



**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”**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Podanie bewacyzumabu we wskazaniu leczenie guzów mózgu” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Uzasadnienie

Wskazania do podawania bewacyzumabu w leczeniu pierwotnych złośliwych guzów mózgu, szczególnie glejaków, wynikają z mechanizmu działania tego leku. Dostępne wyniki badań, głównie dotyczące stosowania w nawrotowych glejakach, mają niską wartość dowodową i wskazują na niewielką poprawę w zakresie zastępczych punktów końcowych. Jednocześnie zarówno w omawianym wskazaniu, jak i w innych wskazaniach, działania niepożądane są bardzo częste i niektóre z nich stanowią zagrożenia dla życia chorego. Obecnie brak jest wiarygodnych danych porównawczych, umożliwiających określenie rzeczywistych korzyści z omawianej terapii, w tym wpływu na całkowite przeżycie i jakość życia pacjenta. Nie jest więc możliwe przeprowadzenie rzetelnej oceny stosunku korzyści do ryzyka ani oceny kosztów uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego. Koszty omawianej terapii są wysokie. Opublikowane rekomendacje innych agencji HTA dotyczące finansowania bewacyzumabu w guzach mózgu są negatywne, podobnie jak opinie ekspertów klinicznych. Wydaje się, że na obecnym etapie jedynym uzasadnionym zastosowaniem bewacyzumabu w pierwotnych złośliwych nowotworach mózgu byłoby podawanie tego leku w ramach dobrze skonstruowanego badania klinicznego, umożliwiającego dobrej jakości ocenę porównawczą jego skuteczności.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko wydane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Bewacyzumab (Avastin®) w leczeniu pacjentów z guzami mózgu” nr AOTM-OT-431-5/2011.¹

Problem zdrowotny

Guzy mózgu (kod ICD-10: C71 - Nowotwór złośliwy mózgu) należą do guzów wewnątrzczaszkowych, stanowiących 90% nowotworów ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Etiologia złośliwych nowotworów OUN nie jest znana. Do poznanych karcynogenów zalicza się promieniowanie jonizujące. 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. Główne objawy choroby, wynikające z powstałego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego lub obrzęku mózgu, to bóle głowy, napady padaczkowe, nudności, wymioty, zaburzenia świadomości, widzenia, równowagi i senność. Może również dochodzić do ubytkowych objawów ogniskowych o przebiegu w dużym stopniu uzależnionym od lokalizacji zmiany, jak również do uszkodzenia wyższych czynności psychicznych.¹⁻⁵



Najczęstszymi nowotworami OUN są przerzuty nowotworowe i stwierdza się je ponad dwukrotnie częściej niż nowotwory pierwotne. Pierwotne guzy mózgu stanowią niejednorodną grupę nowotworów. Podstawą ich rozpoznania jest badanie histopatologiczne, zgodnie z którym guz jest klasyfikowany jako zmiana stopnia I (G-I; zmiany o niskim potencjale proliferacyjnym, często o charakterze dyskretnym), II (G-II; zmiany infiltrujące, o niskiej aktywności mitotycznej, ze skłonnością do nawrotów; możliwość progresji do guzów o wyższym stopniu złośliwości), III (G-III; złośliwość potwierdzona histologicznie: aktywność mitotyczna, wyraźna skłonność do infiltracji, anaplazja) lub IV (G-IV; zmiany aktywne mitotycznie, z proliferacją naczyń, ulegające nekrozie, związane z szybkim rozwojem choroby zarówno przedoperacyjnym, jak i po resekcji). Ponad 40% pierwotnych nowotworów wewnątrzczaszkowych to glejaki, które stanowią jednocześnie 70–80% pierwotnych nowotworów złośliwych OUN. Do najczęściej występujących pierwotnych guzów mózgu u dorosłych należą gwiaździak anaplastyczny (G-III; AA - łac. *astrocytoma anaplasticum*) i glejak wielopostaciowy (G-IV; GBM – łac. *glioblastoma multiforme*).¹⁻⁵

W opisie ocenianego świadczenia nie wyszczególniono typu histologicznego guzów mózgu, w których podawany jest bewacyzumab. Eksperci kliniczni i wytyczne praktyki klinicznej wskazują na stosowanie bewacyzumabu w leczeniu glejaków III i IV stopnia, po niepowodzeniu wcześniejszych terapii.¹

Rocznie z powodu pierwotnych nowotworów OUN umiera w Polsce około 2 300 chorych (przyczyna 3% wszystkich zgonów na nowotwory złośliwe u dorosłych). U dzieci nowotwory te występują znacznie częściej niż u dorosłych i stanowią 20% wszystkich nowotworów złośliwych (drugi pod względem częstości nowotwór złośliwy wieku dziecięcego). Stopień złośliwości określany według klasyfikacji WHO pozwala orientacyjnie ocenić przeżycie chorych, na 2-5 lat dla nowotworów stopnia III i poniżej 2 lat dla nowotworów stopnia IV. W przebiegu glejaka wielopostaciowego (st. IV) dochodzi do upośledzenia funkcji życiowych i związanego z tym pogorszenia jakości życia oraz zgonu (często przedwczesnego) w wyniku progresji.¹

Obecna standardowa terapia

Leczenie nowotworów mózgu powinno być oparte na rozpoznaniu histologicznym i obejmuje leczenie wstępne, chirurgię, radioterapię (w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią) i chemioterapię (w ograniczonym zakresie). W złośliwych glejakach mózgu, ze względu na wybitnie naciekający charakter wzrostu, standardem jest pooperacyjna radioterapia. Wybór strategii postępowania i stopień radykalności leczenia jest uzależniony od rokowania. Uznaną strategią postępowania w glejaku wielopostaciowym jest zastosowanie jednoczesnej radiochemioterapii z następową chemioterapią uzupełniającą.¹⁻⁵

W przypadku wystąpienia nawrotu dostępne są następujące opcje terapeutyczne:

- Leczenie chirurgiczne – w przypadku zmian torbielowatych lub litych w łatwo dostępnych okolicach anatomicznych, 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.
- Radioterapia – wskazania i wybór techniki leczenia rozważa się indywidualnie, w przypadku niezakwalifikowania do leczenia chirurgicznego; powtórne napromienianie ma z reguły charakter paliatywny; średnica guza nie może przekraczać, w zależności od stosowanej metody, 3,5–5 cm.
- 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.¹⁻⁵

Wybór leków stosowanych w chemioterapii paliatywnej zależy od klinicznej charakterystyki chorych oraz przebytego leczenia. Rekomendacje kliniczne i opinie ekspertów klinicznych wskazują na stosowanie u pacjentów z guzami mózgu następujących leków: pochodne nitrozomocznika (karmustyna i lomustyna), winkrystyna, prokarbazyna, pochodne platyny i temozolomid. W nawrotowych glejakach złośliwych stosowana jest chemioterapia z udziałem pochodnych nitrozomocznika lub temozolomidu (w zależności od wcześniejszego leczenia). W Polsce stosowanie wszystkich wymienionych substancji czynnych u pacjentów z guzami mózgu jest finansowane

ze środków publicznych, z katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii lub – w przypadku temozolomidu – w ramach programu zdrowotnego.¹

Opis świadczenia

Oceniane świadczenie jest udzielane w ramach programu chemioterapii niestandardowej i obejmuje podawanie bewacyzumabu we wskazanym leczeniu guzów mózgu. Bewacyzumab (Avastin) jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (Kod ATC: L01XC07) 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.^{1,7}

Produkt Avastin nie został zarejestrowany w leczeniu guzów mózgu na terenie Unii Europejskiej; we wspomnianym wskazaniu w Polsce lek ten jest stosowany *off-label*. W listopadzie 2009 r. CHMP 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 USA, Kanadzie i Australii Avastin został dopuszczony do obrotu w leczeniu glejaka IV stopnia we wznowie/progresji. Informacje o produkcie leczniczym pochodzące z innych rejonów, gdzie Avastin jest zarejestrowany w leczeniu glejaków mózgu, zalecają dawkowanie 10 mg/kg m.c. raz na 2 tygodnie (USA, Kanada, Australia) lub 15 mg/kg m.c. raz na 3 tygodnie we wlewie dożylnym (Australia) oraz zalecają stosowanie leku do czasu progresji choroby lub niemożliwej do zniesienia przez pacjenta toksyczności. Wskazania zarejestrowane tego leku w Unii Europejskiej obejmują raki: okrężnicy, piersi, płuca i nerki; pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium UE wydano w 2005 roku.^{1,6}

Przesłankę potencjalnej skuteczności bewacyzumabu w leczeniu glejaków złośliwych stanowi gęstość unaczynienia tych guzów – ponieważ złośliwe glejaki są nowotworami silnie unaczynionymi, mechanizm działania bewacyzumabu sugeruje, że powinien on skutecznie hamować progresję guza i poprzez ograniczenie ukrwienia nasilać również martwicę guza, która typowo występuje w złośliwych glejakach.^{1,6,8}

Efektywność kliniczna

Agencja przeprowadziła przegląd badań pierwotnych, w których pacjentów z pierwotnymi guzami mózgu leczono bewacyzumabem (w monoterapii lub w skojarzeniu z dowolną inną terapią) oraz opublikowanych przeglądów systematycznych i metaanaliz, w których oceniono skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania bewacyzumabu we wspomnianej populacji pacjentów. Wszystkie odnalezione badania dotyczyły stosowania bewacyzumabu w leczeniu glejaków mózgu, najczęściej w III lub IV stopniu wg klasyfikacji WHO. Do analizy włączono 1 przegląd systematyczny i 1 metaanalizę, 17 badań II fazy oceniających bewacyzumab w monoterapii (3 badania) i w skojarzeniu (z irynotekaniem - 7, z temozolomidem - 2, z etopozydem - 1, z erlotynibem - 1, z irynotekaniem i cetuksymabem - 1, z radioterapią - 1, z radioterapią i temozolomidem - 1, z radioterapią, temozolomidem i irynotekaniem – 1 badanie) oraz 15 badań retrospektywnych i prospektywnych opisów serii przypadków.^{1,9-28} W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania stwierdzono brak zakończonych badań III fazy oceniających stosowanie bewacyzumabu w leczeniu guzów mózgu, jak również brak jakichkolwiek opublikowanych badań z równoczesną grupą kontrolną. Badania III fazy dla bewacyzumabu w skojarzeniu z innymi terapiami są obecnie w toku.¹

Wyniki przeprowadzonego przeglądu dowodów naukowych Agencja podsumowuje następująco:

- Terapia I linii w nowo zdiagnozowanym GBM: w 2 badaniach – łącznie 145 osób – po terapii I linii z zastosowaniem bewacyzumabu + temozolomidu + radioterapii (oraz irynotekanu w jednym badaniu) mediana całkowitego przeżycia (OS) wyniosła 19-21 miesięcy, a mediana przeżycia bez progresji (PFS) – 13-14 miesięcy. Nie oceniano punktu końcowego „odpowiedź na leczenie”.
- Monoterapia bewacyzumabem w leczeniu glejaków III-IV stopnia: w 3 badaniach – łącznie 194 osoby – mediana OS wyniosła od 6,5 do 9,2 miesiąca. Całkowita odpowiedź wg kryteriów MacDonalda wystąpiła w przypadku maksymalnie 2% pacjentów, a odpowiedź częściowa u od 20% do 33% pacjentów (u 48 pacjentów ocenionych w jednym z badań wg kryteriów Levina 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 + iryrotekan 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 + iryrotekan 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 bewacyzumabu 15 mg/kg) lub 3% (przy dawce 10 mg/kg). Odpowiedź częściową zgodnie z kryteriami MacDonalda uzyskano u 46-67% pacjentów, stabilizację choroby w przypadku ok. 33% chorych, a progresję u maksymalnie 8% pacjentów.
- Terapia skojarzona bewacyzumab + iryrotekan w populacji pediatrycznej: w 1 badaniu mediana OS wyniosła 4,2 miesiąca dla 15 osób z GBM, AA lub skąpodrzewiakiem anaplastycznym (AO – ang. *anaplastic oligodendroglioma*) oraz 2,3 miesiąca dla 16 osób z rozlanym glejakiem pnia mózgu (DIPG – ang. *diffuse intrinsic pontine glioma*). Odsetek progresji choroby wynosił od ok. 72% (rozpoznanie GBM, AA lub AO) do 76,5% pacjentów (rozpoznanie 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 uzyskano medianę OS w zakresie ok. 15 – 37 tygodni. U 8 pacjentów z rozpoznaniem glejaka III stopnia wartość ta wyniosła 32 tygodnie.
- Dla innych terapii skojarzonych z bewacyzumabem dostępne są pojedyncze badania, w których odnotowano następujące wyniki:
 - dla połączenia bewacyzumab + etopozyd uzyskano medianę OS równą ponad 46 tyg. w GBM (27 pacj.) i ok. 63 tyg. w glejaku złośliwym III st. (32 pacj.),
 - dla połączenia bewacyzumab + erlotynib uzyskano medianę OS równą ponad 44 tyg. w GBM (25 pacj.) i ponad 71 tyg. w glejaku anaplastycznym (32 pacj.),
 - dla połączenia bewacyzumab + erlotynib + cetuksymab uzyskano medianę OS równą 30 tyg. w GBM (43 pacj.),
 - dla połączenia bewacyzumab + radioterapia uzyskano medianę OS równą 12,5 mies. dla GBM (20 pacj.) i 16,5 mies. w rozpoznaniach AA i AO (5 pacj.).^{1,9-28}

W większości odnalezionych badań pierwotnych nie oceniano jakości życia pacjentów. W raporcie EMA uwzględniono dane z raportu końcowego badania Friedmana i wsp. (2009), w którym analizowano następujące parametry związane z jakością życia: funkcje neurokognitywne, dawkowanie steroidów i sprawność w skali Karnofskiego (KPS). Autorzy Raportu EMA stwierdzili, że przedstawiona analiza dotycząca funkcji neurokognitywnych jest trudna do interpretacji z powodu niepełnych danych. Podobnie za nieudowodniony uznano deklarowany wpływ zastosowanego leczenia na dawkowanie steroidów i KPS.^{1,6}

Punktem końcowym w odnalezionych badaniach, oprócz całkowitego przeżycia, była 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, jednak wartość odpowiedzi radiologicznej jako zastępczego wskaźnika istotnych klinicznie punktów końcowych w ocenie skuteczności terapii antyangiogennych w guzach mózgu budzi poważne wątpliwości (szczegółowo opisanych w raporcie Agencji). Pomiary wspomnianych parametrów są w znacznym stopniu niepewne (trudności z określeniem rzeczywistych rozmiarów guza związane są m.in. ze zjawiskiem pseudoprogresji i pseudoregresji), co dodatkowo utrudnia interpretację wyników. Ponadto nie odnaleziono żadnego badania z równoczesną grupą kontrolną,

a zidentyfikowane porównania z historycznymi grupami kontrolnymi obarczone są dużą niepewnością, między innymi ze względu na różnice w metodologii prowadzenia badań kilkanaście lat temu w porównaniu do współczesnej praktyki, stosowanie innych schematów przeciwnowotworowych oraz ogólnego postępu wiedzy medycznej.¹

W raporcie wydanym w styczniu 2010 r. CHMP EMA stwierdza, że podmiot odpowiedzialny nie przedstawił dowodów skuteczności bewacyzumabu we wnioskowanym wskazaniu (w monoterapii lub leczeniu w połączeniu z irynotekaniem pacjentów z glejakiem wielopostaciowym po nawrocie): zasadność stosowania zastępczych punktów końcowych w określeniu korzyści klinicznych w analizowanym wskazaniu nie została potwierdzona, wyniki dotyczące całkowitego przeżycia i przeżycia bez progresji są trudne do interpretacji z powodu braku równoległej, randomizowanej grupy kontrolnej, a przedstawionych wyników w zakresie odpowiedzi obiektywnych nie można nazwać przełomowymi.^{1,6}

Rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania bewacyzumabu w leczeniu guzów mózgu odnoszą się do stosowania tego leku wyłącznie w glejakach złośliwych (III i IV st.) lub tylko w glejaku wielopostaciowym (IV st.). W wytycznych ESMO (2010) wskazano na krótki czas utrzymywania się obserwowanego efektu zmniejszenia zapotrzebowania na steroidy po leczeniu bewacyzumabem (w monoterapii lub skojarzeniu z irinotekaniem), nieznaną wpływ stosowania bewacyzumabu na czas przeżycia pacjentów oraz niepowodzenie rejestracji tego leku w leczeniu glejaków w UE. Australijskie rekomendacje ACN (2009) oraz Kanadyjskie - CGRC (2011) i CCO (2010) są pozytywne wobec stosowania bewacyzumabu w leczeniu, odpowiednio, gwiaździaków III/IV st. i GBM, podkreślono jednak konieczność potwierdzenia skuteczności tej terapii w dalszych badaniach. Pozytywną rekomendację wobec stosowania bewacyzumabu w leczeniu glejaków złośliwych wydała również amerykańska NCCN (2011).¹

Bezpieczeństwo stosowania

Charakterystyka Produktu Leczniczego Avastin obowiązująca na terenie Unii Europejskiej nie podaje informacji o bezpieczeństwie stosowania bewacyzumabu w leczeniu guzów mózgu (ze względu na brak rejestracji w tym wskazaniu), przedstawia jedynie 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. 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.¹

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 określone jako występujące w obrębie guza lub ośrodkowego układu nerwowego wystąpiły u ok. 2,65% pacjentów, udary niedokrwienne mózgu - u ok. 1,26% pacjentów, powikłana określone jako zakrzepowe lub zatorowe wystąpiły - u ok. 8,72% pacjentów, perforacje zlokalizowane w obrębie przewodu pokarmowego - u min. 1,14% pacjentów.¹

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

W celu przeprowadzenia oceny opłacalności ocenianego świadczenia zwrócono się z prośbą o przedstawienie analizy ekonomicznej do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego, właściwego dla produktu leczniczego Avastin, oraz przeprowadzono wyszukiwanie opublikowanych analiz. Podmiot odpowiedzialny nie przekazał analizy ekonomicznej, nie odnaleziono również żadnych opublikowanych analiz ekonomicznych umożliwiających ocenę opłacalności stosowania bewacyzumabu we wskazaniu leczenie guzów mózgu.¹

Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ, bewacyzumab w ramach chemioterapii niestandardowej w leczeniu pacjentów z guzami mózgu finansowano od 2009 roku, zgodnie z kodem ICD10 – C71. łączna liczba pacjentów, u których w latach 2009-2010 zastosowano bewacyzumab zgodnie z tym kodem wynosiła 24 osoby. W 2009 r. koszt finansowania substancji czynnych stosowanych w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem C71 wyniósł około 2,86 mln zł, z czego za terapię bewacyzumabem płatnik

publiczny zapłacił 0,218 mln zł (za leczenie 4 pacjentów). W 2010 r. łączny koszt leczenia pacjentów z nowotworami mózgu wyniósł ok. 10,98 mln zł, a w ramach tej kwoty koszty finansowania bewacyzumabu wzrosły do ok. 2,6 mln zł (20 pacjentów).¹

Australijska agencja PBAC wydała negatywną rekomendację wobec finansowania bewacyzumabu w leczeniu pacjentów z glejakiem wielopostaciowym w nawrocie lub progresji, ze względu na niejasność co do korzyści klinicznych oraz nieakceptowalnie wysoką i niepewną wartość współczynnika ICER; zwrócono uwagę na brak badań bezpośrednio porównujących bewacyzumab z wybranymi komparatorami (temozolomidem, leczeniem objawowym i chemioterapią ratunkową), na ograniczenia związane z oceną przeżycia bez progresji i częstości odpowiedzi w guzach mózgu z zastosowaniem kryteriów McDonalda, jak również na możliwość wystąpienia tzw. „pseudo-odpowiedzi” (efektu analogicznego do skutków stosowania steroidów). Przeprowadzone przez wnioskodawcę porównanie z historyczną grupą pacjentów z guzem mózgu (lata 1995-97) uznano za niewiarygodne również ze względu na zmiany dotyczące warunków obrazowania oraz podejścia terapeutycznego i diagnostycznego. W opinii PBAC bewacyzumab prawdopodobnie jest skuteczny, jednakże zakres korzyści nie został określony i dalsze badania są konieczne. Zauważono również możliwość stosowania bewacyzumabu poza wnioskowanym wskazaniem, w glejaku III st. Negatywną rekomendację dotyczącą finansowania bewacyzumabu – w nawrotowych glejakach III/IV st. - wydała również brytyjska agencja NHSWM, dopuszczono jednak możliwość wyrażenia zgody na finansowanie tej terapii w indywidualnych przypadkach.¹

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna przyjęła stanowisko jak na wstępie.

Piśmiennictwo

1. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Bewacyzumab (Avastin®) w leczeniu pacjentów z guzami mózgu” nr: AOTM-OT-431-5/2011. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, październik 2011
2. Fijuth J, Biernat W, Bobek-Billewicz B, Gliński B, Krajewski R, Krzakowski M. Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego. W: Krzakowski M. (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Gdańsk: Via Medica, 2009
3. Walecki J. Diagnostyka obrazowa guzów wewnątrzczaszkowych. Część I — guzy neuroepitelialne. Onkologia w Praktyce Klinicznej Tom 3, nr 4, 177–197
4. Kordek R, Liberski PP, Fijuth J, Krzakowski M. Nowotwory wewnątrzczaszkowe. W: Liberski PP, Kozubski W, Biernat W, Kordek R. Neuroonkologia kliniczna. Wyd. Czelej, 2011
5. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007 Aug;114(2):97-109
6. Refusal assessment report for Avastin. London, 20 January 2010. Doc. Ref No.: EMA/70577/2010. European Medicines Agency, 2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000582/WC500075000.pdf
7. Charakterystyka produktu leczniczego Avastin 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
8. Briefing book. Oncology Drugs Advisory Committee Meeting: Avastin (bevacizumab). U.S. BL125085/169: Bevacizumab—Genentech, Inc. 25 February 2009 <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM148788.pdf>
9. Wong et al. Bevacizumab for Recurrent Glioblastoma Multiforme: A Meta-Analysis. *J Natl Compr Canc Netw* 2011;9:403-407
10. Xu T, Chen J, Lu Y, Wolff JE. Effects of bevacizumab plus irinotecan on response and survival in patients with recurrent malignant glioma: a systematic review and survival-gain analysis. *BMC Cancer* 2010; 10:252
11. Friedman et al. Bevacizumab Alone and in Combination With Irinotecan in Recurrent Glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2009 Oct 1;27(28):4733-40
12. Kreisl et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 10;27(5):740-5
13. Lai et al. Phase II Study of Bevacizumab Plus Temozolomide During and After Radiation Therapy for Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *Clin Oncol* 29:142-148. © 2010
14. Vredenburgh JJD. The addition of bevacizumab to standard radiation therapy and temozolomide followed by bevacizumab, temozolomide, and irinotecan for newly diagnosed glioblastoma. *Clinical Cancer Research* 2011; 17 (12):4119-4124

15. Raizer JJ, Grimm S, Chamberlain MC, et al. A phase 2 trial of single-agent bevacizumab given in an every-3-week schedule for patients with recurrent high-grade gliomas. *Cancer* 2010;116(22):5297-305
16. Desjardins A, Reardon DA, Herndon JE, 2nd, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent WHO grade 3 malignant gliomas. *Clin Cancer Res.* 2008;14:7068–73
17. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, 2nd, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res.* 2007a;13:1253–9
18. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, 2nd, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol.* 2007b;25:4722–9
19. Gururangan et al. Lack of efficacy of bevacizumab plus irinotecan in children with recurrent malignant glioma and diffuse brainstem glioma: a Pediatric Brain Tumor Consortium study. *J Clin Oncol.* 2010 Jun 20;28(18):3069-75
20. Desjardins A, Reardon DA, Coan A, Marcello J, Herndon JE, Bailey L, Peters KB, Friedman HS, Vredenburgh JJ. Bevacizumab and daily temozolomide for recurrent glioblastoma. *Cancer* 2011
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.26381/abstract>
21. Verhoeff et al. Bevacizumab and dose-intense temozolomide in recurrent high-grade glioma. *Ann Oncol.* 2010 Aug;21(8):1723-7. Supplement:
http://annonc.oxfordjournals.org/content/suppl/2009/12/14/mdp591.DC1/mdp591_suppl_data.pdf
22. Reardon et al. Metronomic chemotherapy with daily, oral etoposide plus bevacizumab for recurrent malignant glioma: a phase II study. *British Journal of Cancer* (2009) 101, 1986 – 1994
23. Sathornsumetee S, Desjardins A. Phase II trial of bevacizumab and erlotinib in patients with recurrent malignant glioma. *Neuro-Oncology* 2010; 12 (12):1300-1310
24. Hasselbalch B, Cetuximab, bevacizumab, and irinotecan for patients with primary glioblastoma and progression after radiation therapy and temozolomide: a phase II trial. *Neuro Oncol.* 2010; 12 (5):508-516
25. Gutin PH, Safety and efficacy of bevacizumab with hypofractionated stereotactic irradiation for recurrent malignant gliomas. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2009; 75 (1):156-163
26. Pope WB, Xia Q, Paton VE, Das A, Hambleton J, Kim HJ, Huo J, Brown MS, Goldin J, Cloughesy T. Patterns of progression in patients with recurrent glioblastoma treated with bevacizumab. *Neurology* 2011; 76:432-437
27. Vredenburgh JJ. Corticosteroid use in patients with glioblastoma at first or second relapse treated with bevacizumab in the BRAIN study. *Oncologist* 2010; 15 (12):1329-1334
28. Wefel JSC. Neurocognitive function in patients with recurrent glioblastoma treated with bevacizumab. *Neuro-Oncology* 2011; 13 (6):660-668