



**Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia**

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

Analiza weryfikacyjna

Nr: DS-4351-03-2012

Data ukończenia: 29 października 2012

Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

Autorzy:

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

[REDACTED]

Eksperci:

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię	Konflikt interesów	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
[REDACTED]	TAK (2012-10-08)	NIE	TAK
[REDACTED]	NIE	-	-
[REDACTED]	NIE	-	-
[REDACTED]	TAK (2012-10-10)	NIE	TAK
[REDACTED]	NIE	-	-

Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej: [REDACTED]

[REDACTED].

Wykaz skrótów

<p>AE - analiza ekonomiczna,</p> <p>AEs – zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>),</p> <p>Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych,</p> <p>AKL - analiza efektywności klinicznej,</p> <p>AP- analiza podstawowa,</p> <p>AR - analiza racjonalizacyjna,</p> <p>AW – analiza wnioskodawcy,</p> <p>AWA – analiza weryfikacyjna Agencji,</p> <p>bd - brak danych,</p> <p>BEW – bewacyzumab,</p> <p>CBR – współczynnik korzyści klinicznej (ang. <i>clinical benefit rate</i>),</p> <p>ChPL – charakterystyka produktu leczniczego,</p> <p>CI – przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>),</p> <p>CR - odpowiedź całkowita na leczenie (ang. <i>complete response</i>),</p> <p>CHB – cena hurtowa brutto,</p> <p>CZN – cena zbytu netto,</p> <p>i.v. - dożylnie (łac. <i>in venae</i>),</p> <p>IS - wynik istotny statystycznie,</p> <p>Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej,</p> <p>KARB – karboplatyna,</p> <p>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.),</p> <p>MD – (ang. <i>Mean Difference</i>) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe),</p> <p>MZ – Ministerstwo Zdrowia,</p> <p>N – liczebność populacji,</p> <p>n - liczba pacjentów u których obserwowano dany punkt końcowy,</p> <p>nd - nie dotyczy,</p> <p>NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia,</p> <p>NNH – Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast porównywanej spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego (ang. <i>Number Needed to Harm</i>),</p> <p>NNT – (ang. <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym</p> <p>NS – wynik nieistotny statystycznie,</p> <p>OR – iloraz szans (ang. <i>Odds Ratio</i>),</p> <p>ORR – ogólna odpowiedź na leczenie (ang. <i>overall response rate</i>),</p> <p>OS - przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>),</p> <p>p – wartość p,</p> <p>PD - progresja choroby (ang. <i>progression disease</i>),</p> <p>PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>),</p> <p>p.o. – doustnie (łac. <i>per os</i>),</p> <p>PTX – paklitaksel,</p>

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.

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	10
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	102
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	12
2.5.2. Status rejestracyjny	12
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	123
3. Ocena analizy klinicznej	13
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	15
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	15
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	18
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	18
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	20
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	20
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	20
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	20
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	22
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy	24
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	25
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	25
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	257
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	28
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	30
4. Ocena analizy ekonomicznej	32
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	32
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	323
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	40
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	42
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	42
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	42
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	424
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	445
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	457
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	478
5. Ocena analizy wpływu na budżet	50
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	544
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	544
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	577
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	577
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	57
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	58
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	58
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	60
9.1. Rekomendacje kliniczne	60
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	60
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	61
11. Opinie ekspertów.....	61
12. Kluczowe informacje i wnioski	64
13. Źródła.....	64
14. Załączniki	70

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z MZ przekazującego kopię wniosku wraz z analizami: **pismo z dnia 28 sierpnia 2012 r.;**
znak: MZ-PLA-460-14239-24/MA/12

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):

EAN 5909990010486 (100 mg) ████████ PLN;

EAN 5909990010493 (400 mg) - ████████ PLN.

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
paclitaxelum	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
carboplatinum	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

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. znak: MZ-PLA-460-14239-24/MA/12 (data wpływu do AOTM 29 sierpnia 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”.

Pierwotnie do wniosku refundacyjnego dołączono następujące analizy:

- **Analiza problemu decyzyjnego:** [REDAKTOWANE] Bewacyzumab w leczeniu pierwszego rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III lub IV, [REDAKTOWANE];
- **Analiza kliniczna:** [REDAKTOWANE], Bewacyzumab w leczeniu pierwszego rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III lub IV, [REDAKTOWANE];
- **Analiza ekonomiczna:** [REDAKTOWANE] Bewacyzumab w leczeniu pierwszego rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III lub IV, [REDAKTOWANE];
- **Analiza wpływu na system ochrony zdrowia:** M [REDAKTOWANE], Bewacyzumab w leczeniu pierwszego rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III lub IV, [REDAKTOWANE];
- **Analiza racjonalizacyjna:** stanowi część dokumentu „Analizy wpływu na system ochrony zdrowia”.

Pismem z dnia 7 września 2012 r., znak: AOTM-DS-4351-02(2)/EJ/2012 Prezes Agencji zwrócił się do Prezesa NFZ z prośbą o przekazanie danych dotyczących realizacji świadczeń lekowych we wskazaniu wg ICD-10 jak: rak jajnika (ICD-10: C 56), rak jajowodu (ICD-10: C57), pierwotny rak otrzewnej (ICD-10: C48). Zwrócono się także o opinie do ekspertów klinicznych.

Pismem z dnia 7 września 2012 r., znak: AOTM-DS-4351-02(2)/MB/2012 Prezes Agencji przekazał Ministrowi Zdrowia informację na temat niezgodności przedłożonych analiz dla preparatu Avastin® względem wymagań określonych 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 (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).

Pismami z dnia 7 września 2012 r. (znak: MZ-PLA-460-15949-2/KWA/12 oraz MZ-PLA-460-15948-2/KWA/12) Minister Zdrowia zwrócił się do podmiotu wnioskującego o objęcie refundacją preparatu Avastin® w ocenianym wskazaniu, firmy Roche Polska Sp. z o.o. z prośbą o uzupełnienie wniosku w kontekście wskazanych przez Prezesa Agencji uchybień.

Pismem dnia 27 września 2012 r., (data wpływu do Agencji 28 września 2012 r.) Minister Zdrowia przekazał uzupełnienie wniosku dla preparatu Avastin®, przedłożone przez firmę Roche Polska Sp. z o.o. Dokumentacja zawierała nowy, aktualny zestaw analiz:

- **Analiza problemu decyzyjnego:** [REDAKTOWANE] Bewacyzumab w leczeniu pierwszego rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III lub IV, [REDAKTOWANE];
- **Analiza kliniczna:** [REDAKTOWANE], Bewacyzumab w leczeniu pierwszego rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III lub IV, [REDAKTOWANE];
- **Analiza ekonomiczna:** [REDAKTOWANE] Bewacyzumab w leczeniu pierwszego rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III lub IV, [REDAKTOWANE];
- **Analiza wpływu na system ochrony zdrowia:** [REDAKTOWANE], Bewacyzumab w leczeniu pierwszego rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III lub IV, [REDAKTOWANE];
- **Analiza racjonalizacyjna:** stanowi część dokumentu „Analizy wpływu na system ochrony zdrowia”.

W złożonym wniosku, jako argumenty za objęciem refundacją, podmiot odpowiedzialny wskazuje: „Wyniki analizy klinicznej potwierdziły skuteczność leczenia chorych na raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego

raka otrzewnej szczególnie tych z grupy ryzyka, tj. pacjentów w stadium zaawansowania III po suboptymalnym zabiegu cytoredukcji oraz w stadium IV wg FIGO. Wykazano statystycznie istotną poprawę w odniesieniu do wydłużenia czasu przeżycia bez progresji choroby (ogółem i stratyfikowanego pod względem czynników prognostycznych) oraz czasu przeżycia całkowitego, częstości występowania progresji choroby lub zgonu. Jednocześnie potwierdzono akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu. Wartości współczynników ekonomicznych wskazują na opłacalność stosowania leczenia bewacyzumabem ściśle zdefiniowanej, a zarazem niewielkiej (ok. ██████████ w pierwszym i drugim roku po objęciu finansowaniem ze środków publicznych) grupy chorych o szczególnych potrzebach zdrowotnych. ██████████."

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

Wnioskowane świadczenie – bewacyzumab w leczeniu raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III lub IV wg FIGO - jest po raz pierwszy przedmiotem oceny Agencji.

Bewacyzumab był kilkakrotnie oceniany w Agencji w innych wskazaniach: rozsiały rak piersi, rak 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)

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 onkogeny 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

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 płucnej

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 (Kułakowski 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 1. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych

Nazwa, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Avastin 25mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworów do infuzji, fiolka 100 mg w 4 ml, EAN13: 5909990010486 Avastin 25mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworów do infuzji, fiolka 400 mg w 16 ml, EAN13: 5909990010486
Substancja czynna	Bewacyzumab
Droga podania	Infuzja dożylna
Mechanizm działania	Neutralizuje aktywność czynnika wzrostu naczyń śródbłonka (VEGF), przez co zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie i hamuje jego wzrost.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 2. 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 palklitakselem 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 rak nerki
Przeciwwskazania	1. Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą

	<p>2. Nadwrażliwość na produkty otrzymywane z komórek jajnika chińskiego (CHO) lub inne rekombinowane ludzkie lub humanizowane przeciwciała</p> <p>3. Cięża</p>
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Lek nie został we wnioskowanym wskazaniu zarejestrowany przez FDA.

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	<p>██████████ (100mg, 1 fiol a 4 ml)</p> <p>██████████ (400mg, 1 fiol a 16 ml)</p>
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa: 1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	██

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 4. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48).
Kryteria włączenia do programu	<p>1) histologiczne rozpoznanie raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej;</p> <p>2) stopień zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji > 1cm (suboptymalna cytoredukcja);</p> <p>3) niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego raka jajnika. Wcześniejsza chemioterapia neoadjuwantowa jest dopuszczalna;</p> <p>4) stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO;</p> <p>5) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>6) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem;</p> <p>a. liczba płytek krwi większa lub równa 1,5 x 10⁵/mm³,</p> <p>b. bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa 500/mm³,</p> <p>c. stężenie hemoglobiny większe lub równe 12 g/dl;</p> <p>7) wskaźniki koagulacyjne</p> <p>a. czas częściowej tromboplastyny po aktywnej (APTT) w zakresie wartości prawidłowych,</p> <p>b. Czas protrombiny (PT) lub międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) w zakresie wartości prawidłowych,</p> <p>c. Wartość stężenia produktu degradacji fibryny (D-dimer) poniżej 500 µg/l;</p> <p>8) wskaźniki czynności wątroby i nerek:</p> <p>a. stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),</p> <p>b. aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy,</p> <p>c. stężenie kreatyniny w granicach normy,</p> <p>9) wykluczenie ciąży;</p> <p>10) brak przeciwwskazań do chemioterapii karboplatiną oraz paklitaksemem.</p> <p>11) nieobecność przeciwwskazań do zastosowania bewacyzumabu, którymi są:</p> <p>a. zabieg operacyjny przebyty w ciągu mniej niż 4 tygodni od momentu kwalifikacji do leczenia,</p> <p>b. czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy,</p> <p>c. niestabilne nadciśnienie tętnicze,</p> <p>d. niestabilna choroba niedokrwienna serca,</p> <p>e. naczyniowe choroby ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie,</p> <p>f. wrodzona skaza krwotoczna lub nabyta koagulopatia,</p> <p>g. stany chorobowe przebiegające ze zwiększonym ryzykiem krwawień,</p> <p>h. stosowanie leków przeciwkrzepialnych lub antyagregacyjnych (z wyłączeniem stosowania w dawkach profilaktycznych)</p> <p>i. niegojące się rany,</p> <p>j. białkomocz,</p> <p>k. nadwrażliwość na lek lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>
Kryteria wyłączenia	<p>1) objawy nadwrażliwości na bewacyzumab;</p> <p>2) podanie 18 cykli leczenia bewacyzumabem;</p>

z programu	<p>3) progresja choroby w trakcie leczenia; 4) długotrwałe działania niepożądane w stopniu równym lub większym od 3 według klasyfikacji WHO; 5) utrzymujące się pogorszenie sprawności ogólnej.</p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p>1. Karboplatyna z paklitakselem. •karboplatyna (AUC 5-6) - dzień 1; •paklitaksel 175 mg/m² - dzień 1; Rytm: co trzy tygodnie 6 cykli.</p> <p>2. Bewacyzumab -7,5 mg/kg masy ciała dożylnie we wlewie trwającym 30-90 minut - dzień 1 Rytm: co 3 tygodnie. 18 cykli</p> <p>•Chore będą otrzymywać bewacyzumab w skojarzeniu z 3-tygodniowymi cyklami chemioterapii (maks. 6 cykli). •Po zakończeniu chemioterapii leczenie będzie kontynuowane 3-tygodniowych cyklach do wyczerpania 18 cykli leczenia bewacyzumabem lub do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowanych działań niepożądanych (w zależności od tego, co wystąpi pierwsze). •W przypadku konieczności zakończenia chemioterapii lub jednego z jej składników przed ukończeniem 6 cykli leczenia bewacyzumab można kontynuować według zasad opisanych w punkcie b. •Bewacyzumab będzie podawany od pierwszego cyklu chemioterapii lub od drugiego cyklu w przypadku kiedy chemioterapia zostanie rozpoczęta przed upływem 28 dni od poważnego zabiegu operacyjnego. •W przypadku konieczności przerwania leczenia karboplatiną lek ten można zastąpić CIsi kontynuować leczenie. •W przypadku konieczności wtórnego zabiegu operacyjnego, zabieg można wykonać nie wcześniej niż 28 dni od podania bewacyzumabu a wznowienie leczenia bewacyzumabem nie może rozpocząć się wcześniej niż 28 dni po zabiegu operacyjnym. •Modyfikacje dawkowania oraz rytmu podawania leków zgodnie z zapisami odpowiednich ChPL.</p>
Monitorowanie leczenia	<p>Badania przy kwalifikacji do leczenia bewacyzumabem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie stężenia: <ol style="list-style-type: none"> a.mocznika, b.kreatyniny, c.bilirubiny w surowicy; d.D-dimerów. 4) oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AIAT), 5) oznaczenie czasu kaolinowokefalinowego(APTT); 6) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego (PT); 7) oznaczenie stężenia CA125; 8) badanie ogólne moczu; 9) próba ciążyowa - u kobiet w okresie prokreacyjnym; 10) badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych; 11) badanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego mózgu w przypadku wskazań klinicznych w celu obrazowania przerzutów do OUN; 12) badanie RTG klatki piersiowej - jeżeli nie jest wykonywana tomografia komputerowa tej okolicy; 13) EKG; 14) pomiar ciśnienia tętniczego; 15) inne badania w razie wskazań klinicznych. <p>Pooperacyjne (przed rozpoczęciem leczenia bewacyzumabem) badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy należy wykonać nie wcześniej niż 4 tygodnie po operacji, ale nie później niż 2 tygodnie po rozpoczęciu chemioterapii.</p> <p>Celem wstępnych badań obrazowych jest umożliwienie późniejszego monitorowania progresji choroby.</p> <p>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia bewacyzumabem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia: <ol style="list-style-type: none"> a.kreatyniny, b.bilirubiny – w surowicy; c.D-dimerów 3)oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AIAT); 4)badanie ogólne moczu; 5)pomiar ciśnienia tętniczego; 6) inne badanie w razie wskazań klinicznych. <p>Badania wykonuje się co 3 tygodnie lub przed rozpoczęciem kolejnego cyklu terapii jeżeli podanie leku było opóźnione.</p> <p>3. Monitorowanie skuteczności leczenia bewacyzumabem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie tomografii komputerowej odpowiednich obszarów ciała w zależności od wskazań klinicznych; 2) oznaczenie stężenia CA125; 3) inne badania w razie wskazań klinicznych. <p>Badania tomografii komputerowej wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1)po zakończeniu chemioterapii; 2)W trakcie leczenia bewacyzumabem: nie rzadziej niż co 24 tygodnie; 3)w chwili wyłączenia z programu, o ile nastąpiło z innych przyczyn niż udokumentowana progresja choroby; 4)zawsze przy wzroście stężenia CA125 powyżej dwukrotnej wartości nadiru; 5)zawsze w przypadku wskazań klinicznych. <p>Badanie stężenia CA125 wykonuje się nie rzadziej niż co 3 cykle leczenia: Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z kryteriami RECIST.</p>

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 docetaksem (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 5. 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 2012	<p>(Dotyczy stadium II-IV)</p> <p>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/LD • CIS + gemcytabina • KARB • CIS • Bewacyzumab <p>Nowotwory odporne na związki platyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DOC • Etopozyd(doustnie) • Gemcytabina • LD • Topotekan • Bewacyzumab <p>Inne: altretamina, kapecytabina, cyklofosfamid, ifosfamid, irynotekan, melfalan, oksaliplatyna, 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 PAKLI+KARBO z jednoczesnym wzrostem toksyczności •schemat PAKLI+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 zabiegu cytoredukcji.
Szkocja	SIGN 2012	I linia leczenia: •PTX + KARB •KARB Inne możliwości: •Cyklofosfamid nie jest rekomendowany w I linii •Doksorubicyna + CIS + cyklofosfamid nie są rekomendowane poza RCTs Nawrót choroby: •KARB + PTX/topotekan/LD Aktualizacja 2012: •III stadium po optymalnej cytoredukcji: ip CIS (I linia) II linia leczenia: •Nowotwory platynowrażliwe: PTX + KARB/CIS •Nowotwory platynooporne: PTX, Topotecan, PLD •PLDH
Polska	PUO 2011	(Dotyczy stadium II-IV) Chemioterapia I linii: • Standardowy schemat: iv PTX 175 mg/m ² + 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/m ² + ip CIS 70-100 mg/m ² + PTX 60 mg/m ² • iv PTX 80 mg/m ² + KARB AUC 6 • Stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z PTX 175 mg/m ² + KARB AUC 5-7,5 z leczeniem podtrzymującym (bewacyzumab w monoterapii) nie należy do standardowego postępowania (wydłuża PFS bez wpływu na OS) Chemioterapia II linii: • Nowotwory niewrażliwe/platynooporne: LD, topotekan, gemcytabina, PTX Nowotwory częściowo/wrażliwe na platynę: PTX+KARB, gemcytabina+KARB, LD+KARB, KARB w monoterapii
Kanada	CCO 2011	Leczenie II linii pacjentek, które wcześniej otrzymały chemioterapię opartą na platynie: •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	Dotyczy stadium II-IV: I linia leczenia: •PTX + KARB/CIS •PTX II linia leczenia •PLDH •Topotecan + PTX
Kanada	AHS 2010	I linia leczenia: • iv KARB AUC 5-6 + iv PTX 175mg/m ² (3 tyg x 6 cykli) • ip CIS 75 mg/m ² + iv PTX 135 mg/m ² + ip PTX 60 mg/m ² (3 tyg x 6 cykli) • iv KARB AUC 5-6 + iv PTX 80 mg/m ² (3 tyg x 6 cykli) • iv KARB AUC 5-6 • PTX można zamienić z DCT 75 mg/m ² • Podano informację, że badania III fazy sugerują większą skuteczność stosowania bewacyzumabu z KARB i PTX. W nawrocie choroby: • KARB i/lub PTX • KARB lub LD • LD •Topotekan lub PLD •CIS i/lub LD •Rozważyć :DOC, etopozyd, gemcytabinę, PTX, tamoxifen, melfalan, pemetreksed.
Europa	ESMO 2010	Dotyczy stadium IIB-IIIc: •KARB + PTX
USA	ACCC 2009	Dotyczy stadium (IIb-IV): •Standardowa chemioterapia: taksoid 175 mg/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

		<ul style="list-style-type: none"> Nowotwory platynooporne: topotekan, LD, gemcytabina, etopozyd
Australia	GMCT 2009	<p>Dotyczy stadium II-IV:</p> <p>I linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Standardowe postępowanie: iv KARB AUC 5-6 + iv PTX 175 mg/m² III stadium z optymalną cytoredukcją: chemioterapia dootrzewnowa Można rozważyć monoterapię KARB, ponieważ zmniejsza to toksyczność terapii <p>Nawrót:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nowotwory platynowrażliwe: KARB + PTX Nowotwory platynooporne: taksany, topotekan, etopozyd, LD, gemcytabina
Kanada	BCCA 2007	<p>(Nie określono stadium choroby)</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci bez widocznej choroby resztkowej: KARB AUC 6-7 + PTX 175mg/m² (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	<p>I linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Standardowa chemioterapia KARB AUC 6 + PTX 175 mg/m² Pacjenci z przeciwwskazaniem do powyższej terapii: monoterapia KARB Do rozważenia: chemioterapia dootrzewnowa CIS Chemioterapia „gęstej dawki”: CIS 25 mg/m² co tydzień PTX można zastąpić DOC <p>II linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 paklitaksellem lub z endoksanem. W II linii stosuje się: najczęściej karboplatynę w połączeniu z paklitaksellem 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 6. 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 praktyce klinicznej* (%)	Mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia	Najsukuteczniejsza w danym wskazaniu	Zalecana przez wytyczne praktyki klinicznej
EF	<p>I linia leczenia – wnioskowane wskazanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> KARB + PTX (80%), CIS + PTX (20%), <p>II linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> CIS + GEM (50%), DOX LIP. (20%), KARB lub CIS lub TOP (30%). <p>III linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> cyklofosfamid + DOX (± CIS) (50%), TOP (20%), melfalan lub cyklofosfamid lub TAM (30%). 	<p>I linia leczenia – wnioskowane wskazanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> KARB + PTX (wyłącznie), <p>II linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> CIS + GEM (wyłącznie). 	KARB + PTX	<p>I linia leczenia – wnioskowane wskazanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> KARB + PTX, <p>II linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> CIS + GEM, 	<p>I linia leczenia – wnioskowane wskazanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> KARB + PTX, <p>II linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> CIS + GEM,
EF	<p>I linia leczenia – wnioskowane wskazanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> KARB + PTX (90%), CIS + endoksan (10%), <p>II linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> KARB + PTX (60%), GEM lub TOP lub DOX LIP. + pochodne platyny, etopozyd. <p>III linia leczenia: Zależna od II linii, wybór z spośród terapii II linii.</p>	KARB + PTX po operacji cytoredukcyjnej	KARB + PTX po operacji cytoredukcyjnej	Techniki operacyjne chemioterapią perfuzyjną dootrzewnową wspomaganą hipertermią (HIPEC) jako uzupełnienie leczenia systemowego	KARB + PTX po operacji cytoredukcyjnej

*- trzy z najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej; % - odsetek chorych korzystających z leczenia.

W aktualnie obowiązujących Obwieszczeniach MZ (z dnia 1 września 2012 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.

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator dla bewacyzumabu w populacji z rakiem jajnika, jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej w stadium III i IV wg FIGO w analizie wnioskodawcy wskazano terapię [REDACTED]. Kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór komparatora wraz z komentarzem Agencji przedstawiono w poniższej Tabeli.

Proponowany komparator stanowi aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych polskich i międzynarodowych. Potwierdzają to także opinie ekspertów.

Tabela 7 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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono [REDACTED]

Wyszukiwanie wtórne Agencji miało miejsce w dniu 4.09.2012 i obejmowało 3 główne bazy bibliograficzne: Medline via PubMed, Embase via Ovid Sp. i Cochrane Library. W ramach wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy weryfikacyjnej nie odnaleziono dodatkowych przeglądów nieuwzględnionych w analizie wnioskodawcy.

Badanie *Gaitskell 2011* oparto jedynie na abstraktach wyselekcjonowanych badań i zostało wyłączone z przeglądu systematycznego.

W tabeli 11 przedstawiono charakterystykę opublikowanych przeglądów systematycznych.

Na podstawie wyników odnalezionych przeglądów systematycznych oraz wniosków z tych przeglądów można stwierdzić, że bewacyzumab może wydłużać czas przeżycia wolny od progresji choroby i przeżycie całkowite. Profil bezpieczeństwa bewacyzumabu zależy od dawki i wraz z jej wzrostem zwiększa się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak nadciśnienie, zaburzenia i perforacje żołądkowo-jelitowe.

Tabela 8. 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												
<p>Su 2012 <u>Źródła</u> <u>finansowania:</u> granty z National Science Fund for Distinguished Young Scholars (Nr 30925032), Natural Science Foundation of Hubei Province, China (Nr QJX2010-7), Health Department of Hubei Province (Nr 2009cdb399)</p> <p>Włączone do analizy wnioskodawcy.</p>	<p>Cel: Lepsze zrozumienie ogólnego wpływu bewacyzumabu na przeżycie chorych na raka. Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: Do 08.02.2012 r.</p>	<p>Populacja: chorzy na nowotwory w trakcie leczenia BEW w porównaniu z PLC lub leczeni schematem chemioterapii opartym na BEW w porównaniu z tym samym schematem bez BEW lub takim samym schematem chemioterapii, w którym zamiast BEW podawane było PLC lub porównanie różnych dawek BEW Interwencja: Bewacyzumab Komparatory: Różne schematy chemioterapii, dla raka jajnika porównanie z PAKLI+KARBO Punkty końcowe: -czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) -czas całkowitego przeżycia(OS) -wskaźnik rocznego przeżycia chorych(OYSR)</p>	<p>Włączone badania: 31 badań RCT Kluczowe wyniki: BEW vs kontrola, wynik metaanalizy</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>HR (95% CI)</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PFS</td> <td>0,72 (0,68; 0,76)</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>OS</td> <td>0,87 (0,83; 0,91)</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>OYSR</td> <td>OR = 1,30(1,20;1,41)</td> <td><0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wnioski autorów przeglądu: Aktualnie dostępne dane wskazują, że bewacyzumab wydłuża PFS i OS oraz podwyższa wartość wskaźnika przeżycia rocznego u chorych na raka względem grupy kontrolnej.</p>		HR (95% CI)	p	PFS	0,72 (0,68; 0,76)	<0.001	OS	0,87 (0,83; 0,91)	<0.001	OYSR	OR = 1,30(1,20;1,41)	<0.001
	HR (95% CI)	p													
PFS	0,72 (0,68; 0,76)	<0.001													
OS	0,87 (0,83; 0,91)	<0.001													
OYSR	OR = 1,30(1,20;1,41)	<0.001													
<p>Randall 2010 <u>Źródła</u> <u>finansowania:</u> brak danych</p> <p>Włączone do analizy wnioskodawcy.</p>	<p>Cel: ocena profilu bezpieczeństwa bewacyzumabu oraz mechanizmu powstawania działań niepożądanych oraz dostarczenie informacji na temat ich leczenia</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: od 01.1970 do 08.2009 r.</p>	<p>Populacja: chorzy na nowotwory leczeni bewacyzumabem Interwencja: BEW w schematach z różnymi rodzajami chemioterapii Komparatory: brak danych, w jednej publikacji dotyczącej zastosowania BEW w leczeniu raka jajnika wskazano, że komparatorem było PLC Punkty końcowe: bezpieczeństwo</p>	<p>Włączone badania: 18 publikacji; 13 badań RCT, 5 badań prospektywnych II fazy, Kluczowe wyniki: metaanaliza</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>DN</th> <th>RR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nadciśnienie</td> <td>Niska dawka: 3,0 (2,2; 4,2) Wysoka dawka: 7,5 (4,2; 13,4)</td> </tr> <tr> <td>Białkomocz</td> <td>Niska dawka: 1,4 Wysoka dawka: 2,2</td> </tr> <tr> <td>Perforacje żołądkowo-jelitowe</td> <td>2,14 (1,19; 3,85); p=0,011</td> </tr> <tr> <td>Zakrzepica zatorowa żył</td> <td>1,33; p<0,001</td> </tr> <tr> <td>Zakrzepica zatorowa tętnic</td> <td>2,0; p=0,03</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wnioski autorów przeglądu: Bewacyzumab jest dobrze tolerowany, a jego profil bezpieczeństwa jest różny od tradycyjnej chemioterapii, co związane jest z mechanizmem działania leku. Jednym z najczęściej występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem bewacyzumabu jest nadciśnienie, które poddaje się leczeniu. Z kolei rzadko występujące ciężkie działania niepożądane takie jak perforacja jelit, wymagają zakończenia terapii bewacyzumabem.</p>	DN	RR (95% CI)	Nadciśnienie	Niska dawka: 3,0 (2,2; 4,2) Wysoka dawka: 7,5 (4,2; 13,4)	Białkomocz	Niska dawka: 1,4 Wysoka dawka: 2,2	Perforacje żołądkowo-jelitowe	2,14 (1,19; 3,85); p=0,011	Zakrzepica zatorowa żył	1,33; p<0,001	Zakrzepica zatorowa tętnic	2,0; p=0,03
DN	RR (95% CI)														
Nadciśnienie	Niska dawka: 3,0 (2,2; 4,2) Wysoka dawka: 7,5 (4,2; 13,4)														
Białkomocz	Niska dawka: 1,4 Wysoka dawka: 2,2														
Perforacje żołądkowo-jelitowe	2,14 (1,19; 3,85); p=0,011														
Zakrzepica zatorowa żył	1,33; p<0,001														
Zakrzepica zatorowa tętnic	2,0; p=0,03														

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 15 mg/kg mc. w schemacie z paklitakselem i karboplatiną (CHEM) ze [REDAKTOWANE], stosowanych w leczeniu I rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III lub IV wg FIGO, jak również porównawcza analiza efektywności klinicznej bewacyzumabu (BEW) w dawce 7,5 mg/kg mc. w schemacie z paklitakselem i karboplatiną (CHEM) ze [REDAKTOWANE] 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 po suboptymalnej cytoredukcji oraz w stadium zaawansowania IV wg FIGO po zabiegu cytoredukcyjnym).

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

AKL wnioskodawcy zawiera opis procesu wyszukiwania i selekcji w ramach przeglądu systematycznego z predefiniowanymi kryteriami włączenia i wykluczenia publikacji z przeglądu. Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bewacyzumabu w porównaniu do wybranego komparatora.

W celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA) dokonano przeszukania baz podstawowych (Medline, Embase, Cochrane) jak i dodatkowych internetowych źródeł informacji medycznej ([REDAKTOWANE]).

Strategia wyszukiwania jednocześnie dla baz Medline i Embase jak i dodatkowych źródeł informacji medycznej została zaprojektowana poprawnie dla postawionego celu analizy. Pierwotnego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 1.03.2012 r. Struktura zastosowanych kwerend była odpowiednia do przedstawionego we wniosku problemu decyzyjnego. Nie wykryto błędów obniżających czułość zastosowanej strategii wyszukiwania.

Wyszukiwanie kontrolne Agencji miało miejsce 4.09.2012 roku i obejmowało 3 główne bazy bibliograficzne Medline via Pubmed, Embase, Cochrane Library. Wyszukiwanie miało na celu potwierdzenie wyników wyszukiwania dokonanego przez wnioskodawcę oraz odnalezienie nowych badań, które spełniłyby kryteria włączenia/wykluczenia do przeglądu systematycznego. Wyniki wyszukiwania Agencji pokrywały się z wynikami wnioskodawcy, co potwierdza, że strategia zastosowana w analizie wnioskodawcy była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań, które spełniały kryteria włączenia do analizy. Nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, które powinny a nie zostały opisane w analizach HTA wnioskodawcy.

Należy podkreślić, iż nie przeprowadzono weryfikacji aktualności przeglądu wnioskodawcy względem kryterium włączenia dot. typu badania tj. „badania jednoramienne”. Uznano, iż badania jednoramienne charakteryzują się niskim poziomem wiarygodności, ponadto wyniki badania nie prezentują siły/ryzyka związanego ze stosowaniem interwencji ocenianej względem komparatorów wskazanych w celu AKL.

Dodatkowo odnaleziono na stronach agencji ds. bezpieczeństwa leków 6 notatek dotyczących bezpieczeństwa zastosowania bewacyzumabu oraz dwa przeglądy systematyczne (*Schutz 2011* oraz *Ranpura 2011*), których celem była ocena bezpieczeństwa związana z zastosowaniem BEW+CHEM vs. CHEM w populacji pacjentów z rozpoznaniem różnych nowotworów.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

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

Należy zwrócić uwagę na aspekt przedstawiony w tabeli poniżej dotyczące zdefiniowania kryteriów selekcji w oparciu o schemat PICO, który zakłada ocenę interwencji dla 2 różnych dawek bewacyzumabu w populacji pacjentów o różniących się po pewnych względach kryteriami włączenia do badań.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	[REDACTED]	[REDACTED]	<p>Wąskie kryteria kwalifikacji badań pod względem charakterystyki populacji uniemożliwiają kwalifikację badań w szerszej populacji chorych, gdzie możliwa była analiza w podgrupach.</p> <p>Charakterystyka populacji została rozróżniona ze względu na interwencję stosowaną w zakładanym, wąsko zdefiniowanej populacji docelowej, co wskazuje, iż kryteria włączenia były predefiniowane/celowane na badanie GOG218 oraz ICON7.</p> <p>Na chwilę obecną, w ramach weryfikacji nie odnaleziono innych, niż wskazane powyżej badań, które odpowiadałyby na cele oceny w ramach niniejszego problemu decyzyjnego.</p>
Interwencja	[REDACTED]	[REDACTED]	Brak uwag.
Komparatory	[REDACTED]	[REDACTED]	Brak komparatora w przypadku badań klinicznych jednoramiennych uniemożliwia ocenę siły interwencji/dodatkowego ryzyka związanego ze stosowaniem ocenianej technologii lekowej.
Punkty końcowe	[REDACTED]	[REDACTED]	Brak uwag
Typ badań	[REDACTED]	[REDACTED]	Badania jednoramienne charakteryzują się niskim poziomem wiarygodności, ponadto wyniki badania nie prezentują siły/ryzyka związanego ze stosowaniem interwencji ocenianej względem wybranych komparatorów wskazanych w celu AKL.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, metodyki. Odnaleziono [REDACTED]

Charakterystykę ww. badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
GOG 218 (Burger 2012) <u>Źródło finansowania:</u> National Cancer Institute i Genentech	Badanie wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie III fazy, w grupach równoległych, trójramienne Typ (AOTM): IIA Jadad: 4/5, Hipoteza badawcza - superiority; Analiza wyników: Skuteczności ITT Okres obserwacji: brak danych	CHEM* + bewacyzumab (BEW) 15 mg/kg m.c. zgodnie z ChPL lub PLC Czas terapii: CHEM +BEW/PLC 6 cykli od 2 cyklu chemioterapii co 21 dni terapia podtrzymująca BEW lub PLC – 16 cykli *Chemioterapia (CHEM) karboplatyna 6 AUC + paklitaksel 175 mg/m ² + PLC co 21 dni 6 cykli Maksymalny okres leczenia 15 miesięcy	Kryteria włączenia: kobiety z potwierdzonym histologicznie rakiem nabłonkowym, rakiem jajnika, rakiem jajowodu, pierwotnym rakiem otrzewnej; chore po operacji cytoredukcyjnej nie wcześniej niż 28 dni po zabiegu stadium choroby III z wyczuwalną palpacyjnie lub makroskopowo chorobą resztkową (nie większą niż 1 cm) lub w IV stadium zaawansowania wg FIGO; prawidłową funkcję szpiku kostnego, nerek, wątroby, układu nerwowego, prawidłowe parametry krzepnięcia status zdrowotny wg GOG 0 do 2 włączenie do badania w czasie od 1 do 12 tygodni po pierwotnym zabiegu cytoredukcyjnym. Liczebność grup: CHEM + BEW N= 623 CHEM +PLC N= 625 Utrata z badania: nie podano dokładnej liczby pacjentów utraconych z poszczególnych ramion badania Progresja choroby lub śmierć: <ul style="list-style-type: none"> CHEM + BEW n= 418 CHEM + PLC n= 423 ZGONY: <ul style="list-style-type: none"> CHEM + BEW n=150 CHEM + PLC n= 156 Kryteria wykluczenia: chore ze stwierdzonym nabłonkowym rakiem jajnika o granicznej złośliwości (borderline) lub nawrotowym: nabłonkowym rakiem jajnika, pierwotnym rakiem otrzewnej lub rakiem jajowodu stosowanie wyłącznie leczenia chirurgicznego wcześniejsza radioterapia w obrębie jamy brzusznej lub miednicy wcześniejsza chemioterapia związana z leczeniem nowotworu w obrębie jamy brzusznej lub miednicy, w tym chemioterapia neoadjuwantowa w leczeniu raka jajnika, pierwotnego raka otrzewnej lub raka jajowodu; wcześniejsza terapia celowana (w tym szczepionki, przeciwciała i inhibitory kinazy tyrozynowej) lub terapia hormonalna w leczeniu nabłonkowego raka jajnika lub pierwotnego raka otrzewnej	przeżycie całkowite (OS), - pierwotnie pierwszorządowe, przeżycie wolne od progresji (PFS), jakość życia (mierzona za pomocą kwestionariusza FACT-O-TOI) drugorzędowe: stopień odpowiedzi na leczenie (RR-response rate) Bezpieczeństwo: Częstość występowania zgonów zdarzenia niepożądane.
ICON7 (Perren 2011) <u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffmann-La Roche i National Institute for Health Research	Badanie wieloośrodkowe randomizowane, niezaślepione Typ (AOTM): IIA Jadad: 3/5, Hipoteza badawcza - superiority; Analiza wyników:	Chemioterapia (CHEM) karboplatyna 6 AUC + paklitaksel 175 mg/m ² + PLC co 21 dni 6 cykli CHEM (karboplatyna 6 AUC + paklitaksel 175 mg/m ² + BEW 7,5 mg/kg co 21 dni przez 6 cykli terapia podtrzymująca BEW 7,5 mg/kg w schemacie z CHEM + w monoterapii przez 12	Kryteria włączenia: histologicznie potwierdzony nabłonkowy rak jajnika, rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej wysokiego ryzyka, we wczesnym stadium zaawansowania (stadium I lub IIA wg FIGO i typ jasnokomórkowy lub guzy 3 stopnia) lub zaawansowany (FIGO w stadium IIB do IV); stan zdrowia wg ECOG od 0 do 2; prawidłowa funkcja szpiku kostnego, nerek i wątroby możliwość rozpoczęcia leczenia w ciągu 8 tyg. po zabiegu cytoredukcyjnym; prawidłowe wskaźniki krzepnięcia krwi, nerek i wątroby oraz prawidłowa funkcja szpiku	przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS), jakość życia; Bezpieczeństwo: Częstość występowania zgonów zdarzenia niepożądane

	<p>Skuteczności ITT</p> <p>Okres obserwacji: Całkowity okres obserwacji 5 lat</p>	<p>cykli</p>	<p>kostnego w czasie 4 tyg. przed randomizacją wynik oceny proteinurii testem paskowym poniżej 2+ (jeśli wynik co najmniej 2+, poziom białka w próbce z 24-godz. zbiórki moczu nie wyższy niż 1 g); brak planowanych zabiegów przed progresją choroby (chorzy powinni mieć wykonany zabieg cytoredukcyjny celem była maksymalnej cytoredukcji przed rozpoczęciem chemioterapii); Kryteria wykluczenia: nienabłonkowy rak jajnika, guzy o granicznej złośliwości; planowana chemioterapia i.p.; wcześniejsza ogólnoustrojowa terapia przeciwnowotworowa w leczeniu raka jajnika (np. chemioterapia, przeciwciała monoklonalne, inhibitory kinazy tyrozynowej lub terapia hormonalna) lub radioterapia; w obrębie jamy brzusznej lub miednicy; niekontrolowane nadciśnienie (trwałe podwyższenie ciśnienia > 150/100 mmHg pomimo zastosowanego leczenia); zaplanowany zabieg chirurgiczny w czasie 58 tygodni od rozpoczęcia przyjmowania leczenia w trakcie udziału w badaniu;</p> <p>Ogólna liczebność grup: CHEM + BEW (6 cykli + terapia podtrzymująca) n= 764 CHEM n= 764 Grupa wysokiego ryzyka progresji+ pacjenci nieoperacyjni (nie wykonano zabiegu cytoredukcyjnego) – populacja zgodna charakterystyką pacjentów kwalifikowanych do ocenianego programu lekowego: CHEM n= 244 (231 +13) CHEM + BEW 18 cykli n= 251 (234+17) Utrata z badania: CHEM + BEW BEW+CHEM przez pierwszych 6 cykli: 1,0% nie przyjęło żadnej dawki CHEM; 4,8% przedwcześnie zakończyło przyjmowanie CHEM BEW+CHEM przez 18 cykli 35,7% przedwcześnie zakończyło przyjmowanie BEW; 2,5% nie przyjęło żadnej dawki BEW CHEM: 1,4% nie przyjęło żadnej dawki; 7,5% przedwcześnie zakończyło przyjmowanie CHEM Zgony CHEM + BEW - 111 CHEM - 130 w tym 5 zgonów bezpośrednio związanych z leczeniem lub leczeniem i chorobą</p>	
--	--	--------------	--	--

W przeglądzie systematycznym przeprowadzonym w ramach AKL przedstawionym przez wnioskodawcę opisano również jedno, jednoramienne badanie kliniczne II fazy (*Penson 2010*) którego celem była ocena bezpieczeństwa zastosowania BEW w dawce 15 mg/kg m.c. w leczeniu pacjentem z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej lub brodawkowato-surowiczy raka macicy, w stadium zaawansowania choroby od IC do IV w skali FIGO. W ramach niniejszej analizy weryfikacyjnej nie uwzględniono wskazanego badania jednoramiennego ze względu na niski poziom wiarygodności dowodu naukowego oraz nieznaną siłę interwencji względem wybranych, zgodnie z celem analizy, komparatorów.

Tabela 11. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
<p>skala FACT-O TOI</p>	<p>ang. <i>Trial Outcome Index of the Functional Assessment of Cancer Therapy Ovary - Czynnościowa Ocena Leczenia Przeciwnowotworowego Raka Jajnika</i> - Indeks Wyników Badania; skala mierzenia jakości życia.</p> <p>Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosi 112, gdzie wyższy wynik wskazuje na wyższą jakość życia.</p>	<p>W badaniu GOG0218 skala jakości życia została prawidłowo użyta do oceny pacjentek poddanych terapii standardowej vs terapia standardowa +BEW przed 1, 7, 13 i 22 cyklem oraz po 6 miesiącach od zakończenia terapii.</p>

	W ramach tej skali oceniane są m.in.: ból, osłabienie, objawy brzuszne oraz status funkcjonalny.	
EORTC QLQC- C-30+OV-28; EQ-5D	Wartości skali wahają się od 0 do 100, gdzie wyższy wynik wskazuje na lepszą jakość życia. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów oznacza wynik najlepszy.	W badaniu ICON7 jakość życia oceniano po każdym cyklu chemioterapii, co 6 tygodni przez pierwszy rok a następnie co 3 miesiące do końca 2 roku badania lub do czasu progresji.

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego w ramach AKL przedstawionego przez wnioskodawcę włączono 2 badania RCT: GOG218 oraz ICON7. Ocenę jakości badań przeprowadzono z zastosowaniem skali Jadad. Jakość badania GOG218 oceniono na 4 punkty, natomiast badania ICON7 na 3 punkty na 5 w skali Jadad.

Jakość badania ICON7 należy ocenić jako niską, ze względu na fakt, że nie było ono zaślepienie, utrata chorych z badania była wysoka (5 krotnie wyższa utrata pacjentów z badania w grupie CHEM+BEW w terapii podtrzymującej w porównaniu do grupy CHEM. Metodyka ww. badań została opisana szczegółowo i wyczerpująco na podstawie publikacji (łącznie z suplementami), protokołów. W przypadku obu badań klinicznych zastosowano hipotezę badawczą typu *superiority*. Grupy pacjentów, którym podawano BEW łącznie z CHEM lub CHEM były porównywalne pod względami klinicznymi i demograficznymi. Liczebność grup była zbliżona, podano przyczyny wykluczenia pacjentów w trakcie badania, a przyczyny utraty pacjentów były zbliżone pomiędzy grupami.

Ograniczenia badań zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- W badaniu GOG218 (*Burger 2011*) stwierdzono ograniczenia w interpretacji parametru NNT/NNH wynikające z przedstawienia okresów obserwacji zazwyczaj jako median (co wynika ze specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego);
- Z informacji zamieszczonych w protokole do badania GOG218 wynika, że rezultaty przedstawiono dla populacji ITT (wszystkie włączone i zrandomizowane kobiety). Jednocześnie w badaniu przedstawiono informację, że do analizy bezpieczeństwa włączono łącznie 1 863 z 1 873. 10 (0,5%) chorych nie przyjęło żadnej dawki leku, a wyniki przedstawiono ostatecznie dla 1 816 chorych;
- w badaniu *Penson 2010* wśród chorych uczestniczących w badaniu było 9,7% kobiet we wczesnych stadiach zaawansowania choroby oraz 4,8% kobiet, u których stwierdzono raka innego niż założony w populacji docelowej (tj. brodawkowato-surowiczego raka macicy);
- w badaniu *Penson 2010* łączny czas trwania terapii BEW był nieznacznie dłuższy niż w badaniu GOG218, pomimo, że oba badania oceniały BEW w dawce 15 mg/kg mc.;
- istnieje nieznaczna rozbieżność w liczebności populacji pomiędzy danymi z publikacji *Perren 2011* i danymi od Zamawiającego ponieważ w danych od Zamawiającego uwzględniono również chorych nieoperacyjnych;
- brak możliwości przedstawienia 95% CI dla czynników prognostycznych dla PFS w badaniu GOG218 – brak symetrii skali na wykresie zamieszczonym w publikacji *Burger 2011*;
- utrudnienia w zakresie interpretacji parametru NNT/NNH wynikające z przedstawienia okresów obserwacji zazwyczaj jako median (co wynika ze specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego);
- brak możliwości przedstawienia wyników dotyczących skuteczności z badania *Penson 2010* (dane dotyczyły tylko jednej z faz leczenia: chemioterapii lub leczenie podtrzymującego, co uniemożliwiło ich analizę w całym okresie obserwacji);
- z informacji w Protokole do badania GOG218 (*Burger 2011*) wynika, że wyniki przedstawiono dla populacji ITT (wszystkie włączone i zrandomizowane kobiety zostały włączone do analizy). Jednocześnie w badaniu przedstawiono informację, że do analizy bezpieczeństwa włączono łącznie 1 863 z 1 873 (10 chorych nie przyjęło żadnej dawki leku), a wyniki przedstawiono ostatecznie dla 1 816 chorych.

Zidentyfikowane przez AOTM ograniczenia jakości badań:

- w dostarczonych raporcie HTA wnioskodawca powołuje się na dane Zamawiającego, uwzględnione w analizie wyników z badania ICON7. Wspomniane dane nie zostały dostarczone wraz dokumentacją, nie ma więc możliwości weryfikacji wyników badań opartych o ww. dane;
- 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 oraz GOG218 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

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono jakościową syntezę wyników w zakresie badań randomizowanych (GOG218, ICON7).

W AKL w przypadku badania ICON7 przedstawiono wyniki uzyskane dla chorych z wysokim ryzykiem progresji choroby (chorzy w IV stadium zaawansowania choroby wg FIGO po zabiegu cytoredukcyjnym lub w III stadium zaawansowania choroby wg FIGO po suboptymalnym zabiegu cytoredukcyjnym - choroba resztkowa powyżej 1 cm). Otrzymane wyniki przedstawiono dla populacji pacjentów opisanej w pracy *Perren 2011* oraz na podstawie danych od *Zamawiającego*, gdzie populacja włączona do analizy różniła się nieznacznie (o 6,1%) ze względu na włączenie chorych, u których wykonanie zabiegu cytoredukcyjnego nie było możliwe. Zostały one uwzględnione jako dane dodatkowe w celu wykazania czy uwzględnienie tych chorych ma wpływ na zmianę istotności statystycznej podstawowych parametrów dotyczących przeżycia chorych i progresji choroby.

- w przypadku badania ICON7, dla punktu końcowego opisującego częstość zgonów, uwzględniono wyniki dla populacji z wysokim ryzykiem progresji, pomijając pacjentów u których wykonanie zabiegu cytoredukcyjnego nie było możliwe – pacjenci nieoperacyjni (autorzy analizy wnioskodawcy nie przedstawili powodu pominięcia danych od *Zamawiającego* dot. ww. pacjentów).
- istotnym ograniczeniem oceny przedstawionych wyników badań jest uwzględnienie wartości mediany OS, PFS oraz liczby zgonów, dla których nie przedstawiono okresu obserwacji, w którym dokonano pomiaru ocenianego punktu końcowego.
- w badaniu ICON7 przeprowadzono ocenę łącznie dla wszystkich chorych (bez wyodrębnienia populacji docelowej – grupa wysokiego ryzyka progresji) względem takich punktów końcowych jak: odpowiedź na leczenie (CR lub PR), brak odpowiedzi na leczenie (SD lub PD), CR, PR, SD i PD, jakość życia, zgony. W ramach AKL przedstawiono wyniki dla pozostałych punktów końcowych z wykorzystaniem danych od *Zamawiającego*, dla populacji odpowiadającej populacji docelowej dla ocenianego programu lekowego. W ramach AKL nie przedstawiono przyczyny nieuwzględnienia/niedostarczenia przez *Zamawiającego* danych dla ww. II rzędowych punktów końcowych w populacji pacjentek będących przedmiotem niniejszej oceny tj. pacjentki z grupy wysokiego ryzyka progresji + przypadki nieoperacyjne,
- autorzy analizy klinicznej wnioskodawcy w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, nie przedstawili wartościującej oceny oraz dyskusji względem obserwowanych różnic w efektach klinicznych wynikających z zastosowania różnych schematów dawkowania BEW 15 mg/kg mc. oraz BEW 7,5 mg/kg m.c.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki dla analizy skuteczności BEW dla punktów końcowych opisanych w badaniach RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku terapii BEW 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 15 mg/kg m.c. (GOG218) nie wykazano istotnie statystycznej (IS) różnicy ryzyka zgonu na korzyść ocenianej interwencji. Natomiast w przypadku dawki 15 mg/kg m.c. wykazano IS różnice pomiędzy grupami w stosunku do częstości występowania progresji choroby oraz punktu końcowego: progresji choroby lub zgonu.

W przypadku dawki 7,5 mg/kg nie było możliwe podanie ww. wyników dla podgrupy chorych będących przedmiotem niniejszej oceny.

Wartości dla punktów końcowych dyskretnych oraz ciągłych zamieszczono w tabeli poniżej, zawierającej dane dla analiz pierwotnej (P) oraz zaktualizowanej (Z).

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności porównania CHEM+BEW vs. CHEM dla parametrów dyskretnych.

Punkt końcowy	n/N (%)		RR (95% CI), wartość p	NNH (95% CI)	Analiza	Okres obserwacji mediana (m-ce)
	BEW + CHEM	CHEM				
Dawka 7,5 mg/kg mc.						
Zgony	79/231 (34,2)	109/234 (46,6)	0,73 (0,59; 0,92) 0,007	9 (5; 25) 8 (5; 29)*	nd	28
Dawka 15 mg/kg mc.						
Zgony	138/623 (22,2)	156/625 (25,0)	0,89 (0,73; 1,08) 0,24	b/d 36	P	17,4
	269/623 (43,2)	298/625 (47,7)	0,91 (0,80; 1,02) 0,11	b/d 22*	Z	bd
Progresja choroby	164/623 (26,3)	299/625 (47,8)	0,55 (0,47; 0,64) <0,00001	5 (4; 7) 5 (4;6)	P	17,4
Progresja choroby lub zgon	360/623 (57,8)	423/625 (67,7)	0,85 (0,78; 0,93) 0,0003	10 (7; 20) 10 (7; 22)*	P	17,4

CHEM+BEW – interwencja oceniana; **CHEM** – interwencja kontrolna (komparator); **n** – liczba pacjentów z obserwowanym punktem końcowym; **N** – liczba pacjentów w grupie badanej. * - wyniki obliczeń Agencji z wykorzystaniem kalkulatora CEMB Oxford; **P** – pierwotna; **Z** – zaktualizowana.

W obu badaniach zaobserwowano IS różnice pomiędzy grupami na korzyść BEW+CHEM (zarówno w BEW dawce 15 mg/kg m.c., jak i BEW w dawce 7,5 mg/kg m.c.) w długości czasu życia wolnego od progresji choroby (PFS). W przypadku dawki 7,5 mg/kg m.c. wykazano IS dłuższy czas przeżycia całkowitego (OS), definiowany, jako czas od randomizacji pacjenta do zakończenia badania.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności porównania CHEM+BEW vs. CHEM dla parametrów ciągłych

Punkt końcowy	BEW + CHEM		CHEM		HR (95% CI), wartość p	Analiza	Okres obserwacji mediana (m-ce)
	N	mediana (95%CI) [m-ce]	N	mediana (95%CI) [m-ce]			
Dawka 7,5 mg/kg m.c.							
PFS*	244	15,8 (b/d)	251	10,1 (b/d)	0,70 (0,58; 0,85), 0,0003	nd	bd
Dawka 15 mg/kg m.c.							
OS	623	39,7 (b/d)	625	39,3 (b/d)	0,92 (0,73; 1,15), 0,45	P	bd
	623	b/d	625	b/d	0,89 (0,75; 1,04) bd	Z	bd
PFS	623	14,1 (b/d)	625	10,3 (b/d)	0,72 (0,63; 0,82), <0,001	P	bd
	623	b/d	625	b/d	0,77 (0,68; 0,87) bd	Z	bd

* - dane od Zamawiającego, **CHEM+BEW** – interwencja oceniana; **CHEM** – interwencja kontrolna (komparator); **n** – liczba pacjentów z obserwowanym punktem końcowym; **N** – liczba pacjentów w grupie badanej.

Wyniki dotyczące jakości życia pacjentów mierzone skalą FACT-O TOI wykazały IS różnice pomiędzy grupami na korzyść BEW+CHEM (BEW w dawce 15 mg/kg m.c.) w czasie trwania chemioterapii, nie stwierdzono natomiast różnicy dla fazy leczenia podtrzymującego.

Tabela 18. Wyniki analizy jakości życia dla dawki 15 mg/kg mc.

Badanie	BEW + CHEM		CHEM		MD (98,3% CI)	IS	Okres obserwacji mediana (m-ce)
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)			
Zmiana wyniku w skali FACT-O TOI w czasie fazy chemioterapii							
GOG218	b/d*	b/d	b/d*	b/d	3,00 (1,13; 4,78)	TAK	bd

						<0,001	
Zmiana wyniku w skali FACT-O TOI w fazie leczenia podtrzymującego							
GOG218	b/d*	b/d	b/d*	b/d	Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla żadnego z 3 punktów pomiaru po zakończeniu chemioterapii	nie	bd

*liczba chorych zmieniała się w różnych punktach pomiaru: dane były dostępne dla 93,2%, 88,3%, 85,8%, 81,1%, 75,7% i 74,1% odpowiednio przed 1., 4., 7., 13., 22. cyklem oraz 6 miesięcy po ukończeniu terapii.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Do porównawczej oceny bezpieczeństwa terapii BEW+CHEM włączono 2 badania RCT GOG218 oraz ICON7. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oceniano dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 24 miesiące w przypadku badania ICON7 (BEW w dawce 7,5 mg/kg m.c.) oraz 17,4 miesiące w przypadku badania GOG218 (BEW w dawce 15 mg/kg m.c.).

W badaniu ICON7 wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie chorych leczonych BEW+CHEM w porównaniu do grupy otrzymującej CHEM bez leczenia podtrzymującego było 7-krotnie wyższe w przypadku: zatoru tętnicy płucnej, obniżonego poziomu limfocytów, powikłań związanych z raną oraz wystąpieniem rozstępu rany. W przypadku wystąpienia zaburzeń liczby leukocytów ryzyko wystąpienia wzrastało 9-krotnie. Należy nadmienić, iż działaniem niepożądanym obarczonym najwyższym współczynnikiem ryzyka w grupie BEW było ryzyko wystąpienia nadciśnienia (13,3).

W badaniu GOG218 zastosowanie bewacyzumabu w połączeniu z chemioterapią w porównaniu do chemioterapii 2-krotnie zwiększało ryzyko wystąpienia zgonu z powodu AE, a także 3-krotnie nadciśnienia w co najmniej 2-im stopniu oraz ok. 1,5 – krotnie ryzyka w przypadku wystąpienia z zakończenia udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych oraz neutropenii w co najmniej 4-ym stopniu nasilenia.

W poniższej tabeli przedstawiono głównie punkty końcowa związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych, dla których wykazano istotne statystycznie różnice w grupie BEW+CHEM względem komparatora.

Wybrane zdarzenia niepożądane w przypadku, których nie wykazano istotności statystycznej w grupie BEW+CHEM względem CHEM w badaniu GOG218 obejmują powikłania w gojeniu się ran we wszystkich stopniach nasilenia, proteinurię, natomiast w badaniu ICON7 neutropenię i proteinurię.

W przedstawionej przez wnioskodawcę analizie uwzględniono wyniki dla wszystkich zaobserwowanych zdarzeń niepożądanych.

Tabela 14. Wyniki analizy bezpieczeństwa AKL przedstawionej przez wnioskodawcę.

Punkt końcowy	n/N (%)		RR (95% CI) wartość p	NNH (95% CI)	Okres obserwacji mediana (m-ce)
	BEW + CHEM	CHEM			
Dawka 7,5 mg/kg mc.					
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██
Dawka 15 mg/kg m.c.					
Zgony z powodu AE's	14/608 (2,3)	6/601 (1)	2,31 (0,89; 5,96) 0,08	nd 77#	17,4***

Zakończenie udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych	106/623 (17,0)	75/625 (12,0)	1,42 (1,08; 1,87) 0,01	20 (11; 100)	17,4***
Neutropenia w co najmniej 4. stopniu nasilenia	385/608 (63,3)	347/601 (57,7)	1,10 (1,00; 1,20) 0,05	16 (9; 1250) 18 (9; 1314)#	16,75
Nadciśnienie w co najmniej 2. stopniu nasilenia	139/608 (22,9)	43/601 (7,2)	3,20 (2,31; 4,41) <0,00001	6 (5; 8) 6 (5; 9)#	16,75

* - dane od Zamawiającego, brak możliwości zweryfikowania; ** - 63 tygodnie leczenia i 30 dni (4 tyg.); obserwacji; *** - mediana okresu obserwacji; **** - OR_{Peto}; # - wyniki obliczeń Agencji z wykorzystaniem kalkulatora CEMB Oxford.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa wnioskodawcy włączono dwie publikacje – wydaną przez FDA w 2011 roku i zamieszczoną na stronie internetowej URPL w 2010 roku.

W dokumencie **FDA** wskazano, że u chorych leczonych bewacyzumabem występują perforacje żołądkowo-jelitowe (u 0,3% - 2,4% chorych), zaburzenia w gojeniu się ran oraz ciężkie i śmiertelne krwotoki (5-krotnie wyższe ryzyko). W przypadku pojawienia się tych zdarzeń należy zaprzestać stosowania bewacyzumabu. Przyjmuje się, że nie należy rozpoczynać leczenia bewacyzumabem wcześniej niż 28 dni po zabiegu lub do momentu, kiedy rana jest w pełni zagojona oraz zakończyć stosowanie bewacyzumabu 28 dni przed planowanym zabiegiem. Nie należy go podawać chorym z poważnymi krwotokami w wywiadzie lub ostatnio odnotowanym krwiopłuciem.

W ramach weryfikacji przeprowadzonej na potrzeby niniejszej analizy weryfikacyjnej w dniu 20 października 2012 r. 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.

W dokumencie **URPL 2010** podano informację, że oszacowany wskaźnik ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości związanej z wlewem dożylnym bewacyzumabu wynosi 5%. Zalecane jest monitorowanie chorych, którzy są w trakcie leczenia. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy przerwać podawanie leku.

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-przelykowa; 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-przelykowej 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-przelykowej. 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 bisfosfoniary w postaci infuzji dożylnej. 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 bisfosfoniary w postaci dożylnej 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 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, niedrobnokrówkowym rakiem płuc, rakiem prostaty, rakiem piersi, rakiem trzustki i rakiem nerki. Wyniki przeglądu przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 15. Częstość występowania działań niepożądanych i ryzyko względne FAEs 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
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 FAEs 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 FAEs 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 to 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 FAE 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, niedrobnokrówkowego raka płuc, jelita grubego i odbytnicy, żołądka, prostaty i jajnika. Jednym z kryteriów włączenia był brak zaburzeń hematologicznych, funkcji nerek i wątroby.

Tabela 16. 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

Toksyeczność 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 to 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 kliniczną oceniono w oparciu o 2 badania RCT: GOG281 oraz ICON7 porównujących efektywność kliniczną zastosowania bewacyzumabu (w połączeniu z chemioterapią) do standardowej chemioterapii (karboplatyna oraz paklitaksel). W badaniu ICON7 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo bewacyzumabu w dawce 7,5 mg/kg m.c. natomiast w badaniu GOG218, zgodnie z ChPL oceniano zastosowanie bewacyzumabu w przedmiotowym wskazaniu w dawce 15 mg/kg m.c. w połączeniu z chemioterapią (karboplatyna + paklitaksel 6 cykli).

W badaniu GOG218 wykazano, że podawanie bewacyzumabu w dawce 15 mg/kg m.c., łącznie przez 18 cykli, w porównaniu do chemioterapii istotnie statystycznie wydłużało czas wolny od progresji (PFS), ryzyko wystąpienia progresji choroby lub progresji choroby i zgonu. Natomiast terapia bewacyzumabem nie miała wpływu na otrzymany wynik całkowitego czasu przeżycia (OS) oraz na zaobserwowaną liczbę zgonów.

Istotnie statystycznie zmniejszenie liczby zgonów w grupie BEW + CHEM vs. CHEM odnotowano w badaniu ICON7, gdzie podanie bewacyzumabu w dawce 7,5 mg/kg m.c. IS wydłużało czas przeżycia całkowitego oraz czas wolny od progresji choroby.

Porównanie bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu z chemioterapią przeprowadzono na podstawie badań RCT (GOG218 oraz ICON7) włączonych do analizy efektywności klinicznej. Wykazano, że bewacyzumab w dawce 15 mg/kg m.c. istotnie statystycznie wpływał na zakończenie udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych. Zaobserwowano także istotnie większe, w odniesieniu do grupy leczonej chemioterapią, ryzyko występowania neutropenii w co najmniej 4. stopniu nasilenia oraz nadciśnienie w co najmniej 2. stopniu nasilenia. W okresie obserwacji zdarzenia niepożądane obejmujące powikłania w gojeniu się ran we wszystkich stopniach nasilenia oraz wystąpienie proteinurii nie występowały z IS wyższą częstością.

W badaniu ICON7 znamienne statystycznie częściej występowały zdarzenia niepożądane tj. nadciśnienie, zator tętnicy płucnej, obniżony poziom limfocytów, zaburzenia liczby leukocytów, powikłania związane z raną i rozstęp rany. Nie wykazano istotności statystycznej dla zdarzeń obejmujących wystąpienie neutropenii i proteinurii.

W analizie wnioskodawcy zamieszczono dodatkowe informacje o bezpieczeństwie stosowania bewacyzumabu. *Food and Drug Administration* (FDA) zwraca uwagę na możliwe zdarzenia związane ze stosowaniem bewacyzumabu tj. perforacje żołądkowo-jelitowe (u 0,3% - 2,4% chorych), zaburzenia w gojeniu się ran oraz ciężkie i śmiertelne krwotoki (5-krotnie wyższe ryzyko).

W dokumencie URPL 2010 wskazano, że oszacowany wskaźnik ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości związanej z wlewem dożylnym bewacyzumabu wynosi 5%. Zalecane jest monitorowanie chorych, którzy są w trakcie leczenia. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy przerwać podawanie leku.

Na stronie *European Medicines Agency* (EMA) odnaleziono cztery komunikaty bezpieczeństwa (2004, 2005, 2006, 2007). W ww. dokumentach przedstawiono ostrzeżenia o możliwości wystąpienia zwiększonego ryzyka 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) oraz o ryzyku zgonu z powodu wymienionych działań niepożądanych.

We wrześniu 2006 r. zamieszczono informacje o przypadkach wystąpienia odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS) u pacjentów otrzymujących bewacyzumab. Zdarzenia te występowały rzadziej niż u 1% chorych. W 2007 roku, zarówno na stronach EMA jak i URPL zamieszczono informację, iż w jednym z badań u dwóch spośród 29 pacjentów wystąpiła przetoka tchawiczo-przełykowa; jeden z pacjentów zmarł. Doniesiono również o drugim przypadku śmiertelnym, w którym podejrzewano wystąpienie przetoki (przypadek nie potwierdzony). W listopadzie 2011 URLP opublikowało komunikat o ryzyku wystąpienia martwicy kości szczęki/żuchwy u pacjentów leczonych bewacyzumabem, szczególnie jeśli wcześniej stosowali oni bisfosfoniany w postaci infuzji dożylnej. Występowanie zgłaszanych przypadków szacowano na poniżej 1 na 10 000 pacjentów.

Na podstawie wyników odnalezionych przeglądów systematycznych oraz wniosków z tych przeglądów można stwierdzić, że bewacyzumab znamienne statystycznie może wydłużać czas przeżycia wolnego od progresji choroby (zarówno w dawce 15 mg/kg m.c. jak i w dawce 7,5 mg/kg m.c.) i przeżycie całkowite (w przypadku dawki 7,5 mg/kg m.c.). Profil bezpieczeństwa bewacyzumabu zależy od wielkości dawki i wraz z jej wzrostem zwiększa się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak nadciśnienie, zaburzenia i perforacje żołądkowo-jelitowe, krwotoki oraz neutropenie.

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.

Na podstawie odnalezionych badań RCT nie jest możliwe wskazanie wyższości jednej z dwóch ocenianych dawek BEW. W ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki dla obydwu schematów dawkowania BEW, z wykorzystaniem tych samych punktów końcowych w zbliżonych populacjach chorych. Niemniej jednak różnice w metodologii odnalezionych badań, jak również różne czasy obserwacji dla analizowanych punktów końcowych, nie pozwalają na jednoznaczne wskazanie dawki BEW o najwyższej sile interwencji oraz o najkorzystniejszym profilu bezpieczeństwa.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W wyniku przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych, przeprowadzonego przez autorów przedmiotowej analizy przedstawionej przez wnioskodawcę, [REDAKTOWANE]

W wyniku weryfikacji przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez autorów raportu HTA przedstawionego przez wnioskodawcę nie odnaleziono innych, niż wskazane powyżej analizy ekonomiczne oceniające opłacalność zastosowania bewacyzumabu w I linii leczenia zaawansowanego raka jajnika. Weryfikację po stronie Agencji przeprowadzono w dniu 4 września 2012 r. z wykorzystaniem trzech głównych baz informacji medycznej (PubMed, EMBASE, Cochrane).

Wyniki analizy ekonomicznej wykonanej w Stanach Zjednoczonych *Lesnock 2011* wskazują, że w przypadku zastąpienia chemioterapii złożonej z paklitakselu, karboplatyny oraz paklitakselu stosowanego następnie w terapii podtrzymującej przez chemioterapię paklitaksem, karboplatyną i bewacyzumabem stosowanym następnie także w terapii podtrzymującej, ICUR będzie zdominowany. W analizie tej nie podano wartości ICUR dla porównania terapii paklitaksem i karboplatyną z BEW+CHEM.

W analizie *Cohn 2011* obliczono, że zastąpienie chemioterapii paklitaksem i karboplatyną chemioterapią zawierającą również bewacyzumab skutkować będzie wartością ICER równą ok. 401 tys. USD za dodatkowy rok życia bez progresji choroby. Autorzy analizy wnioskodawcy uznali, iż wartości tej nie można zestawić z wynikami uzyskanymi w niniejszej AE ze względu na to, że nie przeprowadzono analizy uwzględniającej jednostkowego efektu zdrowotnego PFS. Ponadto, stwierdzono, że sposób wyznaczania kosztów oraz efektów zdrowotnych przedstawiony w publikacji *Cohn 2011* jest niejasny i wybiórczo opisany.

Tabela 17. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski																
<p>Cohn 2011</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Genentech</p>	USA /opieka specjalistyczna	<p>Oceniano 3 schematy leczenia:</p> <p>CP 6 cykli: PTX :175 mg/m² KARB: 6 AUC</p> <p>CPB 6 cykli: PTX :175 mg/m² KARB: 6 AUC</p> <p>Od 2. cyklu dodatkowo BEW: 15 mg/km mc. (5 cykli)</p> <p>CPB+B 6 cykli: - PTX :175 mg/m² - KARB: 6 AUC</p> <p><u>Od 2. cyklu dodatkowo</u> BEW: 15 mg/km mc. (5 cykli)</p> <p>Następnie kontynuacja BEW: 15 mg/km mc. przez kolejne 16 cykli. Każdy cykl trwał 21 dni.</p>	<p>Cel: Określenie opłacalności dodania BEW do PTX i KARB w leczeniu zaawansowanego raka jajnika.</p> <p>Typ analizy: CEA</p> <p>Perspektywa/jednostka monetarna: płatnik prywatny(Medicare)/\$</p> <p>Dyskontowanie: bd</p> <p>Horyzont czasowy: bd</p> <p>Efekty zdrowotne: Uzyskanie dodatkowego roku życia bez progresji choroby (PF-LYS, ang. progression-free life-year saved).</p> <p>Koszty: bezpośrednie medyczne: chemioterapii, leków przeciwwymiotnych, infuzji leków, medyczna i chirurgiczna opieka dla pacjentów z perforacją jelit. Koszty monitorowania nowotworu, powikłań chirurgicznych i innych nie zostały uwzględnione. Rok zbieranych kosztów - 2009</p> <p>Próg opłacalności: 50 000\$/LYS.</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Koszt (\$ mln)</th> <th>PFS</th> <th>ICER (\$/PF-LYS)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CP</td> <td>2,5</td> <td>10,3</td> <td>n/d</td> </tr> <tr> <td>CPB</td> <td>21,4</td> <td>11,2</td> <td>479 712</td> </tr> <tr> <td>CPB+B</td> <td>78,3</td> <td>14,1</td> <td>401 088</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wniosek autorów analizy: Włączenie BEW do standardowej chemioterapii chorych z zaawansowanym rakiem jajnika jest nieefektywne kosztowo. Leczenie podtrzymujące bewacyzumabem prowadzi do poprawy PFS, ale wiąże się zarówno z dodatkowymi kosztami bezpośrednimi jak i pośrednimi. Opłacalność bewacyzumabu w leczeniu uzupełniającym raka jajnika zależy przede wszystkim od kosztów leków.</p>	Interwencja	Koszt (\$ mln)	PFS	ICER (\$/PF-LYS)	CP	2,5	10,3	n/d	CPB	21,4	11,2	479 712	CPB+B	78,3	14,1	401 088
Interwencja	Koszt (\$ mln)	PFS	ICER (\$/PF-LYS)																	
CP	2,5	10,3	n/d																	
CPB	21,4	11,2	479 712																	
CPB+B	78,3	14,1	401 088																	

Lesnock 2011 <u>Źródła finansowania:</u> National Institutes of Health, National Center for Research Resources, USA	USA/ opieka specjalistyczna	<p><i>Oceniano 3 schematy leczenia:</i></p> <p>CP 6 cykli: PTX i KARB 1 cykl – 21 dni</p> <p>CP+P 6 cykli: PTX i KARB a następnie terapia podtrzymująca PTX przez 12 cykli (1cykl-28 dni)</p> <p>CP+B 6 cykli: PTX i KARB Od 2. cyklu dodatkowo BEW (5 cykli) Następnie kontynuacja BEW przez kolejne 16 cykli. PTX: 135 lub 175 g/m² dożylnie przez 3h; KARB: 7,5 lub 6 AUC; BEW: 15 mg/kg mc.</p>	<p>Cel: Ocena opłacalności dołączenia PTX w porównaniu z BEW po wstępnej terapii zaawansowanego nabłonkowego raka jajnika.</p> <p>Typ analizy: CUA</p> <p>Perspektywa /jednostka monetarna: płatnika publicznego/\$</p> <p>Dyskontowanie: 3% dla kosztów i efektów</p> <p>Horyzont czasowy: 10 lat</p> <p>Efekty zdrowotne: QALY</p> <p>Koszty: bezpośrednio: koszty chemioterapii, podania leków, poważnych powikłań (perforacja jelit, neuropatia) i monitorowania. Rok zbieranych kosztów - 2009</p> <p>Próg opłacalności: 100 000 \$/QALY</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Koszt (\$)</th> <th>QALY</th> <th>ICUR (\$/QALY)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CP</td> <td>18 877</td> <td>2,99</td> <td>n/d</td> </tr> <tr> <td>CP+P</td> <td>23 886</td> <td>3,36</td> <td>13 402</td> </tr> <tr> <td>CPB+B</td> <td>122 899</td> <td>3,31</td> <td>zdominowany wobec CP+P</td> </tr> </tbody> </table>	Interwencja	Koszt (\$)	QALY	ICUR (\$/QALY)	CP	18 877	2,99	n/d	CP+P	23 886	3,36	13 402	CPB+B	122 899	3,31	zdominowany wobec CP+P
				Interwencja	Koszt (\$)	QALY	ICUR (\$/QALY)													
CP	18 877	2,99	n/d																	
CP+P	23 886	3,36	13 402																	
CPB+B	122 899	3,31	zdominowany wobec CP+P																	
<p>Wniosek autorów analizy: Pomimo pewnych ograniczeń badania, włączenie PTX do terapii jest bardziej opłacalne niż BEW. BEW, aby był opłacalny, musiałby znacząco poprawiać przeżycie w porównaniu do PTX.</p>																				

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej wskazanym przez wnioskodawcę była ocena opłacalności stosowania w Polsce bewacyzumabu (Avastin®):

- w dawce 15 mg/kg mc. w leczeniu pierwszego rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu, pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III lub IV;
- 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

W analizie ekonomicznej przeprowadzono porównanie opłacalności stosowania:

- bewacyzumabu w dawce 15 mg/kg m.c. (maks. 22 cykle po 3-tyg. leczenia) lub 7,5 mg/kg m.c. (maks. 18 cykli po 3-tyg.) w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatyna + paklitaksel – podawanych przez pierwsze 6 cykli leczenia po 3 tyg. każdy) w porównaniu z

• [redacted],
w leczeniu I rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu, pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III lub IV względem samej chemioterapii.

Perspektywa

Analizę ekonomiczną wykonano z perspektywy płatnika publicznego. Wnioskodawca założył, iż analiza z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta) jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego, ponieważ pacjent nie ponosi żadnych kosztów leczenia.

Horyzont czasowy

[redacted]

Dyskontowanie

W analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych. Natomiast, w analizie wrażliwości, uwzględniono 3 warianty dyskontowania: dyskontowanie kosztów i wyników zdrowotnych na poziomie 5%, dyskontowanie kosztów na poziomie 5%, oraz wyników zdrowotnych na poziomie 0% oraz brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych.

Wyniki zdrowotne

[redacted]

Jakość życia

[redacted]

Tabela 18. Parametry wartości jakości życia w poszczególnych stanach modelu 7,5 oraz 15, oraz przyjęte zakresy analizy wrażliwości.

Jakość życia w stanie		Model 15			Model 7,5		
		AP	Min	Max	AP	Min	Max
[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]							

Koszty

[redacted]

Tabela 19. Ceny leków przyjęte w analizie podstawowej [PLN]

Cena jednostkowa [PLN]		opakowanie		1 mg	Źródło
BEW					

[Redacted content]

Model

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

Tabela 22. Parametry i rozkłady wykorzystane w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla Modelu 15

Parametr	Wartość z analizy podstawowej	Zakres wartości	

[Redacted text block]

Tabela 23. Parametry i rozkłady wykorzystane w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla Modelu 7,5

Parametr	Wartość z analizy	Zakres wartości	

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny	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?	NIE	Określonym we wniosku wskazaniem medycznym, w którym lek ma być refundowany jest: 1. Rak jajnika (C56), 2. Rak jajowodu (C57) 3. Pierwotny rak otrzewnej (C48). Populacja ta jest dużo szersza niż opisana w analizie ekonomicznej oraz w zatwierdzonym projekcie ocenianego programu lekowego. W AE w przypadku BEW w dawce 15 mg/kg m.c. są to chorzy w I linii leczenia nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu, pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III lub IV. W przypadku BEW stosowanym w projekcie ocenianego programu lekowego. W AE w przypadku BEW w dawce 7,5 mg/kg m.c. chorzy leczeni w I rzucie 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).
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	Niemniej jednak 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 dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Analizę przeprowadzono w [REDAKTOWANE] co w danej jednostce chorobowej odpowiada dożywnemu horyzontowi czasowemu.
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?	?	W założeniach i opisie analizy nie uwzględniono kosztów II linii leczenia. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, uwzględnienie II linii leczenia wydaje się uzasadnione. Brak komentarza w opisie analizy uniemożliwia weryfikację tej części kategorii kosztów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	?	Nie przedstawiono przyczyny odrzucenia badania np. <i>Grann 1998</i> , jako źródła danych o wartości użyteczności stanów zdrowia.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	NIE	Opisano poniżej.

* - 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).

Ograniczenia według wnioskodawcy

Przedstawione przez autorów ograniczenia analizy ekonomicznej:

- W analizie ekonomicznej wystąpiła konieczność ekstrapolacji wyników zdrowotnych na dłuższy niż ujęty w badaniach pierwotnych horyzont czasowy. Ekstrapolacja tych wyników obarczona jest niepewnością. Skutkiem ekstrapolacji danych dotyczących czasu przeżycia całkowitego oraz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby jest różniący się wynik końcowy analizy ICER oraz ICUR przy uwzględnieniu odpowiednich rodzajów funkcji OS oraz PFS. W analizie podstawowej użyto rozkładów cechujących się najlepszym stopniem dopasowania wg kryteriów informacyjnych AIC oraz BIC.
- W analizie wykorzystano dane przedstawione w raporcie *NICE 2011*, który opisywał jakość życia chorych w pożądanym stanie zdrowia. Raport ten w zakresie danych dotyczących użyteczności odnosi się do nieopublikowanych dotychczas danych z badania OVA-301. W związku z powyższym, nie było możliwe poddanie weryfikacji poprawności użytych danych dotyczących jakości życia chorych oraz sposobu ich wyznaczenia. Wpływ przyjętych wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia badany był w analizie wrażliwości.
- Kolejnym ograniczeniem analizy jest sposób modelowania wyników. W *Modelach* dostarczonych przez *Wnioskodawcę* uwzględnione zostały wyłącznie trzy stany zdrowia: *brak progresji*, *progresja* oraz *zgon*. Należy zauważyć, że omawiana w niniejszym raporcie populacja chorych stosuje terapię I rzutu. Według *Zaleceń PUO 2011* po progresji choroby możliwe jest stosowanie kolejnych linii terapii. Konstrukcja modeli nie uwzględnia tego postępowania, przyjmując, że w przypadku wystąpienia progresji chorzy nie są dalej leczeni. Wynika to z braku szczegółowych danych jednostkowych pacjentów w *Modelach* w zakresie stosowania kolejnych linii leczenia. W związku z powyższym, w analizie przyjęto, że w stanie *progresja* chorzy nie otrzymują kolejnych linii terapii, a są jedynie poddawani obserwacji oraz leczeniu objawowo w ramach opieki paliatywnej.
- Koszty związane z leczeniem działań niepożądanych (w analizie uwzględniono działania niepożądane wymagające leczenia, tj. w stopniu 3. oraz 4.) określono w oparciu o wyceny odpowiednich świadczeń udzielanych w lecznictwie szpitalnym w Polsce, uprzednio klasyfikując je do kategorii odpowiadających rozpoznaniu wg systemu ICD-10. Postępowanie to obarczone jest niepewnością ze względu na różne sposoby leczenia każdego pacjenta. Uznano, że wyceny świadczeń, realizowanych w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów będą dobrym przybliżeniem kosztów poszczególnych działań niepożądanych.

Obszary niepewności zidentyfikowane w analizie wnioskodawcy:

- w kosztach monitorowania pacjentów leczonych z udziałem bewacyzumabu, nie uwzględniono kosztu wynikającego z naliczania ryczałtu za diagnostykę w programach lekowych. Przyjmując, że monitorowanie leczenia może przebiegać w podobny sposób, jak monitorowanie w ramach obecnych objętych finansowaniem programach lekowych z udziałem bewacyzumabu, roczny koszt monitorowania pacjenta wynieść może ok. **2 340 zł** (liczba punktów 45⁵, cena za punkt 52 zł), co w połączeniu z kosztem 1 wizyty monitorującej (260 zł) daje łącznie **845 zł/kwartał/pacjenta** w grupie BEW+CHEM. Ryczałt za diagnostykę i monitorowanie w programach lekowych nie jest rozliczany w przypadku pacjentów leczonych wyłącznie z zastosowaniem substancji z katalogu chemioterapii (CHEM),
- nie przedstawiono przyczyny odrzucenia badania np. *Grann 1998*, jako źródła danych wartości użyteczności stanów zdrowia,
- w założeniach do analizy ekonomicznej nie uwzględniono kosztów związanych z leczeniem II linii zaawansowanego raka jajnika. Należy zwrócić uwagę, iż zgodnie z informacją przekazaną przez ekspertów klinicznych najczęściej stosowanym leczeniem w II rzucie terapii zaawansowanego raka jajnika jest gemcytabina stosowana w połączeniu z cisplatyną (50% pacjentów),
- w ramach analizy wrażliwości testowano wyniki dla takich parametrów jak waga, wzrost, powierzchnia ciała. Za wartości minimum i maksimum przyjęto, oszacowane przez autorów AE na podstawie średnich z badania GOG218 oraz ICON7, wartości skrajne przedziału ufności. Otrzymane wartości dawały odchylenia ± 1 jednostkę miary. Nie testowano wyników na podstawie parametrów dla przyjętych średnich dla pacjentek w Polsce. Ponadto, przyjęto odmienne wskaźniki dla Modelu 15 oraz 7,5, co nie odzwierciedla sytuacji w której, w przypadku pozytywnej decyzji o finansowaniu obydwu dawek BEW, leczeniem zostanie objęta ta sama grupa pacjentek o tej samej charakterystyce,
- w kosztach związanych z leczeniem działań niepożądanych nie uwzględniono kosztów leków stosowanych w terapii wspomagającej,
- w analizie ekonomicznej szacowano koszty związane z leczeniem działań niepożądanych przy uwzględnieniu wyłączenie działań niepożądanych 3 i 4 stopnia dla których różnice między analizowanymi

⁵ Załącznik 11 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) tj. katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych.

grupami, w odnalezionych w ramach AKL badaniach RCT były istotne statystycznie. W przypadku takich działań niepożądanych, jak duszność oraz bóle stawów (artralgia) uwzględnionych w Modelu 7,5 zidentyfikowano niekonsekwencję wobec przyjętych, przedstawionych wyżej założeń AE.

Inne uwagi dotyczące problemu decyzyjnego:

- wyceny leków przyjęto na poziomie zgodnym z wycenami dla produktów leczniczych finansowanych ze środków publicznych obowiązującymi na dzień złożenia wniosku. W momencie weryfikacji stwierdzono spadek cen za substancje czynne będące komparatorem dla ocenianej interwencji: [REDACTED].

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Model w postaci arkusza Excel, zarówno dla dawki BEW 15 jak i 7,5 został częściowo opisany. W arkuszu znajdują się nieopisane komórki z implementowanymi do modelu wartościami, jak również niektórym parametrom wejściowym przypisano błędne jednostki miary, źródła danych dla parametrów wejściowych tj. wartości użyteczności stanów zdrowia oraz kosztów chemioterapeutyków są sprzeczne z opisem przedstawionym w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

Ponadto, zarówno Model 15, jak i Model 7,5, w postaci arkusza kalkulacyjnego Excel, nie umożliwiają przeprowadzenia analizy progowej (arkusz „progowa”) przy wprowadzeniu wartości użytkownika (arkusz „parametry”). W przypadku modelu 7,5 istnieje możliwość uruchomienia analizy progowej, jednak dla kolejno testowanych CZN każdorazowo zwracane są wartości stałe ICER i ICUR, jakie otrzymano w ramach analizy podstawowej przy zakładanych cenach bewacyzumabu [REDACTED].

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

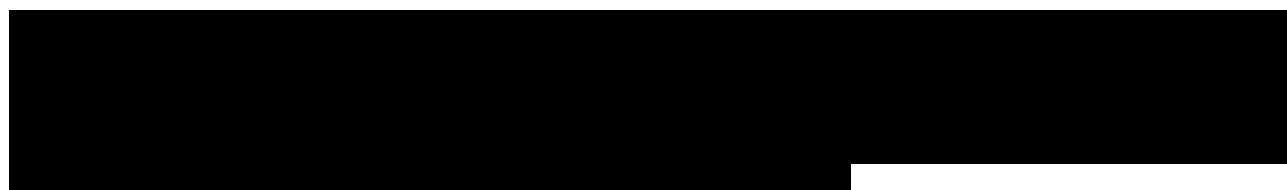


Tabela 25. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania BEW + CHEM [REDACTED] (Model 15 oraz 7,5).

Efekty zdrowotne	Model 15		Model 7,5	
	BEW + CHEM	[REDACTED]	BEW + CHEM	[REDACTED]
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba lat życia (LY)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Poniżej zestawiono [REDACTED]

[REDACTED] z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Tabela 26. Zestawienie kosztów dla porównania BEW + CHEM [REDACTED] (Model 15)

Kategoria kosztów	BEW + CHEM		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy				

Poniżej zestawiono oszacowania kosztów w Modelu 7,5, w wariantcie [REDACTED] z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Tabela 27. Zestawienie kosztów dla porównania BEW + CHEM [REDACTED] (Model 7,5) [PLN].

Kategoria kosztów [PLN]	BEW + CHEM [PLN]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Należy zwrócić uwagę, iż koszty związane z terapią BEW mają największy udział w całkowitych kosztach związanych z I linią leczenia raka jajnika, w odniesieniu do grupy BEW+CHEM w wariantcie [REDACTED]

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, iż stosowanie BEW+CHEM zamiast [REDACTED] w I linii leczenia raka jajnika wiąże się z dodatkową korzyścią kliniczną, większą w przypadku dawki 7,5 mg/kg m.c., niż dawki 15 mg/kg m.c.

Terapia z udziałem BEW w połączeniu z CHEM w I linii leczenia zaawansowanego raka jajnika w porównaniu do [REDACTED]

Tabela 28. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy (Model 15 i 7,5)

Parametr		BEW+CHEM vs. CHEM			
		Model 15		Model 7,5	
Różnica wyników zdrowotnych	LYG				
	QALY				
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych					
Różnica kosztów [zł]					
ICUR [zł/QALYG]					
ICER [zł/LYG]					
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych i świadczeniobiorcy					
Różnica kosztów [zł]					
ICUR [zł/QALYG]					
ICER [zł/LYG]					

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Cena zbytu netto [redacted] oraz cena progowa zbytu netto – oszacowania z wykorzystaniem modelu 15 i 7,5.

CZN i UCZ z analizy podstawowej [PLN]		CZN			UCZ		
		opakowanie		mg	opakowanie		mg
		100 mg	400 mg		100 mg	400 mg	
z analizy podstawowej							
progowa CZN [PLN]		Model 15			Model 7,5		
		opakowanie		mg	opakowanie		mg
		100 mg	400 mg		100 mg	400 mg	
na podstawie analizy	kosztów-użyteczności						
	kosztów-efektywności						

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy dla BEW w dawce **15 mg/kg mc.** z perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej mają następujące parametry:

[Redacted text block]

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy dla BEW w dawce **15 mg/kg mc.** z perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej mają następujące parametry:

[Redacted text block]

Tabela 30. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy [Redacted] – Model 15

Parametr	Nowa wartość parametru		[Redacted]				[Redacted]			
			ICUR		% zmiana		ICER		% zmiana	
			[Redacted]	[Redacted]	ICUR	ICER	[Redacted]	[Redacted]	ICUR	ICER
[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]

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy dla BEW w dawce **7,5 mg/kg m.c.** z perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej [Redacted] mają następujące parametry:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy dla BEW w dawce 7,5 mg/kg m.c

[Redacted text block]

Tabela 31. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy [Redacted] Model 7,5.

Parametr	Nowa wartość parametru		[Redacted]				[Redacted]			
			ICUR	ICER	% zmiana		ICUR	ICER	% zmiana	
			[Redacted]	[Redacted]	ICUR	ICER	[Redacted]	[Redacted]	ICUR	ICER
[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]

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości:

Model 15

Wielkości kosztów inkrementalnych dla [Redacted] (dla terapii skojarzonej bewacyzumabem z chemioterapią względem [Redacted])

[Redacted text block]

**Model 7,5****4.5.4. Obliczenia własne Agencji**

W ramach niniejszej analizy weryfikacyjnej przeprowadzono oszacowania własne inkrementalnych współczynników kosztów efektywności, jak i kosztów-użyteczności, zarówno w modelu 15, jak i 7,5. Wyniki testowano względem zmiany parametru kosztu monitorowania pacjenta w programie lekowym, powiększonym o naliczany „ryczałt za diagnostykę w programie lekowym”, z wykorzystaniem przedstawionych przez wnioskodawcę modeli. Przyjęto, iż przeciętny koszt monitorowania pacjenta na kwartał wyniesie łącznie 845 zł. Nie przeprowadzono modyfikacji modelu w celu rozróżnienia pacjentów leczonych wyłącznie w ramach katalogu chemioterapii [redacted] oraz pacjentów leczonych w ramach łącznie, katalogu chemioterapii i programu lekowego ([redacted]).

Otrzymane w wyniku oszacowań własnych wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy (Model 15 i 7,5) – wynik analizy ekonomicznej oraz oszacowań własnych Agencji.

Parametr	BEW+CHEM [redacted]			
	Model 15		Model 7,5	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy				
Różnica kosztów [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALYG]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER [zł/LYG]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy z uwzględnieniem wyższego kosztu monitorowania pacjenta				
Różnica kosztów [zł]	222 934	135 117	103 455	63 317
ICUR [zł/QALYG]	424 930	352 067	227 303	139 115
ICER [zł/LYG]	580 884	257 545	164 507	100 682

W wyniku przeprowadzonych oszacowań własnych przy uwzględnieniu kosztów monitorowania pacjenta w programie lekowym, inkrementalne współczynniki kosztów-żyteczności oraz kosztów- efektywności w **Modelu 15 oraz Modelu 7,5**, zarówno w wariancie [REDAKTOWANE] **mieszczą się powyżej progu opłacalności** w Polsce (99 543 PLN/ QALY lub LY).

Należy podkreślić, iż przedstawione powyżej wyniki, mogą okazać się wyższe niż oczekiwane. Spowodowane jest to konstrukcją modelu, która zakłada jednakowy schemat monitorowania pacjenta w grupie CHEM (w praktyce pacjenci korzystający z opieki jedynie w ramach katalogu chemioterapii) oraz BEW+CHEM (w praktyce pacjenci korzystający z opieki w ramach katalogu chemioterapii oraz programie lekowym).

Ponadto, ze względu na ograniczenia czasowe w ramach oszacowań własnych nie przeprowadzono testowania wyników analizy ekonomicznej przy uwzględnieniu kosztów II linii leczenia zaawansowanego raka jajnika, kosztu leków wspomagających związanych z leczeniem działań niepożądanych, aktualizacji wyceny komparatorów (wg aktualnych Obwieszczeń MZ), co może wskazywać, iż otrzymane w wyniku oszacowań własnych wyniki mogą okazać się inne niż oczekiwane.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy progowej uwzględniającą zmianę rozpatrywanego parametru.

Tabela 33. Cena zbytu netto oraz urzędowa cena zbytu [REDAKTOWANE] oraz cena progowa zbytu netto – oszacowania własne Agencji z wykorzystaniem modelu 15 i 7,5.

CZN i UCZ z analizy podstawowej wnioskodawcy [PLN]		CZN			UCZ		
		opakowanie		mg	opakowanie		mg
		100 mg	400 mg		100 mg	400 mg	
z analizy podstawowej	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
progowa CZN [PLN] oszacowania własne		Model 15			Model 7,5		
		opakowanie		mg	opakowanie		mg
		100 mg	400 mg		100 mg	400 mg	
na podstawie analizy	kosztów-żyteczności	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	kosztów-efektywności	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
progowa UZN [PLN] oszacowania własne		Model 15			Model 7,5		
		opakowanie		mg	opakowanie		mg
		100 mg	400 mg		100 mg	400 mg	
na podstawie analizy	kosztów-żyteczności	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	kosztów-efektywności	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena efektywności- oraz użyteczności-kosztów, stosowania bewacyzumabu (Avastin®) w dawce 15 mg/kg m.c. w leczeniu pierwszego rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu, pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III lub IV oraz bewacyzumabu w dawce 7,5 mg/kg m.c. 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) w połączeniu z chemioterapią (karboplatyna oraz paklitaksel) w porównaniu [REDAKTOWANE].

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych i świadczeniobiorcy w Polsce w [REDAKTOWANE] horyzoncie czasowym.

W wyniku przeprowadzonych oszacowań w ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy, inkrementalne współczynniki opłacalności w **Modelu 15 oraz Modelu 7,5**, zarówno [REDAKTOWANE]

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy wykazano, że BEW w dawce 7,5 mg/kg m.c. w porównaniu do BEW w dawce 15 mg/kg m.c. wpływa korzystniej zarówno na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego, jak również na poprawę jakości życia.

W ramach niniejszej analizy weryfikacyjnej przeprowadzono oszacowania własne Agencji, przy uwzględnieniu, pominiętych przez autorów AE, kosztów monitorowania pacjenta w programie lekowym. W wyniku przeprowadzonych oszacowań, z wykorzystaniem modeli przedstawionych przez wnioskodawcę,

można stwierdzić, iż inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności w **Modelu 15 oraz Modelu 7,5**, [REDACTED] **mieściły się powyżej progu opłacalności** w Polsce (99 543 PLN/ QALY lub LY).

W **Modelu 15** wartość współczynnika **ICUR** wyniosła **424 930 PLN/QALY** oraz **ICER 580 884 PLN/LY** w wariancie **bez RSS**, natomiast w wariancie **z RSS** współczynnik **ICUR** wyniósł **352 067 PLN/QALY**, a **ICER 257 545 PLN/LY**, zarówno z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych (NFZ), jak i perspektywy wspólnej (NFZ oraz pacjenta).

W wyniku przeprowadzonych oszacowań własnych Agencji w **Modelu 7,5** wartość współczynnika **ICUR** wyniosła **227 303 PLN/QALY** oraz **ICER 164 507 PLN/LY** w wariancie **bez RSS**, natomiast w wariancie **z RSS** współczynnik **ICUR** wyniósł **139 115 PLN/QALY**, a **ICER 100 682 PLN/LY**, zarówno z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych (NFZ), jak i perspektywy wspólnej (NFZ oraz pacjenta).

Progową cenę zbytu netto za opakowanie, oszacowano przy uwzględnieniu w analizie ekonomicznej wnioskodawcy kosztu monitorowania w programie lekowym. Progowa CZN za opakowanie przy uwzględnieniu wartości współczynnika **ICUR** (oszacowany przy uwzględnieniu kosztów monitorowania w programie lekowym), dla produktu leczniczego **Avastin 100 mg** w dawce **15 mg/kg m.c.** wynosi [REDACTED] a w przypadku **Avastin 400 mg** [REDACTED]. Progowa CZN za opakowanie przy uwzględnieniu wartości współczynnika **ICER** (oszacowany przy uwzględnieniu kosztów monitorowania w programie lekowym), dla produktu leczniczego **Avastin 100 mg** w dawce **15 mg/kg m.c.** wynosi [REDACTED] a w przypadku **Avastinu 400 mg** [REDACTED]. Progowa CZN za opakowanie przy uwzględnieniu wartości współczynnika **ICUR** (oszacowany przy uwzględnieniu kosztów monitorowania w programie lekowym), dla produktu leczniczego **Avastin 100 mg** w dawce **7,5 mg/kg m.c.** wynosi [REDACTED] a w przypadku **Avastin 400 mg** [REDACTED]. Progowa CZN za opakowanie przy uwzględnieniu wartości współczynnika **ICER** (oszacowany przy uwzględnieniu kosztów monitorowania w programie lekowym), dla produktu leczniczego **Avastin 100 mg** w dawce **7,5 mg/kg m.c.** wynosi [REDACTED] a w przypadku **Avastin 400 mg** [REDACTED].

Oszacowane ceny progowe są jednakowe zarówno dla analizy przeprowadzonej w perspektywie płatnika publicznego jak i w perspektywie wspólnej.

Powyższe oszacowania nie uwzględniają kosztów II linii leczenia zaawansowanego raka jajnika, kosztu leków wspomagających związanych z leczeniem działań niepożądanych, aktualizacji wyceny komparatorów (wg aktualnych Obwieszczeń MZ), co może wskazywać, iż otrzymane w wyniku oszacowań własnych wyniki mogą okazać się inne niż oczekiwane.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy, wg wnioskodawcy, była ocena wpływu na system opieki zdrowotnej w Polsce pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych bewacyzumabu (nazwa handlowa Avastin) w dwóch różnych dawkach, stosowanych w nieco innych populacjach docelowych:

- 15 mg/kg mc. (masy ciała) w leczeniu pierwszego rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu, pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III lub IV (**dawka zgodna z zapisami ChPL**)
- 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).

Przedmiot analizy pokrywa się z założonym celem.

Populacja i wielkość sprzedaży

Podstawą oszacowań w analizie były założenia dotyczące liczebności populacji docelowej.

Ze względu na nieco inne grupy docelowe, obliczeń dla każdego schematu dawkowania dokonano oddzielnie. Kolejne etapy oszacowań oraz źródła danych i założeń przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34 Etapy szacowania populacji docelowej rozpoczynającej leczenie w danym roku dla schematu dawkowania 15 i 7,5 mg/kg m.c. wraz ze źródłami danych

Źródło	Parametr	Wartość	15 mg/kg m.c.		7,5 mg/kg m.c.	
			2013	2014	2013	2014
[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]

W tabeli poniżej przedstawiono koszty całkowite różniące poszczególne schematy terapii, obliczone w modelach wykonanych w Analizie ekonomicznej, dla obu scenariuszów [REDACTED].

Tabela 35. Całkowite koszty różniące terapii dla technologii medycznych stosowanych w leczeniu chorych w analizowanym wskazaniu [PLN]

Model	Terapia	Istniejący	nowy	
			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. 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?	NIE	Założenia ograniczające w kolejnych etapach populację docelową są właściwe, ale źródłem dla wielu założeń są wyn ki badania ankietowego, którego szczegółowe wyn ki nie są dostępne dla analityka, a zatem niemożliwe do weryfikacji. W przypadku wie kości grupy pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania BEW nie przedstawiono źródeł danych na poparcie przyjętych założeń ; powołano się m.in. na niezidentyfikowaną Rekomendację AOTM.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	?	2 letni horyzont został uzasadniony czasem obowiązywania decyzji refundacyjnej, natomiast nie przedstawiono prognozy stabilizacji rynku po wprowadzeniu do finansowania bewacyzumabu w ocenianym wskazaniu . Nie przytoczono danych z innych rynków, które mogłyby posłużyć do prognozowania zmian na rynku polskim.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania i innych uwzględnionych świadczeń są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Wyceny leków są zgodne ze stanem faktycznym na dzień złożenia wniosku. W momencie weryfikacji stwierdzono spadek cen za substancje czynne będące komparatorem dla ocenianej interwencji: [REDACTED].
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	Zakłada się zastępowanie [REDACTED] schematem trójlekowym : BEW + KARB + PTX, co jest zgodne z założeniami AKL i AE.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	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. Na podstawie liczby zgód na leczenie BEW w ramach chemioterapii niestandardowej w ocenianym wskazaniu, która w I poł.2012 r. wyniosła 42, można stwierdzić, iż w analizie wnioskodawcy przyjęto wartość zaniżoną (łącznie 30 terapii dla każdego roku analizy). Uwzględnienie wyższej liczby pacjentów korzystających z terapii z zastosowaniem BEW w scenariuszu istniejącym, mogłoby zmniejszyć koszty inkrementalne objęcia BEW refundacją w ramach programu lekowego. Nie można na podstawie danych NFZ wnioskować o wielkości przyszłej sprzedaży ocenianego leku, gdyż oceniane wskazanie jest bardzo wąskie, nieidentyfikowane w danych sprawozdawczych, tzn., że nie można ocenić wie kości potencjalnej grupy docelowej pacjentów.
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	Nie dotyczy	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.

refundacji?		
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	W założeniach i opisie analizy nie uwzględniono kosztów II linii leczenia, w dostarczonym modelu jednak koszty te bierze się pod uwagę. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, uwzględnienie II linii leczenia jest jak najbardziej uzasadnione. Brak komentarza w opisie analizy, a także brak opisu samej tabeli w modelu, utrudnia jednak weryfikację tej części kategorii kosztów.
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?	NIE	Koszt terapii BEW w scenariuszu istniejącym (w ramach ch. niestandardowej) oraz w scenariuszu nowym (w ramach programu lekowego) został oszacowany na różnym poziomie, mimo wzięcia pod uwagę jednakowej ceny za mg substancji. Nie wyjaśniono dlaczego przyjęto inną metodykę szacowania kosztów terapii w scenariuszu istniejącym i nowym. Opisane w analizie założenia wskazują, iż wykorzystane zostały jednakowe dane wejściowe które posłużyły do szacowania kosztów w obydwu scenariuszach, tymczasem w s. istniejącym wykorzystano tylko koszty leków zasadniczej terapii i II linii leczenia w przeliczeniu na liczbę pacjentów, w s. nowym zaś wykorzystano koszty będące wynikiem modelowania.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	NIE	Stwierdzono błędy w kompilacji danych z KRN: dla danych z 2002 roku przypisano dane z 2001 roku. W oszacowaniach kosztów całkowitych scenariusza nowego formuły modelu odwołują się do niewłaściwych komórek (nastąpiło jednokomórkowe przesunięcie, którego nie skorygowano).

Ograniczenia według wnioskodawcy

Nie przedstawiono.

Inne ograniczenia stwierdzone w procesie weryfikacji:

- stwierdzono rozbieżności w prognozach zachorowalności na raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, wynikających z ekstrapolacji danych z rejestru KRN za lata 1999-2009, z danymi opublikowanymi w ostatnim czasie za 2010 rok. Przyrost zachorowań może okazać się znacznie szybszy niż wynika to z szacunków uwzględnionych w analizie, a to wiąże się z większą niż uwzględniona wielkością populacji docelowej, kwalifikującej się do leczenia BEW,
- w założeniach i opisie analizy nie uwzględniono kosztów II linii leczenia. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, uwzględnienie II linii leczenia wydaje się uzasadnione. W oszacowaniach inkrementalnych wydatków związanych z pozytywną decyzją o finansowaniu bewacyzumabu w przedmiotowym wskazaniu uwzględniono koszty leczenia II linii, jednak brak wzmianki na temat w opisie analizy stanowi istotne ograniczenie i uniemożliwia weryfikację tej części kategorii kosztów,
- w analizie uwzględniono wartości całkowitego przeżycia (OS), w zależności od stosowanej interwencji: 85,16% dla chemioterapii i 89,67% dla chemioterapii w skojarzona z bewacyzumabem. W AKL oraz AE przedstawionej przez wnioskodawcę nie odnaleziono wskazanych powyżej współczynników, jak również nie była możliwa weryfikacja sposobu ich oszacowania. Ponadto, wobec wykazanych różnic w AKL oraz AE (z pominięciem aspektów metodologicznych odnalezionych w ramach AKL badań RCT) wydaje się nieuzasadnione przyjmowanie tych samych współczynników przeżycia zarówno dla BEW stosowanego w dawce 7,5 mg/kg m.c. oraz 15 mg/kg m.c.

SCENARIUSZ NOWY

Zgodnie z oszacowaniami przeprowadzonymi dla **scenariusza nowego**, całkowite wydatki z tytułu leczenia grupy chorych na zaawansowanego raka jajnika w kolejnych latach analizy (2013 i 2014) będą rosły, i wyniosą od do w wariantie podstawowym dla dawki BEW 15 mg/kg m.c. i od do analogicznie dla dawki BEW 7,5 mg/kg.

Zdecydowanie większy udział kosztów całkowitych dla scenariusza nowego stanowią koszty związane z lekiem ocenianym.

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy, [PLN]

Schemat BEW	Wariant	Kategoria kosztów	Rok 1 (2013)	Rok 2 (2014)
15 mg/ kg m.c.	PODSTAWOWY	ŁĄCZNIE		
		W tym wydatki na wnioskowany lek		
	MINIMALNY	ŁĄCZNIE		
		W tym wydatki na wnioskowany lek		
	MAKSYMALNY	ŁĄCZNIE		
		W tym wydatki na wnioskowany lek		
7,5 mg/ kg m.c.	PODSTAWOWY	ŁĄCZNIE		
		W tym wydatki na wnioskowany lek		
	MINIMALNY	ŁĄCZNIE		
		W tym wydatki na wnioskowany lek		
	MAKSYMALNY	ŁĄCZNIE		
		W tym wydatki na wnioskowany lek		

WYNIKI BIA DLA WARIANTU

Wydatki inkrementalne z tytułu finansowania BEW, ze środków publicznych, w leczeniu raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, w wariantie bez RSS będą się kształtowały na poziomie w pierwszym roku refundacji do w drugim roku refundacji, dla schematu 15 mg/kg. W przypadku schematu 7,5 mg/kg, dodatkowe nakłady finansowe wyniosą, odpowiednio PLN.

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne

Schemat BEW	Wariant	Kategoria kosztów	Rok 1 (2013)	Rok 2 (2014)
15 mg/ kg m.c.	PODSTAWOWY	ŁĄCZNIE		
		W tym wydatki na wnioskowany lek		
	MINIMALNY	ŁĄCZNIE		
		W tym wydatki na wnioskowany lek		
	MAKSYMALNY	ŁĄCZNIE		
		W tym wydatki na wnioskowany lek		
7,5 mg/ kg m.c.	PODSTAWOWY	ŁĄCZNIE		
		W tym wydatki na wnioskowany lek		
	MINIMALNY	ŁĄCZNIE		
		W tym wydatki na wnioskowany lek		
	MAKSYMALNY	ŁĄCZNIE		
		W tym wydatki na wnioskowany lek		



Schemat BEW	Wariant	Kategoria kosztów	Rok 1 (2013)	Rok 2 (2014)
15 mg/ kg m.c.	PODSTAWOWY	ŁĄCZNIE		
		W tym wydatki na wnioskowany lek		
	MINIMALNY	ŁĄCZNIE		
		W tym wydatki na wnioskowany lek		
	MAKSYMALNY	ŁĄCZNIE		
		W tym wydatki na wnioskowany lek		
7,5 mg/ kg m.c.	PODSTAWOWY	ŁĄCZNIE		
		W tym wydatki na wnioskowany lek		
	MINIMALNY	ŁĄCZNIE		
		W tym wydatki na wnioskowany lek		
	MAKSYMALNY	ŁĄCZNIE		
		W tym wydatki na wnioskowany lek		



Schemat BEW	Wariant	Kategoria kosztów	Rok 1 (2013)	Rok 2 (2014)
15 mg/ kg m.c.	PODSTAWOWY	ŁĄCZNIE		
		W tym wydatki na wnioskowany lek		
	MINIMALNY	ŁĄCZNIE		
		W tym wydatki na wnioskowany lek		
	MAKSYMALNY	ŁĄCZNIE		
		W tym wydatki na wnioskowany lek		
7,5 mg/ kg m.c.	PODSTAWOWY	ŁĄCZNIE		
		W tym wydatki na wnioskowany lek		
	MINIMALNY	ŁĄCZNIE		
		W tym wydatki na wnioskowany lek		
	MAKSYMALNY	ŁĄCZNIE		
		W tym wydatki na wnioskowany lek		

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych, korygujących błędy w analizie wnioskodawcy z uwagi na ograniczenia czasowe, a posunięcie takie wymagałoby większych zmian, niż modyfikacje parametrów wejściowych.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Analizę wpływu na budżet, oparto na wynikach oszacowania liczebności pacjentek, które mogłyby kwalifikować się do leczenia schematem BEW + KARB + PTX. W scenariuszu istniejącym założono, iż analizowana populacja docelowa jest leczona [REDAKTOWANE], z wyjątkiem 30 pacjentów, którzy podobnie, jak to ma miejsce obecnie, będą leczeni chemioterapią w skojarzeniu z bewacyzumabem w ramach chemioterapii niestandardowej.

W scenariuszu nowym, cała analizowana populacja będzie leczona przy użyciu chemioterapii w skojarzeniu z bewacyzumabem. Scenariusze zróżnicowano na warianty: podstawowy, minimalny i maksymalny ze względu na odsetek określający brak przeciwwskazań do stosowania BEW. Do analizy w scenariuszu nowym przyjęto koszty terapii oszacowane w analizie ekonomicznej. Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego, w 2-letnim horyzoncie czasowym, przy założeniu rozpoczęcia finansowania BEW z początkiem 2013 roku.

W wyniku przeprowadzonej analizy stwierdzono, iż objęcie refundacją wnioskowanej technologii będzie się wiązało z dodatkowymi nakładami płatnika na poziomie [REDAKTOWANE] w pierwszym roku refundacji do [REDAKTOWANE] w drugim roku refundacji, dla schematu 15 mg/kg, w wariantach [REDAKTOWANE]. Analogicznie, dla schematu 7,5 mg/kg, dodatkowe nakłady finansowe wyniosą, odpowiednio, [REDAKTOWANE].

Należy uznać, iż wiarygodność analizy wnioskodawcy jest ograniczona, ze względu na prawdopodobne zaniżenie wielkości populacji docelowej, wynikające z rozbieżności prognozy zachorowalności przedstawionej przez autorów analizy wnioskodawcy w porównaniu do danych rzeczywistych, niepewnych zawężeń populacji w oparciu o opinie ekspertów, czy też arbitralne wyznaczenie przyszłych udziałów BEW w rynku. W praktyce klinicznej może się okazać, że liczba kobiet objętych programem będzie większa, a więc większe też będą dodatkowe nakłady. Inne stwierdzone uchybienia, takie jak: różna metodyka szacowania kosztów terapii BEW w scenariuszu istniejącym i nowym, brak uwzględnienia kosztów monitorowania w programie lekowym w przypadku scenariusza nowego, arbitralne założenia, założenia oparte na nieweryfikowalnych źródłach, czy w końcu błędy obliczeniowe, dodatkowo obniżają wiarygodność analizy.

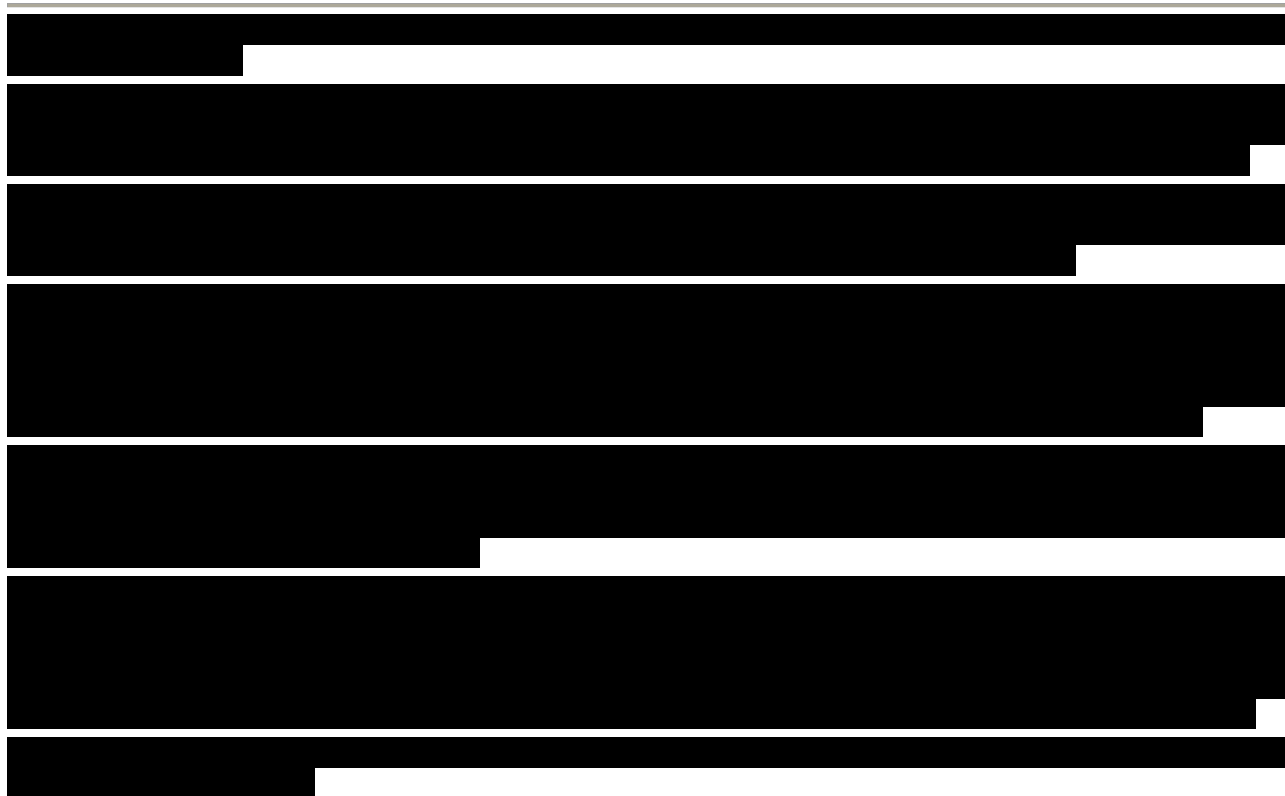
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]



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.

Na podstawie odnalezionych badań RCT nie jest możliwe wskazanie wyższości jednej z dwóch ocenianych dawek BEW. W ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki dla obydwu schematów dawkowania BEW, z wykorzystaniem tych samych punktów końcowych w zbliżonych populacjach chorych. Niemniej jednak różnice w metodologii odnalezionych badań, jak również różne czasy obserwacji dla analizowanych punktów końcowych, nie pozwalają na jednoznaczne wskazanie dawki BEW o najwyższej sile interwencji oraz o najkorzystniejszym profilu bezpieczeństwa.

Eksperti 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.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analizę racjonalizacyjną przeprowadzono dla wyników analizy wpływu na budżet płatnika publicznego, [redacted] dla schematu 7,5 mg. Wnioskodawca argumentuje taki wybór wynikami analiz: klinicznej i ekonomicznej, które wykazały, że „BEW stosowany w niższej dawce w omawianym wskazaniu pozawala na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego i jest również bardziej opłacalny względem dawki 15 mg/kg mc. W związku z powyższym uzasadnione jest objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej w dawce 7,5 mg/kg mc. Z dużym prawdopodobieństwem przypuszczać można również, że właśnie ta dawka zostanie pozytywnie zaopiniowana przez AOTM.”

Tabela 43. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków (w horyzoncie 2 lat)
[redacted]	[redacted]

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

Uwolnione w wyniku zaproponowanych rozwiązań środki wystarczą do pokrycia wzrostu kosztów refundacji produktu leczniczego Avastin w analizowanym wskazaniu, w schemacie 7,5 mg.

Trudno przewidzieć, czy i kiedy podmioty odpowiedzialne dla leków generycznych zdecydują się ubiegać o refundację oraz jak szybko zostanie podjęta decyzja refundacyjna. Uzyskane oszczędności mogą więc być mniejsze oraz pojawić się później, niż założono w analizie.

Ponadto, na podstawie odnalezionych w ramach przedstawionego przeglądu systematycznego badań RCT nie jest możliwe wskazanie wyższości jednej z dwóch ocenianych dawek BEW. W ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki dla obydwu schematów dawkowania BEW, z wykorzystaniem tych samych punktów końcowych w zbliżonych populacjach chorych. Niemniej jednak różnice w przyjętej metodologii odnalezionych badań, jak również różne czasy obserwacji dla analizowanych punktów końcowych, nie pozwalają na jednoznaczne wskazanie dawki BEW o najwyższej sile interwencji oraz najkorzystniejszym profilu bezpieczeństwa.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Spośród 15 odnalezionych rekomendacji dotyczących wnioskowanego wskazania – leczenia raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej – 4 odnoszą się do stosowania bewacyzumabu. Jedna rekomendacja oparta jest na podstawie systematycznego przeglądu badań. Wskazuje ona na wyniki badań opisujące dłuższy czas przeżycia chorych leczonych dodatkowo bewacyzumabem, ale podkreśla potrzebę prowadzenia dalszych badań. Pozostałe rekomendacje wydane są przez panel ekspertów lub na podstawie przeglądu literatury. Nie zalecają one stosowania bewacyzumabu w terapii I rzutu, ponieważ niewielkie wydłużenie czasu przeżycia odbywa się kosztem zwiększonej toksyczności.

Tabela 44. 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 2012	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 2011 Polska	Zalecenia postępowania diagnostyczno - terapeutycznego w nowotworach złośliwych	-	Stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu KARB+PTX z leczeniem podtrzymującym (bewacyzumab w monoterapii) nie należy do standardowego postępowania (wydłuża PFS bez wpływu na OS)	N

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 (październik 2012 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 nie jest rekomendowane. Powodem negatywnej rekomendacji był fakt, iż wariant podstawowy analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę uwzględnił niezarejestrowaną przez EMA dawkę BEW (7,5 mg/kg m.c.). Ponadto, wnioskodawca nie przedstawił wystarczająco wiarygodnej analizy ekonomicznej aby uzyskać rekomendację SMC.

Tabela 45. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
SMC 2012 (Szkocja)	Finansowanie bewacyzumabu w leczeniu skojarzonym z KARB i PTX w I linii leczenia raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w stadium IIIB, IIIC i IV wg FIGO	<u>Zalecenia:</u> Finansowanie bewacyzumabu w tym wskazaniu ze środków publicznych nie jest rekomendowane. <u>Uzasadnienie:</u> Powodem negatywnej rekomendacji był fakt, iż wariant podstawowy analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę uwzględnił niezarejestrowaną przez EMA dawkę BEW (7,5 mg/kg m.c.). Ponadto, wnioskodawca nie przedstawił wystarczająco wiarygodnej analizy ekonomicznej aby uzyskać rekomendację SMC.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 46. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA (100 mg i 400mg)

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka
Austria	■	■	■	■
Belgia	■	■	■	■
Bulgaria	■	■	■	■
Cypr	■	■	■	■
Czechy	■	■	■	■
Dania	■	■	■	■
Estonia	■	■	■	■
Finlandia	■	■	■	■
Francja	■	■	■	■
Grecja	■	■	■	■
Hiszpania	■	■	■	■
Holandia	■	■	■	■
Irlandia	■	■	■	■
Islandia	■	■	■	■
Litwa	■	■	■	■
Luksemburg	■	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■	■
Łotwa	■	■	■	■
Malta	■	■	■	■
Niemcy	■	■	■	■
Norwegia	■	■	■	■
Portugalia	■	■	■	■
Rumunia	■	■	■	■
Słowacja	■	■	■	■

Słowenia	■	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■	■
Szwecja	■	■	■	■
Węgry	■	■	■	■
Wielka Brytania	■	■	■	■
Włochy	■	■	■	■

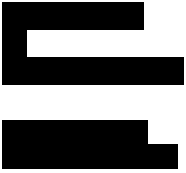

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę,

11. Opinie ekspertów

Tabela 47. Podsumowanie opinii ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: rak jajnika (ICD-10: C 56); rak jajowodu (ICD-10: C57); pierwotny rak otrzewnej (ICD-10: C48).

Ekspert	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciw finansowaniu	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
I linia leczenia			
■	Finansowanie bewacyzumabu stosowanego podczas i po zakończeniu chemioterapii (karboplatyna i paklitaksel) u chorych na zaawansowanego (charakterystyka zaawansowania - patrz wyżej) raka jajnika lub raka jajowodu lub/i pierwotnego raka otrzewnej jest uzasadnione , ponieważ w badaniach III fazy - badania (<i>Burger 2011</i>) i (<i>Perren 2011</i>) w porównaniu do wyłącznej chemioterapii wykazano znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby o 3,8 miesiąca w badaniu (<i>Burger 2011</i>) oraz 1,7 miesiąca w badaniu (<i>Perren 2011</i>).	Finansowanie bewacyzumabu stosowanego podczas i po zakończeniu chemioterapii (karboplatyna i paklitaksel) u chorych na zaawansowanego (charakterystyka zaawansowania - patrz wyżej) raka jajnika lub raka jajowodu lub/i pierwotnego raka otrzewnej nie jest uzasadnione , ponieważ w obu badaniach III fazy - badania (<i>Burger 2011</i>) i (<i>Perren 2011</i>) - w porównaniu do wyłącznej chemioterapii nie wykazano znamiennego wydłużenia czasu przeżycia ogółem. Poza tym, w badaniu (<i>Burger 2011</i>) nie wykazano znamiennego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w przypadku porównania wyłącznej chemioterapii z zastosowaniem bewacyzumabu jedynie podczas chemioterapii (bez stosowania bewacyzumabu po zakończeniu). W obu wymienionych badaniach - badania (<i>Burger 2011</i>) i (<i>Perren 2011</i>) - nie wykazano poprawy wskaźników jakości życia chorych pod wpływem zastosowania bewacyzumabu.	Po uwzględnieniu wymienionych wyżej informacji uważam, że obecny stan wiedzy nie uzasadnia finansowania z publicznych środków stosowania bewacyzumabu podczas chemioterapii chorych na zaawansowanego raka jajnika w ramach pierwszej oraz drugiej linii leczenia.

⁹ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

		Stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią było związane z częstszym występowaniem niepożądanych działań (np. nadciśnienie tętnicze, białkomocz, perforacje przewodu pokarmowego) w porównaniu do wyłącznej chemioterapii.	
	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 karboplatyną i paklitaksemem 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 14,5 do 18,1 miesiący, a mediana czasu przeżycia całkowitego z 28,8 do 36,6 miesiący /Perren i wsp., 2011/. Wydłużenie czasu przeżycia całkowitego o prawie 8 miesiący w grupie chorych szczególnie zagrożonych progresją to niewątpliwie najlepszy wynik w terapii raka jajnika od wielu lat.	brak	Dlatego, w mojej opinii istnieje zasadność finansowania ze środków publicznych Avastinu w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika Ocena wyników badania GOG 218 wykazała, że dodanie Avastinu do paklitakselu i carboplatyny nie zwiększa kosztów pośrednich terapii, chociaż wiąże się z możliwością wzrostu częstości powikłań, głównie jelitowych. Dla tego rodzaju leczenia koszty zależą przede wszystkim od ceny leku podstawowego, a leczenie powikłań nie wpływa znacząco na koszt terapii /Cohn BE i wsp. 2011/.
II linia leczenia			
	Finansowanie bewacyzumabu stosowanego podczas i po zakończeniu chemioterapii (karboplatyna i gemcytabina) u chorych na zaawansowanego (charakterystyka zaawansowania - patrz wyżej) raka jajnika lub raka jajowodu lub/i pierwotnego raka otrzewnej jest uzasadnione , ponieważ w badaniu III fazy - badanie (Aghajanian 2012) - w porównaniu do wyłącznej chemioterapii wykazano znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby o 4 miesiące (Aghajanian 2012).	Finansowanie bewacyzumabu stosowanego podczas i po zakończeniu chemioterapii (karboplatyna i paklitaksel) u chorych na zaawansowanego (charakterystyka zaawansowania - patrz wyżej) raka jajnika lub raka jajowodu lub/i pierwotnego raka otrzewnej nie jest uzasadnione , ponieważ w badaniu III fazy - badanie (Aghajanian 2012) - w porównaniu do wyłącznej chemioterapii nie wykazano znamiennego wydłużenia czasu przeżycia ogółem oraz nie określono wpływu na jakość życia chorych.	Po uwzględnieniu wymienionych wyżej informacji uważam, że obecny stan wiedzy nie uzasadnia finansowania z publicznych środków stosowania bewacyzumabu podczas chemioterapii chorych na zaawansowanego raka jajnika w ramach pierwszej oraz drugiej linii leczenia.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. znak: MZ-PLA-460-14239-24/MA/12 (data wpływu do AOTM 29 sierpnia 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 rozprzestrzenianiem 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

Jako komparator dla bewacyzumabu w populacji z rakiem jajnika, jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej w stadium III i IV wg FIGO w analizie wnioskodawcy wskazano terapię [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Schemat ten jest złotym standardem leczenia w świetle rekomendacji klinicznych polskich i międzynarodowych i według opinii ekspertów stanowi aktualną praktykę kliniczną w Polsce, finansowaną ze środków publicznych.

Skuteczność kliniczna

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

Skuteczność kliniczną oceniono w oparciu o 2 badania RCT: GOG281 oraz ICON7 porównujących efektywność kliniczną zastosowania bewacyzumabu w terapii podtrzymującej (w połączeniu z chemioterapią) do [REDAKTOWANE]. W badaniu ICON7 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo bewacyzumabu w dawce 7,5 mg/kg m.c. natomiast w badaniu GOG218, zgodnie, z ChPL oceniano zastosowanie bewacyzumabu w przedmiotowym wskazaniu w dawce 15 mg/kg m.c. w połączeniu z chemioterapią (karboplatyna + paklitaksel 6 cykli).

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.

Na podstawie odnalezionych badań RCT nie jest możliwe wskazanie wyższości jednej z dwóch ocenianych dawek BEW. W ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki dla obydwu schematów dawkowania BEW, z wykorzystaniem tych samych punktów końcowych w zbliżonych populacjach chorych. Niemniej jednak różnice w metodologii odnalezionych badań, jak również różne czasy obserwacji dla analizowanych punktów końcowych, nie pozwalają na jednoznaczne wskazanie dawki BEW o najwyższej sile interwencji oraz o najkorzystniejszym profilu bezpieczeństwa.

W badaniu GOG218 wykazano, że podawanie bewacyzumabu w dawce 15 mg/kg m.c., łącznie przez 18 cykli w porównaniu do chemioterapii (bez terapii podtrzymującej BEW) istotnie statystycznie wydłużało czas wolny od progresji (PFS), ryzyko wystąpienia progresji choroby lub progresji choroby i zgonu. Natomiast terapia bewacyzumabem nie miała wpływu na otrzymany wynik całkowitego czasu przeżycia (OS) oraz na zaobserwowaną liczbę zgonów.

Istotne statystycznie zmniejszenie liczby zgonów w grupie BEW + CHEM vs. CHEM odnotowano w badaniu ICON7, gdzie podanie bewacyzumabu w dawce 7,5 mg/kg m.c. IS wydłużało czas przeżycia całkowitego oraz czas wolny od progresji choroby.

Na podstawie wyników odnalezionych przeglądów systematycznych oraz wniosków z tych przeglądów można stwierdzić, że bewacyzumab znamienne statystycznie może wydłużać czas przeżycia wolnego od progresji choroby (zarówno w dawce 15 mg/kg m.c. jak i w dawce 7,5 mg/kg m.c.) i przeżycie całkowite (w przypadku dawki 7,5 mg/kg m.c.).

Bezpieczeństwo stosowania

Porównanie bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu

Wykazano, że bewacyzumab w dawce 15 mg/kg m.c. istotnie statystycznie wpływał na zakończenie udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych. Zaobserwowano także istotnie większe, w odniesieniu do grupy leczonej chemioterapią, ryzyko występowania neutropenii w co najmniej 4. stopniu nasilenia oraz nadciśnienie w co najmniej 2. stopniu nasilenia. W okresie obserwacji zdarzenia niepożądane obejmujące powikłania w gojeniu się ran we wszystkich stopniach nasilenia oraz wystąpienie proteinurii nie występowały z IS wyższą częstością.

W badaniu ICON7 znamienne statystycznie częściej występowały zdarzenia niepożądane tj. nadciśnienie, zator tętnicy płucnej, obniżony poziom limfocytów, zaburzenia liczby leukocytów, powikłania związane z raną i rozstęp rany. Nie wykazano istotności statystycznej dla zdarzeń obejmujących wystąpienie neutropenii i proteinurii.

W analizie wnioskodawcy zamieszczono dodatkowe informacje o bezpieczeństwie stosowania bewacyzumabu. *Food and Drug Administration* (FDA) zwraca uwagę na możliwe zdarzenia związane ze stosowaniem bewacyzumabu tj. perforacje żołądkowo-jelitowe (u 0,3% - 2,4% chorych), zaburzenia w gojeniu się ran oraz ciężkie i śmiertelne krwotoki (5-krotnie częściej wyższe ryzyko).

W dokumencie URPL 2010 wskazano, że oszacowany wskaźnik ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości związanej z wlewem dożylnym bewacyzumabu wynosi 5%. Zalecane jest monitorowanie chorych, którzy są w trakcie leczenia. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy przerwać podawanie leku.

Na stronie *European Medicines Agency* (EMA) odnaleziono cztery komunikaty bezpieczeństwa (2004, 2005, 2006, 2007). W ww. dokumentach przedstawiono ostrzeżenia o możliwości wystąpienia zwiększonego ryzyka 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) oraz o ryzyku zgonu z powodu wymienionych działań niepożądanych.

We wrześniu 2006 r. zamieszczono informacje o przypadkach wystąpienia odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS) u pacjentów otrzymujących bewacyzumab. Zdarzenia te występowały rzadziej niż u 1% chorych. W 2007 roku, zarówno na stronach EMA jak i URPL zamieszczono informację, iż w jednym z badań u dwóch spośród 29 pacjentów wystąpiła przetoka tchawiczo-przełykowa; jeden z pacjentów zmarł. Doniesiono również o drugim przypadku śmiertelnym, w którym podejrzewano wystąpienie przetoki (przypadek nie potwierdzony). W listopadzie 2011 URLP opublikowało komunikat o ryzyku wystąpienia martwicy kości szczęki/żuchwy u pacjentów leczonych bewacyzumabem, szczególnie jeśli wcześniej stosowali oni bisfosfoniary w postaci infuzji dożylnej. Występowanie zgłaszanych przypadków szacowano na poniżej 1 na 10 000 pacjentów.

Na podstawie wyników odnalezionych przeglądów systematycznych oraz wniosków z tych przeglądów można stwierdzić, że profil bezpieczeństwa bewacyzumabu zależy od wielkości dawki i wraz z jej wzrostem zwiększa się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak nadciśnienie, zaburzenia i perforacje żołądkowo-jelitowe, krwotoki oraz neutropenie.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena efektywności-oraz użyteczności-kosztów, stosowania bewacyzumabu (Avastin®) w dawce 15 mg/kg m.c. w leczeniu pierwszego rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu, pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III lub IV oraz bewacyzumabu w dawce 7,5 mg/kg m.c. 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) w połączeniu z chemioterapią (karboplatyna oraz paklitaksel) w porównaniu

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) w Polsce horyzoncie czasowym.

W wyniku przeprowadzonych oszacowań w ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy, inkrementalne współczynniki opłacalności w **Modelu 15 oraz Modelu 7,5**, zarówno w wariancie

W ramach niniejszej analizy weryfikacyjnej przeprowadzono oszacowania własne Agencji, przy uwzględnieniu, pominiętych przez autorów AE, kosztów monitorowania pacjenta w programie lekowym. W wyniku przeprowadzonych oszacowań, z wykorzystaniem modeli przedstawionych przez wnioskodawcę, można stwierdzić, iż inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności w **Modelu 15 oraz Modelu 7,5**, zarówno w wariancie [REDAKTOWANE], **mieściły się powyżej progu opłacalności** w Polsce (99 543 PLN/ QALY lub LY).

W **Modelu 15** wartość współczynnika **ICUR** wyniosła **424 930 PLN/QALY** oraz **ICER 580 884 PLN/LY** [REDAKTOWANE] **ICUR** wyniósł **352 067 PLN/QALY**, a **ICER 257 545 PLN/LY**, zarówno z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych (NFZ), jak i perspektywy wspólnej (NFZ oraz pacjenta).

W wyniku przeprowadzonych oszacowań własnych Agencji w **Modelu 7,5** wartość współczynnika **ICUR** wyniosła **227 303 PLN/QALY** oraz **ICER 164 507 PLN/LY** [REDAKTOWANE] **ICUR** wyniósł **139 115 PLN/QALY**, a **ICER 100 682 PLN/LY**, zarówno z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych (NFZ), jak i perspektywy wspólnej (NFZ oraz pacjenta).

Progową cenę zbytu netto za opakowanie, oszacowano przy uwzględnieniu w analizie ekonomicznej wnioskodawcy kosztu monitorowania w programie lekowym. Progowa CZN za opakowanie przy uwzględnieniu wartości współczynnika **ICUR** (oszacowany przy uwzględnieniu kosztów monitorowania w programie lekowym), dla produktu leczniczego **Avastin 100 mg** w dawce **15 mg/kg m.c.** wynosi [REDAKTOWANE] a w przypadku **Avastin 400 mg** [REDAKTOWANE]. Progowa CZN za opakowanie przy uwzględnieniu wartości współczynnika **ICER** (oszacowany przy uwzględnieniu kosztów monitorowania w programie lekowym), dla produktu leczniczego **Avastin 100 mg** w dawce **15 mg/kg m.c.** wynosi [REDAKTOWANE] a w przypadku **Avastin 400 mg** [REDAKTOWANE]. Progowa CZN za opakowanie przy uwzględnieniu wartości współczynnika **ICUR** (oszacowany przy uwzględnieniu kosztów monitorowania w programie lekowym), dla produktu leczniczego **Avastin 100 mg** w dawce **7,5 mg/kg m.c.** wynosi [REDAKTOWANE] a w przypadku **Avastin 400 mg** [REDAKTOWANE]. Progowa CZN za opakowanie przy uwzględnieniu wartości współczynnika **ICER** (oszacowany przy uwzględnieniu kosztów monitorowania w programie lekowym), dla produktu leczniczego **Avastin 100 mg** w dawce **7,5 mg/kg m.c.** wynosi [REDAKTOWANE], a w przypadku **Avastin 400 mg** [REDAKTOWANE].

Oszacowane ceny progowe są jednakowe zarówno dla analizy przeprowadzonej w perspektywie płatnika publicznego jak i w perspektywie wspólnej.

Powyższe oszacowania nie uwzględniają kosztów II linii leczenia zaawansowanego raka jajnika, kosztu leków wspomagających związanych z leczeniem działań niepożądanych, aktualizacji wyceny komparatorów (wg aktualnych Obwieszczeń MZ), co może wskazywać, iż otrzymane w wyniku oszacowań własnych wyniki mogą okazać się inne niż oczekiwane.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

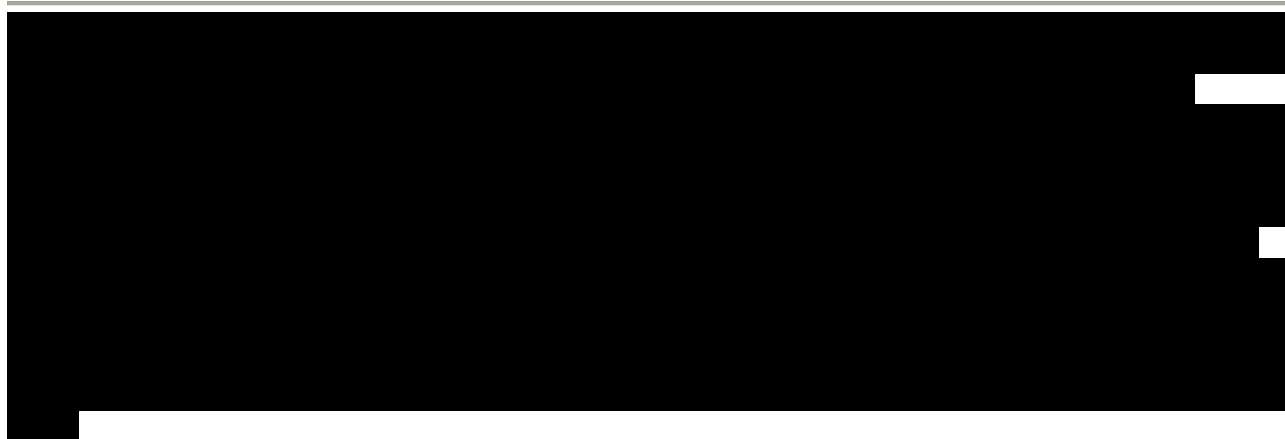
Analizę wpływu na budżet, oparto na wynikach oszacowania liczebności pacjentek, które mogłyby kwalifikować się do leczenia [REDAKTOWANE] BEW [REDAKTOWANE]. Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego, w 2-letnim horyzoncie czasowym, przy założeniu rozpoczęcia finansowania BEW z początkiem 2013 roku.

W wyniku przeprowadzonej analizy stwierdzono, iż objęcie refundacją wnioskowanej technologii będzie się wiązało z dodatkowymi nakładami płatnika na poziomie [REDAKTOWANE] dla schematu 15 mg/kg [REDAKTOWANE] Analogicznie, dla schematu 7,5 mg/kg, dodatkowe nakłady finansowe wyniosą, odpowiednio [REDAKTOWANE]

Należy uznać, iż wiarygodność analizy wnioskodawcy, ze względu na stwierdzone uchybienia, jest ograniczona.

Wnioskodawca nie odniósł się do kwestii kwalifikacji leku Avastin do grupy limitowej, aczkolwiek, w związku z finansowaniem ze środków publicznych BEW w programie lekowym leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, istnieje grupa limitowa obejmująca substancję czynną bewacyzumab: 1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne – bewacyzumab.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

**Uwagi do zapisów programu lekowego**

Zgodnie z zapisami ocenianego 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.

Na podstawie odnalezionych badań RCT nie jest możliwe wskazanie wyższości jednej z dwóch ocenianych dawek BEW. W ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki dla obydwu schematów dawkowania BEW, z wykorzystaniem tych samych punktów końcowych w zbliżonych populacjach chorych. Niemniej jednak różnice w metodologii odnalezionych badań, jak również różne czasy obserwacji dla analizowanych punktów końcowych, nie pozwalają na jednoznaczne wskazanie dawki BEW o najwyższej sile interwencji oraz o najkorzystniejszym profilu bezpieczeństwa.

Eksperti kliniczni nie zgłosili uwag do ocenianego projektu programu lekowego. W przypadku objęcia finansowaniem ze środków publicznych ocenianej technologii, potwierdzają zasadność stosowania schematu dawkowania 7,5 mg/kg.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

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 podawane 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.

Odnaleziono 1 rekomendację dotyczącą finansowania ze środków publicznych leczenia raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej z zastosowaniem bewacyzumabu. SMC nie rekomenduje finansowania bewacyzumabu w tym wskazaniu. Powodem negatywnej rekomendacji był fakt, iż wariant podstawowy analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę uwzględniał niezarejestrowaną przez EMA dawkę BEW (7,5 mg/kg m.c.). Ponadto, wnioskodawca nie przedstawił wystarczająco wiarygodnej analizy ekonomicznej, aby uzyskać rekomendację SMC.

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 19.10.2012)
- 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, <http://canceraustralia.nbcc.org.au/view-document-details/cpoclinical-practice-guidelines-for-the-management-of-women-with-epithelialovarian-cancer> (data dostępu 23.03.2012r.)
- AHS 2010** Alberta Health Services, *Epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer*, July 2010, <http://www.albertahealthservices.ca/hp/ff-hpcancer-guide-gyne005-epithelialovarian.pdf> (data dostępu 23.03.2012r.)
- 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 23.03.2012r.)
- 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: 28.03.2012r.)
- Burger 2011** Burger R., Brady M., Bookman M. i. in., Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer, *N Engl J Med* 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: 27.03.2012r.)
- 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 19.10.2012)
- 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 *Journal of Clinical Oncology* 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, *Annals of Oncology* 2010, 21 (Supplement 5): v23-v30
- GCF 2007** Gynecologic Cancer Foundation, Understanding Primary Peritoneal Cancer. A woman's guide, 2007, http://www.wcn.org/downloads/primary_peritoneal_brochure.pdf (data dostępu: 25.03.2012 r.)
- 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 23.03.2012r.)
- Krzakowski 2011** Krzakowski M., Dziadziuszko R., Fjuth J., i.in., *Onkologia w praktyce klinicznej, zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*, Gdańsk 2011, tom 1,
- Kulakowski 2003** Kulakowski A., Skowrońska-Gardas A., *Onkologia. Podręcznik dla studentów medycyny*, 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. *Gynecologic Oncology* 2011; 122(3): 473-478
- Loh 2011** Poh Loh K., Ghorab H., Thorne J., i. in., Primary peritoneal carcinoma: an uncommon entity, *Royal College of Surgeons in Ireland Student Medical Journal*. 2011, 4(1):28-30
- NCCN, 2012** National Cancer Institute, Ovarian Epithelial Cancer Treatment, <http://cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/HealthProfessional> (data dostępu 23.03.2012r.)
- NCGC 2010** National Centre for Gynaecological Cancers 2010, What is fallopian tube cancer? http://www.canceraustralia.gov.au/sites/default/files/publications/05_1%20What%20is%20fallopian%20tube%20cancer%20%5B06_04%5D1%5B1%5D.pdf (data dostępu 23.03.2012r.)
- NCGC 2010a** National Centre for Gynaecological Cancers, Diagnosis of fallopian tube cancer, 2010, http://www.canceraustralia.gov.au/sites/default/files/userupload/ncgc/information_resources/fallopian/05_4%20Diagnosis%20of%20fallopian%20tube%20cancer%20%5B06_04%5D1.pdf (data dostępu 23.03.2012r.)
- NCI 2012** National Cancer Institute, Ovarian Epithelial Cancer Treatment, <http://cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/HealthProfessional> (data dostępu 23.03.2012r.)
- NICE 2011** National Institute for Health and Clinical Excellence, *Ovarian cancer: the recognition and initial management of ovarian cancer*, April 2011, <http://guidance.nice.org.uk/CG122/NICEGuidance/pdf/English> (data dostępu 23.03.2012r.)
- Pectasides 2006** Pectasides D., Pectasides E., Economopoulos T., Fallopian Tube Carcinoma: A Review, *The Oncologist* 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, *N Engl J Med* 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, <i>Gynecologic Oncology</i> 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. <i>JAMA</i> . 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. <i>Eur J Cancer</i> . 2011 May;47(8):1161-74. Epub 2011 Apr 4.
SIGN 2012	Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Epithelial ovarian cancer, A national clinical guideline, October 2003, http://www.sign.ac.uk/pdf/sign75.pdf (data dostępu 23.03.2012r.) 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
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. <i>PLoS ONE</i> April 23, 2012, 7(4): e35629
Swasti 2008	Swasti P., Sumaid K., Primary Fallopian Tube Serous Adenocarcinoma, <i>JK Science</i> July-September 2008, Vol. 10 No. 3
Szubert 2010	Maria Szubert, Jacek Suzin, Katarzyna Kowalczyk-Amico, Rak jajowodu – analiza przypadków i przegląd piśmiennictwa, <i>Przegląd Menopauzalny</i> 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

Korespondencja

Lp.	Dotyczy:	Znak pisma	Data pisma
1	Pismo zlecające MZ	MZ-PLA-460-14239-24/12	2012-08-29
2	Do MZ – w spr. wymagań minimalnych	AOTM-DS-4351-03(2)/2012	2012-09-07
3	██████████ – prośba o opinię	AOTM-DS-4351-03(3)/2012	2012-09-07
4	██████████ – prośba o opinię	AOTM-DS-4351-03(4)/2012	2012-09-07
5	██████████_prośba o opinię	AOTM-DS-4351-03(5)/2012	2012-09-07
6	██████████_prośba o opinię	AOTM-DS-4351-03(6)/2012	2012-09-07
7	██████████_prośba o opinię	AOTM-DS-4351-03(11)/2012	2012-09-07
8	Do NFZ - prośba o dane	AOTM-DS-4351-03(2)/2012	2012-09-07
9	MZ – w spr. uzupełniania analiz HTA do Roche, Avastin 400 mg	MZ-PLA-460-15949-2/12	2012-09-07
10	MZ – w spr. uzupełniania analiz HTA do Roche, Avastin 100 mg	MZ-PLA-460-15948-/12	2012-09-07
11	MZ - uzupełnienie	MZ-PLR-460-15949-3/12	2012-09-27
12	Do Roche – tajemnica przedsiębiorstwa	AOTM-DS-4351-03(6)/2012	2012-10-04
13	██████████ - opinia	Nr sekr: 5137	2012-10-09
14	██████████ - opinia	Nr sekr: 5186	2012-10-10
15	Roche – zacierzone HTA	Nr sekret: 5277	2012-10-12
16	NFZ – dane (rak jajnika)	NFZ/CF/DGL/2012/073/0414/W/25939	2012-10-15

14. Załączniki

- Zal. 1. Zestawienie niezgodności analiz z wymaganiami minimalnymi, stwierdzonych przed przystąpieniem do AWA oraz po uzyskaniu uzupełnień, wraz z określeniem ich ewentualnego wpływu na wyniki analiz,
- Zal. 2. Stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące Avastinu w innych wskazaniach,
- Zal. 3. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w ocenianym wskazaniu,
- Zal. 4. Analiza problemu decyzyjnego – Avastin,
- Zal. 5. Analiza kliniczna – Avastin,
- Zal. 6. Analiza ekonomiczna – Avastin,
- Zal. 7. Analiza wpływu na budżet płatnika – Avastin,