zarejestrowany:

- w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w leczeniu pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami;
- w terapii skojarzonej z chemioterapią opartą o paklitaksel, jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozsiałym rakiem piersi;
- w terapii skojarzonej z kapecytabiną, jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozsiałym rakiem piersi, u których inny rodzaj chemioterapii, w tym taksany lub antracykliny, nie został uznany za odpowiedni;
- w terapii skojarzonej z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa;
- w terapii skojarzonej z interferonem alfa-2a w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsiałym rakiem nerki.<sup>3</sup>

Wskazania, których dotyczy wniosek: leczenie pacjentów z guzami mózgu.<sup>2</sup>

W Polsce bewacyzumab jest finansowany w leczeniu pacjentów z guzami mózgu (C713 wg ICD-10) w ramach programu chemioterapii niestandardowej zgodnie z Zarządzeniem nr 65/2009 Prezesa NFZ z dnia 3 listopada 2009 r. z późniejszymi zmianami w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.<sup>2</sup>

Z danych uzyskanych od podmiotu odpowiedzialnego wynika, że „w chwili obecnej produkt leczniczy bewacyzumab, stosowany w leczeniu guzów mózgu, jest na terenie Europy zarejestrowany i finansowany ze środków publicznych w Szwajcarii; jest również refundowany we Francji i Belgii wg ustalonych kryteriów ograniczających jego stosowanie”.<sup>2</sup>

### **Efektywność kliniczna**

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania baz danych stwierdzono brak zakończonych badań III fazy oceniających stosowanie bewacyzumabu w leczeniu guzów mózgu. Odnaleziono jedynie informację o trwających badaniach III fazy dla bewacyzumabu w skojarzeniu z innymi interwencjami.<sup>2</sup>

Wyszukane publikacje opisują wyłącznie badania II fazy, wszystkie dotyczyły stosowania bewacyzumabu w leczeniu glejaków mózgu, najczęściej w III lub IV stopniu wg klasyfikacji WHO. Odnalezione badania nie uwzględniały grupy kontrolnej.<sup>2</sup>

W odnalezionych badaniach ocenianym punktem końcowym, oprócz całkowitego przeżycia, jest m.in. odpowiedź radiologiczna, czyli ocena wpływu leczenia na chorobę nowotworową dokonana w oparciu o pomiary wielkości guza wykonane w obrazowaniu radiologicznym. Stosowanie odpowiedzi radiologicznej, jako punktu końcowego w badaniach klinicznych nad guzami mózgu wynika z założenia, że zmniejszenie rozmiaru guza koreluje z poprawą stanu pacjenta i dłuższą przeżywalnością. Jednakże zauważyć należy, że stosowanie wyników odpowiedzi radiologicznej jako surogatu dla wartości przeżycia całkowitego i innych istotnych klinicznie punktów końcowych nie zostało potwierdzone w leczeniu guzów mózgu przy zastosowaniu bewacyzumabu. Ponadto, z pomiarem tych parametrów wiąże się wiele niepewności (trudności z określeniem rzeczywistych rozmiarów guza związane m.in. ze zjawiskiem pseudoprogresji i pseudoregresji), co dodatkowo utrudnia interpretację ich wyników.<sup>2</sup>

Wyniki dotyczące skuteczności bewacyzumabu w leczeniu guzów mózgu są następujące:

- terapia I linii w nowo zdiagnozowanym GBM: w 2 badaniach – łącznie 145 osób – po terapii I linii z zastosowaniem bewacyzumabu + temozolomid + radioterapia (oraz irynotekaniem w jednym badaniu) mediana OS wyniosła 19 - 21 miesięcy, a mediana PFS – 13-14 miesięcy. Nie oceniano punktu końcowego – odpowiedź na leczenie;
- monoterapia bewacyzumabem w leczeniu GBM / glejaków III-IV stopnia: w 3 badaniach – łącznie 194 osoby – mediana OS wynosiła od 6,5 do 9,2 miesiące. Całkowita odpowiedź wg kryteriów MacDonalda wystąpiła w przypadku maksymalnie 2% pacjentów, a odpowiedź częściowa u od 20% do 33% pacjentów (wg kryteriów Levina u ocenionych 48 pacjentów w badaniu Kreisl 2009 odsetek całkowitych odpowiedzi wynosił 0%, a częściowych - 71%). Dane na temat odsetka pacjentów z chorobą stabilną i progresją pochodzą z 1 badania, wartości te wynoszą odpowiednio ok. 51% oraz 24,5% pacjentów;
- terapia skojarzona bewacyzumab + irynotekan w leczeniu glejaków IV stopnia: w 3 badaniach – łącznie 140 osób – mediana OS wyniosła ok. 34 – 42 tygodnie. Terapia pozwoliła na uzyskanie całkowitej odpowiedzi ocenionej zgodnie z kryteriami MacDonalda w przypadku maksymalnie 4% pacjentów. Odpowiedź częściową stwierdzono u 35% - 57% pacjentów. Dane na temat odsetka pacjentów z chorobą stabilną i progresją pochodzą z 1 badania, wartości te wynoszą odpowiednio ok. 35% oraz 4% pacjentów;
- terapia skojarzona bewacyzumab + irynotekan w leczeniu glejaków III stopnia: w 2 badaniach – łącznie 42 osoby – mediana OS wyniosła 56 – 66 tygodni. Całkowita odpowiedź wystąpiła w przypadku maksymalnie 12,5% pacjentów (przy dawce BV 15mg/kg) lub 3% (przy dawce BV 10mg/kg). Odpowiedź częściową zgodnie z kryteriami MacDonalda uzyskano u 46% - 67% pacjentów, stabilną chorobę w przypadku ok. 33% chorych, a progresję u maksymalnie 8% pacjentów;
- terapia skojarzona bewacyzumab + irynotekan w populacji pediatrycznej: w 1 badaniu mediana OS wyniosła 4,2 miesiąca dla 15 osób z GBM lub AA, AO oraz 2,3 miesiąca dla 16 osób z DIPG. Odsetek progresji choroby wynosił od ok. 72% (dla rozpoznania GBM lub AA, AO) do 76,5% pacjentów (dla rozpoznania DIPG);
- terapia skojarzona bewacyzumab + temozolomid w leczeniu glejaków III i IV stopnia: w 2 badaniach w populacji z glejakami IV stopnia u łącznie 47 pacjentów terapia pozwoliła na uzyskanie mediany OS w zakresie ok. 15 – 37 tygodni. U 8 pacjentów z rozpoznaniem glejaka III stopnia wartość ta wyniosła 32 tygodnie.<sup>2</sup>

Dla innych skojarzeń z bewacyzumabem dostępne są pojedyncze badania:

- dla połączenia BV + etopozyd uzyskano medianę OS równą ponad 46 tyg. dla GBM (27 pacj. i ok. 63 tyg. dla MG-III (32 pacj.),
- dla połączenia BV + erlotynib uzyskano medianę OS równą ponad 44 tyg. dla GBM (25 pacj.) i ponad 71 tyg. dla AG (32 pacj.),
- dla połączenia BV + erlotynib + cetuksymab uzyskano medianę OS równą 30 tyg. dla GBM (43 pacj.),
- dla połączenia BV + radioterapia uzyskano medianę OS równą 12,5 mies. dla GBM (20 pacj.) i 16,5 mies. dla AA, AOD (5 pacj.).<sup>2</sup>

## Bezpieczeństwo stosowania

Charakterystyka Produktu Leczniczego obowiązująca na terenie Unii Europejskiej (gdzie bewacyzumab w leczeniu guzów mózgu nie uzyskał rejestracji), nie podaje informacji o bezpieczeństwie stosowania bewacyzumabu w leczeniu guzów mózgu. Przedstawia dane o działaniach niepożądanych zaobserwowanych w leczeniu innych typów nowotworów, w których lek ma zarejestrowane wskazania. Do najcięższych działań niepożądanych należały perforacje żołądkowo-jelitowe, krwotoki i tętnicza zakrzepica zatorowa. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należały nadciśnienie, zmęczenie lub osłabienie, biegunka, ból brzucha.<sup>2</sup>

Informacje o produkcie leczniczym z rejonów, gdzie Avastin jest zarejestrowany w leczeniu guzów mózgu nie wnoszą innych istotnych danych na temat bezpieczeństwa stosowania tego leku w tym wskazaniu. Na podstawie danych zawartych w wyszukanych publikacjach opisujących badania

kliniczne możliwe było oszacowanie łącznego odsetka pacjentów, u których po zastosowaniu bewacyzumabu w guzach mózgu wystąpiły następujące zdarzenia niepożądane: krwotoki, określane jako występujące w obrębie guza lub centralnego układu nerwowego, wystąpiły u ok. 2,65% pacjentów, udary niedokrwienne mózgu wystąpiły u ok. 1,26% pacjentów, powikłana, określone jako zakrzepowe lub zatorowe, wystąpiły ogółem u ok. 8,72% pacjentów, perforacje zlokalizowane w obrębie przewodu pokarmowego wystąpiły u min. 1,14% pacjentów.<sup>2</sup>

### **Efektywność kosztowa**

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla bewacyzumabu w leczeniu pacjentów z guzami mózgu.<sup>2</sup>

### **Wpływ na budżet płatnika**

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia, bewacyzumab w ramach chemioterapii niestandardowej w leczeniu pacjentów z guzami mózgu finansowano od 2009 roku zgodnie z kodem ICD10 – C71 (nowotwór złośliwy mózgu). Nie wykazano finansowania tej substancji w kodach C70 i C72 (nowotwór złośliwy opon i nowotwór złośliwy rdzenia kręgowego, nerwów czaszkowych i innych części centralnego systemu nerwowego). Łączna liczba pacjentów, u których w latach 2009-2010 zastosowano bewacyzumab zgodnie z tym kodem wynosiła ■■■ osoby. W 2009 r. koszt finansowania substancji czynnych stosowanych w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem wg ICD C71 wyniósł około ■■■ PLN, z czego za terapię bewacyzumabem płatnik publiczny zapłacił ■■■ PLN (dla ■■■ pacjentów). W 2010 r. łączny koszt wyniósł ok. ■■■ PLN, jednakże w ramach tej kwoty koszty finansowania bewacyzumabu wzrosły do ok. ■■■ PLN (dla ■■■ pacjentów).<sup>2</sup>

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

W listopadzie 2009 r. CHMP UE odrzucił wniosek o rozszerzenie wskazań rejestracyjnych Avastinu o zastosowanie w monoterapii lub w połączeniu z irynotekaniem w leczeniu glejaka wielopostaciowego (IV stopień wg WHO) po nawrocie choroby.

W toku prac analitycznych zidentyfikowano trzy (USA, Kanada, Australia) pozytywne rekomendacje odnośnie stosowania bewacyzumabu w guzach mózgu. W Wielkiej Brytanii dopuszcza się możliwość wyrażenia zgody na finansowanie bewacyzumabu w uzasadnionych klinicznie indywidualnych przypadkach.<sup>2</sup>

European Society for Medical Oncology (ESMO, 2010) przyznaje, że w przypadku nawrotu choroby wykazano pewne korzyści kliniczne z zastosowania chemioterapii u pacjentów w dobrym stanie ogólnym, którzy wcześniej nie otrzymali leczenia cytotoksycznego. Gwiaździki anaplastyczne z większym prawdopodobieństwem niż GBM odpowiadają na TMZ [III, B]. Nie ma ustalonego schematu chemioterapii dla pacjentów z progresją po wcześniejszej chemioterapii, stąd najlepszą obecnie stosowaną opcją jest leczenie terapią eksperymentalną w badaniach klinicznych. U niektórych pacjentów kontrolę guza uzyskuje się po monoterapii nitrozomocznikiem. Wysoki odsetek potwierdzonych obrazowaniem odpowiedzi oraz efekt zmniejszenia zapotrzebowania na steroidy obserwowano po podaniu bewacyzumabu (±irinotekan), jednakże często efekt ten utrzymuje się krótko (co ma związek ze zmianą przepuszczalności naczyń), a wpływ na czas przeżycia pozostaje nieznany [III, C]. ESMO podkreśla dotychczasowy brak rejestracji w leczeniu glejaków po nawrocie w Europie wynikający z obecnie dostępnych dowodów naukowych.<sup>2</sup>

Australian Cancer Network (ACN, 2009) skojarzenie chemioterapii i czynnika antyangiogenego zaleca w leczeniu nawracających gwiaździaków wysokiego stopnia. W nawiązaniu do wyników badania Vredenburgh 2007 ACN stwierdza, iż skojarzenie bewacyzumabu i irynotekanu w terapii nawracających gwiaździaków III i IV stopnia (HGG) – głównie GBM po niepowodzeniu terapii temozolomidem z radioterapią – jest obiecującą opcją, jednakże wymaga dalszych badań. Chemioterapia wykazuje niewielką aktywność w tej populacji, jednakże zaleca się jej stosowanie u pacjentów w dobrym stanie ogólnym. Decyzję o jej zastosowaniu należy podjąć po rozważeniu korzyści i ryzyka oraz możliwości zastosowania innych opcji terapeutycznych.<sup>2</sup>

Cancer Care Ontario (CCO, 2010) stosowanie bewacyzumabu w dawce 10mg/kg 1x/2tyg. i.v. wskazuje jako zasadne u pacjentów z nawrotowym GBM spełniających określone kryteria. Spodziewane korzyści kliniczne są następujące: -całkowita lub częściowa odpowiedź u 30-40% pacjentów, a następnie efekt zmniejszenia toksyczności deksametazonu; -wydłużenie PFS (6 mies.) u około 40% pacjentów, co skutkuje stabilizacją lub poprawą jakości życia w tym czasie. Toksyczność bewacyzumabu (w tym nadciśnienie, krwawienia, zakrzepica, perforacje jelita – występujące z częstością zbliżoną do innych nowotworów) należy rozpatrzyć zarówno podczas wyboru i monitorowania pacjentów. Ponadto CCO podkreśla, iż ponowny zabieg chirurgiczny i konwencjonalna chemioterapia (temozolomid, lomustyna w standardowych lub alternatywnych schematach) wciąż stanowią uzasadnione opcje terapeutyczne u pacjentów z nawrotowym GBM. Do chwili obecnej nie ustalono optymalnego czasu i sekwencji zastosowania poszczególnych opcji terapeutycznych, w tym bewacyzumabu, po nawrocie. W badaniach kontrolowanych nie porównano monoterapii bewacyzumabem z żadną obecnie stosowaną chemioterapią systemową w leczeniu nawrotowego GBM.<sup>2</sup>

Canadian Glioblastoma Recommendations Committee (CGRC, 2011) uważa, że pacjentom z GBM spełniającym kryteria włączenia należy oferować terapię eksperymentalne w ramach badań klinicznych. W przypadku braku badań można rozważyć zastosowanie terapii systemowej, w tym ponowne zastosowanie temozolomidu (rekomendacja typu B) i leczenie anty-angiogenne takie, jak bewacyzumab (rekomendacja typu B). CGRC podkreśla, iż terapia anty-angiogenna wydłuża przeżycie wolne od progresji (a nie całkowite przeżycie) oraz fakt, iż wyniki wstępnych badań wskazują na możliwość zmiany fenotypu glejaków na bardziej skłonny do infiltracji. Konieczne są dalsze badania w celu klaryfikacji efektywności klinicznej leków anty-angiogennych, stosowanych w monoterapii i skojarzeniu z konwencjonalną chemioterapią.<sup>2</sup>

National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2011, USA) w leczeniu glejaków anaplastycznych, jako leczenie adjuwantowe zaleca temozolomid lub PCV z radioterapią. Po nawrocie / jako leczenie ratunkowe stosuje się temozolomid, nitrozomocznik, PCV, bewacyzumab, bewacyzumab + chemioterapię (irynotekan, BCNU, temozolomid), irynotekan, cyklofosfamid, etpozyd i schematy oparte na pochodnych platyny. W przypadku glioblastomy, jako terapię adjuwantową stosuje się temozolomid 75 mg/m<sup>2</sup> dziennie wraz z radioterapią, temozolomid 150-200 mg/m<sup>2</sup> po radioterapii w schemacie 5/28. Po progresji glioblastomy poddawanej terapii bewacyzumabem zakończenie terapii może wiązać się z gwałtownym pogorszeniem stanu neurologicznego pacjenta – w takich przypadkach należy leczenie kontynuować.<sup>2</sup>

#### Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Australijski Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC, 2010) nie rekomenduje finansowania bewacyzumabu w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub będącym w trakcie progresji glejakiem wielopostaciowym ze względu na niejasne korzyści kliniczne oraz nieakceptowalnie wysoką i niepewną wartość współczynnika ICER. PBAC zwraca uwagę na brak badań bezpośrednio porównujących bewacyzumab z wybranymi komparatorami: temozolomidem, BSC i chemioterapią ratunkową, podmiot odpowiedzialny prezentuje wyłącznie wyniki dla pojedynczych ramion w różnych badaniach, jako dowód efektywności klinicznej zarówno BV jak i komparatorów, jakkolwiek populacja uwzględniona w tych badaniach była podobna pod względem liczby wcześniejszych nawrotów, PS wg Karnofsky'ego, częstości wcześniejszych resekcji, wcześniejszego zastosowania temozolomidu. Ponadto PBAC wskazuje na ograniczenia związane z oceną PFS i częstości odpowiedzi (RR) w guzach mózgu z zastosowaniem kryteriów McDonald oraz możliwość, iż w niektórych przypadkach efekty uzyskane u pacjentów otrzymujących bewacyzumab są analogiczne do wpływu steroidów (np. „pseudo-odpowieź”).<sup>2</sup>

Wielka Brytania- West Midlands (NHSWM) Cancer Drugs Fund Clinical Panel (2011) nie rekomenduje finansowania bewacyzumabu w monoterapii/w skojarzeniu z irynotekaniem w ramach Cancer Drugs Fund u pacjentów z nawrotowym glejakiem III/IV stopnia wg WHO. Badania kliniczne nie dostarczyły wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność kliniczną bewacyzumabu. Jednakże NHSWM dopuszcza możliwość wyrażenia zgody na finansowanie bewacyzumabu w indywidualnych przypadkach, gdzie uzasadniają to wyjątkowe sytuacje kliniczne.<sup>2</sup>



### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 3 marca 2011 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-460-8365-393/GB/11), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „bewacyzumab we wskazaniu leczenie guzów mózgu”, na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), oraz po uzyskaniu Stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 89/2011 z dnia 17 października 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie bewacyzumabu we wskazaniu leczenie guzów mózgu”.

### **Piśmiennictwo**

- 1.Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 89/2011 z dnia 17 października 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie bewacyzumabu we wskazaniu leczenie guzów mózgu”.
- 2.Raport Nr: AOTM-OT-431-5/2011. Bewacyzumab (Avastin®) w leczeniu pacjentów z guzami mózgu. Raport w sprawie oceny świadczenia.
- 3.Charakterystyka Produktu Leczniczego.