



**Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Avastin[®] (*bewacyzumab*) w ramach programu
lekowego we wskazaniu: leczenie chorych na
zaawansowanego raka jajnika**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-20/2013

Data ukończenia: styczeń 2014

Wykaz skrótów

AE – analiza ekonomiczna,

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*),

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych,

AKL – analiza efektywności klinicznej,

AP – analiza podstawowa,

AR – analiza racjonalizacyjna,

AUC – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu. Parametr informuje o całkowitej ilości leku, jaka została wchłonięta do organizmu (ang. *Area Under the Curve*)

AW – analiza wnioskodawcy,

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji,

bd – brak danych,

BEW – bewacyzumab,

CBR – współczynnik korzyści klinicznej (ang. *clinical benefit rate*),

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego,

CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*),

CR - odpowiedź całkowita na leczenie (ang. *complete response*),

CHB – cena hurtowa brutto,

CHEM – PTX +KARBO

CHEM + BEW – PTX +KARBO+ BEW

CZN – cena zbytu netto,

FIGO – Światowa Organizacja Ginekologii i Położnictwa (fr. **Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique**)

i.v. – dożylnie (łac. *in venae*),

IS – wynik istotny statystycznie,

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej,

KARBO – karboplatyna,

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.),

MD – (ang. *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe),

MZ – Ministerstwo Zdrowia,

N – liczebność populacji,

n – liczba pacjentów u których obserwowano dany punkt końcowy,

nd – nie dotyczy,

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia,

NNH – Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast porównywanej spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego (ang. *Number Needed to Harm*),

NNT – (ang. *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

NS – wynik nieistotny statystycznie,

OR – iloraz szans (ang. *Odds Ratio*),

ORR – ogólna odpowiedź na leczenie (ang. *overall response rate*),

OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*),

p – wartość p,

PD – progresja choroby (ang. *progression disease*),

PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*),
p.o. – doustnie (łac. *per os*),
PTX – paklitaksel,
PLC – placebo,
PR – odpowiedź częściowa na leczenie (ang. *partial response*),
RB – korzyść względna (ang. *Relative Benefit*),
RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*),
RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora,
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji,
Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388),
SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*),
SD – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*),
Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji,
TTF – czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*),
TTP – czas do wystąpienia progresji (ang. *time to progression*),
UCZ – urzędowa cena zbytu,
Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.),
Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.),
Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Roche Poland Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Roche Poland Sp. z o.o.).

„Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	11
2.4. Problem zdrowotny.....	11
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	14
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	14
2.5.2. Status rejestracyjny	14
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3. Ocena analizy klinicznej	18
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	18
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	18
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	22
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	22
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy	26
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	26
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	26
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	27
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	29
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	29
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	30
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	31
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	32
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	34
4. Ocena analizy ekonomicznej	36
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	36
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	36
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	39
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	40
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	40
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	40
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	41
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	41
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	42
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	42
5. Ocena analizy wpływu na budżet	43
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	43
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	45

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	46
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	46
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	48
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	48
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	49
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	49
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	50
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	52
9.1. Rekomendacje kliniczne	52
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	52
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	53
11. Opinie ekspertów.....	54
12. Kluczowe informacje i wnioski	58
13. Źródła.....	60
14. Załączniki	62

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z MZ przekazującego kopię wniosku wraz z analizami: **pismo z dnia 6 listopada 2013 r.; znak: MZ-PLR-460-19449-4/KWA/13**

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o: **objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku**

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem): **EAN 5909990010486 (100 mg), EAN 5909990010493 (400 mg)**

Lek: **Avastin® (bewacyzumab),**

Wnioskowane wskazanie: **rak jajnika (C56), rak jajowodu (C57), pierwotny rak otrzewnej (C48).**

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 - w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
 - w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji): **bezpłatnie**

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem):

[Redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

-
-

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: brak.

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca: **Roche Polska Sp. z o.o. ul. Domaniewska 39B, 02 – 672 Warszawa.**

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego: **Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Wielka Brytania.**

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną: **brak**,

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN
<i>paclitaxelum</i>	EBEWE Pharma	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30/100/150/300 mg	5909990018383 5909990018390 5909990018420 5909990018406
	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	5909990422463
	Actavis Group PTC	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	5909990668878 5909990976010 5909990976027 5909990976034
	Fresenius Kabi Polska Sp. o.o.	PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	5909990874347 5909990874361 5909990874385 5909990874408 5909990874446
	Hospira UK Ltd,	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	5909990216406 5909990216482
<i>carboplatinum</i>	Ebewe Pharma Ges.m.b.H	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50/150/450 mg	5909990450015 5909990450022 5909990450039
	Pfizer Europe MA EEIG	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	5909990477418 5909990477425 5909990477432
	Ebewe Pharma	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600/1000 mg	5909990662753 5909990662760
		Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000/10 mg	5909990662760 5909990787371 5909990787388 5909990787395 5909990787401

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 6 listopada 2013 r.; znak: MZ-PLR-460-19449-4/KWA/13, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego **Avastin (bewacyzumab)**, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiolka a 16 ml, kod EAN: 5909990010493; 100 mg, 1 fiolka a 4 ml, kod EAN: 5909990010486 w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą projektu programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10: C56, C57, C48)”.

Wraz ze zleceniem przesłano komplet analiz HTA:

- [REDACTED] Bewacyzumab w leczeniu pierwszego rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III lub IV. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0. [REDACTED], 12 lipca 2013.
- [REDACTED] Bewacyzumab w leczeniu pierwszego rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III lub IV. Analiza kliniczna. Wersja 1.0. [REDACTED] 10 lipca 2013.
- [REDACTED] Bewacyzumab w leczeniu pierwszego rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III lub IV. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.0. [REDACTED] 19 lipca 2013.
- [REDACTED] Bewacyzumab w leczeniu pierwszego rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III lub IV. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.0. [REDACTED] 19 lipca 2013.
- [REDACTED] Bewacyzumab w leczeniu pierwszego rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III lub IV. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.0. [REDACTED] 19 lipca 2013.

Do wniosku dołączono również m.in.: Projekt opisu programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10: C56, C57, C48)”.

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań minimalnych zawartych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, pismem z dnia 09.12.2013 r., znak AOTM-OT-4351-20(11)/TI/2013, poinformowano Ministra Zdrowia o niespełnieniu wymagań minimalnych.

Pismem z dnia 11.12.2013 r., znak: MZ-PLR-460-19449-5/KWA/13, Ministerstwo Zdrowia przekazało przedstawicielowi Podmiotu Odpowiedzialnego, celem uzupełnienia, uwagi przekazane przez Prezesa AOTM pismem z dnia 09.12.2013 r., znak AOTM-OT-4351-20(11)/TI/2013.

Pismem otrzymanym dnia 19.12.2013 r., znak MZ-PLR-460-19449-6/KWA/13 Ministerstwo Zdrowia przekazało Agencji uzupełnione analizy HTA.

W ocenie Agencji przekazane uzupełnienia były kompletne:

- [REDACTED] Bewacyzumab w leczeniu pierwszego rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III lub IV. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1. [REDACTED] 17 grudnia 2013.
- [REDACTED] Bewacyzumab w leczeniu pierwszego rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III lub IV. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1 [REDACTED] 17 grudnia 2013.

- [REDAKTOWANE] Bewacyzumab w leczeniu pierwszego rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III lub IV. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.1. [REDAKTOWANE] 17 grudnia 2013.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Treść stanowiska RP / rekomendacji Prezesa AOTM
Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)”	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 112/2012 z dnia 12 listopada 2012 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C 48)”, bezpłatnie dla świadczeniobiorcy, w ramach istniejącej grupy limitowej.</p> <p>Rada Przejrzystości [REDAKTOWANE] lecz w ramach bardziej skutecznego i radykalnego niż wskazany przez podmiot odpowiedzialny [REDAKTOWANE]</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Na podstawie wyników odnalezionych przeglądów systematycznych oraz wniosków z tych przeglądów można stwierdzić, że bewacyzumab wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby.</p> <p>Wyniki dla analizy skuteczności bewacyzumabu dla punktów końcowych opisanych w badaniach RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku terapii bewacyzumabem w dawce 7,5 mg/kg m.c. (ICON7) wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko zgonu w porównaniu do grupy pacjentek stosujących chemioterapię. W przypadku dawki 7,5 mg/kg m.c. wykazano istotnie statystyczny dłuższy czas przeżycia całkowitego (OS), definiowany jako czas od randomizacji pacjenta do zakończenia badania.</p> <p>Zaproponowany opis programu lekowego dotyczy populacji pacjentek, które mają najgorsze rokowanie (w badaniu ICON7 określone jako grupa wysokiego ryzyka progresji). W badaniu ICON7 w tej grupie chorych przy zastosowaniu bewacyzumabu w dawce 7,5 mg/kg m.c. uzyskano statystycznie istotne wydłużenie mediany przeżycia bez progresji (PFS) oraz mediany przeżycia całkowitego (OS). Wydaje się, że zasadne jest podjęcie leczenia w chwili obecnej w dawce 7,5 mg/kg m.c. jedynie w tej grupie pacjentek, a nie w całej populacji z rakiem jajnika w stopniu III i IV.</p> <p>Należy podkreślić, iż dawka bewacyzumabu 7,5 mg/kg m.c. oceniana w ramach badania ICON7, nie jest zgodna z zapisami dot. dawkowania w ChPL. Zgodnie z zapisami ChPL bewacyzumab, w leczeniu pierwszej linii nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, należy stosować w dawce 15 mg/kg m.c. Zgodnie z zapisami ocenianego programu lekowego do objęcia finansowaniem przewiduje się bewacyzumab w dawce 7,5 mg/kg m.c. w ww. wskazaniu. Eksperci kliniczni nie zgłosili uwag do zapisów ocenianego projektu programu lekowego. W przypadku objęcia finansowaniem ze środków publicznych ocenianej technologii, potwierdzają zasadność stosowania schematu dawkowania 7,5 mg/kg, argumentując to: obniżonym kosztem terapii oraz efektami leczniczymi, jak i działaniami niepożądanymi, które są zbliżone dla obu dawek bewacyzumabu).</p>
	Rekomendacja nr 103/2012 Prezesa AOTM z dnia 12 listopada 2012 r.	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, 1 rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol, a 4 ml, kod EAN 5909990010493 w ramach programu lekowego: Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol, a 4 ml, kod EAN 5909990010493 w ramach programu lekowego Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48).</p> <p>Na podstawie wyników dostępnych randomizowanych badań klinicznych oraz odnalezionych przeglądów systematycznych i wniosków z tych przeglądów można stwierdzić, że bewacyzumab wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby.</p>

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Treść stanowiska RP / rekomendacji Prezesa AOTM
		<p>Ponadto, w przypadku terapii bewacyzumabem w dawce 7,5 mg/kg m.c. (badanie ICON7), wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko zgonu w porównaniu do grupy pacjentek stosujących chemioterapię. Ponadto w przypadku dawki 7,5 mg/kg m.c. wykazano także istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego (OS), definiowany jako czas od randomizacji pacjenta do zakończenia badania oraz wydłużenie mediany przeżycia bez progresji (PFS).</p> <p>Proponowany program lekowy dotyczy populacji pacjentek w wysokim stadium zaawansowania choroby.</p> <p>Należy podkreślić, iż dawka bewacyzumabu 7,5 mg/kg m.c. oceniana w ramach badania ICON7 oraz opisana w programie lekowym, nie jest zgodna z dawkowaniem zamieszczonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) dla ocenianego wskazania. Zgodnie z zapisami ChPL produktu leczniczego Avastin, w leczeniu pierwszej linii nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, zalecana dawka bewacyzumabu wynosi 15 mg/kg m.c. Zgodnie z zapisami ocenianego programu lekowego, do objęcia finansowaniem przewiduje się bewacyzumab w dawce 7,5 mg/kg m.c. w ww. wskazaniu. Eksperti kliniczni nie zgłosili uwag do zapisów ocenianego projektu programu lekowego.</p> <p>Przy zaproponowanym przez Wnioskodawcę mechanizmie podziału ryzyka, Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) nieznacznie przekracza obecnie obowiązujący w Polsce próg opłacalności wynoszący 105 801.</p>

Ponadto bewacyzumab był kilkakrotnie oceniany w Agencji w innych wskazaniach: rozsiały rak piersi, raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, przerzutowy rak jelita grubego, nerkowokomórkowym rakiem nerki, guzy mózgu. Streszczenia Stanowisk Rady oraz Rekomendacji Prezesa przedstawiono w załączniku.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Technologie alternatywne stosowane we wnioskowanym wskazaniu - leczenie raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III lub IV wg FIGO - nie były przedmiotem oceny Agencji.

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Histologicznie rozpoznany rak jajnika (C56), rak jajowodu (C57) lub pierwotny rak otrzewnej (C48) w stadium zaawansowania III lub IV wg FIGO.

ICD-10 wskazany przez wnioskodawcę: C56 – nowotwór złośliwy jajnika; C57 - Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych; C48 - Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej.

Epidemiologia

Wg Krajowego Rejestru Nowotworów w 2010 roku w Polsce zarejestrowano 3587 nowe zachorowania oraz 2547 zgonów z powodu złośliwego raka jajnika. Odsetek zachorowań wynosi 0,81. Około 70% rozpoznań stanowią rozpoznania w III i IV stadium zaawansowania. (PUO 2011)

Zachorowania na raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej są trudne do oszacowania, ponieważ kategorie ICD-10, do których należą te jednostki chorobowe obejmują także inne nowotwory. Z danych KRN w 2010 wynika, że dla kategorii C57 (do której należy rak jajowodu) zachorowalność wyniosła 114, a dla C48 (do której należy pierwotny rak otrzewnej) – 96. Liczba zgonów wyniosła odpowiednio 261 i 107.

Częstość występowania raka jajowodu szacuje się na 0,18–1,8% wszystkich nowotworów narządu rodowego. Rocznie na świecie rozpoznaje się nowotwór u ok. 3,6/1 mln kobiet (Szubert 2010)

Szacuje się, że 10% rozpoznań raka jajnika to tak naprawdę pierwotny rak otrzewnej, co przy zachorowalności na raka jajnika wynoszącej 3587 daje 356 przypadków pierwotnego raka otrzewnej. (Loh 2011)

Populacja docelowa według Prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego Konsultanta Krajowego w dziedzinie Onkologii Klinicznej

Przy obecnej liczbie zachorowań na raka jajnika w Polsce rocznie (około 3600), strukturze pierwotnego zaawansowania (stopnie III i IV stwierdzone u około 70% chorych – około 2500 chorych) oraz po uwzględnieniu odsetka chorych poddawanych pierwotnej resekcji z pozostawieniem resztkowych zmian o średnicy powyżej 1 cm i chorych z współwystępowaniem przeciwwskazań:

- w stopniach zaawansowania III i IV według FIGO:
- po chirurgicznej resekcji nowotworu z pozostawieniem resztkowych zmian o średnicy powyżej 1 cm (odstęp między resekcją i rozpoczęciem stosowania chemioterapii i bewacyzumabu – przynajmniej 4 tygodnie);
- w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności (stopnie 0-1 według klasyfikacji WHO);
- z prawidłowymi wartościami wskaźników morfologii krwi i układu krzepnięcia oraz wydolności nerek i umiarkowanie podwyższonymi wartościami wskaźników czynności wątroby (stężenie bilirubiny i aktywność transaminaz);
- bez współwystępowania istotnych chorób układu sercowo-naczyniowego i czynnej choroby wrzodowej żołądka lub dwunastnicy, naczyniowych chorób ośrodkowego układu nerwowego, białkomoczu oraz stanów wymagających stosowania leków przeciwkrzepliwych.

Liczba chorych z wskazaniami do stosowania chemioterapii i bewacyzumabu można ocenić na około 300 rocznie (oszacowanie własne).

W ramach pierwszej linii leczenia chorych na raka jajnika w stopniach zaawansowania III lub IV (stan po pierwotnym leczeniu chirurgicznym z pozostawieniem zmian o średnicy powyżej 1 cm) stosowana jest obecnie chemioterapia (karboplatyna lub cisplatyna i paklitaksel). Chemioterapia pierwszej linii z udziałem karboplatyny i paklitakselu jest stosowana rocznie w Polsce – w przybliżeniu – u około 700 chorych (różnica w porównaniu z liczbą chorych ze wskazaniami do stosowania chemioterapii w skojarzeniu z bewacyzumabem wynika z szerszego zakresu przeciwwskazań do stosowania wymienionego leku).

Etiologia i patogeneza

Do najważniejszych czynników ryzyka występowania raka jajnika należą: zespoły dziedzicznego raka jajnika i piersi oraz dziedzicznego raka jajnika, nosicielstwo mutacji genów BRCA1 i BRCA2 (13% przypadków), zespół Lyncha, bezdzietność, leczenie środkami stymulującymi owulację. (PUO 2011)

Czynniki ryzyka zachorowania na raka jajowodu są prawdopodobnie podobne do tych w raku jajnika (NCGC 2010)

Czynniki ryzyka występowania pierwotnego raka otrzewnej nie są znane. Około 10% zachorowań ma podłoże genetyczne. (GCF 2007)

Rozwój raka jajnika jest bezpośrednio związany z aktywacją onkogenów, wynikającą z nadmiernej aktywności onkoprotein. Efektem ich działania jest zmiana funkcji kinaz białkowych związanych z receptorami HER-2, EGFR oraz FMS lub działających niezależnie od receptorów. Zidentyfikowano również nadekspresję onkogenu MYC i RAD. (Wcisło 2011)

Rak jajowodu rozpoczyna się zwykle od dysplazji lub raka in situ. Najczęściej następuje przekształcenie do postaci gruczolakoraka. (Pectasides 2006)

Mechanizmy molekularne leżące u podstaw powstawania raka otrzewnej nie są znane. (Bleibel 2010)

Klasyfikacja

Tabela 2. Klasyfikacja nowotworów jajnika wg FIGO

Stadium	Charakterystyka
I	Guz ograniczony do jajników
IA	Zajęcie jednego jajnika, bez zajęcia torebki i bez wysięku otrzewnowego
IB	Zajęcie obu jajników, bez zajęcia torebki i bez wysięku otrzewnowego
IC	Zajęcie torebki, pęknięcie torebki, wodobrzusze lub obecność komórek nowotworowych w popłuczynach otrzewnowych
II	Nowotwór jednego lub obu jajników z zajęciem narządów miednicy mniejszej
IIA	Zajęcie miednicy lub jajowodów
IIB	Zajęcie innych narządów miednicy mniejszej (pęcherz moczowy, odbytnica lub pochwa)
IIC	IIA lub B + IC
III	Nowotwór jednego lub obu jajników wychodzący poza miednicę mniejszą lub z przerzutami do węzłów chłonnych zaotrzewnowych
IIIA	Mikroskopowe ogniska nowotworu poza miednicą mniejszą
IIIB	Ogniska o średnicy poniżej 2 cm
III C	Ogniska o średnicy powyżej 2 cm lub przerzuty w węzłach chłonnych
IV	Nowotwór jednego lub obu jajników z przerzutami odległymi, w tym do wątroby lub opłucnej

Tabela 3. Klasyfikacja pierwotnego raka jajowodu wg FIGO

Stadium	Charakterystyka
I	Guz ograniczony do jajowodu
IA	Zajęcie jednego jajowodu, bez wodobrzusza
IB	Zajęcie obu jajowodów, bez wodobrzusza
IC	Nowotwór jednego lub obu jajowodów, wodobrzusze i obecność komórek nowotworowych w popłuczynach otrzewnowych
II	Nowotwór jednego lub obu jajowodów z zajęciem narządów miednicy mniejszej
IIA	Zajęcie miednicy i/lub przerzuty do jamy macicy lub jajnika
IIB	Zajęcie innych narządów miednicy
III	Nowotwór jednego lub obu jajowodów z dootrzewnowymi przerzutami do jamy brzusznej
IV	Nowotwór jednego lub obu jajowodów z przerzutami odległymi, poza jamę otrzewnej

Obraz kliniczny

Objawy kliniczne raka jajnika są niecharakterystyczne i pojawiają się, gdy guz osiąga znaczne zaawansowanie. Mogą to być dolegliwości uciskowe w postaci objawów dysurycznych, zaparc, wzdęć, uczucia pełności w brzuchu lub bólów w podbrzuszu. U 1/3 chorych następuje powiększenie obwodu brzucha spowodowane wodobrzuszem (Kulakowski 2003)

Rak jajowodu we wczesnych stadiach zaawansowania przebiega najczęściej bezobjawowo. Przyjmuje się, że dla rozpoznania charakterystyczna jest triada objawów: krwawienia, upławy i bóle. Występuje również ból o charakterze kolkowym, uczucie ucisku na pęcherz lub jelita. (NCGC 2010a)

Pierwotny rak otrzewnej również daje niespecyficzne objawy w obrębie jamy brzusznej. Choroba objawia się bardziej dolegliwościami ze strony układu pokarmowego: uczucie pełności po niewielkim posiłku, zmiana rytmu wypróżnień, ból pleców, zmęczenie, duszność. (GCF 2007)

Diagnostyka

Przy podejrzeniu raka jajnika wykonuje się m.in. pełne badanie lekarskie, badanie ginekologiczne, badania obrazowe USG, tomografię komputerową, diagnostyczną laparoskopię, badanie stężenia markerów nowotworowych, podstawowe badania krwi i moczu. (Wcisło, 2011)

Rozpoznanie raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej stawiane jest najczęściej przypadkowo, podczas laparotomii wykonywanej z innych przyczyn. (Swasti 2008)

Leczenie i cele leczenia

Leczenie raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej jest zbliżone. Pierwszym etapem jest leczenie chirurgiczne, mające na celu pobranie tkanek do rozpoznania histopatologicznego, ocena stopnia zaawansowania choroby i usunięcie jak największej masy guza. Drugim etapem jest chemioterapia oparta na związkach platyny. W przypadku tych trzech nowotworów stosowane są te same schematy chemioterapii. Złotym standardem jest chemioterapia palklitakselem 175mg/m² powierzchni ciała z karboplatiną 5-7,5 AUC powtarzana w 6 cyklach co 3 tygodnie. U chorych z chorobą resztkową poniżej 1 cm w III stadium wg FIGO można zastosować chemioterapię dootrzewnową. U chorych w stopniu zaawansowania II-IV można zastosować zagęszczony schemat chemioterapii. W bardzo zaawansowanym stadium choroby opcją terapeutyczną jest chemioterapia neoadjuwantowa. (NCCN, 2012)

Przebieg naturalny i rokowanie

Odsetek 5-letnich przeżyć dla raka jajnika w III stadium wynosi 37% a w IV 14-25%. Rokowanie uzależnione jest również m.in. od typu nowotworu, wieku pacjentki. Głównym czynnikiem decydującym o rokowaniu jest doszczętność pierwszego zabiegu cytoredukcyjnego. (Wcisło, 2011)

Rokowanie w przypadku raka jajowodu wraz z jego rozprzestrzenianiem maleją. W przypadku rozprzestrzenienia nowotworu poza jajowód wskaźnik przeżycia 5-letniego wynosi 45%. (Cancer.net)

Rokowanie w przypadku pierwotnego raka otrzewnej określane jest jako niekorzystne. (Loh, 2011).

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych

Nazwa, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN	Avastin, koncentrat do sporządzania roztworów do infuzji, fiolka 100 mg w 4 ml, EAN: 5909990010486 Avastin, koncentrat do sporządzania roztworów do infuzji, fiolka 400 mg w 16 ml, EAN: 5909990010493
Substancja czynna	Bewacyzumab
Droga podania	Infuzja dożylna
Mechanizm działania	Bewacyzumab wiąże się z czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF), kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonna. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa nowopowstałe unaczynienie guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje wzrost guza.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1. 12 stycznia 2005 2. 22 września 2011
Wnioskowane wskazanie	Rak jajnika, jajowodu i pierwotny rak otrzewnej.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecana dawka produktu Avastin wynosi 15 mg/kg mc. podawana raz na 3 tygodnie we wlewie dożylnym. Avastin jest stosowany łącznie z karboplatiną i paklitaksemem przez maksymalnie 6 cykli leczenia, a następnie w monoterapii aż do progresji choroby lub przez maksymalnie 15 miesięcy lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, zależnie od tego, które z tych zjawisk wystąpi wcześniej.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	1. Rak okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami 2. Rozsiany rak piersi 3. Nieoperacyjny, zaawansowany, z przerzutami lub nawrotowy, niedrobnokomórkowy rak płuca 4. Zaawansowany i (lub) rozsiany rak nerki
Przeciwwskazania	1. Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą 2. Nadwrażliwość na produkty otrzymywane z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO) lub inne rekombinowane ludzkie lub humanizowane przeciwciała 3. Ciąża
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	[redacted]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 7. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48).
Kryteria włączenia do programu	[redacted]
Kryteria wyłączenia z programu	[redacted]

	[REDACTED]
--	------------

W porównaniu do obowiązującego opisu programu lekowego (z Obwieszczenia MZ z dn. 25 października 2013), opis programu lekowego z dn. 06.11.2013, zaakceptowany przez MZ i przesłany w zleceniu z dn. 06.11.2013, różni się w następujących kwestiach:

Tabela 8. Różnice w opisie programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)”, – 2012 / 2013 rok

Obowiązujący program lekowy	[REDACTED]	[REDACTED]
<u>Kryteria kwalifikacji</u> Stopień zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji > 1cm (suboptymalna cytoredukcja)	[REDACTED]	[REDACTED]
<u>Kryteria kwalifikacji</u> 6. wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: c) stężenie hemoglobiny większe lub równe 12,0 g/dl;	[REDACTED]	[REDACTED]
<u>Kryteria kwalifikacji</u> 7. wskaźniki koagulologiczne: c) wartość stężenia produktu degradacji fibryny (D-dimer) poniżej 500 µg/l;	[REDACTED]	[REDACTED]
<u>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia bewacyzumabem:</u> 2) oznaczenie stężenia c) D-dimerów oraz APTT i PT lub INR;	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		

opis programu lekowego „LECZENIE CHORYCH NA ZAAWANSOWANEGO RAKA JAJNIKA (ICD-10 C 56, C57, C48)” z Obwieszczenia MZ z dn. 25 października 2013 jest tożsamy z opisem programu lekowego z dn. 29.08.2012, stanowiącego załącznik do wniosku refundacyjnego z dn. 15.06.2012.

Należy podkreślić, że aktualnie (obwieszczenie MZ z dn. z dnia 25 października 2013) **lek Avastin finansowany jest w ramach programu lekowego: „LECZENIE CHORYCH NA ZAAWANSOWANEGO RAKA JAJNIKA (ICD-10 C 56, C57, C48)” w ramach grupy limitowej 1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne – bewacyzumab.** Program lekowy został wprowadzony Obwieszczeniem z dn. 22 lutego 2013 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r.

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Według odnalezionych rekomendacji klinicznych, w I linii leczenia raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, w stadium zaawansowania III i IV wg FIGO najczęściej stosowane są dożylnie związki platyny (karboplatyna, cisplatyna) w połączeniu z taksoidami (paklitaksel, docetaksel). Ze względu na korzystniejszy profil bezpieczeństwa preferowana jest karboplatyna (AUC 5-7,5). Z taksoidów standardowo stosowany jest paklitaksel (najczęściej 175 mg/m²; 135, 80, 60 mg/m²), a w przypadku nadwrażliwości zastępowany jest docetakselem (60-75 mg/m²). Leczenie prowadzone jest co trzy tygodnie w 6 cyklach. U pacjentek w III stadium FIGO po zabiegu optymalnej cytoredukcji rekomendowana jest cisplatyna podana dootrzewnowo. W zależności od stanu pacjenta możliwe jest stosowanie monoterapii.

W drugiej linii leczenia stosowanych schematów leczenia jest więcej, są one uzależnione przede wszystkim od wrażliwości nowotworu na związki platyny i stanu pacjenta. W przypadku platynowrażliwości powtarzane jest leczenie karboplatyną lub cisplatyną w połączeniu z drugim lekiem lub w monoterapii. Na tym etapie leczenia stosowane są głównie paklitaksel, docetaksel, etopozyd, gemcytabina i liposomalna doksorubicyna. Wymienione są również: cyklofosfamid, tamoksifen, trabectedyna, altretamina, kapecytabina, ifosfamid, irynotekan, melfalan, oksaliplatyna, nab-paklitaksel, pemetreksed, winorelbina, pegylowana liposomalna doksorubicyna.

Tabela 9. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III i IV wg FIGO

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
USA	NCCN 2013	<p>((Dotyczy stadium II-IV) I linia leczenia: (6 cykli co 3 tygodnie)</p> <ul style="list-style-type: none"> •iv PTX 135 mg/m² + ip CIS 75-100 mg/m² + ip PTX 60 mg/m² •iv PTX 175 mg/m² + iv KARB AUC 5-7,5 •iv DOC 60-75 mg/m² + iv KARB AUC 5-6 •iv PTX 80 mg/m² + iv KARB AUC 6 <p>Schematy stosowane w badaniach ICON-7 i GOG-218:</p> <ul style="list-style-type: none"> •iv PTX 175 mg/m² + iv KARB AUC 6 + iv bewacyzumab 7,5 mg/kg (3tyg x 5-6 cykli + bewacyzumab do 12 dodatkowych cykli) <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> •iv PTX 175 mg/m² iv KARB AUC 6 (3 x 6) + iv bewacyzumab 15 mg/kg (włączony w 2 cyklu) 3 tyg x (max) 22 cykle <p>Terapia w przypadku nawrotu choroby:</p> <p>Nowotwory wrażliwe na związki platyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> •KARB + PTX/DOC/gemcytabina/bevacizumab/LD •CIS + gemcytabina •KARB •CIS <p>Nowotwory odporne na związki platyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> •DOC •Etopozyd(doustnie) •Gemcytabina •LD •Topotekan <p>Inne: altretamina, kapecytabina, cyklofosfamid, ifosfamid, irynotekan, melfalan, oksaliplatyna, paksitaksel nab-paklitaksel, pemetreksed, winorelbina (+/- terapia hormonalna anastrozol, letrozol, leuprolid, megestrol, tamoksifen</p>
USA	NCI 2012	<p>Standard leczenia to platyna+taksoid.</p> <p>Badania kliniczne wykazały:</p> <ul style="list-style-type: none"> •schemat KARB+PTX jest nie gorszy niż CIS+PTX •schemat KARB + PTX jest nie gorszy niż KARB+DOC •brak korzyści z dodania epirubicyny do PTX+KARBO z jednoczesnym wzrostem toksyczności •schemat PTX +KARBO jest nie gorszy od sekwencji schematów dwulekowych opartych na KARBO z gemcytabiną lub topotekaniem, lub schematów trzylekowych, w których dodana jest gemcytabina lub pegylowana doksorubicyna lizosomalna •ip CIS to opcja terapeutyczna dla pacjentów w III stadium zaawansowania po optymalnym

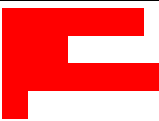
Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		zabiegu cytoredukcji.
Szkocja	SIGN 2013	<p>I linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> •PTX + pochodne platyny (KARB) •Nietolerancja PTX: Pegylowana liposomalna doksorubicyna+ gemcytabina+ KARB •Do PTX lub KARB nie powinna być dodawana trzecia cytotoksyczna substancja. <p>Nawrót choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Wrażliwość na platynę: PTX/PLDH/gemcytabina •Nie zaleca się stosowania Bewacyzumabu + KARB + gemcytabiny u pacjentów z nawrotem choroby
Polska	PUO 2013	<p>(Dotyczy stadium II-IV)</p> <p>Chemioterapia I linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Standardowy schemat: iv PTX 175 mg/m² + iv KARB AUC 5-7/ •Jeśli nadwrażliwość na PTX: DOC 60-75 + KARB AUC 5-6 •III stopień po optymalnej cytoredukcji: iv PTX 135 mg.m² + ip CIS 70-100 mg/m² + PTX 60 mg.m² •iv PTX 80 mg/m² + KARB AUC 6 •Stosowanie bewacyzumabu w dawce 7,5 mg/kg m.c w skojarzeniu z PTX 175 mg/m² + KARB AUC 5-7,5 z leczeniem podtrzymującym (bewacyzumab w monoterapii) wydłuża czas przeżycia do wystąpienia nawrotu choroby. Leczenie bewacyzumabem istotnie wydłuża czas przeżycia jedynie u chorych w III i IV st. zaawansowania z wielkością resztek > 1cm. <p>Chemioterapia II linii:</p> <p>Nowotwory niewrażliwe/platynooporne: LD, topotekan, gemcytabina, PTX Nowotwory częściowo/wrażliwe na platynę: PTX+KARB, gemcytabina+KARB, LD+KARB, KARB w monoterapii</p>
Kanada	CCO 2011	<p>Leczenie II linii pacjentek, które wcześniej otrzymały chemioterapię opartą na platynie:</p> <ul style="list-style-type: none"> •KARB+PTX •KARB + gemcytabina •KARB+PLD •KARB w monoterapii •PTX,topotekan,PLD monoterapii •Topotekan nie jest rekomendowany w terapii łączonej z innymi lekami •Trabectedyna+PLD (nadwrażliwość na KARB i PTX)
Anglia i Walia	NICE 2011/2013	<p>Dotyczy stadium II-IV:</p> <p>I linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> •PTX + KARB/CIS •PTX <p>II linia leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> •PLDH •Topotecan + PTX <p><u>Aktualizacja 2013:</u></p> <p>Nawrót choroby (nowotwory platyno wrażliwe): Bewacyzumab nie jest rekomendowany w terapii łączonej z innymi lekami (gemcytabina + KARB) u osób które wcześniej nie otrzymywały bewacyzumabu lub nie korzystały z innych terapii (VEGF).</p>
Kanada	AHS 2012	<p>I linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • iv KARB AUC 5-6 + iv PTX 175mg/m² (3 tyg x 6 cykli) • ip CIS 75 mg/m² + iv PTX 135 mg/m² + ip PTX 60 mg/m² (3 tyg x 6 cykli) • iv KARB AUC 5-6 + iv PTX 80 mg/m² (3 tyg x 6 cykli) •PTX można zamienić z DCT 75 mg/m² (w przypadku nadwrażliwości) • Podano informację, że badania III fazy sugerują większą skuteczność stosowania bewacyzumabu z KARB i PTX. <p>W nawrocie choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • KARB i/lub PTX • KARB lub LD • LD •Topotekan •CIS i/lub LD •Rozważyć :DOC, etopozyd, gemcytabinę, PTX, tamoxifen, melfalan, <p>Nawrót >12 miesięcy: KARB i/lub PTX</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Europa	ESMO 2010	Dotyczy stadium IIB-IIIIC: •KARB + PTX
USA	ASCO 2009	Dotyczy stadium (IIb-IV): •Standardowa chemioterapia: taksoid 175 175mg/m ² + KARB AUC 6 lub taksoid 175 mg/m ² + CIS 75 mg/m ² (3tyg x 6 cykli) •Stadium III po optymalnej cytoredukcji: chemioterapia dootrzewnowa •Nowotwory platynooporne: topotekan, LD, gemcytabina, etopozyd
Australia	GMCT 2009	Dotyczy stadium II-IV: I linia leczenia: •Standardowe postępowanie: iv KARB AUC 5-6 + iv PTX 175 mg/m ² •III stadium z optymalną cytoredukcją: chemioterapia dootrzewnowa •Można rozważyć monoterapię KARB, ponieważ zmniejsza to toksyczność terapii Nawrót: •Nowotwory platynowrażliwe: KARB + PTX •Nowotwory platynooporne: taksany, topotekan, etopozyd, LD, gemcytabina
Kanada	BCCA 2007	(Nie określono stadium choroby) •Pacjenci bez widocznej choroby resztkowej: KARB AUC 6-7 + PTX 175mg/m ² (3tyg x 3/6 cykli) •Pacjenci z widoczną chorobą resztkową: j.w. przez 6 cykli, z możliwością dodatkowych 3 cykli KARB; przy zbyt dużej toksyczności monoterapia KARB •Pacjenci z nowotworem platynoopornym: monoterapia PTX, etopozyd, gemcytabina, topotekan, winorelbina
Australia	ACN i NBCC 2004	I linia leczenia: •Standardowa chemioterapia KARB AUC 6 + PTX 175 mg/m ² •Pacjenci z przeciwwskazaniem do powyższej terapii: monoterapia KARB •Do rozważenia: chemioterapia dootrzewnowa CIS •Chemioterapia „gęstej dawki”: CIS 25 mg/m ² co tydzień •PTX można zastąpić DOC II linia leczenia: •Nowotwory platynooporne: gemcytabina, PLD, topotekan •Nowotwory platynowrażliwe: KARB+PTX
PTX – paklitaksel; DOC – docetaxel; KARB – karboplatyna; CIS – cisplatyna; LD – liposomalna doksorubicyna.		

Aktualna praktyka kliniczna leczenia zaawansowanego raka jajnika w Polsce, według ekspertów klinicznych, opiera się w I linii na karboplatynie i paklitakselu. Schemat ten stosowany jest u 80-90% pacjentów we wnioskowanym wskazaniu. Rzadziej stosowana jest cisplatyna w połączeniu z paklitakselu lub z endoksanem. W II linii stosuje się: najczęściej karboplatynę w połączeniu z paklitakselu i cyklofosfamid z doksorubicyną (z lub bez cisplatyny). Inne możliwości to topotekan, gemcytabina lub liposomalna doksorubicyna w monoterapii lub w połączeniu z pochodnymi platyny, etopozyd, melfalan, tamoksifen lub cyklofosfamid w monoterapii.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: histologicznie rozpoznany rak jajnika, rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej (stopień zaawansowania FIGO III i IV); w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane we wnioskowanym wskazaniu w Polsce				
	Schematy stosowane obecnie w Polsce	Mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia	Najszybsza w danym wskazaniu	Zalecana przez wytyczne praktyki klinicznej
Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dz. onkologii klinicznej	W ramach pierwszej linii leczenia chorych na raka jajnika w stopniach zaawansowania III lub IV (stan po pierwotnym leczeniu chirurgicznym z pozostawieniem zmian o średnicy powyżej 1 cm)	Stosowanie chemioterapii (karboplatyna i paklitaksel) w skojarzeniu z bewacyzumabem może zastąpić wyłączną chemioterapię (leczenie objawowe nie jest opcją)	Najtańszą technologią medyczną stosowaną w ramach pierwszej linii leczenia chorych na raka jajnika po pierwotnej resekcji z	Najszybszą – spośród stosowanych obecnie w Polsce metod leczenia chorych na raka jajnika po pierwotnej resekcji z pozostawieniem resztkowych zmian o średnicy powyżej	Opracowanie <i>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013</i> (Via Medica, Gdańsk 2013) w rozdziale <i>Nowotwory</i>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane we wnioskowanym wskazaniu w Polsce				
	Schematy stosowane obecnie w Polsce	Mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia	Najszybsza w danym wskazaniu	Zalecana przez wytyczne praktyki klinicznej
	stosowana jest obecnie chemioterapia (karboplatyna lub cisplatyna i paklitaksel).	postępowania u chorych na raka jajnika po pierwotnej resekcji z pozostawieniem resztkowych zmian o średnicy powyżej 1 cm).	pozostawieniem resztkowych zmian o średnicy powyżej 1 cm jest chemioterapią karboplatyną i paklitakselem.	1 cm – jest chemioterapia karboplatyną i paklitakselem.	<i>złośliwe jajnika</i> (strona 302) wskazuje, że stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią jest uzasadnione u chorych na raka jajnika po pierwotnej resekcji z pozostawieniem resztkowych zmian o średnicy powyżej 1 cm.
	KARB + PTX po operacji cytoredukcyjnej	KARB + PTX po operacji cytoredukcyjnej	KARB + PTX po operacji cytoredukcyjnej	Najszybszą wśród stosowanych w Polsce metodą do chwili wdrożenia Avastinu (jako chemioterapii niestandardowej) było postępowanie opisanw w pkt.	U chorych na raka jajnika, jajowodu i otrzewnej w III i IV klinicznego zaawansowania u których przeprowadzono suboptymalny zabieg cytoredukcyjny, jest leczenie systemowe paclitaxel + karboplatyna i Avastin
Prof. dr hab. Włodzimierz Sawicki Konsultant Krajowy w dz. Ginekologii Onkologicznej	KARB + PTX	w chwili obecnej brak takiej technologii	KARB + PTX	KARB + PTX	KARB + PTX

W aktualnie obowiązującym Obwieszczeniu MZ (z dnia 25 października 2013 r.), w wykazie leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem, znajdują się takie substancje czynne jak: *Bleomycini sulphas, Carboplatinum, Chlorambucilum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Dacarbazineum, Docetaxelum, Doxorubicinum, Epirubicini hydrochloridum, Etoposidum, Fluorouracilum, Gemcitabinum, Ifosfamidum, Irinotecani hydrochloridum trihydricum, Melphalanum, Methotrexatum, Paclitaxelum, Tamoxifenum, Topotecanum, Thiotepa, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas*, które mogą być stosowane w ocenianym wskazaniu. Pełen wykaz produktów handlowych, wraz z cenami znajduje się w załączeniu.

Podsumowując, najlepszym komparatorem dla ocenianej interwencji we wskazaniu I linia leczenia raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, jest schemat chemioterapii: karboplatyna z paklitakselem – złoty standard wg wytycznych klinicznych, stanowiący aktualną praktykę kliniczną w Polsce i spełniający warunek finansowania ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu.

Finansowanie produktu leczniczego Avastin

Należy podkreślić, że aktualnie (obwieszczenie MZ z dn. z dnia 25 października 2013) lek Avastin finansowany jest w ramach programu lekowego: „LECZENIE CHORYCH NA ZAAWANSOWANEGO RAKA JAJNIKA (ICD-10 C 56, C57, C48)” w ramach grupy limitowej 1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne – bewacyzumab. Program lekowy został wprowadzony Obwieszczeniem z dn.

22 lutego 2013 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r.

Istnieje duża nieścisłość co do aktualnej liczby osób leczonych w ramach obowiązującego programu lekowego, według podmiotu odpowiedzialnego, (informacja zawarta w analizie BIA str. 9, 17)

natomiast zgodnie informacjami przekazanymi przez NFZ (pismo z dn 20.12.2013 znak NFZ/CF/DGL/2013/073/0405/W/35118/TC) od chwili wejścia na obwieszczenie MZ tj od 2013-03-01 włączono 77 pacjentów do programu.

Dodatkowo Avastin (bewacyzumab) finansowany jest w ramach chemioterapii niestandardowej we wskazaniu według ICD-10 C56.X, C57.X, C48.X.

Tabela 11. Wartości oraz ilości zgód wraz z liczbą pacjentów z rozpoznaniem C56.X, C57.X, C48.X leczonych produktem Avastin rozliczanych w ramach chemioterapii niestandardowej

	2012			Styczeń - listopad 2013		
	Liczba pacjentów	Liczba zgód	Wartość zgody	Liczba pacjentów	Liczba zgód	Wartość zgody
C56	79	135	3 672 839	104	197	4 309 054
C48	2	2	55 416	3	4	103 370
C57	-	-	-	-	-	-

Najczęściej stosowaną sub. czynną w ramach chemioterapii niestandardowej w 2012 r. we wskazaniach według ICD-10 C56.X, C57.X, C48.X. był bewacyzumab (n=81), trabectedinum (n=14), doxorubicinum (n=10), sorafenib (n=9), natomiast w 2013 r. był bewacyzumab (n=107), trabectedinum (n=15), sorafenib (n=11), doxorubicinum (n=6), i pazopanib (n=6).

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted content]

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
[Redacted]	[Redacted]	Brak uwag

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

[Redacted content]

[Redacted text block]

Tabela 13. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną bewacyzumabu w leczeniu raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III i IV wg FIGO

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
E	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
E	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski												
E															
E															
E			<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="874 1563 1034 1608"></th> <th data-bbox="1034 1563 1353 1608"></th> <th data-bbox="1353 1563 1520 1608"></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="874 1608 1034 1653">E</td> <td data-bbox="1034 1608 1353 1653"></td> <td data-bbox="1353 1608 1520 1653">E</td> </tr> <tr> <td data-bbox="874 1653 1034 1697">E</td> <td data-bbox="1034 1653 1353 1697"></td> <td data-bbox="1353 1653 1520 1697">E</td> </tr> <tr> <td data-bbox="874 1697 1034 1742">E</td> <td data-bbox="1034 1697 1353 1742"></td> <td data-bbox="1353 1697 1520 1742">E</td> </tr> </tbody> </table>				E		E	E		E	E		E
E		E													
E		E													
E		E													

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski			
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>			
			<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="866 353 1137 398">[Redacted]</th> <th data-bbox="1137 353 1528 398">[Redacted]</th> </tr> </thead> </table>		[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]		
			<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>		
			<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>		
			<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>		
			<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>		
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>					
<p>[Redacted]</p>						

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była porównawcza analiza skuteczności i bezpieczeństwa bewacyzumabu (BEW) w dawce 7,5 mg/kg mc. (miligramów na kilogram masy ciała) w schemacie z paklitaksemem i karboplatiną (CHEM) ze [redacted], stosowanych w leczeniu pierwszego rzutu nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej w grupie chorych wysokiego ryzyka (tj. w stadium zaawansowania III wg FIGO (fr. Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique - Światowa Organizacja Ginekologii i Położnictwa) po suboptymalnej cytoredukcji oraz w stadium zaawansowania IV wg FIGO po zabiegu cytoredukcyjnym).

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę dokonano przeszukania następujących źródeł informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- Elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE;
 - Centre for Reviews and Dissemination (CRD)
- Rejestry badań klinicznych: National Institutes of Health (NIH) i Current Controlled Trials Register (CCTR) oraz doniesień konferencyjnych na stronach American Society of Clinical Oncology (ASCO, Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej) i European Society for Medical Oncology (ESMO, Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej).

Dodatkowo w ramach analizy bezpieczeństwa dokonano przeglądu możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 27.06.2013 r.

Analitik AOTM przeprowadził kontrolne wyszukiwanie w medycznych bazach informacji naukowej: Cochrane, Embase, PubMed (słowa kluczowe dotyczące interwencji i populacji połączono operatorami Boole'a). Nie odnaleziono innych publikacji niż te, zamieszczone w AKL Wnioskodawcy.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono badanie spełniające zakładane kryteria włączenia dotyczące populacji, interwencji, metodyki oraz uwzględniające wszystkie istotne klinicznie punktu końcowe oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Interwencja			
Komparatory			
Punkty końcowe			
Typ badań			

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 15. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text]

Ograniczenia badań zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

[Redacted text]

Zidentyfikowane przez AOTM ograniczenia jakości badań:

- W badaniu ICON7 odnotowano znaczną utratę pacjentów z badania. Utrata chorych w ramieniu BEW+CHEM sięgała 42%. Jedną z głównych przyczyn podano: przedwcześnie zakończone przyjmowanie BEW (35,7%), przedwczesne zakończenie przyjmowania CHEM (4,8%). 2,5% nie przyjęło żadnej dawki BEW, 1,0% nie przyjęło żadnej dawki CHEM. Natomiast utrata w grupie chorych leczonych CHEM wyniosła 9% (1,4% nie przyjęło żadnej dawki CHEM; 7,5% przedwcześnie zakończyło przyjmowanie CHEM).
- w przypadku badania ICON7 nie odnaleziono informacji o długości czasu obserwacji dla punktów końcowych takich jak PFS oraz OS.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text]



3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.



Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności porównania CHEM+BEW

Punkt końcowy	n/N (%)		RR (95% CI), wartość p	NNH (95% CI)	Okres obserwacji Mediana (m-ce)
	BEW + CHEM				
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					



Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności porównania CHEM+BEW

Punkt końcowy	BEW + CHEM				HR (95% CI), wartość p	Okres obserwacji mediana (m-ce)
	N	mediana (95%CI) [m-ce]	N	mediana (95%CI) [m-ce]		
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						



Dane AOTM

W ramach weryfikacji przeprowadzonej na potrzeby niniejszej analizy weryfikacyjnej przeszukano strony internetowe instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa leków (URLP, EMA, FDA) pod kątem dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab). Odnaleziono sześć dodatkowych komunikatów bezpieczeństwa, ponad te wskazane przez autorów raportu HTA przedstawionego przez wnioskodawcę.

Na stronie **European Medicines Agency** odnaleziono cztery komunikaty bezpieczeństwa. W ostrzeżeniu z lipca 2004 informowano o zwiększonym ryzyku poważnych zatorów tętniczych, obejmujących udar, zawał mięśnia sercowego, przemijający atak niedokrwienny i dusznicę, szczególnie u pacjentów powyżej 65 r.ż. i u których wcześniej występowały podobne zdarzenia. Zwiększone jest także ryzyko zgonu z powodu wymienionych działań niepożądanych. W styczniu 2005 roku przedstawiono uzupełnienie informacji dotyczących ryzyka występowania tych zdarzeń. Występowanie zatorów tętniczych u pacjentów przyjmujących chemioterapię razem z bewacyzumabem wynosiło 4,4% vs 1,9%. Pacjenci, u których wystąpią zatory tętnicze powinni zakończyć leczenie bewacyzumabem.

W kwietniu 2007 roku przedstawiono informację, iż w jednym z badań u dwóch spośród 29 pacjentów wystąpiła przetoka tchawiczo-przetykowa; jeden z pacjentów zmarł. Doniesiono również o drugim przypadku śmiertelnym, w którym podejrzewano wystąpienie przetoki, ale nie zostało to potwierdzone. W badaniu tym pacjenci z ograniczonym, drobnokomórkowym rakiem płuca otrzymywali cztery cykle terapii z udziałem irinotekanu, karboplatyny, radioterapii i bewacyzumabu.

Dane literaturowe szacują ryzyko wystąpienia przetoki tchawiczo-przetykowej na <1%. Zalecano całkowite zaprzestanie leczenia bewacyzumabem u pacjentów z jakąkolwiek przetoką 4-go stopnia. W przypadkach stwierdzenia przetoki wewnętrznej poza przewodem pokarmowym należy zaprzestać podawania bewacyzumabu.

We wrześniu 2006 r. poinformowano o przypadkach wystąpienia odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS) u pacjentów otrzymujących bewacyzumab w badaniach klinicznych. Zdarzenia te występowały rzadziej niż u 1% chorych. Pacjenci, u których pojawiają się objawy RPLS powinni przerwać terapię bewacyzumabem i jeżeli pojawiło się u nich nadciśnienie, rozpocząć odpowiednie leczenie. Objawy ustępują najczęściej w ciągu kilku dni. Nie ma informacji dotyczących bezpieczeństwa ponownego rozpoczęcia leczenia bewacyzumabem.

Na stronie URPL w maju 2007 roku pojawiło się ostrzeżenie dotyczące występowania przetoki tchawiczo-przetykowej. Zawierało informacje i zalecenia, które miesiąc wcześniej przedstawiła EMA.

W listopadzie 2011 URLP donosił o ryzyku wystąpienia martwicy kości szczęki/żuchwy u pacjentów leczonych bewacyzumabem, szczególnie jeśli wcześniej stosowali oni bisfosfoniany w postaci infuzji dożylniej. Zidentyfikowano 55 przypadków takich zdarzeń. Występowanie zgłaszanych przypadków szacowano na poniżej 1 na 10 000 pacjentów. Przed rozpoczęciem stosowania bewacyzumabu należy rozważyć badanie stomatologiczne i odpowiednie zabiegi profilaktyczne. U pacjentów którzy otrzymują lub otrzymywali bisfosfoniany w postaci dożylniej należy unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych.

Odnalezione przeglądy systematyczne

W ramach przeszukiwania własnego Agencji odnaleziono 2 opracowania wtórne dotyczące oceny bezpieczeństwa zastosowania bewacyzumabu w populacji pacjentów z nowotworami – *Ranpura 2011* i *Schulz 2011*. Ocena w ramach odnalezionych badań została oparta na przeglądzie systematycznym literatury i metaanalizie opublikowanych wyników badań RCT. W obu badaniach bewacyzumab podawano w dawkach 2,5 i 5 mg/kg raz w tygodniu.

Ranpura 2011

Celem przeglądu *Ranpura 2011* jest ocena ryzyka śmiertelnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem bewacyzumabu. Do przeglądu włączono badania porównujące bewacyzumab stosowany z chemioterapią i samą chemioterapię u pacjentów z rakiem jelita grubego, niedrobnokomórkowym rakiem płuc, rakiem prostaty, rakiem piersi, rakiem trzustki i rakiem nerki. Wyniki przeglądu przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 20. Częstość występowania działań niepożądanych i ryzyko względne AEs związane z zastosowaniem BEW+CHEM vs. CHEM – wyniki przeglądu systematycznego *Ranpura 2011*

Działanie niepożądane	RR (95% CI)	n/N (%)		Liczba badań
		bewacyzumab	kontrola	
Specyficzna	1,76 (1,10- 2,28)	67/4219 (2,1)	28/3503 (1,0)	13
Niespecyficzna	1,09 (0,73-1,62)	95/3878 (2,6)	62/3167 (2,5)	12
Krwotoki	2,77 (1,07-7,16)	23/2403 (1,3)	3/1737 (0,5)	7

Działanie niepożądane	RR (95% CI)	n/N (%)		Liczba badań
		bewacyzumab	kontrola	
Krwotok płucny	3,96 (1,03-15,25)	14/1568 (1,3)	0/1145 (0,3)	5
Perforacje żołądkowo-jelitowe	2,45 (0,63-9,51)	7/2318 (0,3)	1/2039 (0,2)	5
Neutropenia	2,37 (0,61-9,18)	12/1154 (1,1)	3/803 (0,6)	3
Krwotok żołądkowo-jelitowy	3,71 (0,58-23,63)	6/733 (0,9)	1/741(0,2)	2
Zatory płucne	1,10 (0,34-3,10)	5/1133 (0,7)	4/1111(0,6)	5
Zatory naczyń mózgowych	3,60 (0,59-22,02)	5/733 (0,7)	1/741 (0,2)	2
Łącznie	1,33 (1,02-1,73)	162/5608 (2,9)	90/4609 (2,2)	16
Częstość występowania i ryzyko względne AEs związanych z zastosowaną dawką				
2.5 mg/kg/tydz.	1,22 (0,82; 1,81)	54/1483 (3,7)	44/1463 (2,8)	4
5.0 mg/kg/tydz.	1,98 (1,20; 3,27)	59/2833 (1,9)	24/2521(1,0)	8
Częstość występowania i ryzyko względne AEs związanych z zastosowaną chemioterapią				
Platyna + taksany	53,49 (1,82; 6,66)	48/1915 (3,3)	11/1639 (1,0)	5
Inne	30,83 (0,37; 1,85)	11/918 (1,6)	13/882 (1,6)	3

Badanie wykazało wzrost ryzyka śmiertelnych działań niepożądanych u chorych leczonych chemioterapią w połączeniu z bewacyzumabem. Większość zgonów była spowodowana określonymi przyczynami, najczęściej krwotokami. Stwierdzono również wzrost ryzyka AEs wraz ze wzrostem dawki bewacyzumabu. Ryzyko było także większe, gdy bewacyzumab stosowano razem z chemioterapią opartą na platynie i taksanach.

Schutz 2011

Badanie *Schutz 2011* zostało przeprowadzone w celu oceny częstości i ryzyka względnego występowania hematologicznych działań niepożądanych związanych z leczeniem z wykorzystaniem bewacyzumabu. Do przeglądu włączono 23 badania RCT przeprowadzone z udziałem chorych z rozpoznaniem raka piersi, nerki, niedrobnokomórkowego raka płuc, jelita grubego i odbytnicy, żołądka, prostaty i jajnika. Jednym z kryteriów włączenia był brak zaburzeń hematologicznych, funkcji nerek i wątroby.

Tabela 21. Wyniki przeglądu systematycznego Schutz 2011

Hematologiczne działania niepożądane	RR (95% CI)	n/N (%)		Liczba badań
		bewacyzumab	kontrola	
Wszystkie stopnie toksyczności				
Anemia	0,81 (0,68 0,96)	189 / 1 063 (18,7)	223 / 997 (20,8)	5
Neutropenia	1,15 (1,01; 1,30)	335 / 1 273(25,0)	278 / 1204 (22,4)	7
Trombocytopenia	1,22 (1,00; 1,48)	194 / 1 310 (13,9)	146 / 1219 (10,4)	7
Toksyczność wysokiego stopnia				
Anemia	0,73 (0,60; 0,89)	184/ 4 020 (3,9)	197/ 3 316 (5,2)	15
Neutropenia	1,08 (1,02; 1,13)	2 238/ 8 341 (18,7)	1 534 / 6 380 (17,2)	21
Trombocytopenia	1,10 (0,79; 1,54)	292/ 4 686 (3,4)	199 / 4 220 (3,0)	15
Gorączka neutropeniczna	1,31 (1,08; 1,58)	300/ 7 378 (3,8)	156 / 5 484 (2,9)	16

Badanie wykazało, że istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia neutropenii, trombocytopenii oraz gorączki neutropenicznej. Ryzyko anemii jest mniejsze.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

W ramach analizy efektywności klinicznej oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania bewacyzumabu w połączeniu z chemioterapią, w I linii leczenia zaawansowanego raka jajnika (stopień III i IV wg FIGO).

Skuteczność kliniczna

[Redacted clinical efficacy text]

Bezpieczeństwo stosowania

[Redacted safety text]

Należy podkreślić, iż dawka bewacyzumabu 7,5 mg/kg m.c. oceniana w ramach badania ICON7, nie jest zgodna z zapisami odnoszącymi się do sposobu dawkowania w ChPL produktu leczniczego Avastin. Zgodnie z zapisami ChPL, bewacyzumab w leczeniu pierwszej linii nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, należy stosować w dawce 15 mg/ kg m.c. Zgodnie z zapisami ocenianego programu lekowego do objęcia finansowaniem przewiduje się bewacyzumab w dawce 7,5 mg/kg m.c. ww. wskazaniu.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W przeglądzie nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, w których przedstawiono by wyniki opłacalności stosowania bewacyzumabu w dawce 7,5 mg/kg mc. w połączeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią, stosowaną w leczeniu chorych na raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

CEL ANALIZY WEDŁUG WNIOSKODAWCY

Ocena opłacalności stosowania w Polsce leku Avastin (bewacyzumab) w dawce 7,5 mg/kg mc. w leczeniu pierwszego rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu, pierwotnego raka otrzewnej w grupie chorych wysokiego ryzyka (tj. FIGO III po suboptymalnej cytoredukcji oraz IV po zabiegu chirurgicznym).

TECHNIKA ANALITYCZNA/PORÓWNYWANE INTERWENCJE

[Redacted content]

PERSPEKTYWA

Analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)
- z perspektywy wspólnej, czyli podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (NFZ + pacjent).

HORYZONT CZASOWY

[Redacted content]

DYSKONTOWANIE

W analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

KOSZTY

[Redacted content]

MODEL

[Redacted content]

[Redacted text block]

Tabela 22. [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 23. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Brak uwag.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Brak uwag.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W perspektywie wspólnej przyjęto, iż pacjent nie ponosi dodatkowych kosztów związanych z finansowaniem ocenianej technologii lekowej, a więc wyniki z perspektywy wspólnej jak i płatnika publicznego są takie same.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Brak uwag.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	?	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak uwag.

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	w ramach analizy wrażliwości testowano wyniki dla takich

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

UWAGI AOTM:

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki w obu perspektywach (płatnika publicznego oraz wspólnej) są tożsame.

Tabela 24.

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 25.

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 26. [redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[redacted]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

[redacted]

Wielokierunkowa analiza wrażliwości

[redacted]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji



4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Analiza kosztów-użyteczności została wykonana w [redacted] dla porównania terapii bewacyzumabem (Avastin) w skojarzeniu chemioterapią (paklitaksel i karboplatyna) oraz terapii wyłącznie z wykorzystaniem chemioterapii w leczeniu pierwszego rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu, pierwotnego raka otrzewnej w grupie chorych wysokiego ryzyka (tj. FIGO III po suboptymalnej cytoredukcji oraz IV po zabiegu chirurgicznym).



5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

CEL ANALIZY WEDŁUG WNIOSKODAWCY

„Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest określenie możliwych skutków dla budżetu płatnika związanych z finansowaniem bewacyzumabu (nazwa handlowa Avastin®) w dawce 7,5 mg/kg mc. w leczeniu pierwszego rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu, pierwotnego raka otrzewnej w grupie chorych wysokiego ryzyka (tj. FIGO III po suboptymalnej cytoredukcji oraz IV po zabiegu chirurgicznym)”.

POPULACJA

Tabela 27. Etapy szacowania populacji docelowej rozpoczynającej leczenie w danym roku dla schematu dawkowania 7,5 mg/kg m.c. w zależności od przyjętego scenariusza

Źródło	Parametr	Wartość		7,5 mg/kg m.c.	
				2014	2015
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

PERSPEKTYWA

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego, zakładając przy tym, że analiza z perspektywy poszerzonej płatnika publicznego i pacjenta jest z nią tożsama, z uwagi na fakt, iż leczenie chorych w analizowanym wskazaniu finansowane jest w Polsce z budżetu NFZ.

HORYZONT CZASOWY

[REDAKTOWANE]

KLUCZOWE ZAŁOŻENIA

[REDAKTOWANE]

KOSZTY

[REDAKTOWANE]

Tabela 28. Całkowite koszty różniące terapii dla technologii medycznych stosowanych w leczeniu chorych w analizowanym wskazaniu [PLN]

Model	Terapia	Istniejący	nowy	
			bez RSS	z RSS
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	W przypadku wielkości grupy pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania BEW nie przedstawiono źródeł danych na poparcie przyjętych założeń, powołano się m.in. na niezidentyfikowaną Rekomendację AOTM. Brak możliwości weryfikacji danych dotyczących odsetka chorych leczonym bewacyzumabu.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	2 letni horyzont został uzasadniony czasem obowiązywania decyzji refundacyjnej, jednak można byłoby przytoczyć dane z innych rynków, które potwierdziłyby przyjęty horyzont analizy jako wystarczający do osiągnięcia stabilizacji
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania i innych uwzględnionych świadczeń są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Udział przejęcia rynku został ustalony arbitralnie przez wnioskodawcę. Nie przedstawiono danych rynkowych z innych krajów, gdzie bewacyzumab został objęty finansowaniem w ocenianym wskazaniu, które mogłyby stanowić odzwierciedlenie sytuacji na rynku polskim.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	Z danych NFZ wynika, iż najczęściej stosowanymi w ocenianych rozpoznaniach ICD-10, były: KARB i PTX, co jest zgodne z przyjętym założeniem dot. technologii obecnie stosowanej, która będzie zastępowana przez technologię ocenianą (Analiza weryfikacyjna Nr: DS-4351-03-2012). Istnieje duża nieścisłość co do aktualnej liczby osób leczonych w ramach obowiązującego programu lekowego, według podmiotu odpowiedzialnego, „(...)” natomiast zgodnie informacjami przekazanymi przez NFZ włączono 77 pacjentów do programu. (Pismo NFZ z dn 20.12.2013 znak NFZ/CF/DGL/2013/073/0405/W/35118/TC) Liczba pacjentów leczonych BEW w ramach chemioterapii niestandardowej w ocenianym wskazaniu (według ICD-10 C56.X, C57.X, C48.X) wyniosła 81 i 107 odpowiednio w 2012 r. i w okresie 1-11.2013 r., Niestety na podstawie danych NFZ nie można ustalić czy wnioskodawca zaniżył populację leczoną w ramach chemioterapii niestandardowej. Wynika to z braku informacji na temat zastosowanej dawki leku avastin (15 mg kg mc / 7,5 mg kg mc) w zestawieniu przekazanym przez NFZ.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	Nie dotyczy	Lek będzie stosowany w ramach programu lekowego, a więc z odpłatnością 0% dla pacjenta.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Lek jest obecnie finansowany w ramach programu lekowego leczenia zaawansowanego raka jelita grubego i jest przypisany do własnej grupy limitowej, w której jest jedynym przedstawicielem.

Parametr	Wynik oceny	Komentarz oceniającego
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	

Ograniczenia według wnioskodawcy

Nie przedstawiono.

Uwagi AOTM:

[Redacted]

- Należy podkreślić, że aktualnie (obwieszczenie MZ z dn. z dnia 25 października 2013) lek Avastin finansowany jest w ramach programu lekowego: „LECZENIE CHORYCH NA ZAAWANSOWANEGO RAKA JAJNIKA (ICD-10 C 56, C57, C48)” w ramach grupy limitowej 1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne – bewacyzumab. Program lekowy został wprowadzony Obwieszczeniem z dn. 22 lutego 2013 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r.

Istnieje duża nieścisłość, co do aktualnej liczby osób leczonych w ramach obowiązującego programu lekowego, według podmiotu odpowiedzialnego, ([Redacted])

[Redacted] natomiast zgodnie informacjami przekazanymi przez NFZ (pismo z dn. 20.12.2013 znak NFZ/CF/DGL/2013/073/0405/W/35118/TC) od chwili wejścia na obwieszczenie MZ tj od 2013-03-01 włączono 77 pacjentów do programu.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

POPULACJA:

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów		
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek (wszystkie wskazania)	[Redacted]		
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku – scenariusz prawdopodobny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[Redacted]		

Populacja	Roczna liczba pacjentów		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	[redacted]		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY:

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący - wariant prawdopodobny, w PLN

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

SCENARIUSZ NOWY:

Tabela 32.

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted content]

Tabela 34. Założenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Należy podkreślić, iż dawka bewacyzumabu 7,5 mg/kg m.c. oceniana w ramach badania ICON7, nie jest zgodna z zapisami dot. dawkowania w ChPL. Zgodnie z zapisami ChPL bewacyzumab, w leczeniu pierwszej linii nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, należy stosować w dawce 15 mg/ kg m.c. Zgodnie z zapisami ocenianego programu lekowego do objęcia finansowaniem przewiduje się bewacyzumab w dawce 7,5 mg/kg m.c. ww. wskazaniu.

Stanowisko z dn. 02.10.2012 Prof. Dr hab. Macieja Krzakowskiego KK w dz. Onkologii Klinicznej

Wyniki badań III fazy – wskazują, że obie dawki bewacyzumabu stosowanego łącznie z chemioterapią prowadzą do uzyskania porównywalnych efektów w porównaniu do wyłącznej chemioterapii. W przypadku uznania celowości finansowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią u chorych na zaawansowanego raka jajnika zastosowanie leku w dawce 7,5 mg/kg masy ciała byłoby uzasadnione (wymieioniona dawka jest zarejestrowana w kraju producenta leku – Szwajcaria).

Stanowisko z dn 19.12.2013 Prof. dr hab. Włodzimierza Sawickiego KK w dz. Ginekologii Onkologicznej

Uważam ponadto, że konieczne jest usunięcie z dotychczasowego Programu Lekowego kryterium dotyczącego stężenia poziomu D-dimerów. Wartość stężenia D-dimerów nie była bowiem nigdy kryterium kwalifikacji chorych do obu tych badań (protokół badania GOG218; ICON7).

Wiadomo natomiast, że podwyższone stężenie D-dimerów występuje bardzo często w chorobach nowotworowych – skłonność prozakrzepowa, w tym u chorych na raka jajnika. Udokumentowano, że w grupie chorych z chorobą resztkową mediana stężenia D-dimerów wynosi 1906 mikrogr/L (Gadduci et al., 1997) a w grupie chorych FIGO III i IV 1984 mikrogr/L (Gadduci et al., 1996), a zatem nigdy nie spada poniżej 500 mikrogr/L.

Można zatem przyjąć, że zdecydowana większość chorych w badaniach GOG218 i ICON7 miała podwyższone stężenie D-dimerów. Nie istnieją żadne dane wskazujące na zależność efektów lub

bezpieczeństwa leczenia bewacyzumabem chorych na raka jajnika od stężenia D-dimerów. Ponadto żadne światowe rekomendacje (NCCN i ESMO) w kryteriach kwalifikacyjnych do leczenia chorych na raka jajnika, jajowodu i otrzewnej nie zawierają jako warunku konieczności określania D-dimerów.

Wyniki dwóch randomizowanych badań fazy III (GOG 218 i ICON7) wykazały istotne wydłużenie czasu do progresji raka jajnika, w grupie chorych, którym do standardowej chemioterapii karboplatiną i paklitakselem dołączono bewacyzumab /Burger i wsp., 2011; Perren i wsp., 2011/. W żadnym z tych badań ani stężenie hemoglobiny, ani poziom D-dimerów nie były kryterium włączenia pacjentów do leczenia.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted content]

Tabela 35. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Spośród 15 odnalezionych rekomendacji dotyczących wnioskowanego wskazania – leczenia raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej – 5 odnosi się do stosowania bewacyzumabu. 4 rekomendacje nie zalecają one stosowania bewacyzumabu w terapii I rzutu, ponieważ niewielkie wydłużenie czasu przeżycia odbywa się kosztem zwiększonej toksyczności. 1 rekomendacja jest pozytywna.

Tabela 36. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku/ Podsumowanie	
AHS 2012 Kanada	Wytyczne kliniczne leczenia raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej.	Przegląd literatury naukowej dotyczącej danego problemu zdrowotnego	Dane z badania ICON 7 sugeruje na potencjalne wydłużenie przeżycia w wyniku zastosowania bewacyzumabu razem z paklitakselem i karboplatiną u pacjentów z nowo zdiagnozowaną chorobą. Zatwierdzenie stosowania wymaga jednak dalszych badań.	N
NCI 2012	Metody leczenia raka jajnika.	Rekomendacja wydana na podstawie niezależnego przeglądu literatury	Obecnie nie ma przesłanek do stosowania bewacyzumabu w terapii pierwszego rzutu, ponieważ niewielkie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby odbywa się kosztem zwiększonej toksyczności i braku poprawy jakości życia. W przypadku nawrotu choroby bewacyzumab może przyczynić się do dłuższego przeżycia.	N
NCCN 2013	Wytyczne kliniczne leczenia raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej.	Panel ekspertów	Większość ekspertów nie rekomenduje stosowania bewacyzumabu razem z paklitakselem i karboplatiną ponieważ nie przynosi znaczącego wydłużenia przeżycia i zwiększenia jakości życia, natomiast powoduje poważne działania niepożądane.	N
CCO 2011 Kanada	Optymalne metody leczenia nawracającego raka jajnika - wytyczne	Rekomendacja wydana na podstawie systematycznego przeglądu badań klinicznych	Badania RCT wskazują na dłuższy czas przeżycia wolny od progresji choroby u chorych leczonych bewacyzumabem. Obecnie jednak nie ma wystarczających dowodów aby rekomendować bewacyzumab.	N
PUO 2013 Polska	Zalecenia postępowania diagnostyczno - terapeutycznego w nowotworach złośliwych	-	Stosowanie bewacyzumabu w dawce 7,5 mg/kg m.c w skojarzeniu z PTX 175 mg/m ² + KARB AUC 5-7,5 z leczeniem podtrzymującym (bewacyzumab w monoterapii) wydłuża czas przeżycia do wystąpienia nawrotu choroby. Leczenie bewacyzumabem istotnie wydłuża czas przeżycia jedynie u chorych w III i IV st. zaawansowania z wielkością resztek > 1cm	P


P – pozytywna; N – negatywna; W – warunkowa

9.2. Rekomendacje refundacyjne

W ramach niniejszej analizy weryfikacyjnej przeszukano strony agencji HTA i ministerstw ds. zdrowia poszczególnych państw: NICE, SMC, HAS, PBAC, CADTH, PTAC (grudzień 2013 r.). Odnaleziono 1 rekomendację dotyczącą finansowania ze środków publicznych leczenia raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej z zastosowaniem bewacyzumabu. Wg SMC finansowanie bewacyzumabu w tym wskazaniu zarówno w roku 2012 jak i 2013 nie jest rekomendowane. Powodem negatywnej rekomendacji w 2013 r był fakt, iż wariant podstawowy analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę uwzględniał niezarejestrowaną przez EMA dawkę BEW (7,5 mg/kg m.c.). W 2013 główną przyczyną braku pozytywnej rekomendacji przez SMC był fakt, iż wykazano, że stosunek korzyści zdrowotnych w stosunku do ponoszonych kosztów terapii bewacyzumabem nie jest wystarczający. Koszt QALY przekracza granicę efektywnego wykorzystania zasobów szkodliwego NHS, Ponadto, w 2012 r. i 2013 r wnioskodawca nie przedstawił wystarczająco wiarygodnej analizy ekonomicznej aby uzyskać rekomendację SMC.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciw finansowaniu	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>zmian o średnicy powyżej 1 cm – jest uzasadnione w pierwszej linii leczenia, ponieważ wyniki badania III fazy ICON-7 [Perren TJ i wsp. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. <i>N Engl J Med</i> 2011; 365: 2484-2496 // Oza TJP i wsp. ICON7: final overall survival results in the GCIC phase III randomized trial of bevacizumab in women with newly diagnosed ovarian cancer. <i>Ann Oncol</i> 2013 (supl): 24] – w porównaniu do wyłączonej chemioterapii – wykazały:</p> <ul style="list-style-type: none"> • znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby o 5,4 miesiąca; • znamienne wydłużenie czasu przeżycia ogółem o 9,4 miesiąca. <p>Należy podkreślić, że wyniki badania ICON-7, które są opublikowane w pełnotekstowej wersji [Perren TJ i wsp. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. <i>N Engl J Med</i> 2011; 365: 2484-2496] wskazują na mniejszy stopień korzyści pod względem wpływu na wskaźniki przeżycia (mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby – różnica 3,6 miesiąca, mediana czasu przeżycia ogółem – 7,8 miesiąca).</p> <p>Wyżej wymienione korzyści pod względem wydłużenia obu wskaźników przeżycia dotyczyły chorych w stopniach III lub IV, u których po pierwotnej resekcji zmian pozostawione zmiany nowotworowe miały średnicę powyżej 1 cm). W ogólnej populacji chorych w cytowanym badaniu uzyskano jedynie znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, natomiast różnice pod względem czasu przeżycia ogółem nie osiągnęły poziomu znamienności.</p> <p>Dodatkowym uzasadnieniem jest fakt, że poważne działania niepożądane – typowe dla stosowania leków o działaniu anti-angiogennym (epizody nadciśnienia, powikłania ze strony przewodu pokarmowego, epizody proteinurii, epizody żyłnej choroby zakrzepowozatorowej) w stopniach 3-4. występowały u stosunkowo niewielkiego odsetka chorych (od 1% do 6% chorych). Jedynym</p>	<p>chirurgicznej resekcji nowotworu z pozostawieniem resztkowych zmian o średnicy powyżej 1 cm – nie jest uzasadnione w związku z zastrzeżeniami na temat metodyki badania ICON-7 [Perren TJ i wsp. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. <i>N Engl J Med</i> 2011; 365: 2484-2496]. Zastrzeżenia na temat wartości – wymienionych w punkcie 1a – wyników badania ICON-7 i uzasadnień dla finansowania bewacyzumabu w przedmiotowym wskazaniu są związane z:</p> <p>zróżnicowaniem charakterystyki ocenianej w cytowanym badaniu ICON-7 populacji chorych pod względem ryzyka wystąpienia progresji choroby (zaawansowanie w stopniach I-III i zmianami resztkowymi po resekcji o średnicy do 1 cm, zaawansowanie w stopniach I-III i zmianami resztkowymi po resekcji o średnicy powyżej 1 cm oraz zaawansowanie w stopniach nieoperacyjnym III i IV) oraz różnym zakresem korzyści pod względem wskaźników przeżycia w zależności od stopnia ryzyka (zakres korzyści różny dla subpopulacji ogólnej i subpopulacji z ryzykiem uwidoczniony w teście interakcji);</p> <p>opublikowaniem wyników ostatecznej analizy czasu przeżycia ogółem jedynie w postaci doniesienia zjazdowego [Oza TJP i wsp. ICON7: final overall survival results in the GCIC phase III randomized trial of bevacizumab in women with newly diagnosed ovarian cancer. <i>Ann Oncol</i> 2013 (supl): 24];</p> <p>zastosowaniem statystycznej metody określenia czasu przeżycia ogółem na podstawie tzw. analizy wartości średniej ograniczonej okresem obserwacji (ang. <i>restricted mean</i>).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • w stopniach zaawansowania III i IV według FIGO; • po chirurgicznej resekcji nowotworu z pozostawieniem resztkowych zmian o średnicy powyżej 1 cm (odstęp między resekcją i rozpoczęciem stosowania chemioterapii i bewacyzumabu – przynajmniej 4 tygodnie); • w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności (stopnie 0-1 według klasyfikacji WHO); • z prawidłowymi wartościami wskaźników morfologii krwi i układu krzepnięcia oraz wydolności nerek i umiarkowanie podwyższonymi wartościami wskaźników czynności wątroby (stężenie bilirubiny i aktywność transaminaz); • bez współwystępowania istotnych chorób układu sercowo-naczyniowego i czynnej choroby wrzodowej żołądka lub dwunastnicy, naczyniowych chorób ośrodkowego układu nerwowego, białkomoczu oraz stanów wymagających stosowania leków przeciwkrzepliwych. <p>Bezwzględny warunkiem podjęcia ostatecznej decyzji na temat finansowania wnioskowanego leczenia chorych na raka jajnika z udziałem bewacyzumabu w opisanych wyżej wskazaniach powinno być:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyjaśnienie wszystkich zastrzeżeń umieszczonych w punkcie 1b (szczególnie – metodyka określania czasu przeżycia ogółem z zastosowaniem analizy ograniczonej zakresem obserwacji); <p>przeprowadzenie szczegółowej analizy farmakoeconomicznej z uwzględnieniem kryteriów opłacalności przyjętych w Polsce.</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciw finansowaniu	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	powikłaniem o istotnej częstości były epizody neutropenii (17%).		
<p>Prof. dr hab. Włodzimierz Sawicki KK w dz. Ginekologii Onkologicznej</p>	<p>pozwała wydłużyć czas do progresji choroby nowotworowej, co ma niezwykle istotne znaczenie dla pacjentek</p> <p>działanie wnioskowanej technologii zostało potwierdzone w dwóch badaniach klinicznych GOG 0218 i ICON 7 a ponadto prowadzone są dalsze badania kliniczne na dużych grupach pacjentek.</p> <p>Znane są działania niepożądane tej terapii co pozwala skutecznie im zapobiegać</p> <p>Określona jest grupa pacjentów mogąca odnieść korzyść z zastosowania tej terapii</p> <p>Stosowana obecnie dawka leku jest o połowę mniejsza niż w badaniach III fazy, co powoduje zmniejszenie kosztów jej finansowania</p>	<p>Brak takich przyczyn</p>	<p>Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika, jajowodu i otrzewnej według programu lekowego z zastosowaniem Avastinu (bewacyzumabu) powinno być finansowane ze środków publicznych, gdyż jest to leczenie o udowodnionej skuteczności w badaniach klinicznych. Dołączenie tego przeciwciała monoklonalnego powoduje wydłużenie czasu wolnego do nawrotu, jeżeli zastosowane jest w terapii pierwszorazowej i leczeniu podtrzymującym. Podstawą włączenia do cytotoksycznej chemioterapii przeciwciała anty-VEGF były badania przedkliniczne wykazujące wzrost perfuzji w guzie nowotworowym i wzrost chemio czułości.</p> <p>Skuteczność i bezpieczeństwo dodania bewacyzumabu do standardowej chemioterapii (Paklitaksel+karboplatyna) w leczeniu pooperacyjnym chorych na raka jajnika, jajowodu i otrzewnej oceniono w dwóch badaniach klinicznych III fazy; GOG 218 i ICON7 (Burger et al., 2011; Perren et al., 2011; Oza et al. ECC 2013 (LBA6))</p> <p>W badaniach rejestracyjnych leku bewacyzumab wykazano statystycznie istotne wydłużenie mediany PFS (czas do progresji choroby) – 10,5 m-ca vs 16 m-cy w grupie chorych otrzymujących leczenie z zastosowaniem bewacyzumabu (Burger et al., 2011; Perren et al. 2011)</p> <p>Ponadto w badaniu ICON7 (na podstawie ostatnich doniesień z ESGO – Oza et al.ECC 2013 (LBA6) – listopad 2013 – badania update) wykazano po raz kolejny statystycznie istotne wydłużenie mediany przeżycia całkowitego OS 9,4 miesiąca (30,3 m-ca vs 39,7 m-ca) w grupie wysokiego ryzyka progresji (FIGO IV i FIGO III po suboptymalnej cytoredukcji – z chorobą resztkową większą niż 1 cm) – Oza et al.ECC 2013 (LBA6).</p> <p>Na podstawie tego badania uważam, że jest bardzo zasadne, iż w Polsce lekowy program „Leczenie chorych na raka jajnika, jajowodu i otrzewnej” obejmuje grupę wysokiego ryzyka, jako odnoszącą największe korzyści z zastosowania bewacyzumabu.</p> <p>W badaniu ICON7 wykazano również dobrą tolerancję leczenia z</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciw finansowaniu	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
			zastosowaniem bewacyzumabu i co najmniej nie wykazano znamienych różnic w częstości występowania zdarzeń zakrzepowozatorowych (Perren et al., 2011; Oza et al., ECC 2013)
	Wyniki badań randomizowanych III fazy ogłoszone w roku 2013 wskazały, że najlepsze efekty uzyskano u chorych w stopniu III i IV, u których przeprowadzono suboptymalny zabieg cytoredukcji - pozostawiona choroba resztkowa > 1cm. Mediana czasu przeżycia bez progresji została wydłużona przez zastosowanie bewacyzumabu z 10,5 do 16 miesięcy, a mediana czasu przeżycia całkowitego z 30,3 do 39,7 miesięcy /Perren i wsp., 2011)/. Wydłużenie czasu przeżycia całkowitego o ponad 9 miesięcy (9,4) w grupie chorych szczególnie zagrożonych progresją to niewątpliwie najlepszy wynik w terapii raka jajnika od wielu lat.	brak	Bewacyzumab jest takim ludzkim przeciwciałem wykazującym aktywność antyangiogenną względem pierwotnego i nawracającego raka jajnika. Poza regulacją procesu neowaskularyzacji, Avastin stabilizuje naczynia wewnątrz guza. Zjawisko to prowadzi do zwiększenia dostępności cytostatyków do tkanek zmienionych nowotworowo /Randall LM, Monk BJ 2010/. Potwierdzono tę tezę już w doświadczeniach przedklinicznych, wykazując, że bewacyzumab wzmacnia działanie cisplatyny / Mabuchi S, KJmuraT 2010/. Wyniki dwóch randomizowanych badań fazy III (GOG 218 i ICON7) wykazały istotne wydłużenie czasu do progresji raka jajnika, w grupie chorych, którym do standardowej chemioterapii karboplatiną i paklitaksellem dołączono bewacyzumab /Burger i wsp., 2011; Perren i wsp., 2011/. Najlepsze efekty uzyskano u chorych w stopniu III i IV, u których przeprowadzono suboptymalny zabieg cytoredukcji - pozostawiona choroba resztkowa > 1cm. Mediana czasu przeżycia bez progresji została wydłużona przez zastosowanie bewacyzumabu z 10,5 do 16 miesięcy, a mediana czasu przeżycia całkowitego z 30,3 do 39,7 miesięcy /Perren i wsp., 2011)/. Wydłużenie czasu przeżycia całkowitego o ponad 9 miesięcy (9,4) w grupie chorych szczególnie zagrożonych progresją to niewątpliwie najlepszy wynik w terapii raka jajnika od wielu lat. Rezultaty ostateczne badania ICON-7 podane na ESGO w roku 2013 potwierdzają, że pacjentki suboptymalnie zoperowane odnoszą największą korzyść z zastosowanego leczenia. W przedstawionych w roku 2012 wynikach badania randomizowanego AURELIA wykazano również, aktywność bewacyzumabu w leczeniu nawrotowego raka jajnika u chorych platynoopornych, co dodatkowo potwierdza zasadność stosowania terapii antyangiogennej /Pujade-Lauraine E i wsp 2012/.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. znak: MZ-PLR-460-19449-4/KWA/13 (data wpływu do AOTM 6 listopada br.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego:

- Avastin, bewacyzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol, a 16 ml, kod EAN 5909990010486;
- Avastin, bewacyzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol, a 4 ml, kod EAN 5909990010493.

w ramach programu lekowego we wskazaniu: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika”.

Problem zdrowotny

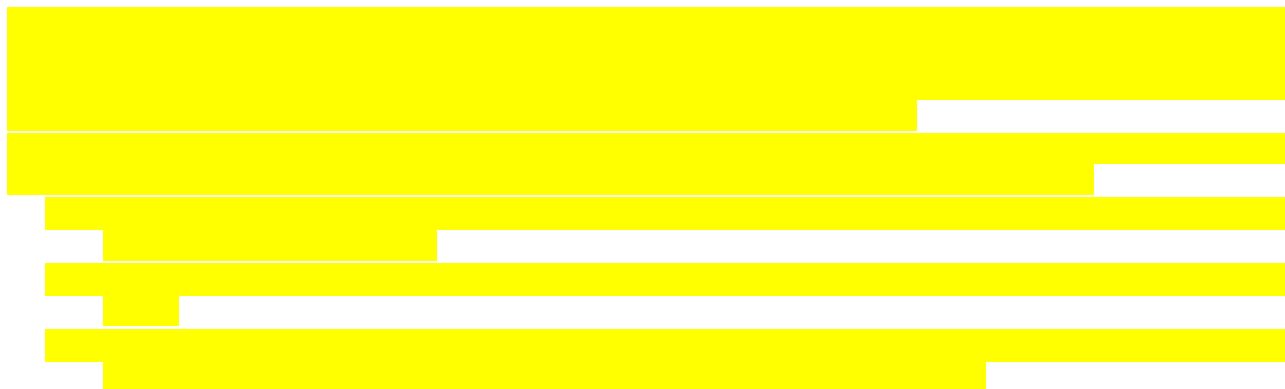
Problem zdrowotny obejmuje trzy rozpoznania: rak jajnika (C56), rak jajowodu (C57) lub pierwotny rak otrzewnej (C48) w stadium zaawansowania III lub IV wg FIGO. Wg Krajowego Rejestru Nowotworów w 2010 roku w Polsce zarejestrowano 3587 nowe zachorowania oraz 2547 zgonów z powodu złośliwego raka jajnika, dla kategorii C57 (do której należy rak jajowodu) zachorowalność wyniosła 114, a dla C48 (do której należy pierwotny rak otrzewnej) – 96. Liczba zgonów wyniosła odpowiednio 261 i 107. Około 70% rozpoznań raka jajnika stanowią rozpoznania w III i IV stadium zaawansowania.

Odsetek 5-letnich przeżyć dla raka jajnika w III stadium wynosi 37% a w IV 14-25%. Rokowanie uzależnione jest również m.in. od typu nowotworu, wieku pacjentki. Rokowanie w przypadku raka jajowodu wraz z jego rozprzestrzenieniem maleją. W przypadku rozprzestrzenienia nowotworu poza jajowód wskaźnik przeżycia 5-letniego wynosi 45%. Rokowanie w przypadku pierwotnego raka otrzewnej określane jest jako niekorzystne.

Alternatywne technologie medyczne



Skuteczność kliniczna



Bezpieczeństwo stosowania



Należy podkreślić, iż dawka bewacyzumabu 7,5 mg/kg m.c. oceniana w ramach badania ICON7, nie jest zgodna z zapisami odnoszącymi się do sposobu dawkowania w ChPL produktu leczniczego Avastin. Zgodnie z zapisami ChPL, bewacyzumab w leczeniu pierwszej linii nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, należy stosować w dawce 15 mg/ kg m.c. Zgodnie z zapisami

oceniań programu lekowego do objęcia finansowaniem przewiduje się bewacyzumab w dawce 7,5 mg/kg m.c. ww. wskazaniu.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza kosztów-użyteczności została wykonana [redacted] dla porównania terapii bewacyzumabem (Avastin) w skojarzeniu chemioterapią (paklitaksel i karboplatyna) oraz terapii wyłącznie z wykorzystaniem chemioterapii w leczeniu pierwszego rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu, pierwotnego raka otrzewnej w grupie chorych wysokiego ryzyka (tj. FIGO III po suboptymalnej cytoredukcji oraz IV po zabiegu chirurgicznym).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu w ramach programu lekowego produktu leczniczego Avastin (trastuzumab) bewacyzumabu w dawce 7,5 mg/kg mc. w leczeniu pierwszego rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu, pierwotnego raka otrzewnej w grupie chorych wysokiego ryzyka (tj. FIGO III po suboptymalnej cytoredukcji oraz IV po zabiegu chirurgicznym).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zgodnie z zapisami oceniań programu lekowego do objęcia finansowaniem w leczeniu I linii zaawansowanego raka jajnika przewiduje się bewacyzumab w dawce 7,5 mg/kg m.c. Zgodnie z zapisami ChPL bewacyzumab, w leczeniu pierwszej linii nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, należy stosować w dawce 15 mg/ kg m.c.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono cztery negatywne rekomendacje kliniczne (AHS 2012, NCI 2012, NCCN 2013, CCO 2011) oraz jedną rekomendację pozytywną (PUO 2013) dla stosowania preparatu Avastin (bewacyzumab) w I linii leczenia raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III i IV wg FIGO. Natomiast w przypadku rekomendacji refundacyjnych odnaleziono dwie negatywne (SMC 2010/2011).

13. Źródła

Piśmiennictwo

ACCC 2009	Ovarian carcinoma. Amsterdam, The Netherlands: Association of Comprehensive Cancer Centres (ACCC); 2009 Oct 1. 53p., http://guideline.gov/content.aspx?id=24494&search=ovarian (data dostępu 11.12.2013)
ACN i NBCC 2004	Australian Cancer Network and the National Breast Cancer Centre, Clinical practice guidelines for the management of women with epithelial ovarian cancer, 2004
AHS 2010	Alberta Health Services, <i>Epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer</i> , July 2010
BCCA 2007	British Columbia Cancer Agency, Cancer Management Guidelines, Ovary - Epithelial Carcinoma, http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerManagementGuidelines/Gynecology/OvaryEpithelial/default.htm (data dostępu 11.12.2013)
Bleibel 2010	Bleibel W., Kozyreva O., May S.K., i.in., Peritoneal Cancer, Aug 11 2010, http://emedicine.medscape.com/article/281107-overview#a0199 , (data dostępu: 11.12.2013)
Burger 2011	Burger R., Brady M., Bookman M. i. in., Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer, <i>N Engl J Med</i> 2011, 365: 2473-83. Dodatkowo: protokół i suplement
Cancer.net	Cancer.net, Fallopian Tube Cancer, http://www.cancer.net/patient/Cancer+Types/Fallopian+Tube+Cancer (data dostępu: 11.12.2013)
CCO 2011	M. Fung Kee Fung, E. Kennedy, J. Francis, H. Mackay, and members of the Gynecologic Cancer Disease Site Group, Optimal Chemotherapy for Recurrent Ovarian Cancer, November 2011, https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=14094 (data dostępu 11.12.2013)
Cohn 2011	Cohn DE, Kim KH, Resnick KE, O'Malley DM, Straughn JM. At what cost does a potential survival advantage of bevacizumab make sense for the primary treatment of ovarian cancer? A cost-effectiveness analysis <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2011; 29(10): 1247-1251
ESMO 2010	Colombo N., Peiretti M., Parma G. i.in., Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> 2010, 21 (Supplement 5): v23-v30
GCF 2007	Gynecologic Cancer Foundation, <i>Understanding Primary Peritoneal Cancer. A woman's guide</i> , 2007.
GMCT 2009	Greater Metropolitan Clinical Taskforce, Gynecological Cancer Guidelines 2009, http://www.aci.health.nsw.gov.au/data/assets/pdf_file/0010/154549/go_clinical_guidelines.pdf (data dostępu 11.12.2013)
Krzakowski 2011	Krzakowski M., Dziadziuszko R., Fijuth J., i.in., <i>Onkologia w praktyce klinicznej, zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych</i> , Gdańsk 2011, tom 1,
Kułakowski 2003	Kułakowski A., Skowrońska-Gardas A., <i>Onkologia. Podręcznik dla studentw medycyny</i> , PZWL, 2003 r.
Lesnock 2011	Lesnock JL, Farris C, Krivak TC, Smith KJ, Markman M. Consolidation paclitaxel is more cost-effective than bevacizumab following upfront treatment of advanced epithelial ovarian cancer. <i>Gynecologic Oncology</i> 2011; 122(3): 473-478
Loh 2011	Poh Loh K., Ghorab H., Thorne J., i in., Primary peritoneal carcinoma: an uncommon entity, <i>Royal College of Surgeons in Ireland Student Medical Journal</i> . 2011, 4(1):28-30
NCCN, 2013	National Cancer Institute, Ovarian Epithelial Cancer Treatment, http://cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/HealthProfessional (data dostępu 11.12.2013)
NCGC 2010	National Centre for Gynaecological Cancers 2010, What is fallopian tube cancer?
NCGC 2010a	National Centre for Gynaecological Cancers, Diagnosis of fallopian tube cancer, 2010.
NCI 2012	National Cancer Institute, Ovarian Epithelial Cancer Treatment, http://cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/HealthProfessional (data dostępu 11.12.2013)
NICE 2011	National Institute for Health and Clinical Excellence, <i>Ovarian cancer: the recognition and initial management of ovarian cancer</i> , April 2011, http://guidance.nice.org.uk/CG122/NICEGuidance/pdf/English (data dostępu 11.12.2013)
Pectasides 2006	Pectasides D., Pectasides E., Economopoulos T., Fallopian Tube Carcinoma: A Review, <i>The Oncologist</i> 2006, 11: 902-912
Perren 2011	Perren T.J., Swart A.M., Pfisterer J., i. in., A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer, <i>N Engl J Med</i> 2011, 365: 2484-96 Dodatkowo: protokół i suplement

PUO 2011	Polska Unia Onkologii, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, ViaMedica 2011
Randall 2010	Randall L.M., Monk B.J., Bevacizumab toxicities and their management in ovarian cancer, Gynecologic Oncology 2010, 117 (3) (pp 497-504).
Ranpura 2011	Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. JAMA. 2011 Feb 2;305(5):487-94.
Schutz 2011	Schutz FA, Jardim DL, Je Y, Choueiri TK. Haematologic toxicities associated with the addition of bevacizumab in cancer patients. Eur J Cancer. 2011 May;47(8):1161-74. Epub 2011 Apr 4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Epithelial ovarian cancer, A national clinical guideline, October 2003, http://www.sign.ac.uk/ (data dostępu 11.12.2013)
SIGN 2012	Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Epithelial ovarian cancer, A national clinical guideline, Proposed review of sign guideline consultation summary, http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN85_bladder_cancer_review.pdf (data dostępu 11.12.2013)
Su 2012	Su Y., Yang W-B., Li S. i in., Effect of Angiogenesis Inhibitor Bevacizumab on Survival in Patients with Cancer: A Meta-Analysis of the Published Literature. PLoS ONE April 23, 2012, 7(4): e35629
Swasti 2008	Swasti P., Sumaid K., Primary Fallopian Tube Serous Adenocarcinoma, JK Science July-September 2008, Vol. 10 No. 3
Szubert 2010	Maria Szubert, Jacek Suzin, Katarzyna Kowalczyk-Amico, Rak jajowodu – analiza przypadków i przegląd piśmiennictwa, Przegląd Menopauzalny 2010; 1: 44–47
Wcisło 2011	Wcisło G., Szczylik C. (red.), Rak jajnika. Patobiologia, diagnostyka i przegląd współczesnych metod leczenia, Termedia. Poznań 2011, wyd.1

14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED] Bewacyzumab w leczeniu pierwszego rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III lub IV. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0. [REDACTED], 12 lipca 2013.
- Zal. 2. [REDACTED]. Bewacyzumab w leczeniu pierwszego rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III lub IV. Analiza kliniczna. Wersja 1.0. [REDACTED], 10 lipca 2013.
- Zal. 3. [REDACTED] Bewacyzumab w leczeniu pierwszego rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III lub IV. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1. [REDACTED], 17 grudnia 2013.
- Zal. 4. [REDACTED] Bewacyzumab w leczeniu pierwszego rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III lub IV. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. [REDACTED], 17 grudnia 2013.
- Zal. 5. [REDACTED] Bewacyzumab w leczeniu pierwszego rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III lub IV. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.1. [REDACTED], 17 grudnia 2013.

Zal. 6. Stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące stosowania Avastinu w innych wskazaniach

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa
Leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozsianym rakiem piersi		
<p>Stanowisko RK nr. 36/2011 z dnia 18 kwietnia 2011r.</p> <p>Rekomendacja nr 26/2011 Prezesa AOTM z dnia 18 kwietnia 2011 r.</p> <p>w sprawie <u>usunięcia</u> z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Terapia skojarzona produktem Avastin z chemioterapią opartą o paklitaksel jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozsianym rakiem piersi”, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programów terapeutycznych chemioterapii niestandardowej) „Terapia skojarzona produktem Avastin z chemioterapią opartą o paklitaksel jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozsianym rakiem piersi”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W opinii Rady Konsultacyjnej nie ma mocnych dowodów na rzecz celowości stosowania bewacyzumabu w połączeniu z paklitakselem w rozsianym raku piersi, uzasadniających finansowanie tego leczenia ze środków publicznych. [...]Dostępne obecnie dowody naukowe nie wskazują w sposób jednoznaczny na przewagę korzyści z włączenia bewacyzumabu do leczenia pacjentek z rozsianym rakiem piersi nad ryzykiem. Koszt uzyskania wykazanych efektów zdrowotnych jest bardzo wysoki i zdecydowanie przekracza rekomendowane progi efektywności kosztowej. Wydając niniejszą opinię Rada ma na uwadze, że w najbliższym czasie powinny zostać opublikowane wyniki badania, które mogą dostarczyć bardziej dokładnych i wiarygodnych danych dotyczących efektywności klinicznej ocenianego leczenia.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Terapia skojarzona produktem Avastin z chemioterapią opartą o paklitaksel jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozsianym rakiem piersi”, rozumianego jako wchodzące w skład programów terapeutycznych chemioterapii niestandardowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji przychylił się do argumentów zawartych w stanowisku Rady Konsultacyjnej, iż brak jest mocnych dowodów świadczących o celowości stosowania bewacyzumabu w połączeniu z paklitakselem w rozsianym raku piersi, uzasadniających finansowanie tej terapii ze środków publicznych. Dostępne wyniki badań klinicznych nie potwierdzają w sposób jednoznaczny skuteczności przedmiotowego leczenia w analizowanym wskazaniu. Na podstawie dostępnych badań można wnioskować, iż wykazana została wyższa skuteczność stosowania paklitakselu w skojarzeniu z bewacyzumabem, w porównaniu z monoterapią paklitakselem, w zakresie wydłużenia czasu przeżycia bez progresji i prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi, jednak w tym konkretnym wskazaniu, dodatkowe korzyści kliniczne są niewspółmiernie małe, w stosunku do niekorzystnego profilu bezpieczeństwa oraz wysokich kosztów produktu leczniczego. Poza faktem istnienia poważnych wątpliwości odnośnie profilu bezpieczeństwa wymienionej terapii², nie wykazano również poprawy całkowitej przeżywalności ani jakości życia chorych. Ponadto koszt uzyskania wykazanych efektów zdrowotnych jest bardzo wysoki i zdecydowanie przekracza rekomendowane progi efektywności kosztów.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa
Leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa		
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 87/27/2010 z dnia 20 grudnia 2010r. Rekomendacja nr 43/2010 Prezesa AOTM z dnia 20 grudnia 2010r. w sprawie <u>usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, świadczenia gwarantowanego „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab)”</u></p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab)” (rozumianego jako wchodzące w skład programów terapeutycznych chemioterapii niestandardowej).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> 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.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab)” (rozumianego jako wchodzące w skład programów terapeutycznych chemioterapii niestandardowej)</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem RK, [...] przychylił się do argumentacji, iż wobec braku wpływu na ogólną śmiertelność, niską efektywność mierzoną zastępczymi punktami końcowymi oraz wysokie ryzyko wystąpienia licznych i poważnych działań niepożądanych, ponoszenie przez płatnika publicznego wysokich kosztów terapii bewacyzumabem nie jest uzasadnione.</p>
Leczenie przerzutowego raka jelita grubego		
<p>Stanowisko RK nr 71/2011 z dnia 8 sierpnia 2011 r. Rekomendacja nr 57/2011 Prezesa AOTM z dnia 8 sierpnia 2011 r. w sprawie <u>zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego” jako świadczenia gwarantowanego</u></p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab” jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W opinii Rady wykazana niewielka korzyść kliniczna z dodania bewacyzumabu do chemioterapii w leczeniu II linii przerzutowego raka jelita grubego nie równoważy ryzyka poważnych działań niepożądanych tego leku, nie uzasadnia również ponoszenia wysokich kosztów terapii przez płatnika publicznego. Zastosowanie bewacyzumabu w II linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego skutkuje niewielkim wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego, przy znacznej toksyczności i braku wykazanych korzyści w zakresie jakości życia. Opublikowana w bieżącym roku metaanaliza wyników badań z randomizacją wykazała, że dodanie bewacyzumabu do chemioterapii pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi zwiększa ryzyko zgonu.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab” jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego na okres trzech lat, wyłącznie po spełnieniu warunków zawartych w rekomendacji.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji przychylił się do uwagi Rady Konsultacyjnej, iż koszty terapii przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab w ocenianym wskazaniu wydają się być niewspółmiernie wysokie do osiągniętych efektów zdrowotnych i działań niepożądanych powodowanych przez lek i przy uwzględnieniu progu opłacalności dla świadczeń w Polsce.</p> <p>Dostępne dane kliniczne wskazują, iż dodanie bewacyzumabu do chemioterapii FOLFOX w II linii leczenia u pacjentów po niepowodzeniu chemioterapii opartej na iryrotekanie poprawia skuteczność leczenia. Wyniki wykazują istotną statystycznie korzyść zarówno w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji, jak też przeżycia całkowitego. Zaobserwowano również istotnie większe prawdopodobieństwo przeżycia 1-rocznego oraz prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w porównaniu do stosowania samej chemioterapii FOLFOX. W chwili obecnej Agencja Oceny Technologii Medycznych nie dysponuje analizą ekonomiczną, w której oszacowano by koszty inkrementalne stosowania bewacyzumabu w porównaniu ze standardową chemioterapią paliatywną dla warunków polskich. Finansowanie omawianego świadczenia w warunkach polskich uzasadnione będzie wyłącznie w przypadku przedstawienia przez podmiot odpowiedzialny propozycji cenowej lub instrumentów podziału ryzyka (partycypacji w kosztach leczenia), które umożliwią zbliżenie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) lub w przypadku braku możliwości jego przedstawienia, kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (LYG) do progu efektywności kosztowej, przyjętego na poziomie trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca w Polsce. [...] Z uwagi na fakt, iż lek jest obecnie podawany w ramach programu chemioterapii</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa
		<p>niestandardowej, nie ma pewności, że chorzy zawsze kwalifikowani są do terapii w sposób prawidłowy. Kryteria włączenia określone w programie terapeutycznym umożliwią podawanie leku pacjentom, u których przyniesie on potencjalnie największe korzyści. Należy również wprowadzić ściśle monitorowanie leczonych osób, czego nie gwarantuje finansowanie leczenia w ramach chemioterapii niestandardowej. W przypadku uruchomienia programu terapeutycznego dla leków stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego, płatnik powinien zapewnić system sprawozdawczy oparty na zasadach rejestru pozwalający na monitorowanie zasad włączania do terapii zgodnie z przyjętymi kryteriami, a także działań niepożądanych terapii, co umożliwi ocenę skuteczności leczenia i bezpieczeństwa terapii. Wskazany trzyletni okres warunkowego finansowania świadczenia ze środków publicznych, podyktowany jest szybkim postępowaniem w onkologii, a także systematycznie pojawiającymi się nowymi doniesieniami naukowymi i badaniami klinicznymi dotyczącymi skuteczności i bezpieczeństwa technologii stosowanych w raku jelita grubego. Po tym czasie powinna nastąpić weryfikacja decyzji refundacyjnej na podstawie uaktualnionej oceny farmakoekonomicznej oraz ewentualne dalsze negocjacje dotyczące ceny lub instrumentów dzielenia ryzyka dla bewacyzumabu.</p>
<p>Stanowisko RK nr 8/3/2010 z dnia 1 lutego 2010 r. Rekomendacja nr 5/2010 Prezesa AOTM z dnia 1 lutego 2010r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia „leczenie przerzutowego raka jelita grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego bewacyzumab (Avastin®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia” jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przerzutowego raka jelita grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego bewacyzumab (Avastin®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem przyjęcia sposobu finansowania zapewniającego efektywność kosztową, nie mniejszą niż poziom rekomendowany przez WHO (3 x PKB per capita).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> 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.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przerzutowego raka jelita grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego bewacyzumab (Avastin®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego. Prezes Agencji wskazuje, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, na potrzebę podjęcia negocjacji cenowych w odniesieniu do produktu leczniczego bewacyzumab (Avastin®).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> [...] Wyniki analizy efektywności klinicznej wskazują na wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego pacjentów leczonych bewacyzumabem skojarzonym z chemioterapią o 4,7 miesiąca (z 15,6 do 20,3 miesiąca) a mediany czasu przeżycia wolnego od progresji o 4,4 miesiąca (z 6,2 do 10,6 miesiąca) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej samą chemioterapię. [...] Z uwagi na profil bezpieczeństwa bewacyzumabu i istotnie wyższe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leczenie przerzutowego raka jelita grubego wymaga realizacji w ramach programu zdrowotnego w celu zapewnienia odpowiedniego poziomu monitorowania bezpieczeństwa stosowanej terapii. [...] Mając na uwadze [...] priorytety zdrowotne, wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli oraz zapewnienie uzyskania efektów zdrowotnych o najwyższej wartości efektywności kosztowej, należy oczekiwać, że dostępność terapii bewacyzumabem dotycząca populacji chorych charakteryzującej się wysoką śmiertelnością wniesie istotną korzyść dla osób o ogromnych potrzebach zdrowotnych.</p>
Leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z nerkowokomórkowym rakiem nerki		
<p>Stanowisko RK nr 28/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009r. Rekomendacja nr 49/2009 Prezesa AOTM z dnia 14</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna nie uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia „leczenie chorych z rakiem nerkowokomórkowym z wykorzystaniem produktu leczniczego Avastin®</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie chorych z rakiem nerkowokomórkowym przy wykorzystaniu produktu leczniczego bewacyzumab (Avastin®) w ramach terapeutycznego programu</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa
<p>grudnia 2009r.</p> <p>w sprawie <u>zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie chorych z rakiem nerkowokomórkowym przy wykorzystaniu produktu leczniczego bevacizumab (Avastin®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego</u></p>	<p>(bewacyzumab) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> 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.</p>	<p>zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Bevacizumab był już oceniany we wnioskowanym wskazaniu w połowie roku 2009 i uzyskał negatywne stanowisko Rady Konsultacyjnej 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 Rady Konsultacyjnej i nie rekomendowanie finansowania tej terapii ze środków publicznych.</p>
<p>Stanowisko nr 38/11/2009 z dnia 25 maja 2009 r.</p> <p>w sprawie <u>finansowania ze środków publicznych bewacyzumabu (Avastin®) w leczeniu</u></p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych bewacyzumabu (Avastin®) w leczeniu raka nerkowokomórkowego, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> 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 częstymi, poważnymi działaniami niepożądanymi i ma wiele przeciwwskazań do stosowania. Analizę ekonomiczną oparto na założeniach, które znacznie zaniżają koszty uzyskania efektów zdrowotnych poprzez przyjęcie modelu finansowania, wymagającego zawarcia nieistniejącej obecnie umowy z płatnikiem, a pomimo tego koszty te znacznie przekraczają próg efektywności kosztowej rekomendowany przez WHO. Wobec tego finansowanie bewacyzumabu ze środków publicznych nie jest uzasadnione.</p>	-
Leczenie guzów mózgu		
<p>Stanowisko RK nr 89/2011 z dnia 17 października 2011 r. Rekomendacja nr 74/2011 Prezesa AOTM z dnia 17 października 2011 r. w sprawie <u>usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie bewacyzumabu w wskazaniu leczenie guzów mózgu</u></p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Podanie bewacyzumabu w wskazaniu leczenie guzów mózgu” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wskazania do podawania bewacyzumabu w leczeniu pierwotnych złośliwych guzów mózgu, szczególnie gliomów, wynikają z mechanizmu działania tego leku. Dostępne wyniki badań, głównie dotyczące stosowania w nawrotowych gliomach, mają niską wartość dowodową i wskazują na niewielką poprawę w zakresie zastępczych punktów koocowych. Jednocześnie zarówno w omawianym wskazaniu, jak i w innych wskazaniach, działania niepożądane są bardzo częste i</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej „bewacyzumab we wskazaniu leczenie guzów mózgu” z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wskazania rejestracyjne bewacyzumabu nie obejmują stosowania tego produktu leczniczego w guzach mózgu. Zebrane dowody naukowe oraz opinie ekspertów klinicznych² określiły możliwość stosowania bewacyzumabu w gliomach 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</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa
	<p>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.</p>	<p>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.</p>

Zal. 7. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w ocenianym wskazaniu

Tabela 40. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Substancja czynna*	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit finansowa nia [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy [PLN]	
Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym wskazaniem klinicznym											
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiolka a 10 ml	5909990946983	1003.0, Bleomycinum	97,2	103,03	103,03	Szerokie; obejmujące wnioskowane wskazanie (C48, C56, C57**)	bezpłatne	0	
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,9	20,03	16,6	Szerokie; obejmujące wnioskowane wskazanie (C48, C56, C57)	bezpłatne	0	
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163	41,9		44,41	44,41	bezpłatne		0		
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170	102,06		108,18	108,18	bezpłatne		0		
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990816187	193,32		204,92	199,24	bezpłatne		0		
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194	270		286,2	286,2	bezpłatne		0		
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990450015		22,68	24,04	16,6		Szerokie; obejmujące wnioskowane wskazanie (C48, C56, C57)	bezpłatne	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 15 ml	5909990450022		58,32	61,82	49,81			bezpłatne	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fiol.a 45 ml	5909990450039		168,48	178,59	149,43			bezpłatne	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fiol.a 60 ml	5909990662753		194,4	206,06	199,24			bezpłatne	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990662760		270	286,2	286,2			bezpłatne	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990776733		46,99	49,81	49,81			bezpłatne	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990776740		123,9	131,33	131,33			bezpłatne	0

Substancja czynna*	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit finansowa nia [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Doплата świadcze niobiorcy [PLN]
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	5909990787371		172,8	183,17	149,43		bezpłatne	0
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990787388		19,44	20,61	16,6		bezpłatne	0
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990787395		43,2	45,79	45,79		bezpłatne	0
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 60 ml	5909990787401		216	228,96	199,24		bezpłatne	0
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990477418		24,84	26,33	16,6		bezpłatne	0
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990477425		41,91	44,42	44,42		bezpłatne	0
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990477432		102,29	108,43	108,43		bezpłatne	0
Chlorambucilum	Leukeran, tabl. powl., 2 mg	25 tabl.	5909990345618	1099.0, Chlorambucilum	259,2	274,75	274,75	Szerokie; z wnioskowego wskazania obejmują tylko C56	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,57	9,57	Szerokie; obejmujące wnioskowe wskazanie (C48, C56, C57)	bezpłatne	0
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990180820		21,6	22,9	22,9		bezpłatne	0
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990180837		37,8	40,07	40,07		bezpłatne	0
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990722600		8,64	9,16	9,16		bezpłatne	0
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990722631		34,56	36,63	36,63		bezpłatne	0
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990722648		67,5	71,55	71,55		bezpłatne	0
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745		8,64	9,16	9,16		bezpłatne	0
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769		34,56	36,63	36,63		bezpłatne	0

Substancja czynna*	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit finansowa nia [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadcze niobiorcy [PLN]
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772		66,96	70,98	70,98		bezpłatne	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidu m p.o.	72,52	76,87	76,87	Szerokie; obejmujące wnioskowane wskazanie (C48, C56, C57)	bezpłatne	0
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	5909990240913		14,58	15,45	15,45		bezpłatne	0
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990241019		54,96	58,26	58,26		bezpłatne	0
Dacarbazinum	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol.	5909990466924	1012.0, Dacarbazinum	196,73	208,53	164,3	Szerokie; obejmujące wnioskowane wskazanie (C48, C56, C57)	bezpłatne	0
	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg	10 fiol.	5909990467020		310,07	328,67	328,6		bezpłatne	0
	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol. po 100 mg	5909991029500		155,03	164,33	164,3		bezpłatne	0
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 1000 mg	5909991029807		155,03	164,33	164,3		bezpłatne	0
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol. po 200 mg	5909991029609		310,07	328,67	328,6		bezpłatne	0
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 500 mg	5909991029708		77,5	82,15	82,15		bezpłatne	0
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990810987	1013.0, Docetaxelum	228,42	242,13	242,13	Szerokie; z wnioskowanego wskazania obejmują ty ko C56	bezpłatne	0
	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990810994		857,84	909,31	909,31		bezpłatne	0
	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 7 ml	5909990811007		2247,7	2382,56	2382,56		bezpłatne	0
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg	1 fiol. a 2 ml	5909990777006		246,02	260,78	260,78		bezpłatne	0
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg	1 fiol. a 8 ml	5909990777020		997,27	1057,11	1057,11		bezpłatne	0
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg	1 fiol. a 16 ml	5909990850280		1053,97	1117,21	1117,21		bezpłatne	0
	Docetaxel Accord, koncentrat do	1 fiol. a 1 ml	5909990994557		64,8	68,69	68,69		bezpłatne	0

Substancja czynna*	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit finansowa nia [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadcze niobiorcy [PLN]
	sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml									
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990994564		263,87	279,7	279,7		bezpłatne	0
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 8 ml	5909990994601		496,07	525,83	525,83		bezpłatne	0
	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990786466		64,8	68,69	68,69		bezpłatne	0
	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. á 8 ml	5909990786473		259,2	274,75	274,75		bezpłatne	0
	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. á 16 ml	5909990786480		486	515,16	515,16		bezpłatne	0
	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/4ml	1 fiolka po 4 ml	5909990994328		864	915,84	915,84		bezpłatne	0
	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 120 mg/6ml	1 fiolka po 6ml	5909990994342		1296	1373,76	1373,76		bezpłatne	0
	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg/8ml	1 fiolka po 8ml	5909990994359		1728	1831,68	1831,68		bezpłatne	0
	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 180 mg/9ml	1 fiolka po 9 ml	5909990994366		1944	2060,64	2060,64		bezpłatne	0
	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiolka po 1 ml	5909991030001		216	228,96	228,96		bezpłatne	0
	Docetaxel TEVA, koncentrat i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/0,5ml	1 fiol. 0,5 ml + 1 fiol. rozp. 1,5 ml	5909990744688		70,92	75,18	75,18		bezpłatne	0
	Docetaxel TEVA, koncentrat i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/2ml	1 fiol. a 2 ml +1fiol. rozp. a 6 ml	5909990744695		283,69	300,71	300,71		bezpłatne	0
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,59	9,16	Szerokie; obejmujące wnioskowane wskazanie (C48, C56, C57); Doxorubicinum liposomanum pegylatum obejmuje tylko C56	bezpłatne	0
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990471027		36,72	38,92	38,92		bezpłatne	0
	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp.5 ml)	5909990235612		10,93	11,59	9,16		bezpłatne	0

Substancja czynna*	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy [PLN]
	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	5909990235711		36,72	38,92	38,92		bezpłatne	0
	BIORUBINA , proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990129515		8,96	9,5	9,16		bezpłatne	0
	BIORUBINA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 36 ml	5909990842216		37,8	40,07	40,07		bezpłatne	0
	BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991128517		8,96	9,5	9,16		bezpłatne	0
	BIORUBINA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909991128524		34,56	36,63	36,63		bezpłatne	0
	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990983018		1836	1946,16	1946,16		bezpłatne	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990429011		9,01	9,55	9,16		bezpłatne	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990429028		43,2	45,79	45,79		bezpłatne	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990614837		86,4	91,58	91,58		bezpłatne	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990614844		172,8	183,17	183,16		bezpłatne	0
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990859405		16,09	17,06	9,16		bezpłatne	0
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990859443		30,24	32,05	18,32		bezpłatne	0
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990859474		38,88	41,21	41,21		bezpłatne	0
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 75 ml	5909990859481		103,68	109,9	109,9		bezpłatne	0
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990859535		138,24	146,53	146,53		bezpłatne	0
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25ml	5909990851393		36,73	38,93	38,93		bezpłatne	0
	Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczaln k do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3	5909990213559		4297,32	4555,16	4555,16		bezpłatne	0

Substancja czynna*	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit finansowa nia [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Doплата świadcze niobiorcy [PLN]
		komponentów)								
Epirubicini hydrochloridum	BIOEPICYNA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990129416	1015,0, Epirubicinum	39,96	42,36	38,4	Szerokie; z wnioskowego wskazania obejmują tylko C56	bezpłatne	0
	BIOEPICYNA , proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 36 ml	5909991114213		169,56	179,73	179,73		bezpłatne	0
	BIOEPICYNA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991114312		30,78	32,63	32,63		bezpłatne	0
	BIOEPICYNA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909991114329		141,48	149,97	149,97		bezpłatne	0
	EPIRUBICIN KABI, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990779864		86,4	91,58	91,58		bezpłatne	0
	EPIRUBICIN KABI, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990779871		334,8	354,89	354,89		bezpłatne	0
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990661497		43,2	45,79	38,4		bezpłatne	0
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990661503		64,8	68,69	68,69		bezpłatne	0
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990661527		97,2	103,03	103,03		bezpłatne	0
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990661534		189	200,34	200,34		bezpłatne	0
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990661541		378	400,68	400,68		bezpłatne	0
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991104313		41,19	43,66	38,4		bezpłatne	0
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909991104320		205,95	218,31	192,02		bezpłatne	0
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	5909991104337		410,4	435,02	384,04		bezpłatne	0
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	5909991104344		810	858,6	768,08		bezpłatne	0
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990796373		31,32	33,2	33,2		bezpłatne	0
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990796397		96,12	101,89	101,89		bezpłatne	0
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990796403		367,2	389,23	389,23		bezpłatne	0
Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990645275	33,67	35,69	35,69	bezpłatne	0			

Substancja czynna*	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit finansowa nia [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadcze niobiorcy [PLN]
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990645299		181,15	192,02	192,02		bezpłatne	0
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990645305		199,15	211,1	211,1		bezpłatne	0
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990645312		370,83	393,08	393,08		bezpłatne	0
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml (szklana)	5909990752416		32,4	34,34	34,34		bezpłatne	0
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990752515		138,24	146,53	146,53		bezpłatne	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 2,5 ml	5909990776016	1016.0, Etoposidum	15,12	16,03	11,45	Szerokie; z wnioskowanego wskazania obejmują ty ko C56	bezpłatne	0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990776115		21,6	22,9	22,9		bezpłatne	0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990776214		43,2	45,79	45,79		bezpłatne	0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990776313		86,4	91,58	91,58		bezpłatne	0
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990336258	1018.0, Fluorouracilum	72,36	76,7	76,7	Szerokie; z wnioskowanego wskazania obejmują tylko C56 i C57	bezpłatne	0
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990450633		14,57	15,44	15,44		bezpłatne	0
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 250 mg	5 amp. a 5 ml	5909990450657		18,21	19,3	19,3		bezpłatne	0
	Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990477913		14,57	15,44	15,44		bezpłatne	0
	Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990477814		7,56	8,01	7,72		bezpłatne	0
	Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990478019		72,85	77,22	77,22		bezpłatne	0
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990774777		3,53	3,74	3,74		bezpłatne	0
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990774784		7,34	7,78	7,72		bezpłatne	0
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990774791		14,15	15	15		bezpłatne	0
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990774807		70,25	74,47	74,47		bezpłatne	0
Gemcitabinum	GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990775200	1020.0, Gemcitabinum	19,44	20,61	20,61	Szerokie; z wnioskowanego wskazania obejmują tylko C56 i C57	bezpłatne	0
	GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990775224		72,36	76,7	76,7		bezpłatne	0

Substancja czynna*	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit finansowa nia [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadcze niobiorcy [PLN]
	GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 2 g	5909990818143		140,4	148,82	148,82		bezpłatne	0
	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990832941		170,5	180,73	109,9		bezpłatne	0
	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990832958		36,78	38,99	21,98		bezpłatne	0
	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990832965		493,13	522,72	219,8		bezpłatne	0
	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.	5909990850297		20,74	21,98	21,98		bezpłatne	0
	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 g	1 fiol.	5909990850365		64,1	67,95	67,95		bezpłatne	0
	Gemcitabine medac, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990766390		32,4	34,34	21,98		bezpłatne	0
	Gemcitabine medac, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990766406		108	114,48	109,9		bezpłatne	0
	Gemcitabine medac, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990766437		162	171,72	164,85		bezpłatne	0
	Gemliquin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990770052		54	57,24	21,98		bezpłatne	0
	Gemliquin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990770069		135	143,1	54,95		bezpłatne	0
	Gemliquin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990770076		270	286,2	109,9		bezpłatne	0
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990870998		54	57,24	21,98		bezpłatne	0
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990871032		270	286,2	109,9		bezpłatne	0
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990871049		540	572,4	219,8		bezpłatne	0
	Gitrabin, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 0,2 g	5909990714612		36,78	38,99	21,98		bezpłatne	0

Substancja czynna*	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit finansowa nia [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Doплата świadcze niobiorcy [PLN]
	Gitrabin, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 1g	5909990783434		170,5	180,73	109,9		bezpłatne	0
	Gitrabin, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 2 g	5909990783441		341	361,46	219,8		bezpłatne	0
	Symtabin, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 0,2 g	5909990828128		43,2	45,79	21,98		bezpłatne	0
	Symtabin, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	5 fiol. a 0,2g	5909990828142		216	228,96	109,9		bezpłatne	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	127,65	127,65	Szerokie; obejmujące wnioskowane wskazanie (C48, C56, C57)	bezpłatne	0
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217		217,62	230,68	230,68		bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 15 ml (propyl.)	5909990645060	1025.0, Irinotecanum	1965,96	2083,92	2083,92	Szerokie; z wnioskowanego wskazania obejmują tylko C56 i C48	bezpłatne	0
	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml (propyl.)	5909990645176		237,39	251,63	251,63		bezpłatne	0
	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml (propyl.)	5909990645183		651,02	690,08	690,08		bezpłatne	0
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990739059		20,44	21,67	21,67		bezpłatne	0
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990739066		47,19	50,02	50,02		bezpłatne	0
	Irinotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990013869		34,56	36,63	36,63		bezpłatne	0
	Irinotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990013876		64,8	68,69	68,69		bezpłatne	0
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990726943		21,06	22,32	22,32		bezpłatne	0
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990726950		48,6	51,52	51,52		bezpłatne	0
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990796946		145,8	154,55	154,55		bezpłatne	0
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990796953		248,4	263,3	263,3		bezpłatne	0

Substancja czynna*	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit finansowa nia [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadcze niobiorcy [PLN]
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990766482		37,8	40,07	40,07		bezpłatne	0
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990766499		75,6	80,14	80,14		bezpłatne	0
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990766505		189	200,34	200,34		bezpłatne	0
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg	1 fiol. a 2 ml	5909990871056		36,18	38,35	38,35		bezpłatne	0
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990871087		81	85,86	85,86		bezpłatne	0
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol a 7,5 ml	5909990871124		129,6	137,38	137,38		bezpłatne	0
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. a 15 ml	5909990871155		253,8	269,03	269,03		bezpłatne	0
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol a 25 ml	5909990871162		426,6	452,2	452,2		bezpłatne	0
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990333936	1028.2, Methotrexatum inj.	378	400,68	400,68	Szerokie; obejmujące wnioskowane wskazanie (C48, C56, C57)	bezpłatne	0
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	5909990453726		8,09	8,58	8,58		bezpłatne	0
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg	50 tabl.	5909990453825		16,18	17,15	17,15		bezpłatne	0
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 tabl.	5909990453924		32,36	34,3	34,3		bezpłatne	0
	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990615742		86,4	91,58	80,14		bezpłatne	0
	Trexan, tabl., 2,5 mg	100 tabl.	5909990111619		16,19	17,16	17,15		bezpłatne	0
	Trexan, tabl., 10 mg	100 tabl. (1 poj.)	5909990730346		64,8	68,69	68,6		bezpłatne	0
Paclitaxelum	PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	5 ml	5909990874347	1032.0, Paclitaxelum	31,32	33,2	33,2	Szerokie; obejmujące wnioskowane wskazanie (C48, C56, C57)	bezpłatne	0
	PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990874361		54	57,24	57,24		bezpłatne	0
	PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990874385		75,6	80,14	80,14		bezpłatne	0

Substancja czynna*	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy [PLN]
	PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990874408		151,2	160,27	160,27		bezpłatne	0
	PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990874446		313,2	331,99	331,99		bezpłatne	0
	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5ml	5909990216406		32,4	34,34	34,34		bezpłatne	0
	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 25ml	5909990216482		145,8	154,55	154,55		bezpłatne	0
	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50ml	5909990216499		291,6	309,1	309,1		bezpłatne	0
	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7ml	5909990935406		97,2	103,03	103,03		bezpłatne	0
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990018383		48,12	51,01	51,01		bezpłatne	0
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 16,7 ml	5909990018390		160,41	170,03	170,03		bezpłatne	0
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990018406		240,61	255,05	255,05		bezpłatne	0
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990018420		481,23	510,1	510,1		bezpłatne	0
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990840267		31,49	33,38	33,38		bezpłatne	0
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990840274		55,08	58,38	58,38		bezpłatne	0
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990840281		153,68	162,9	162,9		bezpłatne	0
	Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1szt. - 1 fiol. a 300 mg	5909990422463		481,14	510,01	510,01		bezpłatne	0
	Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 szt. - 1 fiol. a 30 mg	5909991060619		68,04	72,12	51,01		bezpłatne	0

Substancja czynna*	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy [PLN]
	Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1szt. - 1 fiol. a 100 mg	5909991060633		226,8	240,41	170,03		bezpłatne	0
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990668878		1026,86	1088,47	510,1		bezpłatne	0
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990976010		100,22	106,23	51,01		bezpłatne	0
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,67 ml	5909990976027		313,63	332,45	170,03		bezpłatne	0
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 43,33 ml	5909990976034		843,48	894,09	442,09		bezpłatne	0
Tamoxifenum	Nolvadex D, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990127412	1036.0, Tamoxifenum	17,28	18,32	10,6	Szerokie; z wnioskowego wskazania obejmują ty ko C56	bezpłatne	0
	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990775316		10,01	10,61	10,6		bezpłatne	0
	Tamoxifen-Ebewe 10, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990722518		5,35	5,67	5,3		bezpłatne	0
	Tamoxifen-Ebewe 20, tabl., 20 mg	30 tabl.	5909990722419		10	10,6	10,6		bezpłatne	0
Thiotepa	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 15 mg	1 fiol.	5909990893546	1037.0, Thiotepa	577,8	612,47	556,37	Szerokie; z wnioskowego wskazania obejmują tylko C56 i C48	bezpłatne	0
	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909990893553		3499,2	3709,15	3709,15		bezpłatne	0
Topotecanum	HYCAMTIN, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg	5 fiol.	5909990223244	1038.1, Topotecanum inj.	1193,4	1265	858,6	Szerokie; z wnioskowego wskazania obejmują tylko C56 i C48	bezpłatne	0
	HYCAMTIN, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol. a 17 ml	5909990489626		954,72	1012	686,88		bezpłatne	0
	HYCAMTIN, kaps. twarde, 0,25 mg	10 kaps.	5909990643134		386,1	409,27	409,27		bezpłatne	0
	HYCAMTIN, kaps. twarde, 1 mg	10 kaps.	5909990643141		1544,4	1637,06	1637,06		bezpłatne	0
	Potactasol, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 mg	1 fiol.	5909990845187		97,2	103,03	103,03		bezpłatne	0
	Potactasol, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol.	5909990845194		625,03	662,53	662,53		bezpłatne	0
	TOPOTECAN KABI, proszek do sporządzania koncentratu roztworu	1 fiol. a 6 ml	5909990896448		321,3	340,58	340,58		bezpłatne	0

Substancja czynna*	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy [PLN]
	do infuzji, 4 mg									
	TOPOTECAN KABI, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 4 mg	5 fiol. a 6 ml	5909990896455		1606,5	1702,89	1702,89		bezpłatne	0
	Topotecan Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol. a 4 ml	5909990796595		319,36	338,52	338,52		bezpłatne	0
	Topotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/4ml	5 fiolek a 4 ml	5909990904297		1836	1946,16	1946,16		bezpłatne	0
	Topotecan Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5 fiol. a 1 ml	5909990717125		864	915,84	858,6		bezpłatne	0
	Topotecan Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5 fiol. a 4 ml	5909990717149		3240	3434,4	3434,4		bezpłatne	0
	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiolka a 1ml	5909990924660		102,6	108,76	108,76		bezpłatne	0
	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiolka a 2ml	5909990924677		205,2	217,51	217,51		bezpłatne	0
	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiolka a 4ml	5909990924684		313,2	331,99	331,99		bezpłatne	0
	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990984756		98,29	104,19	104,19		bezpłatne	0
	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990984770		319,36	338,52	338,52		bezpłatne	0
Vinblastini sulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117321	1040.0, Vinblastinum	216	228,96	228,96	Szerokie; obejmujące wnioskowane wskazanie (C48, C56, C57)	bezpłatne	0
Vincristini sulfas	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117413	1041.0, Vincristinum	259,2	274,75	274,75	Szerokie; obejmujące wnioskowane wskazanie (C48, C56, C57)	bezpłatne	0
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990669493		26,19	27,76	27,76		bezpłatne	0
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990669523		125,71	133,25	133,25		bezpłatne	0

* - produkty lecznicze ujęte w obwieszczeniu MZ dotyczących wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r., z ustaloną ceną urzędową

** - C48 – nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej; C56 – nowotwór złośliwy jajnika; C57 – nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów płciowych