



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Avastin (bewacyzumab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego
(ICD-10 C18-C20)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTM-OT-4351-38/2014

Data ukończenia: 30 stycznia 2015

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Polska Sp. z o.o

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

5-FU	fluorouracyl (z ang. <i>fluorouracil</i>)
AEs/AE	zdarzenia niepożądane (z ang. <i>adverse events</i>)
Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
anty-VEGF	terapia ukierunkowana na VEGF lub receptor VEGF (ang. <i>anti-vascular endothelial growth factor</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
ATE	Zdarzenia zakrzepowo – zatorowe (z ang. <i>arterial thromboembolic events</i>)
bd	brak danych
B	bewacyzumab
BIA	analiza wpływu na budżet (z ang. <i>budget impact analysis</i>)
BSA	powierzchnia ciała (z ang. <i>body surface area</i>)
CAPIRI	schemat chemioterapii skojarzonej z kapecytabiny i irynotekanu
CAPOX	schemat chemioterapii skojarzonej z kapecytabiny i oksaliplatyny
CEA	analiza kosztów-efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CHO	produkty otrzymywane z komórek jajin ka chom ka chińskiego (z ang. <i>chinese hamster ovary</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i>)
CR	odpowiedź całkowita (z ang. <i>complete response</i>)
CRC	rak jelita grubego (z ang. <i>colorectal cancer</i>)
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CSN	centralny system nerwowy
CTH	chemioterapia (z ang. <i>chemotherapy</i>)
CUA	analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DDD	określona dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
dIC	podwójne porównanie pośrednie (z ang. <i>double indirect comparison</i>)
DNA	kwask deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
EGFR	receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (z ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FA	kwask folinowy (z ang. <i>folinic acid</i>)
FAS	analiza wyników w pełnej alanizowanej grupie (z ang. <i>the full analysis set</i>)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FOLFIRI	schemat chemioterapii skojarzonej z irynotekanu, fluorouracylu i kwasu folinowego
FOLFOX, FOLFOX-4	schemat chemioterapii skojarzonej z oksaliplatyny, fluorouracylu i kwasu folinowego
FOLFOXIRI	schemat chemioterapii skojarzonej z irynotekanu, oksaliplatyny, fluorouracylu i kwasu folinowego
hMSH, hMLH1, PMS1	geny odpowiedzialne za naprawę uszkodzonego DNA (z ang. <i>mismatch repair genes</i>)
HR	hazard względny (z ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
i.v.	dożylne podanie leku (z łac. <i>in venum</i>)
IFL/mIFL	schemat chemioterapii skojarzonej z irynotekanu, fluorouracylu i kwasu folinowego
IRI	irynotekan (z ang. <i>irinotecan</i>)
IS	istotne statystycznie
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>intention-to-treat</i>)
KAP	kapecytabina
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRAS	onkogen (z ang. <i>Kirsten rat sarkoma 2 viral oncogene homolog</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
KRW	Won - waluta Korei Płd.
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.)
LV	leukoworyna (kwask folinowy)
MedDRA	słownik terminologii medycznej (z ang. <i>medical dictionary for regulatory activities</i>)

Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)

m-c	miesiąc
mc.	masa ciała
mCRC	rak jelita grubego i odbytnicy z przerzutami (z ang. <i>metastatic colorectal cancer</i>)
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MTC	metaanaliza sieciowa (z ang. <i>mixed treatment comparison</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NRAS	onkogen (neuroblastoma RAS) (z łac. <i>neuroblastoma ras viral (v-ras) oncogene homolog</i>)
NS	istotnie statystycznie
OR	iloraz szans (z ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	częstość występowania odpowiedzi obiektywnej (z ang. <i>overall response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (z ang. <i>overall survival</i>)
OXA	oksaliplatyna (z ang. <i>oxaliplatin</i>)
QoI	jakość życia (z ang. <i>quality of life</i>)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
pc.	powierzchnia ciała
PD	progresja chorób (z ang. <i>progressive disease</i>)
p.o.	podanie doustne leku (z łac. <i>per os</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (z ang. <i>progression free survival</i>)
PPL	projekt programu lekowego
PR	częściowa odpowiedź (z ang. <i>partial response</i>)
PUO	Polska Unia Onkologii
RAS	Gen z rodziny RAS (z łac. <i>Kristen rat sarkoma 2 viral oncogene homolog</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RECIST	kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (z ang. <i>response evaluation criteria in solid tumors</i>)
RER+	fenotyp RER (z ang. <i>replication error positive</i>)
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 wsłazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)
RR	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 (z ang. <i>relative risk, risk ratio</i>)
r.ż.	rok życia
s.c.	podanie podskórne
SD	Stabilizacja choroby (z ang. <i>stable disease</i>)
SE	błąd standardowy (z ang. <i>standard error</i>)
SMC	The Scottish Medicines Consortium
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 21–28 ustawy o refundacji
TTP	czas do progresji choroby (z ang. <i>time to progression</i>)
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.)
VEGF	Czynnik wzrostu naczyń śródbłonkowych (z ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>)
VTE	Żyłne zdarzenia zakrzepowo – zatorowe (z ang. <i>venous thromboembolic event</i>)
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	10
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	10
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	12
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	14
2.4. Problem zdrowotny.....	17
2.4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	19
2.4.2. Status rejestracyjny	19
2.4.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	20
3. Ocena analizy klinicznej	22
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	22
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	22
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	33
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	34
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	37
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	37
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	37
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	37
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	39
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	46
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	47
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	48
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	50
3.3.4. Wyniki analizy skuteczności praktycznej.....	53
3.3.5. Wyniki analizy bezpieczeństwa praktycznego	56
3.3.6. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	58
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	60
4. Ocena analizy ekonomicznej	62
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	62
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	63
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	67
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	68
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	70
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	70
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	72
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	72
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	77
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	80
5. Ocena analizy wpływu na budżet	82

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	82
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	84
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet	87
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	87
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	89
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	91
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	91
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	92
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	93
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii	94
9.1. Rekomendacje kliniczne	94
9.2. Rekomendacje refundacyjne	94
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	95
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	96
11. Opinie ekspertów	98
12. Kluczowe informacje i wnioski	102
13. Źródła	107
14. Załączniki	108

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)	Znak: MZ-PLA-460-104(7)/KK/14 z dnia 24.11.2014 r.
Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:	
<input checked="" type="checkbox"/> objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku <input type="checkbox"/> podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku	
Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)	
Lek:	
<ul style="list-style-type: none"> •Avastin, bewacyzumab, 100 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka a 4 ml, kod EAN 5909990010486; •Avastin, bewacyzumab, 400 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka a 16 ml, kod EAN 5909990010493; 	
Wnioskowane wskazanie: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”	
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)	
<input type="checkbox"/> lek, dostępny w aptece na receptę:	
<input type="checkbox"/> w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń <input type="checkbox"/> we wskazaniu określonym stanem klinicznym	
<input checked="" type="checkbox"/> lek stosowany w ramach programu lekowego	
<input type="checkbox"/> lek stosowany w ramach chemioterapii:	
<input type="checkbox"/> w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń <input type="checkbox"/> we wskazaniu określonym stanem klinicznym	
<input type="checkbox"/> 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)	
<ul style="list-style-type: none"> •Avastin, bewacyzumab, 100 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka a 4 ml, kod EAN 5909990010486; [redacted] •Avastin, bewacyzumab, 400 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka a 16 ml, kod EAN 5909990010493; [redacted] 	
Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?	
<input checked="" type="checkbox"/> TAK <input type="checkbox"/> NIE	
Analizy załączone do wniosku:	
<input checked="" type="checkbox"/> analiza kliniczna (wraz z analizą problemu decyzyjnego) <input checked="" type="checkbox"/> analiza ekonomiczna <input checked="" type="checkbox"/> analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych <input checked="" type="checkbox"/> analiza racjonalizacyjna inne: analiza problemu decyzyjnego	
Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną	
Wnioskodawca:	
Roche Polska Sp. z o.o.	
ul. Domaniewska 39b	
02-672 Warszawa, Polska	

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:
ROCHE REGISTRATION LTD, WIELKA BRYTANIA

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Nie dotyczy

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Fluororacyl (Fluorouracilum)

- 5-Fluorouracil -Ebewe* - EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA
- Actikerall - ALMIRALL HERMAL GMBH, NIEMCY
- Efudix - MEDA PHARMA GMBH & CO.KG, NIEMCY
- Fluorouracil 500 medac, Fluorouracil 1000 medac, Fluorouracil 5000 medac* - MEDAC GESELLSCHAFT FUR KLINISCHE SPECIALPRAPARATE MBH, NIEMCY
- Fluorouracil Accord* - ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA
- Fluorouracil medac - MEDAC GESELLSCHAFT FUR KLINISCHE SPECIALPRAPARATE MBH, NIEMCY
- Verrumal - PRETIUM FARM SP. Z O.O., POLSKA
- Verrumal - HERMAL KURT HERRMANN GMBH AND CO., NIEMCY
- Verrumal - DELFARMA SP. Z O.O., POLSKA
- Verrumal - INPHARM SP Z O.O., POLSKA

Kapecytabina (Capecitabinum)

- Binoda - ALFRED E.TIEFENBACHER GMBH&CO.KG, NIEMCY
- Cantaloda*- APOTEX EUROPE B.V., HOLANDIA
- Capecitabine Accord* - ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA
- Capecitabine Actavis* - ACTAVIS GROUP PTC EHF., NORWEGIA
- Capecitabine Adamed (Actabi)* - ADAMED SP.Z O.O., POLSKA
- Capecitabine Cipla - CIPLA (UK) LTD, WIELKA BRYTANIA
- Capecitabine Fresenius Kabi* - FRESENIUS KABI ONCOLOGY PLC, WIELKA BRYTANIA
- Capecitabine Glenmark* - GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O., CZECHY
- Capecitabine Intas - INTAS PHARMACEUTICALS LTD., INDIE
- Capecitabine medac* - MEDAC GESELLSCHAFT FUR KLINISCHE SPECIALPRAPARATE MBH, NIEMCY
- Capecitabine Polpharma* - ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA S.A., POLSKA
- Capecitabine Sandoz* - SANDOZ GMBH, NIEMCY
- Capecitabine Strides - STRIDES ARCOLAB INTERNATIONAL LTD, WIELKA BRYTANIA
- Capecitabine SUN - SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES EUROPE B.V., HOLANDIA
- Capecitabine Teva* - TEVA PHARMA B.V., HOLANDIA
- Capecitabine Zentiva* - ZENTIVA K.S., BUŁGARIA
- Capecitalox* - MYLAN S.A.S., FRANCJA
- Capestri - STRIDES ARCOLAB INTERNATIONAL LTD, WIELKA BRYTANIA
- Coloxet* - EGIS PHARMACEUTICALS PLC, WĘGRY
- Ecansya (Capecitabine Krka)* - KRKA D.D. NOVO MESTO, SŁOWENIA
- Symloda* - SYMPHAR SP. Z O.O., POLSKA
- Vopecidex* - PHARMASWISS CZEKA REPUBLIKA S.R.O., CZECHY
- Xalvobin*- ALVOGEN IP CO S.A.R.L., LUKSEMBURG
- Xeloda* - ROCHE REGISTRATION LTD, WIELKA BRYTANIA

Irynotekan (Irinotecani hydrochloridum trihydricum)

- Campto* - PFIZER ENTERPRISES SARL, LUKSEMBURG
- Arinotec - APOCARE PHARMA GMBH, NIEMCY
- Iricam - US PHARMACIA SP. Z O.O., POLSKA
- Irinocol - EGIS PHARMACEUTICALS LTD., WĘGRY
- Irinotecan -Ebewe* - EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA
- Irinotecan CSC - CSC PHARMACEUTICALS HANDELS GMBH, AUSTRIA
- Irinotecan Fair-Med - FAIR-MED HEALTHCARE GMBH, NIEMCY
- Irinotecan Fresenius (Accord)* - FRESENIUS KABI ONCOLOGY PLC, WIELKA BRYTANIA
- Irinotecan hameln rds - HAMELN PHARMACEUTICALS GMBH, NIEMCY
- Irinotecan Kabi - FRESENIUS KABI ONCOLOGY PLC, WIELKA BRYTANIA
- Irinotecan medac* - MEDAC GESELLSCHAFT FUR KLINISCHE SPECIALPRAPARATE MBH, NIEMCY
- Irinotecan Seacross - SEACROSS PHARMACEUTICALS LTD, WIELKA BRYTANIA
- Irinotecan Strides - STRIDES ARCOLAB INTERNATIONAL LTD, WIELKA BRYTANIA
- Irinotesin - ACTAVIS GROUP PTC EHF, ISLANDIA
- Noxecan - SANDOZ GMBH, NIEMCY
- Symtecan - SYMPHAR SP. Z O.O., POLSKA

Oksaliplatyna (Oxaliplatinum)

- Eloxatin - SANOFI-AVENTIS FRANCE, FRANCJA

Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)

- Gessedil - EGIS PHARMACEUTICALS PLC, WĘGRY
- Goxyral - Bioton S.A. - BIOTON S.A., POLSKA
- Oksaliplatyna medac 5 mg/ml proszek do sporządzania roztworu do infuzji - MEDAC GESELLSCHAFT FURKLINISCHE SPECIALPRAPARATEMBH, NIEMCY
- Oxaliplatin CSC - CSC PHARMACEUTICALS HANDELS GMBH, AUSTRIA
- Oxaliplatin Hospira - HOSPIRA UK LIMITED, WIELKA BRYTANIA
- Oxaliplatin Kabi* - FRESENIUS KABI ONCOLOGY LTD, WIELKA BRYTANIA
- Oxaliplatin Mylan - MYLAN S.A.S., FRANCJA
- Oxaliplatin Stada - STADA ARZNEIMITTEL AG, NIEMCY
- Oxaliplatin Strides - STRIDES ARCOLAB INTERNATIONAL LIMITED, WIELKA BRYTANIA
- Oxaliplatin Teva* - TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O.O., POLSKA
- Oxaliplatin-Ebewe - EBWE PHARMA GES.M.B.H NFG. KG, AUSTRIA
- Oxaliplatinum Accord* - ACCORD HEALTHCARE LTD., WIELKA BRYTANIA
- Platox5 - HOSPIRA UK LIMITED, WIELKA BRYTANIA

Leukoworyna (Acidum levofolinicum)

- **Levofolic** - MEDAC GMBH, NIEMCY

Kwas folinowy (Calcii folinas)

- **Calcium Folate Actavis*** - ACTAVIS GROUP PTC EHF., ISLANDIA
- **Calciumfolinat – Ebewe*** – EBWE PHARMA GES.M.B.H NFG. KG, AUSTRIA
- **Leucovorin Ca Teva*** - TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O.O., POLSKA

Regorafenib

- **Stivarga** - BAYER PHARMA AG, NIEMCY

Aflibercept

- **Eylea** - BAYER PHARMA AG, NIEMCY
- **Zaltrap** - SANOFI AVENTIS GROUPE, FRANCJA

II linia leczenia – leki dostępne w ramach program lekowego (obecnie nie finansowane w I linii leczenia). Wskazanie zgodnie z ChPL: leczenie pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, z genami RAS bez mutacji (typ dziki)

Cetuksymab (Cetuximabum)

- **Erbix*** - MERCK KGAA, NIEMCY

Panitumumab

- **Vectibix*** - AMGEN EUROPE B.V., HOLANDIA

*produkty refundowane, na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 19 grudnia 2014 r

Źródło: Ministerstwo Zdrowia – Informator o lekach: <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search> data dostępu 22.12.2014 r.

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wnioski o objęcie refundacją produktów leczniczych Avastin, bewacyzumab, 100 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka a 4 ml, kod EAN 5909990010486; Avastin, bewacyzumab, 400 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka a 16 ml, kod EAN 5909990010493; w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”, zostały przekazane do Agencji dnia 24 listopada 2014 r. pismem znak MZ-PLA-460-104(7)/KK/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m.in. komplet analiz farmakoekonomicznych:

- [REDACTED] *Bewacyzumab (Avastin®) w skojarzeniu z chemioterapią schematem FOLFIRI w leczeniu pierwszej linii raka jelita grubego (raka okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami – analiza problemu decyzyjnego*, Kraków 2014;
- [REDACTED], *Bewacyzumab (Avastin®) w skojarzeniu z chemioterapią schematem FOLFIRI w leczeniu pierwszej linii raka jelita grubego (raka okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami – analiza efektywności klinicznej*, Kraków 2014;
- [REDACTED] *Bewacyzumab (Avastin®) w skojarzeniu z chemioterapią schematem FOLFIRI w leczeniu pierwszej linii raka jelita grubego (raka okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami - analiza wpływu na system ochrony zdrowia*, Kraków 2014;
- [REDACTED] *Bewacyzumab (Avastin®) w skojarzeniu z chemioterapią schematem FOLFIRI w leczeniu pierwszej linii raka jelita grubego (raka okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami - analiza ekonomiczna*, Kraków 2014;
- [REDACTED] *Analiza racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumabum)*, Kraków 2014.

Pismem z dnia 18 grudnia 2014 r., znak AOTM-OT-4351-38(2)/AIK/2014, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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 69 poz. 388).

Pismem z dnia 18 grudnia 2014 r., znak MZ-PLR-4610-336(2)/KWA/14, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do podmiotu odpowiedzialnego, firmy Roche Polska z prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności.

Dnia 12 stycznia 2015 r. wpłynęło do Agencji pismo Ministerstwa Zdrowia, znak MZ-PLR-4610-336(3)-KWA/14, przekazujące Agencji uzupełnienia wnioskodawcy. Wnioskodawca nie uwzględnił wszystkich niespełnionych wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 1. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z komentarzem

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji przedłożona analiza ekonomiczna:</p> <p>a) nie zawiera oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii wnioskowanej i opcjonalnej oraz wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię wnioskowaną i opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych, tj. innych niż</p>	<p>a) NIE b) NIE</p>	<p>Zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy i w związku z tym wnioskodawca nie przedstawił stosownych obliczeń wynikających z wymagań minimalnych.</p> <p>W związku z powyższym Agencja przedstawiła obliczenia własne.</p> <p>Szczegółowy komentarz przedstawiono pod tabelą.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>FOLFIRI schematów i leków stosowanych w ramach chemioterapii (§ 5. ust. 6 pkt 1 i 2 Rozporządzenia);</p> <p>b) nie zawiera ka kulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w § 5. ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w § 5. ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia (§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia)</p>		
<p>W analizie ekonomicznej analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 5. ust. 2 pkt. 1-4 i § 5. ust. 6 pkt 1 i 2 Rozporządzenia oraz kalkulacji, o której mowa w § 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia, tj. analiza ekonomiczna nie zawiera wyszczególnienia założeń dotyczących uwzględnienia kosztów badania potwierdzającego obecność aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS, która jest jednym z kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia);</p>	TAK	<p>Brak uwag. Wnioskodawca wyjaśnił, że sposób finansowania badań potwierdzających obecność aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS jest nieokreślony, wpływ przyjęcia alternatywnego kosztu badań diagnostycznych na wyniki analizy został przetestowany w analizie wrażliwości.</p> <p>Szczegółowe omówienie przedstawionych założeń omówiono w rozdziale analizy ekonomicznej.</p>
<p>Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji, tj. w analizie ekonomicznej oraz w analizie wpływu na budżet dane kosztowe leków uwzględnionych w kalkulacjach szacowane są na podstawie dwóch obwieszczeń Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014r. oraz z dnia 22 sierpnia 2014 r. Należy zaznaczyć, iż jako dzień zakończenia analizy wnioskodawca wskazał odpowiednio 1 oraz 5 września 2014 r., więc obowiązującym na te dni jest obwieszczenie z dnia 22 sierpnia 2014 r. (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia).</p>	TAK	<p>Brak uwag. Wnioskodawca wskazał aktualne źródła danych (tj. Obwieszczenie z 22 sierpnia 2014 roku).</p>

Komentarz dotyczący zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji

W wyniku systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego w analizie klinicznej wnioskodawcy nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących bewacyzumab w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w porównaniu z samym schematem FOLFIRI. W ramach dodatkowego przeglądu badań klinicznych dla bewacyzumabu zidentyfikowano badania randomizowane, które pozwoliły na przeprowadzenie sieciowego porównania pośredniego. W związku z powyższym dla porównania B + FOLFIRI vs FOLFIRI zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej tj. brak randomizowanych badań bezpośrednio porównujących wymienione technologie. W nawiązaniu do powyższego, wnioskodawca w aktualnej analizie ekonomicznej przekazanej wraz z wnioskiem przedstawił stosowne obliczenia dla porównania bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI z samym schematem FOLFIRI, tj.

- a. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii wnioskowanej (B+FOLFIRI) i opcjonalnej (FOLFIRI) oraz wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię wnioskowaną i opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5. ust. 6 pkt 1 i 2 Rozporządzenia);
- b. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2 (§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).

Zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej, w kalkulacjach wynikających z art. 13 ust. 3. należy uwzględnić współczynniki uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów stosowania dla wszystkich refundowanych w danym wskazaniu technologii opcjonalnych. Wnioskodawca, pominał w związku z tym pozostałe finansowane schematy chemioterapii, takie jak: FOLFOX-4; XELOX ; kapecytabina i XELIRI.

W uzupełnieniach do wymagań minimalnych, wnioskodawca zmienił dotychczasowe stanowisko w sprawie zachodzenia art. 13 ust 3. Ustawy o refundacji, uzasadnienie przedstawiono poniżej.

„Analiza kliniczna załączona do wniosku zawiera randomizowane badania kliniczne, które połączone w sieć powiązań dowodzą wyższości schematu chemioterapii B+FOLFIRI (rozpatrywana interwencja) nad schematem FOLFIRI (komparator dotychczas refundowany w rozpatrywanym wskazaniu) dla punktu końcowego przeżycie całkowite (...) W analizie klinicznej została przeprowadzona analiza pośrednia, w której obliczenia dokonano metodą mixed treatment comparisons (dalej „MTC”). Wyniki porównania pośredniego wskazują, iż dodanie bewacyzumabu do schematu FOLFIRI w sposób istotny statystycznie wydłuża przeżycie całkowite u leczonych pacjentów w porównaniu do samego schematu FOLFIRI (...) Również dla punktu końcowego przeżycie 1-roczone, wyniki porównania pośredniego wskazują, iż dodanie bewacyzumabu do schematu FOLFIRI związane jest z wyższymi odsetkami pacjentów przeżywających okres jednego roku w porównaniu do grupy pacjentów stosujących sam schemat FOLFIRI (...) Biorąc pod uwagę argumenty przedstawione powyżej, należy stwierdzić, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, w związku z czym analiza ekonomiczna nie musi zawierać oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii wnioskowanej i opcjonalnej dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych, a także nie musi zawierać kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii i przy którym współczynniki, o których mowa w § 5 ust. 6 pkt 1 Rozporządzenie MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. (...), nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w § 5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia”.

W związku z tym, iż wnioskodawca nie spełnił wymagań związanych z uzupełnieniem niezgodności przedłożonych analiz względem wymagań minimalnych wynikających z art. 13 ust. 3. ustawy o refundacji, Agencja przeprowadziła obliczenia własne.

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

Produkt leczniczy Avastin był już przedmiotem oceny Agencji. 3 z 11 odnalezionych ocen przeprowadzonych przez Agencję dotyczyły leczenia pacjentów z rakiem jelita grubego.

Pozostałe oceny dotyczyły innych wskazań niż leczenie raka jelita grubego, tj: rozsiały rak piersi, raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, zaawansowany rak jajnika, nerkowokomórkowym rakiem nerki, guzy mózgu. Streszczenia Stanowisk Rady oraz Rekomendacji Prezesa dla wskazań innych niż wnioskowane przedstawiono w załączniku (Załącznik 7.)

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/bip/>; <http://www.aotm.gov.pl/www/> (data dostępu: 05.01.2015 r.)

W tabeli poniżej przedstawiono dotychczasowe stanowiska Agencji dotyczące leku Avastin dla wnioskowanego wskazania.

Tabela 2. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące bewacyzumabu w raku jelita grubego.

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RKR/P	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Stanowisko RK nr 71/2011 z dnia 8 sierpnia 2011 r. Rekomendacja nr 57/2011 Prezesa AOTM z dnia 8 sierpnia 2011 r. w sprawie <u>zakwalifikowania</u> świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab w ramach terapeutycznego programu „leczenie zdrowotnego” jako świadczenia gwarantowanego	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab” jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego. <u>Uzasadnienie:</u> W opinii Rady wykazana niewielka korzyść kliniczna z dodania bewacyzumabu do chemioterapii w leczeniu II linii przerzutowego raka jelita grubego nie równoważy ryzyka poważnych działań niepożądanych tego leku, nie uzasadnia również ponoszenia wysokich kosztów terapii przez płatnika publicznego. Zastosowanie bewacyzumabu w II linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego skutkuje niewielkim wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego, przy znacznej toksyczności i braku wykazanych korzyści w zakresie jakości życia. Opublikowana w bieżącym roku metaanaliza wyników badań z randomizacją wykazała, że dodanie bewacyzumabu do chemioterapii pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi zwiększa ryzyko zgonu.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab” jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego na okres trzech lat, wyłącznie po spełnieniu warunków zawartych w rekomendacji. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji przychylił się do uwagi Rady Konsultacyjnej, iż koszty terapii przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab w ocenianym wskazaniu wydają się być niewspółmiernie wysokie do osiągniętych efektów zdrowotnych i działań niepożądanych powodowanych przez lek i przy uwzględnieniu progu opłacalności dla świadczeń w Polsce. Dostępne dane kliniczne wskazują, iż dodanie bewacyzumabu do chemioterapii FOLFOX w II linii leczenia u pacjentów po niepowodzeniu chemioterapii opartej na irynotekanie poprawia skuteczność leczenia. Wyniki wykazują istotną statystycznie korzyść zarówno w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji, jak też przeżycia całkowitego. Zaobserwowano również istotnie większe prawdopodobieństwo przeżycia 1-roczonego oraz prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w porównaniu do stosowania samej

		<p>chemioterapii FOLFOX. W chwili obecnej Agencja Oceny Technologii Medycznych nie dysponuje analizą ekonomiczną, w której oszacowano by koszty inkrementalne stosowania bewacyzumabu w porównaniu ze standardową chemioterapią paliatywną dla warunków polskich. Finansowanie omawianego świadczenia w warunkach polskich uzasadnione będzie wyłącznie w przypadku przedstawienia przez podmiot odpowiedzialny propozycji cenowej lub instrumentów podziału ryzyka (partycypacji w kosztach leczenia), które umożliwią zbliżenie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) lub w przypadku braku możliwości jego przedstawienia, kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (LYG) do progu efektywności kosztowej, przyjętego na poziomie trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca w Polsce. [...] Z uwagi na fakt, iż lek jest obecnie podawany w ramach programu chemioterapii niestandardowej, nie ma pewności, że chorzy zawsze kwalifikowani są do terapii w sposób prawidłowy. Kryteria włączenia określone w programie terapeutycznym umożliwią podawanie leku pacjentom, u których przyniesie on potencjalnie największe korzyści. Należy również wprowadzić ściśle monitorowanie leczonych osób, czego nie gwarantuje finansowanie leczenia w ramach chemioterapii niestandardowej. W przypadku uruchomienia programu terapeutycznego dla leków stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego, płatnik powinien zapewnić system sprawozdawczy oparty na zasadach rejestru pozwalający na monitorowanie zasad włączania do terapii zgodnie z przyjętymi kryteriami, a także działań niepożądanych terapii, co umożliwi ocenę skuteczności leczenia i bezpieczeństwa terapii. Wskazany trzyletni okres warunkowego finansowania świadczenia ze środków publicznych, podyktowany jest szybkim postępowaniem w onkologii, a także systematycznie pojawiającymi się nowymi doniesieniami naukowymi i badaniami klinicznymi dotyczącymi skuteczności i bezpieczeństwa technologii stosowanych w raku jelita grubego. Po tym czasie powinna nastąpić weryfikacja decyzji refundacyjnej na podstawie uaktualnionej oceny farmakoekonomicznej oraz ewentualne dalsze negocjacje dotyczące ceny lub instrumentów dzielenia ryzyka dla bewacyzumabu.</p>
<p>Stanowisko RK nr 8/3/2010 z dnia 1 lutego 2010 r. Rekomendacja nr 5/2010 Prezesa AOTM z dnia 1 lutego 2010r. w sprawie zasadności <u>zakwalifikowania</u> świadczenia „leczenie przerzutowego raka jelita grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego bewacyzumab (Avastin®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia” jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przerzutowego raka jelita grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego bevacizumab (Avastin) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem przyjęcia sposobu finansowania zapewniającego efektywność kosztową, nie mniejszą niż poziom rekomendowany przez WHO (3 x PKB per capita). <u>Uzasadnienie:</u> Bewacyzumab poprawia przeżycie pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego średnio o ok. 5 miesięcy w porównaniu do innych stosowanych obecnie schematów chemioterapii. Ze względu na liczne i częste działania niepożądane oraz potrzebę rygorystycznego przestrzegania wskazań do terapii bewacyzumabem, może on być stosowany jedynie w ramach programu zdrowotnego. Rada uznała jednocześnie, że koszty terapii są niewspółmiernie wysokie do osiągniętych korzyści zdrowotnych i aby można uznać za zasadne finansowanie jej ze środków publicznych, wymagają istotnego obniżenia.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przerzutowego raka jelita grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego bevacizumab (Avastin®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego. Prezes Agencji wskazuje, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, na potrzebę podjęcia negocjacji cenowych w odniesieniu do produktu leczniczego bewacyzumab (Avastin®). <u>Uzasadnienie:</u> [...] Wyniki analizy efektywności klinicznej wskazują na wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego pacjentów leczonych bewacyzumabem skojarzonym z chemioterapią o 4,7 miesiąca (z 15,6 do 20,3 miesiąca) a mediany czasu przeżycia wolnego od progresji o 4,4 miesiąca (z 6,2 do 10,6 miesiąca) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej samą chemioterapię. [...] Z uwagi na profil bezpieczeństwa bewacyzumabu i istotnie wyższe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leczenie przerzutowego raku jelita grubego wymaga realizacji w ramach programu zdrowotnego w celu zapewnienia odpowiedniego poziomu monitorowania bezpieczeństwa stosowanej terapii. [...] Mając na uwadze [...] priorytety zdrowotne, wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli oraz zapewnienie uzyskania efektów zdrowotnych o najwyższej</p>

		wartości efektywności kosztowej, należy oczekiwać, że dostępność terapii bewacyzumabem dotycząca populacji chorych charakteryzującej się wysoką śmiertelnością wniesie istotną korzyść dla osób o ogromnych potrzebach zdrowotnych.
Uchwała nr 41/11/2008 z dnia 6 sierpnia 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych bewacyzumabu (Avastin®) w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami	<u>Stanowisko:</u> Wobec poważnych braków i niskiej jakości analiz przedłożonych przez wnioskodawcę RK stwierdziła, iż nie może zająć stanowiska w sprawie finansowania bewacyzumabu (Avastin) w leczeniu I-ego rzutu pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami.	nd

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Przedmiotem oceny Agencji były także inne produkty lecznicze stosowane w terapii raka jelita grubego, tj: panitumumab, cetuksymab, regorafenib, aflibercept. Panitumumab oraz cetuksymab otrzymał pozytywną opinię Prezesa Agencji w kwestii objęcia refundacją leku w leczeniu raka jelita grubego w I oraz III linii leczenia w ramach programu lekowego.

Tabela poniżej zawiera zestawienia poprzednich stanowisk, uchwał, opinii RK/RP i rekomendacji Prezesa Agencji wraz z uzasadnieniami odnośnie leczenia raka jelita grubego.

Tabela 3. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Panitumumab		
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 164/2014 Rekomendacja nr 140/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r. Prezesa AOTM w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Vectibix (panitumumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-20)”.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Vectibix (panitumumab), we wskazaniu: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)” (zgodnie z treścią załączonego programu lekowego wniosek dotyczy I linii terapii), w ramach istniejącej grupy limitowej (1096.0 Leków przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne) i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. <u>Uzasadnienie:</u> Dowody naukowe wskazują na skuteczność panitumumabu (wydłużenie OS, PFS, wyższe PR) w grupie chorych bez mutacji w obrębie rodziny genów RAS, a jego stosowanie w pierwszej linii leczenia zalecają rekomendacje międzynarodowe (ESMO, NCCN) i krajowe (PTOK). Zdaniem ekspertów klinicznych, skuteczność leku jest potwierdzona, a względnie korzystny profil bezpieczeństwa uzasadnia rozważenie możliwości stosowania leku w trybie ambulatoryjnym, co obniży koszty związane z jego podawaniem. Koszt leku jest bardzo wysoki	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych Vectibix (panitumumab), w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Vectibix (panitumumab) (...) Dostępne dowody naukowe wskazują, iż terapia schematem panitumumab+FOLFOX-4 jest skuteczna w grupie chorych bez mutacji w obrębie rodziny genów RAS (brak mutacji genów KRAS i NRAS w eksonach 2, 3 i 4). Odnalezione rekomendacje kliniczne, zalecają stosowanie preparatu Vectibix w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego. W opinii eksperta wymóg potwierdzenia obecności białka EGFR w co najmniej 1 % komórek nowotworowych w programie lekowym nie znajduje naukowego uzasadnienia. W ocenie Prezesa Agencji, warunkiem objęcia finansowaniem panitumumabu we wnioskowanym wskazaniu powinno być obniżenie kosztów terapii do obecnie obowiązującego progu efektywności kosztowej. Jednocześnie Prezes Agencji, w ślad za Stanowiskiem Rady Przejrzystości sugeruje dostosowanie zaproponowanych przez wnioskodawcę instrumentów podziału ryzyka w celu obniżenia kosztów leczenia panitumumabem w I linii zaawansowanego raka jelita grubego.
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 73/2011 z dnia 8 sierpnia 2011 r. (III linia leczenia) Rekomendacja Prezesa Agencji nr 58/2011	<u>Zalecenia:</u> RK uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej panitumumab” jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego. <u>Uzasadnienie:</u> Dostępne najlepsze dowody naukowe wskazują, iż leczenie panitumumabem pozwala na	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej panitumumab” jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego na okres 3 lat, wyłącznie po spełnieniu warunków zawartych w rekomendacji. Rekomendacja dotyczy zastosowania panitumumabu w monoterapii w III linii leczenia chorych na przerzutowego raka jelita grubego (ICD-10: C18-

Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
z dnia 8 sierpnia 2011 r (III linia leczenia)	nieznaczne wydłużenie PFS, nie udowodniono jego wpływu na wydłużenie OS oraz QoL chorych. W opinii RK: negatywne stanowisko wobec finansowania panitumumabu nie spowoduje ograniczenia dostępności skutecznego leczenia dla pacjentów w populacji docelowej, ponieważ w tej samej populacji może być stosowany inny lek celowany (cetuksymab), w przypadku którego wykazano zarówno korzystny wpływ na OS, jak i QoL pacjentów. Pomimo faktu, iż terapia panitumumabem jest tańsza od leczenia cetuksymabem, należy zauważyć, iż w rozpatrywanym przypadku niższy koszt terapii panitumumabem związany jest również z uzyskaniem mniejszej korzyści zdrowotnej, wobec czego niższa cena leku nie stanowi wystarczającej przesłanki dla finansowania panitumumabu.	C20), po wcześniejszym niepowodzeniu CTH z zastosowaniem fluoropirymidyny, IRI i OXA. <u>Uzasadnienie:</u> Panitumumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne, skierowane przeciwko EGFR, zaś wyniki badań klinicznych potwierdzają skuteczność panitumumabu w leczeniu III linii raka jelita grubego (lek znacząco wydłuża medianę PFS u chorych bez mutacji w genie KRAS). Wskazanie 3-letniego okres warunkowego finansowania jest związane z szybkim postępem w onkologii, a także systematycznie pojawiającymi się nowymi doniesieniami naukowymi i badaniami klinicznymi dotyczącymi skuteczności i bezpieczeństwa technologii stosowanych w raku jelita grubego.
Stanowisko RK nr 64/19/2010 z dnia 7 września 2010r. (III linia leczenia) Rekomendacja Prezesa Agencji nr 32/2010 z dnia 7 września 2014 r. (III linia leczenia)	<u>Zalecenia:</u> RK uznaje za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z uwzględnieniem wpływu mutacji KRAS przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vectibix (panitumumab) jako III linii leczenia w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ”, jako świadczenia gwarantowanego. <u>Uzasadnienie:</u> W proponowanym terapeutycznym programie zdrowotnym NFZ, nie jest jasny sposób finansowania badań mutacji KRAS, czyli informacji podstawowej dla kwalifikowania pacjentów do leczenia panitumumabem. Nie jest też określone, jakie ośrodki mają kompetencje do wykonania badań mutacji KRAS i w którym momencie procesu diagnostyczno-terapeutycznego powinny być one wykonane (przy rozpoznaniu choroby, przy rozpoznaniu rozsiewu, czy po progresji II linii leczenia). Rada uważa natomiast za zasadne tymczasowe finansowanie kosztów leczenia preparatem panitumumab na dotychczasowych zasadach tj. w programie zdrowotnym chemioterapii niestandardowej, do czasu stworzenia nowego programu zdrowotnego uwzględniającego zasady oznaczania mutacji genu KRAS oraz ponownej oceny efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania tego preparatu w oparciu o nowe doniesienia.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z uwzględnieniem wpływu mutacji KRAS przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vectibix (panitumumab) jako III linii leczenia w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ”, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem: sprecyzowania, w tworzonym PZ leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, zasad oznaczania mutacji genu KRAS oraz metod ich finansowania, określenia ośrodków kompetentnych do wykonywania badań stanu genu KRAS oraz etapu w procesie diagnostyczno – terapeutycznym wykonywania tych badań. Do czasu wyjaśnienia powyższych kwestii Prezes Agencji rekomenduje finansowanie terapii panitumumabem na zasadach dotychczasowych. <u>Uzasadnienie:</u> W materiałach przedłożonych przez wnioskodawcę wykazano skuteczność kliniczną panitumumabu w III linii leczenia chorych z genem KRAS typu dzikiego (stwierdzono, iż u tych chorych leczenie panitumumabem, wiązało się z osiągnięciem istotnie statystycznie dłuższej mediany OS oraz mediany PFS w porównaniu do chorych z mutacją genu KRAS). Wykazano również efektywność kosztową terapii panitumumabem, stosowanej u chorych na przerzutowego raka jelita grubego z genem KRAS typu dzikiego.
Cetuksymab		
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 196/2014 z dnia 30 czerwca 2014 r. Rekomendacja nr 160/2014 z dnia 30 czerwca 2014 r. Prezesa AOTM w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Erbitux (cetuksymab), w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)”	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Erbitux (cetuksymab). <u>Uzasadnienie:</u> Dostępne dowody naukowe wskazują, iż leczenie zaawansowanego raka jelita grubego cetuksymabem w połączeniu ze schematem opartym na irinotekanie (FOLFIRI) jest skuteczne w grupie chorych bez stwierdzonej mutacji w obrębie genów KRAS/NRAS. Wykazano, wydłużenie przeżycia całkowitego o 3,5 miesiąca (z 20,0 miesięcy do 23,5 miesiąca; p<0.0093) a także przeżycia wolnego od progresji o 1,5 miesiąca (z 8,4 miesiąca do 9,9 miesiąca; p<0.0012) (Van Cutsem, 2011). Odnalezione rekomendacje kliniczne (NCCN 2014, PTOK 2013, ESMO 2012, SIGN 2011), również zalecają stosowanie preparatu cetuksymabu w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego u pacjentów z podwyższoną ekspresją EGFR oraz brakiem mutacji genów KRAS/NRAS. Eksperti	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Erbitux (cetuksymab), w ramach istniejącej grupy limitowej, w programie lekowym „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)”. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność cetuksymabu (...) Za finansowaniem wnioskowanej technologii przemawiają również stanowiska polskich ekspertów klinicznych oraz odnalezione rekomendacje i wytyczne kliniczne, które zalecają stosowanie preparatu cetuksymab (...)

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 72/2011 z dnia 8 sierpnia 2011 r. Rekomendacja nr 59/2011 Prezesa AOTM z dnia 8 sierpnia 2011 r.</p> <p>w zakresie zmiany sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab” ze sposobu finansowania w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii na finansowanie w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego</p>	<p>kliniczni poproszeni o opinię w przedmiotowej sprawie, również wskazują na zasadność wprowadzenia finansowanie cetuksymabu we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu/poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab”, poprzez włączenie cetuksymabu do proponowanego programu zdrowotnego.</p> <p><u>Uzasadnienia:</u> Zgodnie z najlepszymi dowodami naukowymi stosowanie cetuksymabu w III linii terapii przerzutowego raka jelita grubego powoduje znaczne wydłużenie czasu całkowitego przeżycia oraz ma korzystny wpływ na jakość życia chorych bez mutacji w genie KRAS. Terapia cetuksymabem jest droższa od leczenia panitumumabem, jednak analiza minimalizacji kosztów zasadna jest jedynie w przypadkach, w których porównywane leki są klinicznie równoważne. W przypadku panitumumabu nie wykazano jednak korzystnego wpływu na przeżycie całkowite ani na jakość życia leczonych, wobec czego wyższy koszt terapii cetuksymabem związany jest również z uzyskaniem większej korzyści zdrowotnej. Stosowanie cetuksymabu w ramach programu zdrowotnego, we właściwie wyselekcjonowanej grupie chorych, pod bezwzględnym warunkiem stwierdzenia ekspresji receptora EGF i braku mutacji w genie KRAS, pozwoli uzyskać najlepsze korzyści kliniczne oraz zmniejszenie kosztów płatnika w porównaniu z sytuacją obecną, w której lek ten finansowany jest w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab” ze sposobu finansowania w ramach katalogu substancji czynnych w chemioterapii poprzez włączenie cetuksymabu do proponowanego programu zdrowotnego na okres trzech lat, wyłącznie po spełnieniu warunków zawartych w rekomendacji.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji przychylił się do uwagi Rady Konsultacyjnej, iż zgodnie z dowodami naukowymi stosowanie cetuksymabu w III linii terapii przerzutowego raka jelita grubego powoduje znaczne wydłużenie czasu całkowitego przeżycia oraz ma korzystny wpływ na jakość życia chorych bez mutacji w genie KRAS. Badania kliniczne pokazują, że cetuksymab w III linii leczenia w porównaniu do standardowej chemioterapii zniemnie wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji choroby – różnica to 1,8 miesiąca oraz czas przeżycia całkowitego – różnica to 4,7 miesiąca (...)</p>
<p>Stanowisko RK nr 33/12/2010 z dnia 24 maja 2010r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 18/2010 z dnia 24 maja 2010r.</p> <p>w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie uogólnionego raka jelita grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego cetuximabum (Erbix)” z wykazu świadczeń gwarantowanych</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uważa za zasadną zmianę warunków realizacji ocenianego świadczenia, polegającą na usunięciu go z katalogu substancji czynnych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> CET stosowany w terapii raka jelita grubego jest technologią medyczną o udowodnionej efektywności klinicznej, generującej jednak znaczne i nieuzasadnione koszty dla płatnika publicznego, zwłaszcza w przypadku stosowania w niewyselekcjonowanych grupach chorych. Z tego powodu nie powinien być dostępny w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w CTH.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie ocenianego świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych, poprzez usunięcie rzeczzonego produktu leczniczego z Wykazu substancji czynnych stosowanych w CTH. Zasadne jest rozważenie zasadności finansowania ze środków publicznych PZ - <i>leczenie raka jelita grubego</i> - obejmującego substancje czynne rekomendowane w wytycznych postępowania klinicznego w tym wskazaniu (w tym CET).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wykazano skuteczność CET w odniesieniu do OS i PFS w populacji chorych z genem KRAS typu dzikiego. Natomiast efektywność kosztowa poddanego ocenie świadczenia nie uzasadnia finansowania go w tym wskazaniu ze środków publicznych w ramach Wykazu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii z rozpoznaniem wg ICD-10 oraz w terapii wspomagającej.</p>
Regorafenib		
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 132/2012 z dnia 3 grudnia 2012 r. Rekomendacja nr 122/2012 Prezesa AOTM z dnia 3 grudnia 2012 r. w sprawie braku zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego „Stivarga</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne refundowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Stivarga (regorafenib) tabl. powlekane 40 mg, we wskazaniu leczenia raka jelita grubego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Stivarga w niewielkim stopniu (około półtora miesiąca) wydłuża życie chorych z zaawansowanym, rozsianym rakiem jelita grubego i nieznacznie, bo tyko około tygodnia przedłuża okres wolny od progresji choroby u osób, u których standardowe metody leczenia</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje uznanie za niezasadne refundowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Stivarga (regorafenib) tabl. powlekane 40 mg, we wskazaniu leczenia raka jelita grubego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, podziela Stanowisko Rady Przejrzystości, iż Stivarga (regorafenib) w niewielkim stopniu (o około półtora miesiąca) wydłuża przeżycie chorych z zaawansowanym, rozsianym rakiem jelita grubego i nieznacznie, bo tylko o około tydzień przedłuża okres wolny od</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
(regorafenib) tabletki powlekane 40 mg, we wskazanym leczeniu raka jelita grubego	nie powiodły się. U leczonych preparatem Stivarga istnieje wysokie ryzyko występowania niepożądanych działań, mogących w poważnym stopniu obniżyć jakość życia. Produkt ten nie znajduje się w obrocie w żadnym kraju Unii Europejskiej.	progresji choroby u osób, u których standardowe metody leczenia nie powiodły się. U leczonych preparatem Stivarga istnieje wysokie ryzyko występowania niepożądanych działań, mogących obniżyć jakość życia. Produkt ten nie znajduje się w obrocie w żadnym kraju Unii Europejskiej.
Aflibercept		
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 151/2014 i nr 152/2014 z dnia 26 maja 2014 r. Rekomendacja nr 131/2014 z dnia 26 maja 2014 r. Prezesa AOTM w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Zaltrap (aflibercept), we wskazanym: w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Zaltrap (aflibercept) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fio ka a 4 ml, kod EAN 5909991039400, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”. <u>Uzasadnienie:</u> Lek Zaltrap (aflibercept) jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym działającym antyangiogennie poprzez interferencję z układem czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego VEGF. Nowatorska struktura powoduje, że mechanizm działania leku Zaltrap jest w pewnym stopniu odmienny od mechanizmu działania leku Avastin (bevacizumab) stosowanego w podobnym wskazaniu i refundowanego ze środków publicznych. Mimo to skuteczność kliniczna leku Zaltrap we wskazaniach do leczenia raka jelita grubego, udokumentowana wieloma badaniami klinicznymi, wydaje się nieznacznie tylko większa (...)	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Zaltrap (aflibercept) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”. <u>Uzasadnienie:</u> Dostępne dowody naukowe wskazują iż terapia schematem FOLFIRI+aflibercept jest istotnie skuteczniejsza od samego schematu FOLFIRI. Odnalezione rekomendacje kliniczne, zalecają stosowanie preparatu Zaltrap w II linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, wskazując go jako równorzędną klinicznie opcję terapeutyczną dla bewacyzumabu. W ocenie Prezesa Agencji, warunkiem finansowania afliberceptu powinno być obniżenie ceny leku co najmniej do progu efektywności kosztowej dla terapii z wykorzystaniem schematu FOLFIRI.

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Rak jelita grubego (łac. *carcinoma intestini crassi*; ang. *colorectal cancer*), jest określany zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób jako kody **ICD-10: C18-C20: C18** - Nowotwór złośliwy jelita grubego; **C19** - Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego; **C20** - Nowotwór złośliwy odbytnicy.

Zgodnie z treścią uzgodnionego projektu programu lekowego populacją docelową są chorzy z histologicznym rozpoznaniem raka jelita grubego z przerzutami i z potwierdzoną obecnością aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS. Wnioskowane wskazanie dotyczy zastosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie FOLFIRI w I linii leczenia.

Epidemiologia

Zgodnie z danymi przedstawionymi w „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 rok”: „rak jelita grubego jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych — w Polsce zajmuje pod tym względem 2. miejsce u obu płci (mężczyźni — 12,4%; kobiety — 10,1%), a zachorowalność na ten nowotwór systematycznie wzrasta. W Europie jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym (stanowi prawie 14% wszystkich zachorowań).” W 2010 r. standaryzowane współczynniki zachorowalności wynosiły: 17,6/10⁵/rok dla kobiet oraz 29,6/10⁵/rok dla mężczyzn.

Raki odbytnicy i okrężnicy rzadko występują u osób poniżej 40 r.ż., natomiast po przekroczeniu tego wieku ryzyko zachorowania wzrasta i osiąga szczyt w 8. dekadzie życia. Rak okrężnicy występuje nieznacznie częściej niż rak odbytnicy – niezależnie od płci.

W poniższej tabeli zestawiono liczbę zachorowań (w zależności od płci) oraz standaryzowane współczynniki zachorowalności i umieralności na raka okrężnicy (C18), zgięcia esico-odbytniczego (C19) i odbytnicy (C20) w Polsce w latach 2009-2011.

Tabela 4 Liczba zachorowań oraz standaryzowane współczynniki zachorowalności i umieralności na raka okrężnicy (C18), zgięcia esico-odbytniczego (C19) i odbytnicy (C20) w Polsce

Rozpozna- nie	Płeć	2009			2010			2011		
		Liczba zachorowań	Wsp. zachorowalności	Wsp. umieralności	Liczba zachorowań	Wsp. zachorowalności	Wsp. umieralności	Liczba zachorowań	Wsp. zachorowalności	Wsp. umieralności
C18	K	4205	10,7	7,0	4301	10,8	7,1	4381	10,8	6,8
	M	4612	16,4	12,8	4819	16,6	12,6	4811	16,3	11,9
C19	K	399	1,1	0,3	387	1,0	0,3	477	1,2	0,4
	M	466	1,7	0,6	565	2,0	0,6	549	1,9	0,7
C20	K	2148	5,5	2,6	2267	5,8	2,8	2247	5,6	2,7
	M	3173	11,5	5,7	3229	11,3	6,3	3461	11,8	6,1
Łącznie (C 18-20)	K	6752	-	-	6955	-	-	7105	-	-
	M	8251	-	-	8613	-	-	8821	-	-

Źródło: AOTM-OT-4351-11/2014

Wsp. – współczynnik zachorowalności/umieralności (na 10⁵ mieszkańców/rok), K – kobiety; M – mężczyźni

Z przedstawionych danych wynika, iż frekwencja zachorowań na raka jelita grubego (C18-20) jest częstsza wśród mężczyzn w porównaniu do kobiet w każdym analizowanym roku, jednakże różnica w liczbie zachorowań pomiędzy kobietami a mężczyznami jest mniejsza w roku 2011 w porównaniu lat poprzednich.

Źródło: AOTM-OT-4351-11/2014

Etiologia i patogeneza

Większość raków jelita grubego rozwija się na podłożu gruczolaka uszypułowanego, znacznie rzadziej nieuszypułowanego, natomiast niepolipowate nowotwory jelita grubego występują na podłożu niezmięnionej makroskopowo błony śluzowej (tzw. typ raka *de novo*).

Około 65–85% przypadków stanowią raki sporadyczne, zaś pozostała część to raki występujące rodzinie.

Do czynników ryzyka zachorowania na raka jelita grubego należą czynniki:

- **epidemiologiczne:** wiek (szczyt zapadalności przypada na 75 r.ż.), masa ciała i aktywność fizyczna (większa zapadalność u osób z nadwagą i wykazujących małą aktywność fizyczną), rasa biała, czynniki geograficzne (największa zapadalność w krajach północnej Europy);
- **tzw. jelitowe:** występowanie raka jelita grubego wśród krewnych 1-ego stopnia (przy braku genetycznie uwarunkowanego zespołu), uwarunkowane genetycznie zespoły chorobowe prowadzące do rozwoju raka [zespół gruczolakowatej polipowatości rodzinnej, dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością, występowanie w wywiadzie polipów gruczolakowych lub raka jelita grubego, stany zapalne jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz choroba Leśniowskiego-Crohna)];
- **dietetyczne:** zwiększona zawartość tłuszczów w posiłku (zwłaszcza nasyconych kwasów tłuszczowych), wpływ witamin, wapń (efekt protekcyjny), alkohol;
- **mieszane:** obecność ureterosigmoidostomii (500-krotnie większe ryzyko rozwoju raka jelita grubego); przebiecie cholecystektomii lub radioterapii (RTH).

Rak jelita grubego powstaje i rozwija się w wyniku zmian zachodzących w genomie komórki w postaci mutacji prowadzących do niekontrolowanej proliferacji. Jego obecność może być związana z wystąpieniem błędów replikacji, przejawiających się tak zwanym fenotypem RER+ (ang. *replication error positive*), związanym z mutacjami genów, między innymi hMSH, hMLH1, PMS1 (tzw. *mismatch repair genes*, geny mutatorowe), odpowiedzialnych za naprawę uszkodzonego DNA.

Źródło: AOTM-OT-4351-11/2014

Obraz kliniczny

Objawy raka jelita grubego zależą od jego umiejscowienia i stopnia zaawansowania. Rak prawej połowy okrężnicy zwykle powoduje utajone krwawienie do jelita, z postępującą niedokrwistością. Do najczęstszych objawów raka lewej połowy okrężnicy i odbytnicy należą: jawne krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego i zmiana rytmu wypróżnień – biegunka z domieszką śluzu lub zaparcie. Raka odbytnicy

można zwykle wyczuć palcem podczas badania *per rectum*. Częściej pierwszym objawem jest niedrożność jelita (w 6% przypadków), natomiast rzadko zdarzają się masywny krwotok lub perforacja jelita.

Źródło: AOTM-OT-4351-11/2014

Leczenie i cele leczenia

Leczenie nieresekcyjnego raka jelita grubego z przerzutami opiera się na stosowaniu chemioterapii (CTH) z zastosowaniem: 5-FU z kwasem folinowym (podanie i.v.). Podaje się również kapecytabinę p.o. oraz CTH w schemacie FOLFIRI i FOLFOX. Stosuje się również terapię ukierunkowaną molekularnie: bewacyzumab (antagonista VEGF) oraz cetuksymab i panitumumab (antagoniści EGFR – przed rozpoczęciem leczenia nimi konieczne jest wykazanie prawidłowego genu KRAS – ok. 40% chorych ma mutację tego genu, co wiąże się z brakiem skuteczności tej terapii), a ostatnio także aflibercept (tzw. pułapka dla VEGF) i regorafenib (inhibitor wielokinazowy). Bewacyzumab w skojarzeniu z FOLFOX-4 stosuje się w II linii leczenia, zaś monoterapię cetuksymabem lub panitumumabem w III linii leczenia.

Stosuje się również paliatywne udrożnienie odbyticy (za pomocą promieni laserowych lub plazmy argonowej, bądź rozprężalnego stentu umieszczanego w miejscu zawężenia). Stosuje się również, jeżeli to możliwe, metastazektomię. Po doszczętnym wycięciu przerzutów (z wątroby lub płuca) 5-letnie przeżycie osiąga 25-35% chorych.

Źródło: AOTM-OT-4351-11/2014

Rokowanie

Rokowanie w raku jelita grubego zależy głównie od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie operacji. Ponieważ aż 80% wszystkich raków jelita w chwili rozpoznania jest już w zaawansowanym stadium, średni odsetek 5-letnich przeżyć wynosi ok. 45% (w Polsce ok. 35%).

Źródło: AOTM-OT-4351-11/2014

2.4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 5. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	<ul style="list-style-type: none"> • Avastin, bewacyzumab, 100 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka a 4 ml, kod EAN 5909990010486; • Avastin, bewacyzumab, 400 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka a 16 ml, kod EAN 5909990010493;
Substancja czynna	bewacyzumab
Droga podania	Podanie dożylnie.
Mechanizm działania	Bewacyzumab wiąże się z czynnikiem wzrostu naczyń śródbłonka (VEGF), kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Fit-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonka. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa nowopowstałe unaczynienie guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje wzrost guza.

2.4.2. Status rejestracyjny

Tabela 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	1. 12 stycznia 2005
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	2. 14 stycznia 2010
Wnioskowane wskazanie	<ul style="list-style-type: none"> • Nowotwór złośliwy jelita grubego (C 18) • Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego (C 19) • Nowotwór złośliwy odbytnicy (C 20)
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Rak okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami (mCRC) Zalecana dawka produktu Avastin podawany w postaci infuzji dożylniej podawany co 2 tygodnie: 5 mg/kg masy ciała lub 10 mg/kg masy ciała natomiast co 3 tygodnie: 7,5 mg/kg masy ciała lub 15

	mg/kg masy ciała. Zaleca się prowadzenie leczenia aż do wystąpienia progresji choroby zasadniczej lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Bewacyzumab w skojarzeniu: z chemioterapią opartą o paklitaksel jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi, z kapecytabiną jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi, u których inny rodzaj chemioterapii, w tym taksany lub antracykliny, nie został uznany za odpowiedni, z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa. z interferonem alfa-2a jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsiałym rakiem nerki. z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stadium IIIB, IIIC i IV wg klasyfikacji FIGO Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa) nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej, z karboplatiną i gemcytabiną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwszym nawrotem wrażliwego na związki platyny raka nabłonkowego jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF.
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none">• Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.• Nadwrażliwość na produkty otrzymywane z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO) lub inne rekombinowane ludzkie lub humanizowane przeciwciała• Cięża
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

2.4.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none">• Avastin, bewacyzumab, 100 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka a 4 ml, kod EAN 5909990010486; [redacted] PLN• Avastin, bewacyzumab, 400 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka a 16 ml, kod EAN 5909990010493; [redacted] PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	1095.0 Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted] • [redacted]

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 8. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	Program lekowy: leczenie bewacyzumabem chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20).
Kryteria włączenia do programu	Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie: <ol style="list-style-type: none">1. histologiczne rozpoznanie raka jelita grubego;2. potwierdzenie obecności aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS;3. potwierdzenie uogólnienia nowotworu, tj. obecności przerzutów odległych na podstawie wyników badań obrazowych;4. potwierdzenie obecności zmiany lub zmian nowotworowych umożliwiających ocenę odpowiedzi na

Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)

	<p>leczenie według klasyfikacji RECIST;</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO; 6. wiek powyżej 18 roku życia; 7. wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: <ol style="list-style-type: none"> a) liczba płytek krwi większa lub równa $1,5 \times 10^5/\text{mm}^3$; b) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1500/\text{mm}^3$; c) stężenie hemoglobiny większe lub równe $10,0\text{g/dl}$; 8. wskaźniki czynności wątroby i nerek: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta), b) aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górną granicę normy, c) stężenie kreatyniny w granicach normy, 9. wykluczenie ciąży; 10. nieobecność przeciwwskazań do zastosowania bewacyzumabu, którymi są: <ol style="list-style-type: none"> a) czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, b) niestabilne nadciśnienie tętnicze, c) niestabilna choroba niedokrwienna serca, d) naczyniowe choroby ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie, e) obecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (w przypadku objawów klinicznych ze strony ośrodkowego układu nerwowego konieczne jest wykluczenie przerzutów na podstawie badania obrazowego), f) wrodzona skaza krwotoczna lub nabyta koagulopatia, g) stany chorobowe przebiegające ze zwiększonym ryzykiem krwawień, h) stosowanie leków przeciwkrzepialnych lub antyagregacyjnych (nie dotyczy profilaktycznego stosowania tych leków) i) niegojące się rany, j) zabieg operacyjny przebyty w ciągu mniej niż 4 tygodni od momentu kwalifikacji do leczenia, k) alergia na lek lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> 1. objawy nadwrażliwości na bewacyzumab; 2. progresja choroby w trakcie leczenia; 3. długotrwałe działania niepożądane w stopniu równym lub większym od 3 według klasyfikacji WHO; 4. utrzymujące się pogorszenie sprawności ogólnej.
Dawkowanie i sposób podawania	Bewacyzumab podawany jest w infuzji dożyłnej, jako uzupełnienie chemioterapii pierwszej linii opartej na fluoropirymidynie wg schematu FOLFIRI w dawce 5 mg/kg masy ciała, co 2 tygodnie.
Monitorowanie leczenia	<p>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia bewacyzumabem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia w surowicy: <ol style="list-style-type: none"> a) kreatyniny; b) bilirubiny; 3) oznaczenie aktywności w surowicy: <ol style="list-style-type: none"> a) transaminaz (AspAT, AlAT); b) fosfatazy alkalicznej; 4) badanie ogólne moczu; 5) pomiar ciśnienia tętniczego; 6) inne badanie w razie wskazań klinicznych. <p>Badania wykonuje się przed rozpoczęciem kolejnego cyklu terapii.</p> <p>Monitorowanie skuteczności leczenia bewacyzumabem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie tomografii komputerowej odpowiednich obszarów ciała w zależności od wskazań klinicznych; 2) inne badania w razie wskazań klinicznych. <p>Badania tomografii komputerowej wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) w trakcie leczenia bewacyzumabem: nie rzadziej niż co 12 tygodni; 2) zawsze w przypadku wskazań klinicznych. <p>Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z kryteriami RECIST.</p>
Kryteria zakończenia udziału w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia w I linii dorosłych pacjentów z przerzutową postacią raka jelita grubego, zgięcia esiczo-odbytniczego i odbytnicy.

Wnioskodawca przedstawił zalecenia postępowania w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego opracowane przez PUO 2013, ESMO 2012 oraz NCCN 2013. W wyniku zweryfikowanego przez Agencję wyszukiwania rekomendacji klinicznych odnaleziono bardziej aktualne rekomendacje NCCN z 2014 roku oraz ESMO z 2014 w związku z powyższym w tabeli poniżej przedstawiono zalecenia najbardziej aktualne.

W wyniku wyszukiwania wytycznych postępowania w leczeniu I linii przerzutowego raka jelita grubego włączono do niniejszego opracowania 7 rekomendacji klinicznych opracowanych przez *National Comprehensive Cancer Network* – NCCN (USA, 2014 rok, dwie rekomendacje), *Belgian Health Care Knowledge Center* – KCE (Belgia, 2014 rok), *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej* – PTOK (Polska, 2013 rok), *European Society for Medical Oncology* – ESMO (Europa, 2014 rok), *National Institute for Health and Clinical Excellence* – NICE (Wielka Brytania, 2014 rok) oraz *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* – SIGN (2011 rok).

Wśród włączonych do analizy wytycznych - 3 rekomendacje z 2014 roku były pozytywne (PTOK 2013, ESMO 2014 oraz NCCN 2014), w których zalecano podawanie w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFIRI. Natomiast rekomendacja KCE 2014 nie określa w jakim skojarzeniu należy podawać bewacyzumab (nie wymienia technologii wnioskowanej B ± FOLFIRI)

Na podstawie odnalezionych europejskich oraz amerykańskich zaleceń, w leczeniu I linii przerzutowego raka jelita grubego najczęściej wymienia się schematy chemioterapii:

- FOLFOX (oksaliplatyna + fluorouracyl i leukoworyna/kwas folinowy),
- FOLFIRI (irynotekan + fluorouracyl i leukoworyna we wlewie/kwas folinowy),
- CAPOX (inaczej XELOX: kapecytabina + oksaliplatyna).

Tylko zalecenia KCE 2014 uwzględniają obecność mutacji genów RAS (NRAS lub KRAS) w doborze chorych do terapii zawierającej bewacyzumab.

Zgodnie z polskimi zaleceniami dla bewacyzumabu, afliberceptu i regorafenibu nie ma żadnych czynników predykcyjnych.

Obok wymienionych schematów w omawianym wskazaniu zaleca się stosowanie panitumumabu, cetuksymabu i bewacyzumabu (panitumumab i cetuksymab powinny być stosowane wyłącznie u pacjentów bez mutacji w genach z rodziny RAS).

Bewacyzumab podawany w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFIRI (irynotekan + fluorouracyl i leukoworyna we wlewie), będący przedmiotem niniejszej analizy weryfikacyjnej, rekomendowany jest w dokumentach opracowanych przez PTOK 2013, ESMO 2014 oraz NCCN 2014.

Szczegółowe wskazania do stosowania produktów leczniczych wchodzących w skład ww. schematów terapeutycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu – pierwsza linia leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (ICD-10: C18-C20)

Kraj / region	Organizacja, rok	Metodyka rekomendacji	Rekomendowane interwencje
Polska	<p>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), 2013 rok/ Polska Unia Onkologii (PUO)</p> <p>Nowotwory układu pokarmowego</p>	Przegląd dostępnych doniesień naukowych	<p>Rekomendacja dotyczy leczenia bewacyzumabem w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI we wnioskowanym wskazaniu tj. leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem okrężnicy lub odbytu, w dobrym stanie sprawności ogólnej.</p> <p>Zgodnie z rekomendacją w I linii leczenia preferowane jest zastosowanie schematów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ FOLFIRI (irynotekan, folinian wapniowy, fluorouracyl); ✓ FOLFOX-4 (oksaliplatyna, folinian wapniowy, fluorouracyl); ✓ CAPOX (XELOX) (oksaliplatyna, kapecytabina). <p>Skojarzenie kapecytabiny i irynotekanu, ze względu na złą tolerancję leczenia, nie jest rekomendowane.</p> <p>Wybór konkretnego schematu zależy od obecności przeciwwskazań do podania irynotekanu lub oksaliplatyny wynających z oczekiwanych toksyczności oraz zaplanowanej strategii leczenia sekwencyjnego.</p> <p>Chorzy w nieco gorszym stanie sprawności lub z przeciwwskazaniami do podania irynotekanu bądź oksaliplatyny mogą być leczeni fluorouracylem z folinianem wapniowym lub samą kapecytabiną.</p> <p>Zgodnie z zaleceniami dla bewacyzumabu, afliberceptu i regorafenibu nie ma żadnych czynników predykcyjnych.</p> <p>Aby rozpocząć leczenie cetuksymabem lub panitumumabem, konieczne jest wykazanie prawidłowego genu <i>KRAS</i> oraz dodatkowo obecność EGFR w przynajmniej 1% komórek raka.</p> <p>U chorych z zaawansowanym rakiem jelita grubego w I linii leczenia <u>możliwe</u> jest zastosowanie terapii celowanych molekularnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ panitumumab w skojarzeniu ze schematem FOLFOX-4; ✓ cetuksymab w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI lub FOLFOX-4; ✓ bewacyzumab jeśli jest stosowany, należy kojarzyć go ze schematem FOLFIRI. <p>Wytyczne podkreślają jednak, że dane dotyczące skuteczności terapii ukierunkowanej molekularnie w I linii terapii przerzutowego raka jelita grubego, szczególnie w odniesieniu do bewacyzumabu i cetuksymabu, są kontrowersyjne lub sprzeczne.</p> <p><i>„Wartość bewacyzumabu w pierwszej linii leczenia jest przedmiotem kontrowersji, zwłaszcza że z leczeniem wiążą się często istotne objawy niepożądane (np. zwiększone ryzyko krwawień, zwyżki ciśnienia tętniczego, białkomocz, udary mózgu). Jeśli lek ten jest stosowany, należy kojarzyć go ze schematem FOLFIRI”.</i></p> <p>Zasady dotyczące chemioterapii przerzutowego raka odbytnicy są podobne jak dla raka okrężnicy.</p>
Wielka Brytania	<p>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2014 rok/ Wytyczne diagnostyki i leczenia raka jelita grubego</p>	Rekomendacja wydana na podstawie dostępnych danych klinicznych	<p>Rekomendacja nie wymienia technologii wnioskowanej FOLFIRI ± bewacyzumab. Bewacyzumab nie jest rekomendowany w skojarzeniu z oksaliplatyną i kapecytabiną (CAPOX (XELOX)) lub fluorouracylem i kwasem folinowym (LF-4; LVFU2) (grudzień 2010)</p> <p>W chemioterapii przerzutowego nowotworu jelita grubego w I linii leczenia zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFOX – jako schemat I pierwszego rzutu, a następnie irynotekan w monoterapii jako drugiego rzutu, • FOLFOX - jako schemat pierwszego rzutu, a następnie FOLFIRI jako drugiego rzutu, • XELOX jako schemat pierwszego rzutu, a następnie FOLFIRI jako lek drugiego rzutu. <p>Wybór schematu uzależniony jest od obecności przeciwwskazań, spodziewanych działań niepożądanych oraz preferencji pacjenta.</p> <p>Dodatkowo rekomenduje się: raltitrekset w grupie pacjentów z określonymi ograniczeniami względem stosowania innych form leczenia oraz kapecytabinę w monoterapii lub tegafur z uracylem (w skojarzeniu z kwasem folinowym).</p>
Belgia	<p>Belgian Health Care Knowledge Center (KCE), 2014 rok/ Rak okrężnicy – diagnostyka, leczenie, obserwacja</p>	Rekomendacja wydana na podstawie danych literaturowych	<p>Rekomendacja nie określa w jakim skojarzeniu zaleca się stosowanie terapii bewacyzumabem w leczeniu raka jelita grubego. Zalecenia dotyczą leczenia pacjentów w I linii leczenia z rakiem jelita grubego.</p> <p>W I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego rekomenduje się <u>chemioterapię skojarzoną składającą się z fluoropirymidyn</u> podawanych doustnie lub dożylnie i <u>oksaliplatyn</u> lub <u>irynotekanu</u> – leczenie pierwszego wyboru.</p> <p>Jeżeli chemioterapia skojarzona zawiera fluoropirymidyny oraz irynotekan, fluoropirymidyny powinny być podawane dożylnie.</p> <p>Sekwencyjna lub skojarzona chemioterapia pierwszej linii może być brana pod uwagę jako opcja terapeutyczna w leczeniu przerzutowego</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Metodyka rekomendacji	Rekomendowane interwencje
			<p>raka okrężnicy.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia terapią anti-EGFR (panitumumab lub cetuksymab) lub bewacyzumabem w I linii leczenia należy ocenić stan genu RAS.</p> <p>W przypadku pacjentów z mutacją w genie RAS należy rozważyć włączenie bewacyzumabu do leczenia I linii.</p>
Europa	<p>European Society for Medical Oncology (ESMO), 2014 rok/</p> <p>Zalecenia postępowania w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami</p>	Brak danych	<p><u>Rekomendacja dotyczy technologii wnioskowanej bewacyzumab + FOLFIRI stosowanej wśród pacjentów z genem RAS (typ dziki).</u></p> <p>Standardem leczenia w I linii są schematy FOLFOX lub FOLFIRI. Schemat CAPOX (kapecytabina + oksaliplatyna) może stanowić alternatywę dla schematu FOLFOX.</p> <p>Pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego klasyfikuje się do jednej z czterech grup, a następnie podejmuje się decyzję o zastosowaniu terapii. Możliwe opcje terapeutyczne przedstawiono poniżej.</p> <p>Obecność mutacji genu RAS, jest przeciwwskazaniem do stosowania cetuksymabu i panitumumabu.</p> <p><u>Grupa 0:</u> Przerzuty ograniczone do wątroby i/lub płuc.</p> <p><u>Leczenie:</u> FOLFOX.</p> <p><u>Grupa I:</u> Przerzuty potencjalnie resekcyjne po zastosowaniu chemioterapii indukcyjnej.</p> <p><u>Leczenie:</u> W ramach terapii indukcyjnej zaleca się podanie intensywnej chemioterapii tj. dubletów, czyli schematów zawierających pochodne fluoropirymidyny + irynotekan lub oksaliplatynę (FOLFIRI, FOLFOX) lub tripletów zawierających połączenie pochodnych fluoropirymidyny + oksaliplatyną i irynotekaniem (FOLFOXIRI) lub też połączenie dubletów z bewacyzumabem lub cetuksymabem/panitumumabem (triplety z lub bez B może stanowić opcję alternatywną wśród pacjentów zaawansowanym rakiem jelita grubego).</p> <p><u>Grupa II:</u> Liczne przerzuty o różnej lokalizacji, szybka progresja choroby i/lub prawdopodobieństwo gwałtownego pogorszenia stanu zdrowia.</p> <p><u>Leczenie:</u> Terapia I rzutu powinna opierać się na podaniu dubletów i tripletów z lekiem celowanym (najczęściej zalecany jest bewacyzumab).</p> <p>Jako opcję alternatywną można zastosować FOLFOX lub FOLFIRI w skojarzeniu z przeciwciałami monoklonalnymi anti-EGFR (cetuksymab i panitumumab).</p> <p>Decyzję dotyczącą wyboru leczenia (dublety vs triplety) podejmuje się indywidualnie na podstawie stanu ogólnego pacjenta i dynamiki nowotworu.</p> <p><u>Grupa III:</u> Brak możliwości leczenia chirurgicznego, brak możliwości zastosowania intensywnej chemioterapii.</p> <p><u>Leczenie:</u> Pacjenci mogą otrzymywać leczenie skojarzone leki cytotoksyczne ± leki biologicznie czynne, lub fluoropirymidyny w połączeniu z bewacyzumabem. W przypadku progresji choroby zaleca się także stosowanie chemioterapii opartej na oksaliplatynie lub irynotekanie w połączeniu z lekami biologicznie czynnymi (leki o działaniu anti-VEGF bewacyzumab lub aflibercept, leki o działaniu anti EGFR: cetuksymab lub panitumumab).</p>
USA	<p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2014 rok/</p> <p>Wytyczne praktyki klinicznej – rak okrężnicy</p> <p>Wytyczne praktyki klinicznej – rak odbytnicy</p>	Rekomendacja wydana na podstawie dostępnych danych klinicznych	<p><u>Rekomendacja dotyczy technologii wnioskowanej bewacyzumab + FOLFIRI w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego w I linii leczenia.</u></p> <p>W przypadku obecności <u>resekcyjnych przerzutów do wątroby i/lub płuc</u> należy zastosować chemioterapię neoadjuwantową/adjuwantową, z wykorzystaniem jednego ze schematów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ FOLFIRI/FOLFOX/CAPOX ± bewacyzumab; ✓ FOLFIRI/FOLFOX ± panitumumab (tylko dziki typ genów KRAS/NRAS); ✓ FOLFIRI ± cetuksymab (tylko dziki typ genów KRAS/NRAS); ✓ FOLFOX/CAPOX – jako terapia adjuwantowa po operacyjnym usunięciu przerzutów. <p>Zaleca się równoczesne uwzględnienie zabiegów chirurgicznych.</p> <p>U pacjentów z <u>synchronicznymi nieresekcyjnymi przerzutami do wątroby i/lub płuc raka okrężnicy</u> zaleca się leczenie systemowe wg</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Metodyka rekomendacji	Rekomendowane interwencje
			<p>jednego ze schematów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ FOLFIRI/FOLFOX/CAPOX ± bewacyzumab; ✓ FOLFIRI/FOLFOX ± panitumumab (tylko dziki typ genów KRAS/NRAS); ✓ FOLFIRI ± cetuksymab (tylko dziki typ genów KRAS/NRAS); ✓ FOLFOXIRI + bewacyzumab. <p>U pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy w stadium zaawansowanym lub z przerzutami w dobrym stanie ogólnym, u których można zastosować intensywną chemioterapię, w I linii leczenia zalecane są poniższe schematy chemioterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ FOLFOX ± bewacyzumab lub panitumumab (tyko dla typu dzikiego genu KRAS/NRAS); ✓ CAPOX ± bewacyzumab; ✓ FOLFIRI ± bewacyzumab, cetuksymab lub panitumumab (tylko dla typu dzikiego genu KRAS/NRAS); ✓ FOLFOXIRI ± bewacyzumab; ✓ 5 FU/LV; ✓ kapecytabiny ± bewacyzumab.
Szkocja	<p>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2011 rok/ Wytyczne diagnostyki i leczenia raka jelita grubego</p>	<p>Rekomendacja wydana na podstawie dostępnych danych klinicznych,</p>	<p>Rekomendacja dotyczy leczenia bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią.</p> <p>W leczeniu skojarzonym zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-fluorouracyl/leukoworyna, • kapecytabina, • irynotekan, • oksaliplatyna, • <u>bewacyzumab</u>, • cetuksymab, • oraz w monoterapii (5-fluorouracyl/leukoworyna, kapecytabina, irynotekan, tegafur z uracylem, cetuksymab i panitumumab). <p>Jako podstawę leczenia wymienia się fluoropirymidyny.</p> <p>Preferowaną opcją terapeutyczną jest leczenie skojarzone 5-FU/leukoworyna+ oksaliplatyna (FOLFOX) lub 5-FU/leukoworyna/irynotekan (FOLFIRI) u pacjentów z dobrym stanem ogólnym i prawidłowym funkcjonowaniem organów.</p> <p>W przypadku pacjentów, którzy nie tolerują 5-FU i leukoworyny bądź też leki te są dla nich nieodpowiednie, zaleca się rozważenie wprowadzenia do leczenia raltitreksedu.</p> <p>Zgodnie z rekomendacjami możliwe jest zastosowanie cetuksymabu w skojarzeniu ze schematem FOLFOX lub FOLFIRI w I linii leczenia nieresekcyjnego przerzutowego raka jelita grubego, natomiast w przypadku resekcyjnych przerzutów do wątroby zaleca się stosowanie uzupełniającej chemioterapii schematem FOLFOX przez okres 6 mies. Leczenie cetuksymabem w skojarzeniu z oksaliplatyną i kapecytabiną nie jest rekomendowane.</p> <p>Wśród rekomendacji znajdują się porady ze Szkockiego Konsorcjum Medycznego (2010 r.), zgodnie z którymi:</p> <p>Panitumumab nie jest rekomendowany jako monoterapia u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego bez mutacji genów z rodziny RAS po niepowodzeniu leczenia schematami chemioterapii zawierającymi w swoim składzie fluoropirymidyny, oksaliplatynę, irynotekan.</p> <p>Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynach nie jest rekomendowany u pacjentów z przerzutowym rakiem okrężnicy lub odbytnicy ze względu na brak efektywności kosztowej.</p>

W poniższej tabeli przedstawiono opinie ekspertów klinicznych otrzymane przez Agencję w toku prac nad opracowaniem.

Tabela 10. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu – pierwsza linia leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (ICD-10: C18-C20) w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>Prof. nadzw dr hab. Piotr Potemski</p> <p>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej</p>	<p>„Schematy wielolekowe zawierające irynotekan lub oksaliplatynę – około 2,5 tysiąca osób, monoterapia fluoropirymidyną około 1000 osób”</p>	<p>„Schematy wielolekowe zawierające irynotekan lub oksaliplatynę – około 2,5 tysiąca osób, monoterapia fluoropirymidyną około 1000 osób”</p>	<p>„Nie znam cen leków ale przypuszczam, że schemat zawierający fluororacyl i folinian wapniowy, który charakteryzuje się także najmniejszą toksycznością. Jednak uważam, że u chorych z mutacjami RAS o ile nie ma jasnych przeciwwskazań powinny być stosowane schematy wielolekowe (FOLFIRI, FOLFOX, XELOX) i to one stanowią najtańszą alternatywę dla wnioskowanej technologii”</p>	<p>„Schematy wielolekowe zawierające irynotekan lub oksaliplatynę (...) Stan genu KRAS jest prawdopodobnie słabym czynnikiem rokowniczym u chorych na raka jelita grubego. Udowodniono, że po leczeniu radykalnym tylko chorzy z rzadko występującymi (ok. 10% wszystkich mutacji KRAS tj. ok. 5% chorych w ogóle) specyficznymi mutacjami (w kodonie 12 - zamiana glicyny na walinę) mają szybciej nawrót oraz krótszy czas przeżycia całkowitego (Russo i wsp. Ann Oncol 2005). Doniesienia dotyczące wartości rokowniczej stanu genu KRAS u chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego są sprzeczne. Praca dotycząca chorych leczonych w 1. linii samą fluoropirymidyną wskazuje na to, że mutacje KRAS nie wpływają na czas wolny od progresji i nieznacznie skracają czas przeżycia całkowitego (Richman i wsp. J Clin Oncol 2009); wykazano w niej jednak, że korzyść z zastosowania irynotekanu i oksaliplatyny jest niezależna od stanu KRAS czyli że mutacje KRAS nie są czynnikiem predykcyjnym dla współczesnej wielolekowej chemioterapii. Potwierdzają to dane pochodzące z analizy grup kontrolnych trzech różnych badań klinicznych III fazy z randomizacją z zastosowaniem panitumumabu (Peeters i wsp. J Clin Oncol 2013); u chorych leczonych w 1. linii wyłącznie schematem FOLFOX</p>	<p>„W zależności od stanu sprawności chorego i innych czynników wpływających na tolerancję leczenia: schematy wielolekowe zawierające irynotekan lub oksaliplatynę albo monoterapia fluoropirymidyną - Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. (red. Krzakowski M i wsp.) str. 191. Via Medica, Gdańsk 2013 r.”</p>

				<p>tylko jedna mutacja (G12C) z analizowanych 6 miała niekorzystne znaczenie predykcyjne w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji ale nie czasu przeżycia całkowitego; u chorych leczonych w 2. linii wyłącznie schematem FOLFIRI żadna z mutacji nie miała związku ani z czasem wolnym od progresji ani czasem przeżycia całkowitego, a u chorych otrzymujących w badaniu dotyczącym 3. linii leczenie wyłącznie objawowe 2 mutacje (G12A i G12C) miały związek z krótszym czasem przeżycia całkowitego. Podsumowując, u chorych otrzymujących wielolekową chemioterapię stan genu KRAS (i RAS) nie ma prawdopodobnie istotnego znaczenia ani rokowniczego ani predykcyjnego, co oznacza, że chorzy ze zmutowanymi genami RAS (KRAS) otrzymujący współczesne schematy chemioterapii (bez bewacyzumbu) mają podobne rokowanie jak chorzy z prawidłowymi genami”.</p>	
	<p>„Aktualnie w Polsce pacjenci w wymienionym wskazaniu mogą być poddawani następującym metodom leczenia lub postępowania:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Chemioterapia trójlekowa według programu FOLFOXIRI – w wymienionym wskazaniu stosowana w Polsce jedynie incydentalnie; 2. Chemioterapia dwulekowa według programu FOLFOX – ok. 15% - 25% chorych; 3. Chemioterapia dwulekowa według programu XELOX – ok. 10% - 20% chorych; 4. Chemioterapia dwulekowa według programu FOLFIRI (lub zbliżony program z udziałem irynotekanu) – ok. 40% - 50% chorych; 5. Monoterapia z zastosowaniem pochodnych fluoropirymidyn (fluorouracylu lub kapecytabiny) – 	<p>„Chemioterapia według programu FOLFIRI (lub zbliżone programy z udziałem irynotekanu)”.</p>	<p>„Najtańszą technologią jest stosowanie fluoropirymidyn (fluorouracylu lub kapecytabiny) w monoterapii”.</p>	<p>„Wśród obecnie dostępnych metod chemioterapii I linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego w Polsce za najbardziej aktywne metody terapii należy uznać trójlekowy program FOLFOXIRI (oksaliplatyna+irynotekan+fluorouracyl) oraz dwulekowe programy chemioterapii: FOLFOX (oksaliplatyna+fluorouracyl), XELOX (oksaliplatyna+kapecytabina) oraz FOLFIRI (lub zbliżone programy złożone z irynotekanu i fluorouracylu)”</p>	<p>„W zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO) rekomendowane jest stosowanie w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego programów chemioterapii dostosowanych do charakterystyki klinicznej chorego, przy czym w wyborze programu leczenia należy uwzględnić szereg czynników związanych z pacjentem, przebiegiem choroby, rozważanym programem leczenia. Należy podkreślić, że według ESMO w wyborze programu chemioterapii w tej sytuacji klinicznej należy w pierwszym rzędzie uwzględnić stosowanie leków celowanych (tj. bewacyzumabu, cetuksymabu i panitumumabu) w skojarzeniu z różnymi programami chemioterapii. W sytuacji nie zakwalifikowania chorego do leczenia z udziałem</p>

Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)

	<p>ok. 10% - 15% chorych; 6. Leczenie w ramach kontrolowanych badań klinicznych – w wymienionym wskazaniu może w praktyce dotyczyć w Polsce jedynie ograniczonej liczby chorych; 7. Najlepsze leczenie objawowe – prawdopodobnie ok. 5% - 10% chorych. Powyższe dane mają charakter szacunkowy i oparte są na doświadczeniach i obserwacjach własnych”.</p>				<p>leków celowanych należy rozważyć leczenie z udziałem wyłącznie chemioterapii (programy trójlekowe, dwulekowe lub monoterapia). Wybór leczenia powinien być zatem wysoce indywidualizowany, wymaga on wyraźnego określenia celu leczenia oraz zarysowania planu leczenia (tj. optymalnej sekwencji terapii). Wynika stąd, iż nie jest możliwe arbitralne określenie jednego programu leczenia optymalnego dla większości (czy też wszystkich) chorych, natomiast wyboru terapii należy dokonać spośród wszystkich dostępnych programów terapii”.</p>
--	---	--	--	--	--

Obecnie w Polsce w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego z potwierdzeniem obecności aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS finansowane ze środków publicznych są schematy chemioterapii oparte na irynotekanie, fluorouracylu, kwasie folinowym, kapecytabinie oraz oksaliplatinie. Leki te, finansowane są w ramach chemioterapii. Bewacyzumab jest finansowany w ramach programu lekowego w II linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego. W poniższej tabeli przedstawiono szczegóły dotyczące warunków finansowania powyższych substancji.

Dodatkowo, w ramach chemioterapii w kodach ICD-10 C18-C20 finansowane są następujące substancje czynne: carboplatinum, cisplatinum, cyklofosfamidum, dacarbazinum, doxorubicinum, etoposidum, ifosfamidum, lanreotidum, mitomycinum, octreotidum, vinblastinum, vincristinum, vinorelbinum oraz temozolomidum.

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce, dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną co technologia wnioskowana oraz dla preparatów zawierających substancje czynne irynotekan, fluorouracyl, kwas foliowy, kapecytabinę oraz oksaliplatinę.

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Kategoria dostępności refundacyjnej: lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego										
Bevacizumab	Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml	1 fiol.a 4 ml	5909990010486	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	1350	1417,5	1417,5	B.4.; B.50.	bezpłatne	0
	Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16 ml	1 fiol.a 16 ml	5909990010493		5400	5670	5670			
Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990336258	1018.0, Fluorouracilum	72,36	75,98	75,98	C.26.	bezpłatne	0
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990450633		14,57	15,3	15,3	C.26.	bezpłatne	0

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 250 mg	5 amp.a 5 ml	5909990450657		18,21	19,12	19,12	C.26.	bezpłatne	0
	Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990477913		14,57	15,3	15,3	C.26.	bezpłatne	0
	Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990477814		7,56	7,94	7,94	C.26.	bezpłatne	0
	Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990478019		72,85	76,49	76,49	C.26.	bezpłatne	0
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990774777		3,53	3,71	3,71	C.26.	bezpłatne	0
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990774784		7,34	7,71	7,71	C.26.	bezpłatne	0
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990774791		14,15	14,86	14,86	C.26.	bezpłatne	0
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990774807		70,25	73,76	73,76	C.26.	bezpłatne	0
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990900961		34,56	36,29	36,29	C.26.	bezpłatne	0
Acidum levofolinicum	Levofolic, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	5909990648818	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	56,16	58,97	58,97	C.0.01.	bezpłatne	0
	Levofolic, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 9 ml	5909990648825		126,36	132,68	132,68		bezpłatne	0
Calcii folinas	Calcium folinate Actavis, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990885077	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	27	28,35	28,35	C.0.02.	bezpłatne	0
	Calcium folinate Actavis, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	5 fiol.a 10 ml	5909990885084		135	141,75	141,75	C.0.02.	bezpłatne	0
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 0,01 g/ml	1 fiol.a 35 ml	5909990042043		48,6	51,03	51,03	C.0.02.	bezpłatne	0
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 0,01 g/ml	1 fiol.a 60 ml	5909990042050		71,28	74,84	74,84	C.0.02.	bezpłatne	0
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 30 mg	5 amp.a 3 ml	5909990356515		27,22	28,58	28,58	C.0.02.	bezpłatne	0
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg	5 amp a 10 ml	5909990356522		81,54	85,62	85,62	C.0.02.	bezpłatne	0
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol a 20 ml	5909990356546		32,61	34,24	34,24	C.0.02.	bezpłatne	0
	Calciumfolinat-Ebewe, kaps. twarde, 15 mg	20 kaps.	5909990356713		21,6	22,68	22,68	C.0.02.	bezpłatne	0
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 0,01 g/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990750412		101,52	106,6	106,6	C.0.02.	bezpłatne	0
	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909991117511		20,52	21,55	21,55	C.0.02.	bezpłatne	0
	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909991117528		36,72	38,56	38,56	C.0.02.	bezpłatne	0
	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909991117566		90,72	95,26	95,26	C.0.02.	bezpłatne	0
	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909991117597		163,08	171,23	171,23	C.0.02.	bezpłatne	0

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Irinotecanum hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990645060	1025.0, Irinotecanum	1965,96	2064,26	2064,26	C.35.a.; C.35.b.	bezpłatne	0
	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990645176		237,39	249,26	249,26	C.35.a.; C.35.b.	bezpłatne	0
	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990645183		651,02	683,57	683,57	C.35.a.; C.35.b.	bezpłatne	0
	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990739059		20,44	21,46	21,46	C.35.a.; C.35.b.	bezpłatne	0
	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990739066		47,19	49,55	49,55	C.35.a.; C.35.b.	bezpłatne	0
	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990911172		267,84	281,23	281,23	C.35.a.; C.35.b.	bezpłatne	0
	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990962600		160,92	168,97	168,97	C.35.a.; C.35.b.	bezpłatne	0
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990766482		37,8	39,69	39,69	C.35.a.; C.35.b.	bezpłatne	0
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990766499		75,6	79,38	79,38	C.35.a.; C.35.b.	bezpłatne	0
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990766505		189	198,45	198,45	C.35.a.; C.35.b.	bezpłatne	0
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg	1 fiol.a 2 ml	5909990871056		36,18	37,99	37,99	C.35.a.; C.35.b.	bezpłatne	0
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990871087		81	85,05	85,05	C.35.a.; C.35.b.	bezpłatne	0
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 7,5 ml	5909990871124		129,6	136,08	136,08	C.35.a.; C.35.b.	bezpłatne	0
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.a 15 ml	5909990871155		253,8	266,49	266,49	C.35.a.; C.35.b.	bezpłatne	0
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990871162	426,6	447,93	447,93	C.35.a.; C.35.b.	bezpłatne	0		
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990798247	1031.0, Oxaliplatinum	43,2	45,36	42,53	C.46.	bezpłatne	0
	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990798254		81	85,05	85,05	C.46.	bezpłatne	0
	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 40 ml	5909990827381		151,2	158,76	158,76	C.46.	bezpłatne	0
	Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990084852		37,8	39,69	39,69	C.46.	bezpłatne	0
	Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990084869		70,2	73,71	73,71	C.46.	bezpłatne	0

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
	Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 40 ml	5909990683291		140,4	147,42	147,42	C.46.	bezpłatne	0
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990796151		43,74	45,93	42,53	C.46.	bezpłatne	0
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990796168		81	85,05	85,05	C.46.	bezpłatne	0
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	5909990827206		154,44	162,16	162,16	C.46.	bezpłatne	0
Capecitabinum	Cantaloda, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909991066154	1006.0, Capecitabinum	166,86	175,2	85,05	C.5.	bezpłatne	0
	Cantaloda, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5909991066161		1112,4	1168,02	567	C.5.	bezpłatne	0
	Capecitabine Accord, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5055565707531		183,6	192,78	85,05	C.5.	bezpłatne	0
	Capecitabine Accord, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5055565707548		1223,64	1284,82	567	C.5.	bezpłatne	0
	Capecitabine Accord, tabl. powl., 300 mg	60 szt.	5055565709153		367,2	385,56	170,1	C.5.	bezpłatne	0
	Capecitabine Actavis, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909991003456		81	85,05	85,05	C.5.	bezpłatne	0
	Capecitabine Actavis, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5909991003463		540	567	567	C.5.	bezpłatne	0
	Capecitabine Adamed, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909991072971		140,4	147,42	85,05	C.5.	bezpłatne	0
	Capecitabine Adamed, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5909991072988		540	567	567	C.5.	bezpłatne	0
	Capecitabine Fresenius Kabi, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909991050580		162	170,1	85,05	C.5.	bezpłatne	0
	Capecitabine Fresenius Kabi, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5909991050597		1026	1077,3	567	C.5.	bezpłatne	0
	Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5909991004699		1166,4	1224,72	567	C.5.	bezpłatne	0
	Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909991004736		174,96	183,71	85,05	C.5.	bezpłatne	0
	Capecitabine Polpharma, tabl. powl., 150 mg	60 tabl.	5909991015657		174,96	183,71	85,05	C.5.	bezpłatne	0
	Capecitabine Polpharma, tabl. powl., 500 mg	120 tabl.	5909991015695		1166,4	1224,72	567	C.5.	bezpłatne	0
	Capecitabine Sandoz, tabl. powl., 500 mg	120 tabl.	5907626702606		939,6	986,58	567	C.5.	bezpłatne	0
	Capecitabine Sandoz, tabl. powl., 150 mg	60 tabl.	5909991069094		140,94	147,99	85,05	C.5.	bezpłatne	0
	Capecitabine Teva, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909990958184		172,8	181,44	85,05	C.5.	bezpłatne	0
	Capecitabine Teva, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5909990958191		1152	1209,6	567	C.5.	bezpłatne	0
	Capecitabine Zentiva, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909991055073		167,4	175,77	85,05	C.5.	bezpłatne	0
Capecitabine Zentiva, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5909991055080	1112,4	1168,02	567	C.5.	bezpłatne	0		
Capecitabine medac, tabl. powl., 150 mg	60 tabl.	4037353015395	174,96	183,71	85,05	C.5.	bezpłatne	0		
Capecitabine medac, tabl. powl., 300 mg	28 tabl.	4037353015401	163,3	171,47	79,38	C.5.	bezpłatne	0		

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
	Capecitabine medac, tabl. powl., 500 mg	120 tabl.	4037353015418		1166,4	1224,72	567	C.5.	bezpłatne	0
	Capecitalox, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5902020926399		108	113,4	85,05	C.5.	bezpłatne	0
	Capecitalox, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5902020926405		756	793,8	567	C.5.	bezpłatne	0
	Coloxet, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909991013646		189	198,45	85,05	C.5.	bezpłatne	0
	Coloxet, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5909991013783		1260	1323	567	C.5.	bezpłatne	0
	Ecansya, tabl. powl., 150 mg	60 tabl.	5909991011079		175,5	184,28	85,05	C.5.	bezpłatne	0
	Ecansya, tabl. powl., 300 mg	60 tabl.	5909991011147		351	368,55	170,1	C.5.	bezpłatne	0
	Ecansya, tabl. powl., 500 mg	120 tabl.	5909991011239		1170	1228,5	567	C.5.	bezpłatne	0
	Symloda, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909991000448		171,72	180,31	85,05	C.5.	bezpłatne	0
	Symloda, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5909991000455		1150,2	1207,71	567	C.5.	bezpłatne	0
	Vopecidex, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909991034047		151,2	158,76	85,05	C.5.	bezpłatne	0
	Vopecidex, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5909991034139		1004,4	1054,62	567	C.5.	bezpłatne	0
	Xalvobin, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909991017651		151,2	158,76	85,05	C.5.	bezpłatne	0
	Xalvobin, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5909991017699		939,6	986,58	567	C.5.	bezpłatne	0
	Xeloda, tabl. powl., 150 mg	60 tabl.	5909990893416		168,48	176,9	85,05	C.5.	bezpłatne	0
	Xeloda, tabl. powl., 500 mg	120 tabl.	5909990893515		1123,2	1179,36	567	C.5.	bezpłatne	0

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

W przedstawionych analizach, wnioskodawca jako komparator do bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI wskazał sam schemat FOLFIRI.

Agencja podziela opinię wnioskodawcy odnośnie zasadności wyboru komparatora, zarówno pod względem technologii opcjonalnej najczęściej stosowanej w danym wskazaniu jak również, która w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej w największym stopniu zostanie zastąpiona przez technologię wnioskowaną.

Wybrany przez wnioskodawcę komparator jest schematem rekomendowanym w wytycznych polskich (PUO 2013) oraz zagranicznych i jest najczęściej stosowany w polskiej praktyce klinicznej (wg wyników badania ankietowego wśród ekspertów przeprowadzonego przez wnioskodawcę wśród ekspertów stosowany jest u [] populacji docelowej). W związku z powyższym schemat FOLFIRI jest najbardziej odpowiednim komparatorem dla B (bewacyzumabu) +FOLFIRI.

Opis komparatora, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór, wraz z komentarzem Agencji przedstawiono poniżej.

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
FOLFIRI	<p>„Jak wynika z informacji przedstawionych w rozdziale poświęconym praktyce klinicznej raka jelita grubego w Polsce leczenie oparte na chemioterapii z udziałem fluoropirymidyny w połączeniu z oksaliplatyną lub irynotekaniem jest obecnie standardem postępowania w terapii I linii zaawansowanego raka jelita grubego. Do najczęściej stosowanych schematów chemioterapii leczenia raka jelita grubego zalicza się następujące połączenia leków: FL, kapecytabina, IFL, FOLFIRI, FOLFOX-4, XELOX, XELIRI oraz FOLFOXIRI. Jednakże biorąc pod uwagę zalecenia dotyczące leczenia I linii mCRC w Polsce przedstawione Polską Unię Onkologii w 2013 roku [15] w leczeniu mCRC zaleca się stosowanie następujących schematów chemioterapii: FOLFOX-4, XELOX; FOLFIRI, nie zaleca się natomiast podawania skojarzenia kapecytabiny z irynotekaniem (np. XELIRI) ze względu na złą tolerancję leczenia. Dodatkowo w przypadku zastosowania w ramach I linii bewacyzumabu zaleca się go łączyć z schematem FOLFIRI. Obecnie ze względu na obowiązujący Program Lekowy dotyczący II linii leczenia mCRC, w ramach, którego podaje się bewacyzumab w skojarzeniu z schematem FOLFOX-4, u pacjentów po niepowodzeniu terapii z udziałem irynotekanu (I linia leczenia przerzutowego raka jelita grubego) w ośrodkach referencyjnych w ramach leczenia I linii stosuje się FOLFIRI lub XELOX. Jak podkreśla ekspert [] w ośrodkach, w których nie funkcjonuje Program Lekowy dla bewacyzumabu standardem postępowania jest zastosowanie wśród pacjentów kwalifikujących się do I linii terapii mCRC schematu FOLFOX-4. Aby jednoznacznie potwierdzić wybór komparatora przeprowadzono badanie ankietowe, którego wyniki wyraźnie wskazują, iż obecnie praktyką kliniczną w leczeniu mCRC w Polsce jest schemat FOLFIRI ([] udziałów w rynku). Podsumowując, komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być aktualna praktyka kliniczna tj. schemat FOLFIRI”.</p>	<p>Wybór zasadny.</p> <p>Szczegółowy komentarz pod tabelą.</p>

We wnioskowanym wskazaniu, poza schematem FOLFIRI (wskazany przez wnioskodawcę jako komparator), finansowane ze środków publicznych w Polsce są także inne schematy chemioterapii (np. XELOX, FOLFOX-4) lub monoterapie lekami w ramach chemioterapii, w badaniu ankietowym określone jako stosowane w mniejszym stopniu.

W opinii Agencji wybór komparatora jest zasadny, ponieważ jest on zgodny z treścią wytycznych praktyki klinicznej, opiniami ankietowanych ekspertów klinicznych (otrzymanymi zarówno od wnioskodawcy jak i ekspertów do których Agencja zwróciła się z prośbą o udzielenie informacji na temat technologii alternatywnych). Zgodnie z wytycznymi HTA zalecane jest przeprowadzenie porównania technologii wnioskowanej z komparatorami, które są: najczęściej stosowane, najtańsze, najskuteczniejsze, zgodne ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu u co najmniej 10% pacjentów obejmują chemioterapię wg schematu FOLFOX (oksalipiatyna + fluorouracyl + leukoworyna), FOLFIRI (irynotekan + fluorouracyl + leukoworyna we wlewie), XELOX (lub nazwa zamienna CAPOX: kapecytabina + oksaliplatyna), kapecytabina, XELIRI (kapecytabina, irynotekan).

Znacznie rzadziej stosowane są FOLFOXIRI (irynotekan + oksaliplatyna + fluorouracyl + leukoworyna), LF4 (fluorouracyl + kwas folinowy), IFL (fluorouracyl + kwas folinowy + irynotekan), FOLFOX-6 (fluorouracyl + kwas folinowy + oksaliplatyna) i LVFU2 (fluorouracyl, kwas folinowy).

Należy także zaznaczyć, że odnalezione wytyczne oprócz wymienionych schematów chemioterapii zalecają także stosowanie panitumabu w monoterapii lub schemacie FOLFIRI lub FOLFOX oraz cetuksymab ± FOLFIRI w populacji pacjentów z brakiem aktywnej mutacji genu RAS (tylko dziki typ genów KRAS/NRAS) tj. w populacji niezgodnej z populacją docelową określoną w programie lekowym dla bewacyzumabu.

Technologie te stanowiły przedmiot oceny Agencji w 2014 r., w wyniku której Prezes Agencji rekomendował objęcie refundacją zarówno cetuksymab jak i panitumumab. Obecnie (zgodnie z Obwieszczeniem z 19 grudnia 2014 r.) obie substancje czynne nie są jeszcze finansowane w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego w I linii leczenia. W związku z powyższym nie stanowią komparatora dla wnioskowanej technologii medycznej.

Eksperti zgodnie wskazali, że technologiami medycznymi, które w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię są schematy chemioterapii: FOLFIRI, FOLOX, XELOX.

Jako najtańszą terapię stosowaną w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, eksperci wskazali chemioterapię wg schematu FOLFOX, FOLFIRI, XELOX oraz monoterapię z zastosowaniem fluorouracylu lub kapecytabiny.

Ponadto wg oszacowań ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym, przedstawionych przez wnioskodawcę, obecną praktykę kliniczną w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego w Polsce stanowi najczęściej schemat FOLFIRI (z udziałem w rynku). Wnioskowany lek B, zgodnie z opisem świadczenia byłby dodawany do tego schematu, w związku z czym wybrany przez wnioskodawcę komparator tj. FOLFIRI, wydaje się być najbardziej odpowiedni.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyszukiwaniu opracowań wtórnych przeprowadzonym przez wnioskodawcę zastosowano szerokie kryteria włączenia, tj. dla bewacyzumabu w leczeniu raka jelita grubego w stadium zaawansowanym niezależnie od rodzaju przyjętej chemioterapii (z zastrzeżeniem, iż tam gdzie to było możliwe podawano wyniki dla populacji pacjentów uprzednio nieleczonych - I linia leczenia). Wyszukiwanie zawężono do najbardziej aktualnych opracowań wtórnych opublikowanych po 2009 roku. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 15 przeglądów systematycznych, w których oceniano efektywność kliniczną bewacyzumabu w połączeniu z chemioterapią w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego. Wśród odnalezionych opracowań, ocenianemu problemowi decyzyjnemu najbardziej odpowiadała praca Petrelli 2013, w której przedstawiono wyniki prac prezentujących efekty leczenia bewacyzumabem w skojarzeniu z FOLFIRI w omawianym wskazaniu. Agencja nie odnalazła innych niż wskazane przez wnioskodawcę opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia.

W poniższej tabeli przedstawiono opis opracowania Petrelli 2013, jako najbardziej odpowiadającego ocenianemu problemowi decyzyjnemu oraz wybrane opracowanie wtórne Heinemann 2010, w którym do analizy włączono badania, w których bewacyzumab był stosowany w skojarzeniu z FOLFIRI. Opis pozostałych przeglądów uwzględniających badania dla skojarzeń bewacyzumabu z innymi schematami chemioterapii niż FOLFIRI przedstawiono w analizie klinicznej wnioskodawcy (Tabela 33. Str. 90 - 109).

Tabela 12. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną bewacyzumabu w połączeniu z chemioterapią w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (z wykorzystaniem informacji z tabeli 33. w AKL wnioskodawcy)

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																	
Przegląd systematyczny dla skojarzenia B+FOLFIRI																																				
<p>Petrelli 2013</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Autorzy opracowania zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: ocena efektywności bewacyzumabu podawanego w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (populacja pacjentów zakwalifikowanych do I linii leczenia)</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Bazy medyczne i przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Pubmed (do września 2012) Embase (do września 2012)</p>	<p>Populacja: pacjenci uprzednio nieleczeni z rakiem jelita grubego</p> <p>Interwencja: B + FOLFIRI</p> <p>Komparatory: brak</p> <p>Punkty końcowe: OS i/lub PFS (lub czas do progresji) i/lub RR, i/lub wskaźnik chirurgicznych resekcji przerzutów od rozpoczęcia leczenia I linii,</p> <p>Metodyka: badania RCT, nRCT prospektywne i retrospektywne badania z jedną grupą (tj. bez grupy kontrolnej)</p> <p>Inne: publikacje w języku angielskim</p>	<p>Włączone badania: 29 badań (<i>De Sanctis 2008, Fuchs 2007, Van Cutsem 2009, Metges 2009, Ruiz de Lobera Martinez 2009, Sobrero 2009, Tomaom 2009, Giuliani 2009, Ducreux 2009, Hecht 2009, Lopez 2010, Kopetz 2010, Rakusic 2010, Smith 2010, Koziuff 2009, Ocvirk 2011, Dranitsaris 2010, Loupakis 2011, Rosati 2012, Nishi 2011, Andoh 2011, Souglakos 2012, Stintzing 2012, Pevctasides 2012, Bendell 2012, Budai 2013, Varol 2012, Mayerhardt 2012, Berlin 2013</i>), w których uczestniczyło łącznie 3 502 chorych</p> <p>Wyniki dla interwencji B + FOLFIRI (brak grupy kontrolnej):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Mediana/odsetek*(95% CI)[†]</th> <th>Heterogeniczność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Skuteczność</td> </tr> <tr> <td>Mediana PFS – 25 badań</td> <td>10,8 m-c [8,9; 12,8]</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>Mediana OS – 20 badań</td> <td>23,7 m-c [18,1; 1,6]</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>RR (ang. response rate, wskaźnik odpowiedzi) – 21 badań</td> <td>51,4% [38,0; 63,0]</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>Resekcja guzów wtórnych – 7 badań</td> <td>Łącznie z badań: 9,3% Przerzuty do wątroby: 18%</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Bezpieczeństwo – 16 badań</td> </tr> <tr> <td>nadciśnienie (3-4 stopnia)</td> <td>6,2%</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>białkomocz (3-4 stopnia)</td> <td>0,7%</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>krawienie (3-4 stopnia)</td> <td>2,28%</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>zdarzenia zakrzepowozatorowe (3-4 stopnia)</td> <td>8,9%</td> <td>bd</td> </tr> </tbody> </table> <p>[†]wyniki ważone wiekością próby</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Wyniki metaanalizy 29 badań obejmujących populację 2502 pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego leczonych B+FOLFIRI w pierwszej linii potwierdziły skuteczność tego skojarzenia na dużej grupie pacjentów.</p>	Punkt końcowy	Mediana/odsetek*(95% CI) [†]	Heterogeniczność	Skuteczność			Mediana PFS – 25 badań	10,8 m-c [8,9; 12,8]	bd	Mediana OS – 20 badań	23,7 m-c [18,1; 1,6]	bd	RR (ang. response rate, wskaźnik odpowiedzi) – 21 badań	51,4% [38,0; 63,0]	bd	Resekcja guzów wtórnych – 7 badań	Łącznie z badań: 9,3% Przerzuty do wątroby: 18%	bd	Bezpieczeństwo – 16 badań			nadciśnienie (3-4 stopnia)	6,2%	bd	białkomocz (3-4 stopnia)	0,7%	bd	krawienie (3-4 stopnia)	2,28%	bd	zdarzenia zakrzepowozatorowe (3-4 stopnia)	8,9%	bd
Punkt końcowy	Mediana/odsetek*(95% CI) [†]	Heterogeniczność																																		
Skuteczność																																				
Mediana PFS – 25 badań	10,8 m-c [8,9; 12,8]	bd																																		
Mediana OS – 20 badań	23,7 m-c [18,1; 1,6]	bd																																		
RR (ang. response rate, wskaźnik odpowiedzi) – 21 badań	51,4% [38,0; 63,0]	bd																																		
Resekcja guzów wtórnych – 7 badań	Łącznie z badań: 9,3% Przerzuty do wątroby: 18%	bd																																		
Bezpieczeństwo – 16 badań																																				
nadciśnienie (3-4 stopnia)	6,2%	bd																																		
białkomocz (3-4 stopnia)	0,7%	bd																																		
krawienie (3-4 stopnia)	2,28%	bd																																		
zdarzenia zakrzepowozatorowe (3-4 stopnia)	8,9%	bd																																		
<p>Heinemann 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Autorzy publikacji zgłosili konflikt)</p>	<p>Cel: ocena efektywności klinicznej bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie w porównaniu z samą chemioterapią w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC)</p>	<p>Populacja: pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami</p> <p>Interwencja: B + CTH (IFL, FOLFIRI, CAPIRI)</p> <p>Komparatory: CTH (IFL, FOLFIRI, CAPIRI)</p>	<p>Włączone badania: 17 badań, w tym obserwacyjne, fazy II, III i IV</p> <p>Poniżej przedstawiono wyniki przeglądu dotyczące wyłącznie skojarzeń bewacyzumabu ze schematem FOLFIRI:</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Badanie</th> <th>Porównanie</th> <th>N</th> <th>OS [m-c] (95% CI)</th> <th>PFS [m-c] (95% CI)</th> <th>ORR [%] (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Badanie	Porównanie	N	OS [m-c] (95% CI)	PFS [m-c] (95% CI)	ORR [%] (95% CI)																											
Badanie	Porównanie	N	OS [m-c] (95% CI)	PFS [m-c] (95% CI)	ORR [%] (95% CI)																															

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski					
Przegląd systematyczny dla skojarzenia B+FOLFIRI								
interesów z firmami Roche oraz Pfizer, dodatkowo z ASCO Educational Committee)	Synteza wyników: jakościowa Bazy medyczne i przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Pubmed, ASCO, ASCO GI, ESMO	Punkty końcowe: PFS, OS, ORR Metodyka: badania RCT, badania IV fazy, badania obserwacyjne	MD Anderson (II faza)	B+ FOLFIRI	43	-	12,5	60
			BICC-C (II faza)	B+ FOLFIRI vs B+ mIFL	117	28,0 vs. 19,2 (HR zgonu = 1,79; p = 0,037)	11,2 vs 8,3 (p = 0,28)	57,9 vs. 53,3 NS
			ACCORD (II faza)	B+ FOLFIRI vs B+ CAPIRI	145	23,0 vs 23,0	9,0 vs 9,0	59 (53; 65) vs 54 (48;60)
			AVIRI (IV faza)	B+ FOLFIRI	209	22,2 (20,5; 25,9)	11,1 (10,3;12,1)	53,1
			BEAT (obserwacyjne)	B+ FOLFIRI	503	22,7 (21,7; 25,9)	11,6 (10,8;12,5)	-
			BRITE (obserwacyjne)	B+ FOLFIRI vs IFL + B	468	22,9 (19,6; 27,4) vs 19,9 (16,9; 23,8)	10,8 (9,7;11,7) vs 9,0 (8,2;11,0)	-
			Bezpieczeństwo					
<ul style="list-style-type: none"> • badanie AVIRI: nadciśnienie – 5%, białkomocz – 2%, krwawienie – 4%, tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe – 4%, żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe – 18%, perforacje w obrębie przewodu pokarmowego – 2%; • badanie MD Anderson: nadciśnienie – 8%, białkomocz – 0%, krwawienie – 0%, żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe – 7%, perforacje w obrębie przewodu pokarmowego – 0%; • badanie BICC-C: B + mIFL vs B + FOLFIRI – nadciśnienie 1,7% vs 12,5%; • badanie BEAT: nadciśnienie – 3%, białkomocz – 1%, krwawienie – 3%, tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe – 1%, perforacje w obrębie przewodu pokarmowego – 2%; • badanie ACCORD: B + FOLFIRI vs B + CAPIRI - nadciśnienie – 8% vs 3%, białkomocz – 1% vs 1%, krwawienie – 0% vs 2%, tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe – 0% vs 0%, żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe – 3% vs 12%, perforacje w obrębie przewodu pokarmowego – 1% vs 0%. 								
Wnioski autorów przeglądu: Autorzy omawianego badania podają, iż dodanie bewacyzumabu do chemioterapii opartej na różnych schematach zawierających irynotekan stanowi efektywną opcję terapeutyczną wśród pacjentów z mCRC.								

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy w celu odnalezienia opracowań pierwotnych, jak i wtórnych przeprowadzono przegląd systematyczny. Wyszukiwanie zostało oparte o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia i przeprowadzone niezależnie przez dwóch analityków. Na poszczególnych etapach selekcji badań nie wystąpiły niezgodności między analitykami.

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie w następujących bazach:

- MEDLINE (via PubMed),
- EMBASE,
- *the Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD).

Dodatkowo przeszukano rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.pl).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 17 i 24 lipca 2014 r.

W wyniku wyszukiwania badań klinicznych nie odnaleziono badań pierwotnych bezpośrednio porównujących efekty kliniczne uzyskane po zastosowaniu bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFIRI z samym FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów z mCRC, zarówno w populacji pacjentów z mutacją genów z rodziny RAS jak również dla populacji ogółem. Wnioskodawca w APD wskazał, iż efekty leczenia B + FOLFIRI vs FOLFIRI w populacji pacjentów z mutacją genów z rodziny RAS nie będą odbiegać w sposób znaczny od wyników dla populacji ogólnej (tzn. obecność mutacji RAS nie jest czynnikiem predykcyjnym), **w związku z powyższym wnioskodawca zdecydował o przedstawieniu wyników dla porównanych interwencji w populacji ogółem bazując na wynikach porównania pośredniego.**

Agencja przeprowadziła kontrolne wyszukiwanie badań (data wyszukiwania 15-16 grudnia 2014 r.), w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwa leków Avastin (bewacyzumab) we wnioskowanej populacji w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library. Agencja nie zidentyfikowała błędów, które mogłyby wpłynąć na obniżenie czułości zastosowanej strategii. Wyszukiwanie publikacji zostało przeprowadzone prawidłowo, a wyniki wskazują na przestrzeganie przyjętych kryteriów włączenia/wykluczenia.

Nie odnaleziono innych niż przedstawione przez wnioskodawcę badań pierwotnych oraz wtórnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy dla porównania pośredniego. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dla porównania bezpośredniego, nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy skuteczności klinicznej. Kryteria włączenia badań do przeglądu pośredniego zostały poszerzone odnośnie:

- populacji – populacja chorych z rakiem jelita grubego ogółem, tj. nie uwzględniono występowanie mutacji RAS,
- interwencji – oprócz schematu B+FOLFIRI, uwzględniono także inne schematy leczenia z bewacyzumabem lub FOLFIRI,
- komparatorów – oprócz schematu FOLFIRI uwzględniono także inne schematy chemioterapii (w celu przeprowadzenia porównań pośrednich uwzględniono badania porównujące różne schematy chemioterapii z bewacyzumabem), a dla badań obserwacyjnych brak komparatora,
- rodzajów badań.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla porównania pośredniego dla leku Avastin

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	dorośli (powyżej 18 r. ż.) pacjenci z zaawansowanym rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC) uprzednio nieleczeni z zastosowaniem chemioterapii w ramach leczenia systemowego;	pacjenci uprzednio leczeni z zastosowaniem chemioterapii systemowej w stadium zaawansowanym (w tym pacjenci po progresji choroby w ramach leczenia I/II linii); leczenie uzupełniające (neoadjuwantowe) po resekcji w stadium miejscowo zaawansowanym, podanie B w ramach terapii podtrzymującej uzyskane uprzednio efekty leczenia (ang. <i>maintenance therapy</i>);
Interwencja	bewacyzumab podawany dożylnie w dawce 5 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie lub 7,5 mg/kg masy ciała co 3 tygodnie w połączeniu z jednym z następujących schematów leczenia tj: <ul style="list-style-type: none"> •5-fluorouracylem (5-FU) w dawce 500 mg/m² w połączeniu z leukoworyną w dawce 500 mg/m² w cyklu 8 tygodniowym; •Kapecytabiną w dawce 1000 mg/m² lub 1250 mg/m² m.c. w cyklu 3 tygodniowym; •IFL (z modyfikacjami); •FOLFIRI (z modyfikacjami); •FOLFOX-4 (z modyfikacjami); •XELOX (z modyfikacjami); •XELIRI (z modyfikacjami); •FOLFOXIRI (z modyfikacjami). 	dawka, długość cyklu lub sposób podawania leku niezgodny z wnioskowanym wskazaniem; stosowanie w ramach chemioterapii w tym samym ramieniu różnych schematów chemioterapii (np. XELOX, FOLFIRI, etc) lub połączenie stosowania bewacyzumabu i innych leków m.in. z grupy antagonistów receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (panitumumab, cetuksymab) oraz innych leków (mitomycyna, gemcytabina, cediranib, wismodegib oraz S-1).
Komparatory	Dla badań typu RCT: <ul style="list-style-type: none"> •chemioterapia (FL, kapecytabina, IFL, FOLFIRI, FOLFOX-4, XELOX, XELIRI, FOLFOXIRI (z modyfikacjami)); •bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią (FL, kapecytabina, IFL, FOLFIRI, FOLFOX-4, XELOX, XELIRI, FOLFOXIRI (z modyfikacjami)). Dla badań obserwacyjnych oraz badań bez grupy kontrolnej: <ul style="list-style-type: none"> •brak komparatora (w przypadku badań jednoramiennych); •chemioterapia (FL, kapecytabina, IFL, FOLFIRI, FOLFOX-4, XELOX, XELIRI, FOLFOXIRI (z modyfikacjami)); •bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią (FL, kapecytabina, IFL, FOLFIRI, FOLFOX-4, XELOX, XELIRI, FOLFOXIRI (z modyfikacjami)). 	jw.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> •przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), •czas do progresji choroby (TTP), •przeżycie jednoroczne, •przeżycie 2-letnie, •zgony, •całkowite przeżycie (OS), •odpowiedź guza na leczenie (ORR, CR, PR, SD), •zgony w okresie pierwszych 60 dni trwania badania, •przerwanie leczenia z powodu AE, •żołądkowo-jelitowe działania niepożądane (wymioty, nudności, biegunka, jądłowstręt), •hematologiczne AE (anemia, trombocytopenia, neutropenia gorączkowa, neutropenia, leukopenia), •ból głowy, gorączka, infekcje, zmęczenie (astenia), łysienie, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, •działania niepożądane towarzyszące terapii bewacyzumabem (nadciśnienie, krwawienia, perforacje przewodu pokarmowego, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, komplikacje w gojeniu się ran). 	z zakresu biodostępności leku, biochemii, farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki
Typ badań	RCT, prospektywne badania obserwacyjne, prospektywne badania bez grupy kontrolnej (<i>single arm studies</i>);	badania retrospektywne, opisy przypadków, opracowania wtórne
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> •badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, •badania dostępne w języku angielskim, niemieckim, francuskim oraz polskim. 	badania niedostępne w postaci pełno-tekstowej

Agencja nie zgłasza uwag do przyjętych przez wnioskodawcę kryteriów włączenia i wykluczenia badań do analizy.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy w analizie głównej włączono 3 randomizowane badania kliniczne pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego (B+FOLFIRI vs FOLFIRI):

- **AVF2107 2004** (B+IFL vs mIFL),
- **ARTIST 2011** (B+IFL vs mIFL),
- **BICC-C 2007**, opisujące 2 badania:
 - a) **BICC-C1** (IFL vs FOLFIRI),
 - b) **BICC-C2** (B+FOLFIRI vs B+ImFL).

Ponadto wnioskodawca przedstawił wyniki dla 33 badań dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej produktu leczniczego AVASTIN:

- 8 badań RCT porównujących efektywność kliniczną bewacyzumabu dodanego do CTH w porównaniu do samego CTH,
- 5 badań RCT porównujących dwa różne schematy chemioterapii dodane do bewacyzumabu (w tym badanie BICC-C włączone do analizy głównej),
- 4 prospektywne badania obserwacyjne oceniające efektywność praktyczną i bezpieczeństwo leczenia bewacyzumabem w połączeniu z chemioterapią,
- 16 prospektywnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej.

Ze względu na to, że we włączonych przez wnioskodawcę dodatkowych badaniach klinicznych (innych niż włączonych do porównania pośredniego) interwencję ocenianą stanowiło dodanie bewacyzumabu do różnych schematów chemioterapii: kapecytabiny, FOLFOX, XELIRI, XELOX, FOLFOXIRI, FOLFIRI, w niniejszym opracowaniu przedstawiono jedynie wyniki badań dla interwencji będącej przedmiotem oceny, tj. B+FOLFIRI:

- a) 4 badania RCT porównujące dwa różne schematy chemioterapii dodane do bewacyzumabu (wyniki badania BICC-C zostały opisane w analizie głównej):
 - **BICC-C2 2007** (B+FOLFIRI vs B+mIFL),
 - **FNCLCC ACCORD 2013** (B+mIFL vs B+XELIRI),
 - **Souglakos 2012** (B+FOLFIRI vs B+XELIRI),
 - **Pectasides 2012** (B+FOLFIRI vs B+XELIRI).
- b) 4 prospektywne badania obserwacyjne dotyczące oceny skuteczności praktycznej:
 - **ARIES 2012/2014** (B+FOLFIRI vs B+FOLFOX),
 - **AVIRI 2009** (B+FOLFIRI) – brak grupy kontrolnej,
 - **BEAT 2009** (B+FOLFIRI vs B+FOLFOX vs B+XELOX),
 - **BRITE 2009** (B+FOLFIRI vs B+FOLFOX vs B+IFL vs B+FL vs B+ XELOX).

Tabela 14. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Badania włączone do porównania pośredniego				
<p>BICC-C2</p> <p>Źródło finansowania: Pfizer Global Pharmaceuticals</p>	<p>Badanie porównujące ocenę skuteczności i bezpieczeństwa trzech różnych schematów leczenia przy zastosowaniu irynotekanu w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (FOLFIRI; mIFL, CapelRI).</p> <p>- randomizowane, - wieloośrodkowe (99) USA, Kanada, Australia, Nowa Zelandia - brak zaślepienia (badanie otwarte) -typu superiority - populacja ITT - 3pkt/5pkt w skali Jadad</p> <p>Mediana czasu obserwacji: PFS: 22,6 m-c.</p>	<p>Interwencja: B+FOLFIRI (długość cyklu: 2 tyg.) B: 5 mg/kg (i.v. pierwszego dnia cyklu co 2 tyg.) IRI: 180 mg/m² (i.v. przez 90 min.) 5-FU: 400 mg/m² (i.v. bolus*) LV: 400 mg/m² (i.v. przez 2h) 5-FU: 2,400 mg/m² (i.v. wlew 46h) Komparator: B + mIFL (długość cyklu: 3 tyg.) B: 7,5 mg/kg (i.v. pierwszego dnia cyklu co 3 tygodnie) IRI: 125 mg/m² (i.v. przez 90 min.) 5-FU: 500 mg/m² (i.v. bolus* w dniach 1 oraz 8) LV: 20 mg/m² (i.v. przez 2h w 1 oraz 8 dniu)</p>	<p>Populacja licząca łącznie 117 osób wcześniej nieleczonych, którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu oraz którym podano także placebo lub celecoxib (dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa dodania celekoksytu do schematu chemioterapii)</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzony histologicznie mCRC, • choroba mierzalna według kryteriów RECIST, • wiek ≥ 18 lat, • stan sprawności wg ECOG: 0-1, • brak wcześniejszej chemioterapii (z wyjątkiem leczenia adjuwantowego zakończonego na 12 miesięcy przed włączeniem do badania), • prawidłowe wskaźniki czynności nerek i wątroby oraz szpiku, • oczekiwana długość życia ≥3 miesiące, • pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze leczenie z udziałem leków biologicznych, • radioterapia w okresie ostatnich 14 dni przed włączeniem do badania, • niekontrolowana, istotna klinicznie choroba serca, • stwierdzone w wywiadzie jak i obecne regularne stosowanie aspiryny (w dawce wyższej niż 325 mg/d) lub innych NSAID, • stwierdzone wodobrzusze, • stwierdzona skaza krwotoczna lub koagulopatia lub konieczności stosowania antykoagulantów, • przebyta interwencja chirurgiczna w okresie ostatnich 28 dni, • ciąża i/lub laktacja, • stwierdzone w wywiadzie przerzuty do CSN. <p><u>Liczebność grup:</u> Populacja ITT (2 pacjentów wykluczono) B+FOLFIRI (n=57, 27 K i 30 M) B+mIFL (n=60, 22 K i 38 M)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Czas wolny od progresji choroby (PFS). <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> •przeżycie całkowite (OS), •całkowita odpowiedź na leczenie (CR), •przeżycie 1-roczone, •odpowiedź na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> •częściowa (PR), •obiektywna (ORR), •zgoni. <p><u>Ocena profilu bezpieczeństwa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •przerwanie leczenia z powodu AE.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>BICC-C1</p> <p>Źródło finansowania: Pfizer Global Pharmaceuticals</p>	<p>Badanie porównujące ocenę skuteczności i bezpieczeństwa trzech różnych schematów leczenia przy zastosowaniu irynotekanu w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (FOLFIRI; mIFL, CapelRI). Badanie: - randomizowane, - wieloośrodkowe (99) USA, Kanada, Australia, Nowa Zelandia - brak zaślepienia (badanie otwarte) - typu <i>superiority</i> - populacja ITT - 3pkt/5pkt w skali Jadad</p> <p>Mediana czasu obserwacji: PFS: 34 m-c OS: 22,6 m-c</p>	<p>Interwencje: <u>FOLFIRI</u> (długość cyklu 2 tyg.) IRI: 180 mg/m² (i.v. przez 90 min.) 5-FU: 400 mg/m² (i.v. bolus) LV: 400 mg/m² (i.v. przez 2h) 5-FU: 2,400 mg/m² (i.v. wlew 46h)</p> <p>Komparator: <u>mIFL</u> (długość cyklu 3 tyg.) IRI: 125 mg/m² (i.v. przez 90 min.) 5-FU: 500 mg/m² (i.v. bolus* w dniach 1 oraz 8) LV: 20 mg/m² (i.v. przez 2h w 1 i 8 dniu)</p>	<p>Populacja licząca łącznie 285 osób wcześniej nieleczonych, którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •potwierdzony histologicznie mCRC, •choroba mierzalna według kryteriów RECIST, •wiek ≥ 18 lat •stan sprawności wg ECOG: 0-1, •brak wcześniejszej chemioterapii (z wyjątkiem leczenia adjuwantowego zakończono na 12 miesięcy przed włączeniem do badania), •prawidłowe wskaźniki czynności nerek i wątroby oraz szpiku •oczekiwana długość życia ≥3 miesięcy, <p>pisemna zgoda na udział w badaniu,</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Wcześniejsze leczenie z udziałem leków biologicznych, •Radioterapia w okresie ostatnich 14 dni przed włączeniem do badania •Niekontrolowana, istotna klinicznie choroba serca, •Stwierdzone w wywiadzie jak i obecne regularne stosowanie aspiryny (w dawce wyższej niż 325 mg/d) lub innych NSAID, •Stwierdzone wodobrzusze, •Stwierdzona skaza krwotoczna lub koagulopatia lub konieczności stosowania antykoagulantów •Przebyta interwencja chirurgiczna w okresie ostatnich 28 dni, •Ciąża i/lub laktacja •Stwierdzone w wywiadzie przerzuty do CSN. <p><u>Liczebność grup:</u> Populacja ITT (wyłączono 11 pacjentów) FOLFIRI (N=144; 57 K; 85M) mIFL (N=141; 51 K; 90 M)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •czas wolny od progresji choroby (PFS), <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> •przeżycie całkowite (OS) •całkowita odpowiedź na leczenie (CR) •przeżycie 1-roczone, •odpowiedź na leczenie <ul style="list-style-type: none"> •częściowa (PR) •obiektywna (ORR) •zgon, <p><u>Ocena profilu bezpieczeństwa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •przerwanie leczenia z powodu AE,

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>ARTIST</p> <p>Źródło finansowania: Shanghai Roche Hoffmann-La Roche</p>	<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wieloośrodkowe (12) Chiny, - randomizowane, - brak zaślepienia (badanie otwarte), - typu superiority, - 3pkt/5pkt w skali Jadad. 	<p>Interwencja:</p> <p>B+IFL (długość cyklu 6 tyg.) B: 5 mg/kg (i.v. pierwszego dnia cyklu co 2 tyg.) IRI: 125 mg/m² (i.v. przez 90 min., raz w tygodniu przez 4 tygodnie) 5-FU: 500 mg/m² (i.v. bolus* raz w tygodniu przez 4 tygodnie) LV: 20 mg/m² (i.v. przez 2h, raz w tygodniu przez 4 tygodnie)</p> <p>Komparator:</p> <p>IFL (długość cyklu 6 tyg.) IRI: 125 mg/m² (i.v. przez 90 min., raz w tygodniu przez 4 tygodnie) 5-FU: 500 mg/ m² (i.v. bolus* raz w tygodniu przez 4 tygodnie) LV: 20 mg/m² (i.v. przez 2h, raz w tygodniu przez 4 tygodnie)</p>	<p>Populacja obejmująca 214 pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (FAS - analiza wyników w pełnej alanizowanej grupie) i którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu. U pacjentów kontynuowano terapię do momentu wystąpienia progresji choroby, zgonu pacjenta, lub nieakceptowalna toksyczność.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nieresekcyjny, potwierdzony histologicznie mCRC, • choroba mierzalna według kryteriów RECIST, • wiek ≥ 18 lat, • stan sprawności ECOG: 0-1, • brak wcześniejszej chemioterapii (z wyjątkiem leczenia adjuwantowego zakończonego na 12 miesięcy przed włączeniem do badania), • prawidłowe wskaźniki czynności nerek i wątroby, • oczekiwana długość życia ≥ 3 miesięcy, • pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze leczenie adjuwantowe oparte na irynotekanie lub przyjmowanie bewacyzumabu, • nieleczone przerzuty do mózgu, • stwierdzone w wywiadzie / aktualnie przerzuty do CSN, • istotna klinicznie choroba serca, zawał serca, dusznica, zastoinowa niewydolność serca, arytmia, niekontrolowane nadciśnienie, przeszczepy, • skaza krwotoczna lub koagulopatia, • poważne trudno gojące się rany, wrzody, złamania kości perforacje przewodu pokarmowego w okresie ostatnich 6 miesięcy, • stwierdzone w wywiadzie jak i obecne regularne stosowanie aspiryny (w dawce wyższej niż 325 mg/d) lub innych NSAID. <p><u>Liczebność grup:</u> 11 pacjentów wykluczono z analizy B+IFL (n=139; 69 K, 70 M) IFL (n=64; 29 K, 35 M)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas wolny od progresji choroby (PFS). <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), • czas trwania odpowiedzi, • przeżycie całkowite (OS). <p><u>Ocena profilu bezpieczeństwa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wystąpienie zdarzeń niepożądanych (AEs), • wystąpienie poważnych zdarzeń niepożądanych (SAEs).
<p>AVF2107g</p> <p>Źródło finansowania: Genetech Inc</p>	<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wieloośrodkowe (163) USA, Australia, Nowa Zelandia, - brak zaślepienia - typu superiority - populacja ITT - 3pkt/5pkt w skali Jadad** 	<p>Interwencja:</p> <p>B+IFL (długość cyklu 6 tyg.) B: 5 mg/kg (i.v. pierwszego dnia cyklu co 2 tyg.) IRI: 125 mg/m² (i.v. przez 90 min., raz w tygodniu przez 4 tygodnie) 5-FU: 500 mg/m² (i.v. bolus* raz w</p>	<p>Populacja obejmująca 813 pacjentów poddanych randomizacji. Terapia była kontynuowana do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych występujących w ciągu 96 tygodni.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nieresekcyjny, potwierdzony histologicznie mCRC, • choroba mierzalna według kryteriów RECIST, • wiek ≥ 18 lat, 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS) <p><u>Drugorzędowy punkt końcowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas wolny od progresji choroby (PFS), • obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) (całkowita (CR) i częściowa odpowiedź na leczenie (PR)), • odpowiedź guza na leczenie

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	Czas obserwacji: 96 tygodni	tygodniu przez 4 tygodnie) LV: 20 mg/m ² (i.v. przez 2h, raz w tygodniu przez 4 tygodnie) Komparator: <u>IFL</u> (długość cyklu 6 tyg.) IRI: 125 mg/m ² (i.v. przez 90 min., raz w tygodniu przez 4 tygodnie) 5-FU: 500 mg/ m ² (i.v. bolus* raz w tygodniu przez 4 tygodnie) LV: 20 mg/m ² (i.v. przez 2h, raz w tygodniu przez 4 tygodnie)	<ul style="list-style-type: none"> • stan sprawności ECOG: 0-1, • brak wcześniejszej chemioterapii (z wyjątkiem leczenia adjuwantowego zakończonego na 12 miesięcy przed włączeniem do badania), • prawidłowe wskaźniki czynności nerek i wątroby, • oczekiwana długość życia \geq 3 miesięcy, • pisemna zgoda na udział w badaniu, <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze leczenie adjuwantowe oparte na irynotekanie, topotekanie lub przyjmowanie bewacyzumabu, • stwierdzone w wywiadzie / aktualnie przerzuty do CSN, • istotna klinicznie choroba serca, zawał serca, dusznica, zastoinowa niewydolność serca, arytmia, niekontrolowane nadciśnienie, dusznica bolesna, zator płucny, atak niedokrwienności, zakrzepica żył głębokich w okresie ostatnich 6 miesięcy • stwierdzone w wywiadzie jak i obecne regularne stosowanie aspiryny (w dawce wyższej niż 325 mg/d) lub innych NSAID, • ciąża i/lub laktacja. <u>Liczebność grup:</u> Populacja ITT (nie utracono pacjentów z badania) B+IFL (n=402; 165 K, 237 M) IFL (n=411; 164 K, 247 M)	<ul style="list-style-type: none"> • jakość życia • <u>Ocena profilu bezpieczeństwa</u> • wystąpienie zdarzeń niepożądanych (AEs), • wystąpienie poważnych zdarzeń niepożądanych (SAEs)
Badania RCT włączone do dodatkowej analizy skuteczności				
FNCLCC ACCORD 13/0503 Źródło finansowania: Roche, Pfizer, Chugai	Badanie porównujące ocenę skuteczności i bezpieczeństwa dwóch różnych schematów leczenia przy zastosowaniu bewacyzumabu w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (B+FOLFIRI vs B+XELIRI): - randomizowane (randomizacja ze stratyfikacją pacjentów), - wielośrodkowe (15) Francja - zaślepienie, - nie określono typu hipotezy, - populacja ITT,	<u>Interwencja: B + FOLFIRI</u> B: 5 mg/kg i.v. co 2 tyg. IRI: 180 mg/m ² i.v. przez 90 minut LV: 400 mg/m ² i.v. wlew przez 2 h 5-FU: 2 400 mg/ m ² i.v. wlew ciągły przez 46h 5-FU: 400 mg/m ² i.v. bolus Czas trwania cyklu: 2 tygodnie <u>Komparator: B + XELIRI</u> B: 7,5 mg/kg i.v. wlew trwający 90 minut co 3 tyg. IRI: 200mg/m ² i.v. przez 90 minut dzień 1 KAP: 1000 mg/m ² p.o. 2xdz. w dniach 1-14	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzony histologicznie mCRC, nieresekcyjny, • choroba mierzalna według kryteriów RECIST, • wiek \geq 18 lat (do 75 r.ż.), • stan sprawności wg ECOG\leq2, • prawidłowe wskaźniki czynności nerek i wątroby oraz szpiku, • pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • niekontrolowane nadciśnienie, • stwierdzone w wywiadzie jak i obecne regularne stosowanie aspiryny (w dawce wyższej niż 325 mg/d) lub innych NSAID, • zaburzenia krzepnięcia krwi, • przebyte poważne interwencje chirurgiczne, poważne urazy w okresie 28 dni poprzedzającym włączenie do badania, • poważne problemy z leczeniem się ran, wrzody lub złamania kości, • stwierdzone w wywiadzie przerzuty do CNS. <u>Liczebność grup: N=145</u>	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (w 6. miesiącu), <u>Drugorzędowy punkt końcowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • OS, czas trwania odpowiedzi na leczenie, ORR (ang. <i>objective response rate</i>), CR, PR, SD, jednoroczne/dwuletnie OS, jednoroczny PFS, QoL, <u>Bezpieczeństwo:</u> <ul style="list-style-type: none"> • AE 3-4 stopnia, zgony, SAE, przerwanie leczenia z powodu AE, neutropenia, leukopenia, gorączka neutropeniczna, anemia, biegunka, wymioty, nudności, ból brzuszny, jadłowstręt, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszawowej, infekcje (bez/z towarzyszącą neutropenią), zakrzepica żylna, nadciśnienie,

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	- 2 pkt/5 pkt w skali Jadad Mediana <i>follow-up</i> : B+FOLFIRI: 36 m-c. (25-47) B+XELIRI: 36 m-c. (24-47)	Czas trwania cyklu: 3 tygodnie. Czas trwania leczenia: Po 6 miesiącach leczenia i braku progresji choroby leczenie kontynuowano podając pacjentom w obu grupach sam bewacyzumab (7,5 mg/kg co 21 dni) do momentu wystąpienia progresji choroby	B+FOLFIRI (n=73; 52% K; 48% M) B+XELIRI (n=72; 36% K; 64% M)	białkomocz, udar mózgu, zaparcia, nadciśnienie, perforacje przewodu pokarmowego, przetoka, krwawienie z przewodu pokarmowego, zator płucny, zakrzepica żylna.
Souglakos 2012 Źródło finansowania: brak danych	Badanie porównujące ocenę skuteczności i bezpieczeństwa dwóch różnych schematów leczenia przy zastosowaniu bewacyzumabu w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (B+FOLFIRI vs B+XELIRI): - randomizowane (randomizacja ze stratyfikacją pacjentów), - wielośrodkowe (23 Grecja, - brak zaślepienia (badanie otwarte), - typu <i>superiority</i> , - populacja ITT, - 2 pkt/5 pkt w skali Jadad, Mediana <i>follow-up</i> : 32 msc. (1-64 m-c.)	Interwencje: <u>B + FOLFIRI</u> B : 5 mg/kg i.v. co 2 tyg IRI : 180 mg/m ² i.v. przez 90 minut LV : 200 mg/m ² i.v. w dniu 1 oraz 2 5-FU : 2 400 mg/ m ² i.v. wlew ciągły przez 46h 5-FU : 400 mg/m ² i.v. bolus Czas trwania cyklu: 2 tygodnie Komparator: <u>B + XELIRI</u> B : 7,5 mg/kg i.v. wlew trwający 90 minut co 3 tyg. IRI : 250 mg/m ² i.v. przez 90 minut dzień 1 KAP : 2000 mg/m ² p.o. BID w dniach 1-14 Czas trwania cyklu: 3 tygodnie Czas trwania leczenia: do wystąpienia progresji, nieakceptowanej toksyczności lub wycofania zgody na dalsze leczenie.	<u>Kryteria włączenia:</u> • potwierdzony histologicznie mCRC nieresekcyjny, wcześniej nieleczony (dozwolona była adjuwantowa chemioterapia oparta na oksaliplatynie i pochodnych fluoropiryminy jeżeli została zakończona na 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia w badaniu), • choroba mierzalna według kryteriów RECIST, • wiek ≥ 18 lat, • stan sprawności wg ECOG≤2, • prawidłowe wskaźniki czynności nerek i wątroby (kreatynina oraz całkowita bilirubina ≤1,25 razy powyżej górnej granicy normy, aminotransferazy ≤ 3 razy powyżej górnej granicy normy), • odpowiednie parametry hematologiczne: absolutne miano neutrofilii ≥ 1,5x10 ⁹ /l oraz płytki krwi ≥ 100x10 ⁹ /l, • brak infekcji, brak innych nowotworów z wyjątkiem raka skóry oraz macicy <i>in situ</i> , • pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> • wcześniejsza chemioterapia (inna niż w ramach leczenia uzupełniającego) lub radioterapia, • poważna choroba serca: nadciśnienie, udar, przewlekła biegunka, zawał mięśnia sercowego), • stwierdzone w wywiadzie jak i obecne regularne stosowanie aspiryny (w dawce wyższej niż 325 mg/d) lub innych NSAID, • przebyte poważne interwencje chirurgiczne, poważne urazy w okresie 28 dni poprzedzającym włączenie do badania, • stwierdzone w wywiadzie przerzuty do CNS, • białkomocz ≥500 mg /24h. <u>Liczebność grup:</u> B+FOLFIRI (n=167; 38% K; 62% M) B+XELIRI (n=166; 34% K; 66% M)	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> • PFS. <u>Drugorzędowy punkt końcowy:</u> • OS, ORR, CR, PR, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, SD, PD, lecznicza metastazektomia. <u>Ocena profilu bezpieczeństwa</u> • neutropenia, anemia, trombocytopenia, łysienie, nudności, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zmęczenie, krwawienie, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, neutropenia gorączkowa, SAE, nadciśnienie, perforacje jelita, biegunka, zgony.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Pectasides 2012</p> <p>Źródło finansowania: brak danych</p>	<p>Badanie III fazy porównujące ocenę skuteczności i bezpieczeństwa dwóch różnych schematów leczenia przy zastosowaniu bewacyzumabu w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (B+FOLFIRI vs B+XELIRI):</p> <ul style="list-style-type: none"> - randomizowane (randomizacja centralna, ze stratyfikacją pacjentów), - wieloośrodkowe, - brak zaślepienia (badanie otwarte), - typu <i>superiority</i>, - populacja ITT, - 3 pkt/5 pkt w skali Jadad. 	<p>Interwencje: <u>B + FOLFIRI</u></p> <p>B: 5 mg/kg i.v. co 2 tyg. w dniu 1 IRI: 180 mg/m² i.v. w dniu 1 LV: 200 mg/m² i.v. we wlewie 22 h w dniu 1 5-FU: 400 mg/m² i.v. bolus w dniu 1 5-FU: 2 400 mg/m² i.v. wlew ciągły przez 46h co 2 tyg.</p> <p>Czas trwania cyklu: 2 tygodnie Łącznie podano 12 cykli</p> <p>Komparator: <u>B + XELIRI</u></p> <p>B: 7,5 mg/kg i.v. wlew trwający 90 minut co 3 tyg. IRI: 240 mg/m² i.v. przez 90 minut dzień 1 KAP: 1000 mg/m² p.o. bid w dniach 1-14</p> <p>Czas trwania cyklu: 3 tygodnie Łącznie podano 6 cykli</p> <p>Czas trwania leczenia: brak danych</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzony histologicznie mCRC nieresekcyjny, wcześniej nieleczonej (wcześniejsza terapia adjuwantowa lub neoadjuwantowa powinna być zakończona co najmniej na 4 miesiące przed włączeniem do badania), • choroba mierzalna według kryteriów RECIST, • wiek ≥ 18 lat, • stan sprawności wg ECOG ≤ 2, • prawidłowe wskaźniki czynności nerek i wątroby oraz szpiku, • pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsza chemioterapia (inna niż w ramach leczenia uzupełniającego) lub radioterapia, • przebyte poważne interwencje chirurgiczne, poważne urazy w okresie 28 dni poprzedzających włączenie do badania. <p><u>Liczebność grup:</u> B+FOLFIRI (n=142; 35% K; 65% M) B+XELIRI (n=143; 45% K; 55% M)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS, <p><u>Drugorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS, ORR, CR, PR, SD, PD, 2-letnie OS oraz PFS <p><u>Ocena profilu bezpieczeństwa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • neutropenia, biegunka, wymioty, zator płucny, anemia, leukopenia, neutropenia gorączkowa, trombocytopenia, infekcje, gorączka, zmęczenie, jadłowstręt, nudności, biegunka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, inne AE, czkawka, zmiana tonu głosu, podwyższony poziom ASPAT/ALAT, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, reakcje alergiczne, nadciśnienie, zakrzepica, zator płucny, krwawienie, zaburzenia elektrolitów, omdlenie, zdarzenia sercowe, zdarzenia metaboliczne, zgony związane z leczeniem, zespół cholinergiczny.

*podanie leku w dużej dawce, mające na celu uzyskanie efektywnego stężenia w tkankach w jak najkrótszym czasie.

** Poprawiona wartość. Agencja oceniła badanie AVF2107g na 3 pkt/5 pkt w skali Jadad – ze względu na brak zaślepienia tj. badanie otwarte (wnioskodawca w metodyce badanie opisał badanie jako podwójnie zaślepienie a tym samym ocenił badanie na 5 pkt/5 pkt).

W poniższych tabelach przedstawiono definicje i metody pomiaru punktów końcowych we włączonych badaniach oraz opis skal i kwestionariuszy w nich wykorzystanych.

Tabela 15. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla porównania pośredniego

Punkt końcowy	Badanie		
	BICC-C	ARTIST	AVF20107g
PFS Czas wolny od progresji choroby (<i>progression free survival</i>)	Czas mierzony od randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby	Czas mierzony od randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby i/lub zgonu bez względu na przyczynę. PFS po 6 miesiącach: proporcja pomiędzy pacjentami, którzy nie doświadczyli progresji choroby lub zgonu od momentu randomizacji w stosunku do 6 miesięcy po.	Czas mierzony od randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby i/lub zgonu w trakcie trwania badania
OS Przeżycie całkowite (<i>overall survival</i>)	Czas mierzony od randomizacji do zgonu pacjenta	Czas mierzony od randomizacji do zgonu pacjenta	Czas mierzony od randomizacji do zgonu pacjenta
ORR Obiektywna odpowiedź na leczenie (CR; PR; SD; PD)	Zgodnie z kryteriami RECIST	Zgodnie z kryteriami RECIST	Zgodnie z kryteriami RECIST
Czas do wystąpienia odpowiedzi (<i>duration of response</i>)	-	Czas od pierwszej udokumentowanej całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie do progresji choroby lub zgonu	-

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę oraz zweryfikowanego przez Agencję nie odnaleziono randomizowanych prób klinicznych bezpośrednio porównujących efekty kliniczne uzyskane po zastosowaniu bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFIRI w porównaniu z samym FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów z mCRC zarówno w populacji pacjentów z mutacją genów z rodziny RAS, jak również w populacji ogólnej. Nie zidentyfikowano również niższej jakości dowodów naukowych pozwalających ocenić czy dodanie bewacyzumabu do schematu FOLFIRI w porównaniu z samym FOLFIRI we wnioskowanej populacji wiąże się z uzyskaniem istotnych korzyści klinicznych.

Na podstawie danych literaturowych, wnioskodawca uznał, iż obecność mutacji genu RAS nie jest czynnikiem predykcyjnym dla leczenia bewacyzumabem. Z tego względu, w analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki dla porównywanych interwencji w populacji ogółem bazując na wynikach porównania pośredniego. Wnioskodawca w uzasadnieniu przyjętego założenia podał, iż w świetle dostępnych dowodów naukowych efekty leczenia B + FOLFIRI vs FOLFIRI w populacji pacjentów z mutacją genów z rodziny RAS nie odbiegają w sposób znaczny od wyników dla populacji ogólnej. Ostatecznie do AKL wnioskodawcy włączono trzy wielośrodkowe randomizowane próby kliniczne (BICC-C (opisane jako BICC-C1 i BICC-C2), ARTIST, AVF20107g).

Definicję punktów końcowych przyjęte w badaniach w zakresie odpowiedzi guza na leczenie oparto o kryteria RECIST.

Wszystkie włączone do analizy głównej badania sklasyfikowano jako typ II A co oznacza, że stanowiły poprawnie zaprojektowane kontrolne próby kliniczne z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach. Ponadto omawiane badania kliniczne zostały zaprojektowane w hipotezie jako *superiority*.

Wyniki dotyczące skuteczności dla większości uwzględnionych w analizie badań (z wyjątkiem badania ARTIST) zostały przedstawione dla populacji ITT (*intention-to-treat*), czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji.

W ocenie wnioskodawcy charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów w obrębie poszczególnych badań, są zbliżone pod względem większości cech demograficznych i klinicznych. Nieznaczne różnice dotyczące wieku pacjentów odnotowano w pracy ARTIST, gdzie włączono pacjentów młodszych oraz w próbie klinicznej AVF20107g, gdzie chorzy byli w lepszym stanie ogólnym. Podczas oceny stosowanych interwencji pomiędzy badaniami stwierdzono, iż w badaniu BICC-C stosowano odmienny niż w badaniu ARTIST czy AVF20107g schemat IFL - mIFL. Modyfikacja ta nie dotyczyła wielkości dawki poszczególnych interwencji przeliczonej na cykl 6 tygodniowy, lecz różnych odstępów czasowych pomiędzy poszczególnymi ich podaniami.

Ograniczenia analizy klinicznej wskazane przez wnioskodawcę odnoszące się do uwzględnionych badań:

- W związku z brakiem badań typu head to head bezpośrednio porównujących efekty lecznicze B+FOLFIRI vs FOLFIRI wykonano analizę sieciową, polegającą na syntezie wyników badań klinicznych, dotyczących tego samego punktu końcowego, ale porównujących różne interwencje. Jak zaznaczył wnioskodawca, sama metoda analizy pośredniej (analiza sieciowa) wiąże się z ograniczoną wiarygodnością interpretacji wyników.
- W odnalezionych badaniach, populację badaną stanowili pacjenci bez względu na status genów RAS (wyniki uzyskane z badań klinicznych uogólniono na populację generalną objętą wnioskiem refundacyjnym).
- Nie uwzględniono badań retrospektywnych, biorąc pod uwagę dużą dostępność innych, bardziej wiarygodnych danych (wnioskodawca uznał, iż nie ma konieczności włączania badań retrospektywnych o niższej jakości).
- Do analizy włączono publikacje medyczne jedynie w języku polskim, angielskim, niemieckim oraz francuskim co zdaniem wnioskodawcy mogło wpłynąć na obniżenie wartości analizy (wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego).
- Wnioskodawca nie uwzględnił badań w postaci abstraktów, doniesień konferencyjnych, listów i komentarzy ze względu na brak możliwości przeprowadzenia oceny wiarygodności tego typu badań.
- Wnioskodawca wskazał na pewne niespójności pomiędzy badaniami włączonymi do analizy głównej w zakresie stosowanej interwencji. W badaniu BICC-C stosowano odmienny niż w badaniu ARTIST czy AVF2107 schemat leczenia z udziałem IFL. Modyfikacja ta dotyczyła różnych odstępów czasowych pomiędzy poszczególnymi ich podaniami. We wszystkich próbach klinicznych autorzy podali, iż leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji, nieakceptowanej toksyczności lub wycofania zgody na dalsze leczenie. Dodatkowo w badaniu BICC podano, iż maksymalny czas trwania leczenia wynosił 96 tygodni.
- W analizie wnioskodawcy jakość badań RCT oceniano z zastosowaniem skali Jadad. Wszystkie włączone do porównania pośredniego badania zostały ocenione na 3 pkt/5 pkt w skali Jadad. Obniżona wiarygodność wewnętrzna tych badań wynikała z braku zaślepienia próby. W publikacjach nie podano także informacji dotyczącej utajenia kodu randomizacji.

Uwagi analityków

Agencja przeprowadziła ocenę opisu metodyki badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej. Zwrócono uwagę, że wnioskodawca błędnie opisał badanie AVF2107g a tym samym zawyżył ocenę w skali Jadad (w niniejszej analizie przedstawiono poprawione wartości oraz opis badania). Badanie AVF2107g tak jak i pozostałe badanie włączone do analizy nie zostało zaślepienie (przez wnioskodawcę oceniono jako podwójnie zaślepienie). W związku z tym, powinno zostać również ocenione na 3 pkt/5 pkt w skali Jadad.

Ograniczenia analizy klinicznej wskazane przez Agencję:

- Mała liczba włączonych do przeglądu badań, a co za tym idzie niewielka liczebność populacji biorącej udział w badaniach.
- We włączonych do analizy badaniach brakowało szczegółowych danych dotyczących liczebności populacji, dla której przeprowadzono szacowania wyników dla ocenianego punktu końcowego.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ze względu na brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących efekty leczenia B + FOLFIRI vs FOLFIRI w analizie wnioskodawcy podjęto próbę identyfikacji badań ze wspólnym komparatorem pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego. Wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie przy zastosowaniu metaanalizy sieciowej, jak również wykorzystując metodę Buchera.

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono metaanalizę sieciową 4 badań porównujących (w tym jedno badanie BICC – C opisujące badanie BICC-C1 i BICC-C2):

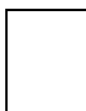
- B+FOLFIRI vs B+mIFL (BICC-C2)
- mIFL vs FOLFIRI (BICC-C1)
- B+IFL vs IFL (ARTIST i AVF2107g)

Wartości parametrów OR oraz HR przeprowadzonej metaanalizy obliczono metodą MTC (metaanaliza sieciowa z ang. *mixed treatment comparison*) oraz DIC (podwójne porównanie pośrednie z ang. *double indirect comparison*), przy czym za metodę referencyjną uznano MTC.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Ze względu na brak badań klinicznych w populacji ogółem bezpośrednio porównujących efekty leczenia B + FOLFIRI vs FOLFIRI, wnioskodawca w analizie klinicznej przedstawił wyniki badań ze wspólnym komparatorem uwzględnionych w przeprowadzonych porównaniach pośrednich metodą analizy sieciowej. Odnaleziono trzy randomizowane próby kliniczne (BICC-C (opisujące BICC-C2 i BICC-C1), ARTIST oraz AVF2107g) pozwalające na zbudowanie sieci przejść, a tym samym na przeprowadzenie analizy pośredniej.

Poniżej zamieszczony został schemat przedstawiony w AKL wnioskodawcy obrazujący sieć powiązań badań włączonych do porównania pośredniego B+FOLFIRI vs FOLFIRI.



Rycina 1. Schemat przedstawiający sieć badań włączonych do porównania pośredniego

Źródło: AKL wnioskodawcy

Dodatkowo w analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki 33 badań, dotyczących efektywności klinicznej oraz praktycznej bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFIRI jak i innymi schematami opartymi na fluoropirymidynie we wnioskowanej populacji pacjentów z mCRC.

W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie wyniki badań oceniających efektywność kliniczną oraz praktyczną bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFIRI, tj. 8 badań (w tym 4 opisane w rozdziale dotyczącym oceny skuteczności praktycznej). Pozostałe badania dotyczyły leczenia bewacyzumabem w leczeniu skojarzonym z innymi niż FOLFIRI schematami chemioterapii.

Szczegółowe wyniki pozostałych badań znajdują się w analizie klinicznej wnioskodawcy (rozdział 6 Przegląd doniesień naukowych dotyczących efektywności klinicznej oraz praktycznej bewacyzumabu w analizowanej populacji, str. 54-88).

Porównanie pośrednie bewacyzumab + FOLFIRI vs FOLFIRI

W ramach porównania pośredniego B + FOLFIRI wykorzystano wyniki następujących prób klinicznych: BICC-C, ARTIST oraz AVF2107g.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności porównania pośredniego: B + FOLFIRI vs FOLFIRI – wartość hazardu względnego

Badanie	Interwencja	N	Mediana [m-c]	Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
				HR [95% CI]	Metaanaliza HR [95% CI]
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)					
BICC-C2	B+FOLFIRI	57	11,2	0,79 [0,47; 1,33]*	MTC: 0,62 [0,33; 1,12] dIC: 0,63 [0,35; 1,13]
	B+mIFL	60	8,3		
ARTIST	B+IFL	139	8,3	0,44 [0,31; 0,63]	
	IFL	64	4,2		
AVF2107g	B+IFL	402	10,6	0,54 [0,45; 0,66]	
	IFL	411	6,2		

Badanie	Interwencja	N	Mediana [m-c]	Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
				HR [95% CI]	Metaanaliza HR [95% CI]
BICC-C1	mIFL	141	5,9	1,51 [1,16; 1,97]**	
	FOLFIRI	144	7,6		
Przeżycie całkowite (OS)					
BICC-C2	B+FOLFIRI	57	28,0	0,56 [0,35; 0,89]***	MTC: 0,46 [0,26; 0,80] dIC: 0,46 [0,26; 0,81]
	B+mIFL	60	19,2		
ARTIST	B+IFL	139	18,7	0,62 [0,41; 0,95]	
	IFL	64	13,4		
AVF2107g	B+IFL	402	20,3	0,66 [0,54; 0,81]	
	IFL	411	15,6		
BICC-C1	mIFL	141	17,6	1,26 [0,96; 1,68]^	
	FOLFIRI	144	23,1		

* p=0,28; ** p=0,004; *** p=0,007; ^ p=0,09

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności porównania pośredniego; B + FOLFIRI vs FOLFIRI – wartość ilorazu szans

Badanie	Interwencja	N/n (%)	Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
			OR [95% CI]	Metaanaliza OR [95% CI]
Przeżycie 1-roczone				
BICC-C2	B+FOLFIRI	57/50* (87,0)	4,44 [1,61; 13,44]	MTC: 5,04 [1,67; 15,20] dIC: 4,63 [1,35; 15,90]
	B+mIFL	60/37* (61,0)		
AVF2107g	B+IFL	402/299* (74,3)	1,67 [1,22; 2,28]	
	IFL	411/261* (63,4)		
BICC-C1	mIFL	141/92* (65,0)	0,63 [0,36; 1,07]	
	FOLFIRI	144/108* (75,0)		
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)				
BICC-C2	B+FOLFIRI	57/33* (57,9)	1,19 [0,57; 2,47]	MTC: 1,66 [0,67; 4,10] dIC: 1,67 [0,67; 4,19]
	B+mIFL	60/32* (53,3)		
ARTIST	B+IFL	139/49* (35,3)	2,62 [1,21; 6,07]	
	IFL	64/11* (17,2)		
AVF2107g	B+IFL	402/180* (44,8)	1,52 [1,13; 2,04]	
	IFL	411/143* (34,8)		
BICC-C1	mIFL	141/61* (43,3)	0,85 [0,53; 1,36]	
	FOLFIRI	144/68* (47,2)		
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)				
BICC-C2	B+FOLFIRI	57/3* (5,3)	1,05 [0,13; 8,22]	MTC: 1,55 [0,17; 13,91] dIC: 1,61 [0,13; 20,71]
	B+mIFL	60/3* (5,0)		
ARTIST	B+IFL	139/4* (2,9)	4,40 [0,52; 36,87]	
	IFL	64/0* (0,0)		
AVF2107g	B+IFL	402/15* (3,7)	1,7 [0,70; 4,54]	
	IFL	411/9* (2,2)		
BICC-C1	mIFL	141/6* (4,3)	0,76 [0,26; 2,24]	
	FOLFIRI	144/8* (5,6)		
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)				
BICC-C2	B+FOLFIRI	57/30* (52,6)	1,19 [0,54; 2,61]	MTC: 1,65 [0,65; 4,10]

Badanie	Interwencja	N/n (%)	Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
			OR [95% CI]	Metaanaliza OR [95% CI]
	B+mIFL	60/29* (48,3)		dIC: 1,64 [0,63; 4,29]
ARTIST	B+IFL	139/45* (32,4)	2,31 [1,10; 4,84]	
	IFL	64/11* (17,2)		
AVF2107g	B+IFL	402/165* (41)	1,44 [1,07; 1,94]	
	IFL	411/134* (32,6)		
BICC-C1	mIFL	141/55* (39,0)	0,90 [0,56; 1,44]	
	FOLFIRI	144/60* (41,6)		

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Metaanaliza

W wyniku metaanalizy badań przeprowadzonych w ramach porównania pośredniego wykazano, **istotne statystycznie** różnice na korzyść bewacyzumabu w połączeniu z FOLFIRI w porównaniu do FOLFIRI odnośnie:

- przeżycia całkowitego HR=0,46 [0,26; 0,80];
- przeżycia 1-rocznego OR=5,04 [1,67; 15,20];

W wyniku metaanalizy badań przeprowadzonych w ramach porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic w grupie pacjentów otrzymujących bewacyzumab w połączeniu z FOLFIRI w porównaniu do FOLFIRI odnośnie:

- obiektywnej odpowiedzi na leczenie OR=1,66 [0,67; 4,10].
- przeżycia wolnego od progresji choroby HR=0,62 [0,33; 1,12];
- całkowitej odpowiedzi na leczenie OR=1,55 [0,17; 13,91];
- częściowej odpowiedzi na leczenie OR=1,65 [0,65; 4,10].

Dane dotyczące efektywności klinicznej bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFIRI z badań niewłączonych do porównania pośredniego.

Wnioskodawca w AKL przedstawił wyniki 33 badań (13 badania randomizowane, 4 prospektywne badania obserwacyjne i 13 badań bez grupy kontrolnej) dotyczących efektywności bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI jak i innymi schematami CTH. Z odnalezionych publikacji 4 badania dotyczyły wnioskowanej interwencji, tj. skojarzenia B+FOLFIRI: BICC-C2, FNCLCC ACCORD, Souglakos 2012 oraz Pectasides 2012 (BICC-C2 opisano w głównej analizie). Charakterystyka tych badań została przedstawiona w rozdziale 3.3.1.3.

Wyniki badań FNCLCC ACCORD 13/0503, Souglakos 2012 oraz Pectasides 2012 nie wykazały istotnych statystycznie różnic dla porównania B+FOLFIRI vs B+XELIRI odnośnie mediany PFS, mediany OS oraz ORR.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa włączonych badań do porównania pośredniego BICC-C (BICC-C1 i BICC-C2), ARTIST oraz AVF2107g.

W analizowanych badaniach populację włączoną do oceny bezpieczeństwa stanowili chorzy, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa B + FOLFIRI vs FOLFIRI

Badanie	Interwencja	N/n (%)	Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
			OR [95% CI]	Metaanaliza OR [95% CI]
Zgon w okresie 60 dni od rozpoczęcia badania				
BICC-C2	B+FOLFIRI	56/1* (1,8)	0,25 [0,005; 2,66]	MTC: 0,5 [0,01; 6,38] dIC: 0,23 [0,01; 7,61]
	B+mIFL	59/4* (6,8)		
AVF2107g	B+IFL	393/12* (3,0)	0,63 [0,27; 1,38]	
	IFL	397/19* (4,9)		
BICC-C1	mIFL	137/7* (5,1)	1,42 [0,44; 4,59]	
	FOLFIRI	137/5* (3,6)		
Przerwanie leczenia z powodu AE				
BICC-C2	B+FOLFIRI	56/9* (16,1)	1,22 [0,38; 3,96]	MTC: 1,08 [0,28; 4,19] dIC: 0,93 [0,18; 4,70]**
	B+mIFL	59/8* (13,6)		
ARTIST	B+IFL	141/14 (10)	0,48 [0,21; 1,09]	
	IFL	70/13 (18,6)		
AVF2107g	B+IFL	393/33* (8,4)	1,21 [0,69; 2,1]	
	IFL	397/28* (7,1)		
BICC-C1	mIFL	137/19* (13,9)	0,94 [0,48; 1,86]	
	FOLFIRI	137/20* (14,6)		
Nudności w ≥ 3 stopniu nasilenia				
BICC-C2	B+FOLFIRI	56/6 (10,7)	2,24 [0,45; 14,46]	MTC: 4,19 [0,39; 60,40] dIC: 3,27 [0,19; 55,53]
	B+mIFL	59/3 (5,1)		
ARTIST	B+IFL	141/7* (5,0)	1,78 [0,32; 17,93]	
	IFL	70/2* (3,0)		
BICC-C1	mIFL	137/10 (7,3)	0,82 [0,34; 1,97]	
	FOLFIRI	137/12 (8,8)		
Wymioty w ≥ 3 stopniu nasilenia				
BICC-C2	B+FOLFIRI	56/6 (10,7)	2,24 [0,45; 14,46]	MTC: 1,80 [0,24; 16,17] dIC: 1,65 [0,16; 16,80]
	B+mIFL	59/3 (5,1)		
ARTIST	B+IFL	141/11* (8,0)	0,90 [0,29; 3,11]	
	IFL	70/6* (9,0)		
BICC-C1	mIFL	137/10 (7,3)	0,82 [0,34; 1,97]	
	FOLFIRI	137/12 (8,8)		
Biegunka w ≥ 3 stopniu nasilenia				
BICC-C2	B+FOLFIRI	56/6 (10,7)	0,89 [0,23; 3,34]	MTC: 1,82 [0,42; 7,02] dIC: 1,84 [0,40; 8,56]
	B+mIFL	59/7 (11,9)		
ARTIST	B+IFL	141/37* (26,0)	1,30 [0,63; 2,79]	
	IFL	70/15* (21,0)		
AVF2107g	B+IFL	393/127* (32,4)	1,46 [1,05; 2,01]	
	IFL	397/98* (24,7)		
BICC-C1	mIFL	137/26 (19,0)	1,67 [0,88; 3,15]	
	FOLFIRI	137/19 (13,9)		
Neutropenia w ≥ 3 stopniu nasilenia				
BICC-C2	B+FOLFIRI	56/30 (53,6)	2,85 [1,23; 6,64]	MTC: 5,69 [1,81; 18,43] dIC: 5,54 [1,60; 19,20]
	B+mIFL	59/17 (28,8)		
ARTIST	B+IFL	141/46* (33,0)	2,12 [1,02; 4,65]	

Badanie	Interwencja	N/n (%)	Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
			OR [95% CI]	Metaanaliza OR [95% CI]
BICC-C1	IFL	70/13* (19,0)	0,91 [0,57; 1,48]	
	mIFL	137/56 (4,9)		
	FOLFIRI	137/59 (43,1)		
Gorączka neutropeniczna				
BICC-C2	B+FOLFIRI	56/3 (5,4)	3,28 [0,25; 175,26]	MTC: 23,47 [0,59; 4121] dIC: 22,40 [0,39; 1279,33]
	B+mIFL	59/1 (1,7)		
ARTIST	B+IFL	141/3* (2,0)	1,45 [0,18; 11,83]	
	IFL	70/1* (2,0)		
BICC-C1	mIFL	137/17 (12,4)	4,71 [1,54; 14,39]	
	FOLFIRI	137/5 (3,6)		

* obliczono na podstawie dostępnych danych

**stwierdzono heterogeniczność wyników pomiędzy badaniami włączonymi do metaanalizy (ARTIST, AVF2107g) wybrano model *random*

Metaanaliza

W wyniku metaanalizy badań włączonych do porównania pośredniego wykazano **istotnie statystycznie** zwiększenie częstości występowania neutropenii w ≥ 3 stopniu nasilenia wśród pacjentów przyjmujących B+FOLFIRI w porównaniu z chorymi leczonymi samą terapią FOLFIRI.

W wyniku metaanalizy badań porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie:

- zgonu w okresie 60 dni od rozpoczęcia badania,
- wycofanie z leczenia z AE,
- nudności w ≥ 3 stopniu nasilenia,
- wymioty w ≥ 3 stopniu nasilenia,
- biegunka w ≥ 3 stopniu nasilenia,
- gorączka neutropeniczna.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki z porównania pośredniego dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania B+FOLFIRI i FOLFIRI odnalezione na stronie *clinicaltrials.gov* dla badania BICC-C (BICC-C1: FOLFIRI vs mIFL; BICC-C2: B+FOLFIRI vs B+mIFL).

Tabela 19. Zestawienie wyników porównania pośredniego dotyczące bezpieczeństwa: B + FOLFIRI vs FOLFIRI na podstawie badania BICC-C (wg. klasyfikacji MedDRA)

Punkt końcowy	B+FOLFIRI N=56 n (%)	FOLFIRI N=137 n (%)
Zgony	bd	bd
SAE	19 (33,9)	50 (36,5)
AE [bez SAE]	56 (100)	137 (100)
Trombocytopenia [ciężkie / pozostałe]	bd	bd
Łysienie [ciężkie / pozostałe]	bd/21 (37,5)	bd/ 64 (46,7)
Anemia [ciężkie / pozostałe]	bd	bd
Leukopenia [ciężkie / pozostałe]	bd	bd
Jadłowstręt [ciężkie / pozostałe]	0 (0,0)/22 (39,3)	4 (2,9)/ 41 (29,9)
RPLS [ciężkie / pozostałe]	bd	bd
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej [ciężkie / pozostałe]	1 (1,8)/12 (21,4)	0 (0,0)/19 (13,9)
Zmęczenie [ciężkie / pozostałe]	0 (0,0)/43 (76,8)	0 (0,0)/ 107 (78,1)
Gorączka [ciężkie / pozostałe]	0 (0,0)/ 12 (21,4)	5 (3,7)/ 30 (21,9)
Ból głowy [ciężkie / pozostałe]	bd/17 (30,4)	bd/27 (19,7)
Infekcje [ciężkie / pozostałe]	0 (0,0)/ 0 (0,0)	0 (0,0)/ 3 (2,2)

Punkt końcowy	B+FOLFIRI	FOLFIRI
Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej [ciężkie / pozostałe]	0 (0,0)/12 (21,4)	0 (0,0)/ 14 (10,2)
Nadciśnienie [ciężkie / pozostałe]	0 (0,0)/12 (21,4)	1 (0,7)/ 7 (5,11)
Białkomocz [ciężkie / pozostałe]	bd	bd
Perforacje przewodu pokarmowego [ciężkie / pozostałe]	1 (1,8)/bd	0 (0,0)/bd
Krwawienie/ krwotok [ciężkie / pozostałe]	0 (0,0)/1 (1,8)	0 (0,0)/ 0 (0,0)
Zdarzenie zakrzepowo-zatorowe [ciężkie / pozostałe]	bd	bd
Komplikacje w gojeniu się ran, [ciężkie / pozostałe]	bd	bd
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe ATE, [ciężkie / pozostałe]	Zator płucny: 2 (3,6) / 0 (0,0)	Zator płucny: 2 (1,8)/ 3 (2,2)
Żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe VTE, [ciężkie / pozostałe]	Zakrzepica żył głębokich: 2 (3,6)/ 5 (8,9)	Zakrzepica żył głębokich:

W badaniu BICC-C odsetek pacjentów, u których raportowano wystąpienie AE, SAE, zmęczenia oraz gorączki były podobne w obu ramionach. Wśród pacjentów poddanych terapii B + FOLFIRI raportowano więcej przypadków jadłowstrętu, zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, bólu głowy, zespołu erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej, nadciśnienia.

Dane dotyczące bezpieczeństwa bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFIRI na podstawie badań niewłączonych do porównania pośredniego: FNCLCC ACCORD, Souglakos 2012 oraz Pectasides 2012.

Na podstawie analizy wyników badania Souglakos 2012 istotną statystycznie różnicę na korzyść bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFIRI vs B + XELIRI wykazano odnośnie: częstości występowania gorączki neutropenicznej ogółem/3-4 stopnia, zespołu erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej ogółem/ 3-4 stopnia oraz biegunki ogółem/3-4 stopnia. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla pozostałych punktów końcowych odnośnie bezpieczeństwa analizowanych w badaniu.

Dodatkowo, wnioskodawca w analizie przedstawił ocenę bezpieczeństwa terapii bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii w oparciu o dane dla szerszej populacji pacjentów onkologicznych obejmującej wszystkie zarejestrowane wskazania dla bewacyzumabu. Ze względu na szerszy zakres populacji, wyniki te nie zostały przedstawione w niniejszym opracowaniu. Szczegółowy opis wyników znajduje się w analizie klinicznej wnioskodawcy w rozdziale 8.4.

3.3.4. Wyniki analizy skuteczności praktycznej

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano cztery prospektywne badania obserwacyjne oceniające efektywność praktyczną i bezpieczeństwo leczenia bewacyzumabem w połączeniu z chemioterapią w ramach terapii I linii wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego, tj:

- **ARIES** (B+FOLFIRI vs B+FOLFOX),
- **AVIRI** (B+FOLFIRI) – brak grupy kontrolnej,
- **BEAT** (B+FOLFIRI vs B+FOLFOX vs B+XELOX),
- **BRITE** (B+FOLFIRI vs B+FOLFOX vs B+IFL vs B+FL, B+ XELOX).

W niniejszej analizie ograniczono się do przedstawienia danych dla głównych punktów końcowych oceniających przeżycie chorych tj: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); przeżycie całkowite (OS) i przeżycie 1-roczone. Szczegółowe wyniki analizy skuteczności praktycznej dotyczących wszystkich ocenianych w tych badaniach punktów końcowych znajdują się w analizie wnioskodawcy (tj. PD, CR, PR, SD, ORR).

Tabela 20. Charakterystyka badań włączonych do analizy skuteczności praktycznej.

Badanie	ARIES	AVIRI	BEAT *	BRITE *
Opis badania	Prospektywne, kohortowe	Prospektywne, IV fazy	Prospektywne, obserwacyjne	Prospektywne, obserwacyjne
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (n=248) Stany Zjednoczone	wieloośrodkowe (n=31) Włochy, Kanada, Hiszpania, Australia, Chiny	wieloośrodkowe (n=376) Cały Świat z wyj. Stanów Zjednoczonych	wieloośrodkowe (n=248) Stany Zjednoczone
Charakterystyka pacjentów włączonych do badania	Pacjenci z nawracającym lub nowozdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jelita grubego (IV stadium). Do badania włączono 1 550 chorych w tym 1 211 wcześniej nieleczonych. B+ FOLFOX N=968 B+ FOLFIRI N=243	B+ FOLFIRI N=209 Pacjenci z zaawansowanym rakiem jelita grubego.	1 965 pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego B+ FOLFOX N=503 B+ FOLFIRI N=552 B+XELOX N=346 Pacjenci leczeni bewacyzumabem w monoterapii stanowili 16% (300 pacjentów)	1953 pacjentów wcześniej nieleczonych chorych w zaawansowanym rakiem jelita grubego. W momencie włączenia 96% pacjentów otrzymało bewacyzumab w dawce 5 mg/kg co dwa tygodnie. B+FOLFOX N=1093 B+FOLFIRI N=279 B+IFL N=189 B+FL N=132 B+XELOX N=94
Schemat dawkowania	bd	Wszyscy pacjenci otrzymywali bewacyzumab podawany w dawce 5 mg/kg co dwa tygodnie oraz schemat FOLFIRI. Schemat dawkowania: B: i.v. 5,0 mg/kg co 2 tyg. F: i.v. 400 mg/m ² bolus FU: i.v. 2400 mg/m ² wlew 46 h IRI: i.v. 180 mg/m ² LV: i.v. 400 mg/m ² (długość cyklu 2 tyg.)	B+ FOLFOX B: i.v. 5 mg/ kg przez 90 minut w 1 dniu cyklu (długość cyklu 2 tyg.) B+FOLFOX B: i.v. 5 mg/ kg przez 90 minut w 1 dniu cyklu (długość cyklu 2 tyg.) B+XELOX B: i.v. 7,5 mg /kg przez 90 minut w 1 dniu cyklu (długość cyklu 3 tyg.)	bd
Mediana czasu obserwacji [m-ce]	21	31	21,1	20,1
Utrata z badania	Brak utraty pacjentów z badania	Brak utraty pacjentów z badania	Brak utraty pacjentów z badania	Utrata z okresu obserwacji: 8% wycofanie z badania: 4%
Źródło finansowania	Genetech Inc	Hoffman La-Roche Ltd	Hoffman La-Roche Ltd	Genetech Inc

* w badaniach oceniano dodatkowe interwencje nieodpowiadające wnioskowanej technologii medycznej.

Tabela 21. Analiza skuteczności praktycznej - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Badanie	Interwencja	N	Mediana [95% CI] [m-c]	HR [95% CI]
ARIES	B+FOLFIRI	243	10,2 [9,0; 11,4]	HR = 1,03 [0,88 ;1,21]; p = 0,688
	B+FOLFOX	968	10,3 [9,9; 11,0]	
AVIRI	B+FOLFIRI	209	11,1 [10,3; 12,1]	bd
BEAT	B+FOLFIRI	503	11,6 [10,8; 12,5]	bd
	B+FOLFOX	552	11,3 [10,3; 12,4]	
	B+XELOX	346	10,8 [10,3; 12,0]	
BRITE	B+FOLFIRI	1093	9,8 [9,3;10,2]	bd
	B+FOLFOX	279	10,8 [9,7; 1,7]	
	B+IFL	189	9,0 [8,2; 11,0]	
	B+FL	132	9,0 [7,1; 10,1]	
	B+ XELOX	94	11,0 [8,4; 12,4]	

We wszystkich analizowanych badaniach wykazano zbliżony czas przeżycia bez progresji choroby w grupie pacjentów przyjmujących bewacyzumab w połączeniu z FOLFIRI. Wykazano także, iż omawiany punkt końcowy był zbliżony do grup pacjentów przyjmujących bewacyzumab z innymi schematami leczenia.

Tabela 22. Analiza skuteczności praktycznej - przeżycie całkowite (OS)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	HR [95% CI]
ARIES	B+FOLFIRI	243	25,5 [20,9; 28,4]	HR = 0,95 [0,78; 1,16]; p = 0,625
	B+FOLFOX	968	23,7 [22,1; 25,6]	
AVIRI	B+FOLFIRI	209	22,2 [20,5; 25,9]	bd
BEAT	B+FOLFIRI	503	23,7 [21,7; 25,9]	bd
	B+FOLFOX	552	25,9 [22,4; 28,1]	
	B+XELOX	346	23,0 [20,6; 26,1]	
BRITE	B+FOLFIRI	1093	24,4 [22,6; 26,0]	bd
	B+FOLFOX	279	22,9 [19,6; 27,4]	
	B+IFL	189	19,9 [16,9; 23,8]	
	B+FL	132	18,1 [14,4;23,1]	
	B+ XELOX	94	23,6 [19,6; 28,4]	

We wszystkich analizowanych badaniach wykazano zbliżony czas przeżycia całkowitego w grupie pacjentów przyjmujących bewacyzumab w połączeniu z FOLFIRI. Wykazano także, iż omawiany punkt końcowy był zbliżony do grup pacjentów przyjmujących bewacyzumab z innymi schematami leczenia, niższym czasem przeżycia całkowitego cechowali się pacjenci przyjmujący B w połączeniu z IFL i FL.

Tabela 23. . Analiza skuteczności praktycznej - przeżycie 1-roczone

Badanie	Interwencja	N	% [95% CI]
ARIES	B+FOLFIRI	243	77,4 [72,0; 82,7]
	B+FOLFOX	968	78,0 [75,3; 80,6]
AVIRI	B+FOLFIRI	209	82 [77,0-87,0]
BRITE	B+FOLFIRI	1093	75,2 [72,6; 77,8]

Badanie	Interwencja	N	% [95% CI]
	B+FOLFOX	279	79,3 [74,5; 84,2]
	B+IFL	189	67,7 [60,9; 74,4]
	B+FL	132	64,8 [56,5;73,1]
	B+ XELOX	94	81,0 [72,8; 89,1]

Wykazano, że odsetek osób u których oceniano przeżycie 1-roczone był zbliżony pomiędzy analizowanymi grupami (niezależnie od rodzaju otrzymywanej chemioterapii) we wszystkich włączonych badaniach do analizy skuteczności praktycznej.

Dodatkowo oceniane punkty końcowe w badaniu ARIES dotyczyły: całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie, stabilizacji oraz progresji choroby. Uzyskane wyniki były zbliżone pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących B+FOLFIRI w porównaniu do grup pacjentów przyjmujących bewacyzumab z innymi schematami leczenia

W badaniu AVIRI odsetek chorych, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź guza na leczenie wynosił 53,1% pacjentów leczonych B+FOLFIRI, a kontrolę choroby uzyskano u 85,6% leczonych B+FOLFIRI.

3.3.5. Wyniki analizy bezpieczeństwa praktycznego

We włączonych badaniach do analizy skuteczności praktycznej, tj. 4 prospektywnych badaniach obserwacyjnych oceniano także profil bezpieczeństwa związany ze stosowaniem bewacyzumabu w połączeniu z chemioterapią wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego w I linii leczenia.

Badanie ARIES

Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa – badanie ARIES

Punkt końcowy	B+FOLFIRI N=243; n (%)	B+FOLFOX N=968; n (%)
AE	66 (27,2)	217 (22,4)
SAE związane z leczeniem B*	31 (12,8)	98 (10,1)
Perforacje żołądkowo-jelitowe	1 (0,4)	11 (1,1)
Krwawienia (3-5 stopnia)	3 (1,2)	34 (3,5)
Pooperacyjne zaburzenia gojenia się ran lub komplikacje związane z krwawieniem ran	1/62 (1,6)	11/223 (4,9)
ATE**	1 (0,4)	29 (3,0)
VTE***	32 (13,2)	62 (6,4)
Nowe lub pogarszające się przypadki nadciśnienia	21 (8,6)	89 (8,2)

* w AKL wnioskodawcy zamiast SAE autorzy podają AE związane z leczeniem B, prawdopodobnie wynika to z błędu pisarskiego

** zdarzenia zakrzepowo zatorowe: włączając przypadki zawału mięśnia sercowego, przejściowego ataku niedokrwiennego, nagłej śmierci serowej oraz zdarzeń sercowo-mózgowych; ***

W analizowanym badaniu wykazano, że wśród pacjentów otrzymujących B+FOLFIRI u blisko 30% chorych wystąpiły zdarzenia niepożądane, a ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem bewacyzumabem u ok. 13% badanych. U zbliżonego odsetka pacjentów (tj. ok 13%) raportowano wystąpienie żylnych zdarzeń zakrzepowo – zatorowych: przypadki zakrzepicy żył głębokich oraz zatorów płucnych.

Badanie AVIRI

Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa – badanie AVIRI

Punkt końcowy	B+FOLFIRI N=209; n (%)
Zgony ogółem/w okresie 60 dni	117 (56)/4 (2)
Przerwanie leczenia B z powodu AE	42 (20)
AE prowadzące do przerwania leczenia bez względu na przyczynę	50 (24)
Perforacje żołądkowo-jelitowe	4 (2**)
Neutropenia (3-4 stopnia)	61 (29)

Punkt końcowy	B+FOLFIRI N=209; n (%)
Biegunka (3-4 stopnia)	25 (12)
Nudności (3-4 stopnia)	12 (6)
Zmęczenie (3-4 stopnia)	29 (10)
Wymioty (3-4 stopnia)	3 (7)
Gorączka neutropeniczna (3-4 stopnia)	12 (6**)
Nadciśnienie ogółem/ 3-4 stopnia	58 (28)/14 (5)
Krwawienie ogółem/ 3-4 stopnia	111 (53)/8 (4)
Białkomocz o ogółem/ 3-4 stopnia	7 (3,5)/ 4 (2)
Perforacje przewodu pokarmowego * (3-4 stopnia)	4 (2**)
Komplikacje związane z gojeniem się ran* (3-4 stopnia)	1 (<1)
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (żylne) ogółem/ 3-4 stopnia	50 (24)/38 (18)**
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (tętnicze)* (3-4 stopnia)	8 (4**)
Zator płucny (3-4 stopnia)	3 (7**)
Zakrzepica żył głębokich (3-4 stopnia)	3 (7)
Zastoinowa niewydolność serca* (3-4 stopnia)	2 (1)
Przetoka/ropień* (3-4 stopnia)	2 (1**)
Łysienie ogółem	96 (46)

*AE prawdopodobnie związane z podaniem bewacyzumabu; ** włączając jeden przypadek prowadzący do zgonu pacjenta

Do najczęstszych działań niepożądanych raportowanych w badaniu w 3 oraz 4 stopniu należały: neutropenia (29%), zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (18%), biegunka (12%) oraz zmęczenie (10%).

Badanie BEAT

Tabela 26. Wyniki analizy bezpieczeństwa – badanie BEAT

Punkt końcowy	B+FOLFIRI N=503; n (%)	B+FOLFOX N=552; n (%)	B+XELOX N=346; n (%)
SAE	631 (33)		
SAE związane z leczeniem B	205 (11)		
SAE związane z samą chemioterapią*:	biegunka 77 (4) gorączka 57 (3)		
Nadciśnienie ogółem/ 3-4 stopnia	163 (32)/26 (5)	145 (26)/19 (3)	117 (34)/30 (9)
Perforacje żołądkowo-jelitowe ogółem/ 3-4 stopnia	6 (2)/6 (2)	10 (2)/10 (2)	3 (1)/3 (1)
Krwawienia ogółem/ 3-4 stopnia	202 (40)/14 (3)	179 (32)/17 (3)	87 (25)/8 (2)
Komplikacje związane z gojeniem się ran* (3-4 stopnia)	22 (4)/8 (2)	23 (4)/10 (2)	13 (4)/0 (0)
Białkomocz o ogółem/ 3-4 stopnia	50 (10)/6 (1)	56 (10)/2 (<0,5)	48 (14)/7 (2)
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe ogółem/ 3-4 stopnia	6 (1)/6 (1)	9 (2)/9 (2)	8 (2)/8 (2)

*w AKL wnioskodawcy autorzy podali 4 i 3 jako liczbę pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane, a nie jako odsetek zgodnie z publikacją BEAT – prawdopodobnie wynika to z błędu pisarskiego.

W badaniu BEAT częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych była zbliżona, niezależnie od rodzaju chemioterapii dodanej do bewacyzumabu. Ciężkie działania niepożądane raportowano u 631/1914 (33%) pacjentów ogółem. Ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem bewacyzumabem raportowano u około 11% chorych. Najczęściej występującymi SAE związanymi z samą chemioterapią były biegunka (4%) oraz gorączka (3%). Wśród pacjentów przymujących leczenie B+FOLFIRI najczęściej raportowano występowanie nadciśnienie ogółem (32%) oraz krwawienie ogółem (40%), z czego w 3-4 stopniu u 3% i 5% odpowiednio. Zbliżone wyniki otrzymano w grupach chorych leczonych bewacyzumabem w skojarzeniu z innymi niż FOLFIRI schematami CTH.

Badanie BRITe

Tabela 27. Wyniki analizy bezpieczeństwa – badanie BRITe

Punkt końcowy	B+FOLFOX N=1093	B+FOLFIRI N=279	B+IFL N=189	B+FL N=132	B+XELOX N=94
Zgon ogółem/w okresie 60 dni, n (%)	1286 (66) /41 (2,1)				
Perforacje żołądkowo-jelitowe, n (%)	37 (1,9) mediana czasu do wystąpienia, m-c: 3,4 [0,4; 37,3]				

Punkt końcowy	B+FOLFOX N=1093	B+FOLFIRI N=279	B+IFL N=189	B+FL N=132	B+XELOX N=94
Krwawienia 3-4 stopnia, n (%)	43 (2,2) mediana czasu do wystąpienia, m-c: 5,0 [0,1; 38,8]				
Pooperacyjne zaburzenia gojenia się ran, n (%)	23/521 (4,4)				
ATE*, n (%)	40 (2,0*) mediana czasu do wystąpienia, m-c: 5,1 [0,1; 33,1]				

* zdarzenia zakrzepowo zatorowe włączając zdarzenia mózgowie (16), zawał mięśnia sercowego (12), przejściowy atak niedokrwienny (7) oraz inne;

Wyniki badań przedstawiono łącznie dla wszystkich grup. W badaniu BRITe odsetek zgonów wyniósł 2,1% w okresie pierwszych 60 dni terapii, natomiast przez cały okres obserwacji 66%. Poszczególne działania niepożądane związane z leczeniem bewacyzumabem raportowano u nie więcej niż 5% chorych. Najczęściej odnotowywano zdarzenia związane z pooperacyjnymi komplikacjami związanymi z gojeniem się ran, które wystąpiły u 23/ 521 (4,4%) pacjentów poddanych resekcji guza. Perforacje żołądkowo-jelitowe, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe oraz krwawienia w 3-4 stopniu nasilenia obserwowano u ok. 2% leczonych. Ponad 70% z wszystkich obserwowanych AE wystąpiło w pierwszych 9 miesiącach leczenia bewacyzumabem.

3.3.6. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

ChPL Avastin

W ChPL Avastin wśród działań niepożądanych określonych jako bardzo często występujące ($\geq 1/10$), wymieniono:

- zaburzenia krwi i układu chłonnego: gorączka neutropeniczna, leukopenia, małopłytkowość, neutropenia;
- zaburzenia układu nerwowego: obwodowa neuropatia czuciowa;
- zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie;
- zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, nudności i wymioty;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: osłabienie i zmęczenie.

Do często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujących działań niepożądanych należą:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: posocznica, ropień, zakażenie;
- zaburzenia krwi i układu chłonnego: niedokrwistość;
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: odwodnienie;
- zaburzenia układu nerwowego: udar mózgu, omdlenia, senność, ból głowy;
- zaburzenia serca: zastoinowa niewydolność serca, tachykardia nadkomorowa;
- zaburzenia naczyniowe: zakrzepica zatorowa (tętnicza), zakrzepica żył głębokich, krwotok;
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: zatorowość płucna, duszności, niedotlenienie, krwawienie z nosa;
- zaburzenia żołądka i jelit: perforacje jelita, niedrożność jelita, ból brzucha, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zapalenia błony śluzowej jamy ustnej;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej;
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości: osłabienie mięśni, bóle mięśniowe, bóle stawów;
- zaburzenia nerek i dróg moczowych: białkomocz, zakażenia dróg moczowych;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: ból, ospałość, zapalenie błon śluzowych.

Źródło: ChPL AVASTIN

W celu odnalezienia dodatkowych komunikatów odnoszących się do profilu bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem leku bewacyzumab, przeszukano strony URPL, EMA i FDA. Nie odnaleziono innych informacji dotyczących ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku Avastin, które nie zostałyby uwzględnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego Avastin.

Odnalezione raporty/alerty umieszczone na stronach FDA, EMA oraz URPL dotyczące bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu zamieszczono poniżej.

Informacje odnalezione na stronie URPL

W trakcie przeszukiwania stron URPL zidentyfikowano 5 alertów dotyczących stosowania bewacyzumabu.

1. Komunikat bezpieczeństwa URPL z maja 2007 roku dotyczy stosowania bewacyzumabu w drobnokomórkowym raku płuca w skojarzeniu z chemioterapią i radioterapią. W badaniu takiej kombinacji na 29 pacjentach stwierdzono 2 przypadki wystąpienia przetoki tchawiczo-przełykowej, z czego jedna zakończyła się śmiercią.
2. Doniesienie firmy Roche z lipca 2008 skierowane do specjalistów ochrony zdrowia za pośrednictwem URPL dotyczy stosowania bewacyzumabum łącznie z jabłczanem sunitynibu w leczeniu przerzutowego raka nerki. Kombinacja taka nie jest zarejestrowana, a informacje pochodzą z badania klinicznego I fazy. U 5 spośród 12 pacjentów z grupy otrzymującej sunitynib w dawce 50 mg stwierdzono zmiany charakterystyczne dla mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej (ang. *microangiopathic haemolytic anemia* – MAHA).
3. Raport firmy Roche z kwietnia 2010 dotyczy stosowania bewacyzumabu wśród pacjentów onkologicznych. Stwierdzono przypadki wystąpienia reakcji nadwrażliwości podczas podania leku o łagodnym i umiarkowanym nasileniu.
4. Komunikat bezpieczeństwa URPL z listopada 2010 roku dotyczy stosowania bewacyzumabu wśród pacjentów onkologicznych leczonych dodatkowo bisfosfonianami. Odnotowano 55 przypadków martwicy kości żuchwy.
5. Komunikat do Pracowników Ochrony Zdrowia dotyczący przypadków martwiczego zapalenia powięzi zgłaszanych w związku z zastosowaniem produktu AVASTIN ukazał się w maju 2013 roku. Komunikat nie zawierał informacji w zakresie stopnia nasilenia wystąpienia działań niepożądanych, jednakże odnotowano przypadki zakończone zgonem.

Działania niepożądane, opisane w powyższych komunikatach zostały dodane do ChPL leku Avastin.

Informacje ze strony EMA

W trakcie przeszukiwania stron EMA przez wnioskodawcę oraz w ramach kontrolnego wyszukiwania przez Agencję odnaleziono 4 dodatkowe informacje związane ze stosowaniem bewacyzumabu, spośród których dwa odnoszą się do leczenia raka jelita grubego bewacyzumabem.

Na stronie EMA odnaleziono informacje:

- z czerwca 2006 roku, dotyczącą ryzyka wystąpienia zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii wśród pacjentów onkologicznych,
- z czerwca 2011 roku o wystąpieniu działań niepożądanych takich jak niewydolność jajników wśród kobiet przed menopauzą z rakiem jelita grubego,
- z lutego 2013 roku w sprawie odnotowanych przypadków komplikacji w gojeniu w tym nieszczelności zespolenia u pacjentów onkologicznych,
- odnotowano także 88 przypadków wystąpienia reakcji anafilaktycznych o ciężkim nasileniu wśród pacjentów onkologicznych głównie z rakiem jelita grubego.

Informacje ze strony FDA

W trakcie przeszukiwania stron FDA przez wnioskodawcę oraz w ramach kontrolnego wyszukiwania przez Agencję zidentyfikowano 4 ostrzeżenia firmy Genentech Inc związane ze stosowaniem bewacyzumabu, spośród których jeden (ze stycznia 2005) odnosi się do ocenianego problemu zdrowotnego tj. leczenia raka jelita grubego bewacyzumabem.

Komunikat firmy Genentech Inc. ze stycznia 2005, będący aktualizacją komunikatu z października 2004 roku informujący na podstawie badań RCT o wzroście ryzyka wśród pacjentów z rakiem jelita grubego przyjmujących B+CTH w porównaniu do samej CTH odnośnie wystąpienia zdarzeń zakrzepowo –

zatorowych: tętnicze (4,45% vs 1,9%), mózgowo (1,9% vs. 0,5%) oraz sercowe (2,1% vs. 1,0%). Odnotowano także przypadki śmiertelne.

Komunikat z września 2006 roku dotyczący stosowania bewacyzumabu wśród pacjentów onkologicznych. Odnotowano przypadki zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii. Na podstawie badań klinicznych oraz badań post-marketingowych określono częstość występowania na poziomie < 0,1%.

Ostrzeżenie z kwietnia 2007 roku dotyczące wystąpienia dwóch przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych w postaci przetoki tchawiczo-przełykowej (jeden zakończony zgonem) wśród pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuc.

Doniesienie firmy Genentech, Inc. z lipca 2008 roku informujące o kilku przypadkach mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej (MAHA), które zaobserwowano u pacjentów z guzami litymi otrzymującymi Avastin podawany z sunitynibem.

ChPL zawiera informację dotyczącą występowania działań niepożądanych w skutek skojarzenia bewacyzumabu z jabłczanem sunitynibu, na podstawie dwóch badań klinicznych dotyczących przerzutowego raka nerkowokomórkowego, odnotowano przypadki mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej (ang. microangiopathic haemolytic anaemia – MAHA) u 7 z 19 pacjentów leczonych bewacyzumabem (10 mg/kg mc. co dwa tygodnie) w skojarzeniu z jabłczanem sunitynibu (50 mg na dobę).

W ChPL znajdują się informacje o ryzyku wystąpienia powyższych działań niepożądanych związanych z leczeniem bewacyzumabem.

Ponadto na stronie FDA odnaleziono dodatkowe ostrzeżenia, tj:

- z grudnia 2013 dotyczące ryzyka wystąpienia zakrzepicy zatorowej tętnic i białkomoczu wśród pacjentów leczonych B z CT, u których wcześniej stwierdzono występowanie zakrzepicy zatorowej tętnic, cukrzyca oraz w wieku powyżej 65 roku życia którzy są istotnie częściej narażeni na wystąpienie wymienionych AE,
- z marca 2013 roku dotyczące ryzyka wystąpienia martwiczego zapalenia powięzi zwykle wtórne powikłania gojenia rany przewodu pokarmowego lub perforacja, tworzenie przetok,
- z września 2011 roku dotyczące ryzyka wystąpienia niewydolności jajników wśród pacjentów z rakiem jelita grubego (populacja kobiet przed menopauzą).

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Skuteczność kliniczna

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań pierwotnych bezpośrednio porównujących efekty kliniczne uzyskane po zastosowaniu bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFIRI w porównaniu z samym FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów z mCRC zarówno w populacji pacjentów z mutacją genów z rodziny RAS jak również dla populacji ogółem tj. bez mutacji. Wnioskodawca uzasadnił, że efekty leczenia B + FOLFIRI vs FOLFIRI w populacji pacjentów z mutacją genów z rodziny RAS nie będą odbiegać w sposób znaczny od wyników dla populacji ogólnej (obecność mutacji genu RAS nie jest czynnikiem predykcyjnym), w związku z powyższym wnioskodawca zdecydował o przedstawieniu wyników dla porównanych interwencji w populacji ogółem bazując na wynikach porównania pośredniego.

W związku z powyższym, wnioskodawca uwzględnił badania kliniczne ze wspólnym komparatorem pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego przy zastosowaniu metaanalizy sieciowej.

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono metaanalizę sieciową 4 badań dla porównań:

- **AVF2107 2004** (B+IFL vs mIFL),
- **ARTIST 2011** (B+IFL vs mIFL),
- **BICC-C 2007**, opisujące badania:
 - c) **BICC-C1** (IFL vs FOLFIRI),
 - d) **BICC-C2** (B+FOLFIRI vs B+ImFL).

W wyniku metaanalizy 4 badań włączonych do porównania pośredniego wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść bewacyzumabu w połączeniu z FOLFIRI w porównaniu do FOLFIRI odnośnie: przeżycia całkowitego i przeżycia 1-rocznego. W wyniku metaanalizy badań przeprowadzonych w ramach porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic w grupie pacjentów otrzymujących bewacyzumab w połączeniu z FOLFIRI w porównaniu do FOLFIRI odnośnie: przeżycia wolnego od progresji choroby,

Dodatkowa analiza skuteczności przeprowadzona na podstawie badań: FNCLCC ACCORD 13/0503, Souglakos 2012 oraz Pectasides 2012 nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą chorych otrzymujących B+FOLFIRI vs B+XELIRI odnośnie: mediany PFS, mediany OS oraz ORR.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniach BICC-C (BICC-C1 i BICC-C2), ARTIST oraz AVF2107g przeprowadzono także ocenę bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu, w których analizowano następujące punkty końcowe: zgony w okresie 60 dni od rozpoczęcia badania, wycofanie leczenia z powodu AE, nudności, wymioty, biegunkę, neutropenię w tym neutropenię gorączkową oraz w pracach oceniających efekty leczenia bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią również działania niepożądane charakterystyczne dla bewacyzumabu.

W wyniku metaanalizy badań włączonych do porównania pośredniego wykazano istotne statystycznie zwiększenie częstości występowania neutropenii w ≥ 3 stopniu nasilenia wśród pacjentów przyjmujących B+FOLFIRI w porównaniu z chorymi leczonymi samą terapią FOLFIRI.

W wyniku metaanalizy badań włączonych do porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami tj. bewacyzumab + FOLFIRI vs FOLFIRI odnośnie: zgonu w okresie 60 dni od rozpoczęcia badania, wycofanie z leczenia z AE, nudności w ≥ 3 stopniu nasilenia, wymioty w ≥ 3 stopniu nasilenia, biegunka w ≥ 3 stopniu nasilenia, gorączka neutropeniczna.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki z porównania pośredniego dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania B+FOLFIRI i FOLFIRI odnalezione na stronie *clinicaltrials.gov* dla badania BICC-C (BICC-C1: FOLFIRI vs mIFL; BICC-C2: B+FOLFIRI vs B+mIFL). W badaniu BICC-C odsetek pacjentów, u których raportowano wystąpienie AE, SAE, zmęczenia oraz gorączki były podobne w obu ramionach. Wśród pacjentów poddanych terapii B + FOLFIRI raportowano więcej przypadków jądłowstrętu, zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, bólu głowy, zespołu erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej, nadciśnienia.

Skuteczność praktyczna

Do analizy skuteczności praktycznej włączono 4 badania obserwacyjne oceniające efektywność praktyczną i bezpieczeństwo leczenia bewacyzumabem w połączeniu z chemioterapią w ramach terapii I linii wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego, tj: *ARIES* (B+FOLFIRI vs B+FOLFOX), *AVIRI* (B+FOLFIRI) – brak grupy kontrolnej, *BEAT* (B+FOLFIRI vs B+FOLFOX vs B+XELOX), *BRITE* (B+FOLFIRI vs B+FOLFOX vs B+IFL vs B+FL, B+ XELOX).

We wszystkich analizowanych badaniach wykazano, że oceniane punkty końcowe tj. czas przeżycia bez progresji choroby, czas przeżycia całkowitego i czas przeżycia 1-rocznego były zbliżone w grupie pacjentów przyjmujących bewacyzumab w połączeniu z FOLFIRI. Wykazano także, iż omawiany punkt końcowy był zbliżony do grup pacjentów przyjmujących bewacyzumab z innymi schematami leczenia.

Bezpieczeństwo stosowania na podstawie badań obserwacyjnych

We włączonych badaniach do analizy skuteczności praktycznej, (tj. 4 prospektywne badania obserwacyjne) oceniano także profil bezpieczeństwa związany ze stosowaniem bewacyzumabu w połączeniu z chemioterapią u pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego w I linii leczenia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi raportowanymi w analizowanych badaniach obserwacyjnych były: krwawienia, nadciśnienie, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe oraz perforacje przewodu pokarmowego.

Bezpieczeństwo na podstawie CHPL

W ChPL Avastin wśród bardzo często występujących działań niepożądanych, wymieniono: zaburzenia krwi i układu chłonnego: gorączka neutropeniczna, leukopenia, małopłytkowość, neutropenia; zaburzenia układu nerwowego: obwodowa neuropatia czuciowa; zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie; zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, nudności i wymioty; zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: osłabienie i zmęczenie.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie w celu odnalezienia opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 publikacji: Lee 2012, Dranitsaris 2012, Dranitsaris 2010, Wong 2009, Tappenden 2007 oraz analizę HTA Tappenden 2007. W poniższej tabeli przedstawiono wyłącznie publikacje, które uwzględniają wnioskowaną terapię, tj. B+FOLFIRI: Lee 2012 oraz Wong 2009. Opis pozostałych analiz ekonomicznych znajduje się w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

Tabela 28. Opublikowane analizy ekonomiczne (z wykorzystaniem tabeli 65 w AE wnioskodawcy)

Badanie	Kraj/ warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<p>Lee 2012</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Autorzy publikacji zgłosili konflikt interesów z firmą F. Hoffman-La Roche Ltd.</p>	<p>Korea Południowa /perspektywa płatnika publicznego</p>	<p>B+FOLFIRI vs FOLFIRI</p>	<ul style="list-style-type: none"> populacja pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (I rzut leczenia) analiza kosztów-efektywności (CEA) – model AUC, dożywotni horyzont czasowy (8 lat), długość cyklu: 1 miesiąc, uwzględniono korektę połowy cyklu, 3 stany zdrowia: „PFS”, „progresja choroby” i „zgon”, dyskontowanie 5% dla kosztów i efektów, koszty: leków, leczenia przeciwwymiotnego, stanu bez progresji choroby, stanu progresji choroby, leczenia działań niepożądanych stopnia 3 i 4, miara efektów: zyskane lata życia (LYG) – brak użyteczności, 	<p>LYG: B+FOLFIRI: 2,398 FOLFIRI: 1,221 różnica: 1,177</p> <p>Koszty całkowite: B+FOLFIRI: 56 537,2 KRW FOLFIRI: 15 460,77 KRW różnica: 41 076,43KRW (\$ 36 469)</p> <p>ICER: 34 884,55 KRW (\$ 30 971)/LYG</p> <p>W jednokierunkowej analizie wrażliwości, największy wpływ na ICER miało przyjęcie alternatywnych wartości HR dla OS i PFS.</p>
<p>Wong 2009</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> P30 CA006927, autorzy publikacji zgłosili konflikty interesów z firmami: Bristol Myers Squibb, Amgen, Genetech, Pfizer, Sanofi-Aventis, Roche.</p>	<p>USA /perspektywa płatnika publicznego</p>	<p>Autorzy oceniali 9 strategii leczenia, natomiast w publikacji zostały zaprezentowane jedynie 4 strategie: A: 5-FU/LV w I rzucie, następnie leczenie wspomagające, C: FOLFIRI w I rzucie, FOLFOX w II rzucie, następnie leczenie wspomagające, G: FOLFIRI+B w I rzucie, FOLFOX w II rzucie, cetuksymab w III rzucie, następnie leczenie wspomagające, I: FOLFOX+B w I rzucie, irynotekan w II rzucie, cetuksymab i irynotekan w III rzucie, następnie leczenie wspomagające</p>	<ul style="list-style-type: none"> populacja nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, analiza kosztów-efektywności (CEA) – model Markova z mikrosymulacjami Monte Carlo, cykl – 1 tydz., dożywotni horyzont czasowy, dyskontowanie 3% dla kosztów i efektów, koszty: uwzględnionych strategii leczenia oraz leczenia wspomagającego, miara efektów: zyskane lata życia (LYG), brak użyteczności, 	<p><u>Oczekiwanie miesiące Życia:</u> A:47,4 C I: 113,7</p> <p><u>Koszty całkowite:</u> A: 23 164 \$ C: 94 563 \$ G: 165 360 \$ I: 205 384 \$</p> <p><u>C versus A</u> Koszt inkrementalny: 57 689 \$ Efekt inkrementalny (tygodnie): 36,28 ICER [\$/tyg.]: 1 968 \$ ICER [\$/lata]: 102 347 \$</p> <p>G versus C Koszt inkrementalny: 67 313 \$ Efekt inkrementalny (tyg.): 21,54 ICER [\$/tyg.]: 3 286 \$ ICER [\$/lata]: 170 896 \$</p>

Badanie	Kraj/ warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
				I versus G Koszt inkrementalny: 44 388 \$ Efekt inkrementalny (tyg.): 8,56 ICER [\$/tyg.]: 4 675 \$ ICER [\$/lata]: 243 096 \$

Opublikowane analizy ekonomiczne wykazały, iż B+FOLFIRI jest terapią droższą, ale bardziej skuteczną niż FOLFIRI (ICER=\$ 30 971/LYG) oraz B+FOLFIRI w I linii + FOLFOX w II linii + cetuksymab w III linii jest również terapią droższą, ale bardziej skuteczną niż FOLFIRI w I linii + FOLFOX w II linii (ICER: \$ 243 096 /LYG).

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Ocena opłacalności leczenia raka jelita grubego z przerzutami u dorosłych z zastosowaniem bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI w I linii leczenia w ramach programu lekowego.

Technika analityczna

- zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych,
- analiza kosztów-użyteczności (CUA),
- jednokierunkowa analiza wrażliwości oraz analiza scenariuszy skrajnych.

Porównywane interwencje

B (bewacyzumab) + FOLFIRI vs FOLFIRI

Perspektywa

perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz perspektywa wspólna (tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy: NFZ i pacjenta).

Horyzont czasowy

dożywotni horyzont czasowy, tj. do końca 8. roku w modelu

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie stóp rocznych: 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Koszty

W analizie uwzględniono następujące koszty:

- schematów chemioterapii (B+FOLFIRI, FOLFIRI);
- podania chemioterapii;
- diagnostyki i monitorowania leczenia;
- leczenia zdarzeń niepożądanych;
- najlepszego leczenia wspomagającego (BSC);
- leczenia po wystąpieniu progresji choroby;
- opieki paliatywnej.

Zużycie leków dla uwzględnionych schematów przyjęto zgodnie z badaniami klinicznymi włączonymi do analizy efektywności klinicznej oraz wnioskowanym projektem programu lekowego.

Dawkowanie preparatu Avastin oraz leków w ramach schematu FOLFIRI przyjęto na podstawie projektu wnioskowanego programu lekowego. Średnią masę ciała przyjęto z raportu *Waga i nadwaga Polaków*.

Powierzchnię ciała pacjentów obliczono według wzoru *Dubois&Dubois* dla populacji osób dorosłych w zależności od przyjętych w analizie wzrostu i masy ciała.

Z uwagi na znaczne zaawansowanie choroby przyjęto, że wszyscy pacjenci otrzymują chemioterapię w trybie szpitalnym.

W ramach leczenia zdarzeń niepożądanych (biegunki, nudności/wymiotów, odwodnienia, neutropenii, nadciśnienia) uwzględniono leki o najniższej cenie za dzienną dawkę z obu perspektyw. W ramach BSC uwzględniono koszty leczenia przeciwbólowego oraz koszty opieki stomijnej. Najczęściej stosowane leki przeciwbólowe wybrano w oparciu o wyniki badania ankietowego. Zużycie leków przeciwbólowych obliczono na podstawie dawkowania opisanego w podręczniku „Onkologia” (Ciałkowska-Rysz 2004) oraz stanowiska ekspertów dotyczącego postępowania przeciwbólowego u chorych na nowotwory.

Koszty po progresji choroby obejmują koszty octanu megestrolu stosowanego w zespole jadłowstrętu i wyniszczenia nowotworowego (częstość stosowania określono na podstawie badania ankietowego) oraz koszty II linii leczenia. Wnioskodawca założył, iż podstawą leczenia zaawansowanego raka jelita grubego jest terapia sekwencyjna, obejmująca przynajmniej 2 rzuty leczenia. Należy jednak zaznaczyć, iż wnioskowana technologia obejmuje wyłącznie terapię I rzutu. W modelu w przypadku wystąpienia progresji choroby uwzględniono koszty II linii leczenia (zgodnie z obowiązującym programem lekowym leczenia raka jelita grubego w II linii leczenia):

- w przypadku zastosowania w I linii schematu B+FOLFIRI, w II linii leczenia pacjenci otrzymają chemioterapię w schemacie FOLFOX-4,
- w przypadku zastosowania w I linii schematu FOLFIRI, w II linii leczenia 53,8% pacjentów otrzyma chemioterapię w schemacie B+FOLFOX-4, a pozostali pacjenci (46,2%) otrzymają leczenie schematem FOLFOX-4.

Podobnie jak w I linii, założono, iż pacjenci będą objęci leczeniem II linią chemioterapii przez 0,8 czasu wolnego od progresji choroby. Założenie to oparto na publikacji Lee 2012, w której na podstawie wcześniej opublikowanych badań dla bewacyzumabu (w tym badania BRITE i BEAT) określono czas leczenia bewacyzumabem.

Odsetek pacjentów, u których będzie zastosowany schemat B+FOLFOX w II linii leczenia oszacowano przy uwzględnieniu polskich danych epidemiologicznych, wyników badania ankietowego, danych o liczbie pacjentów leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie raka jelita grubego” oraz prawdopodobieństwa otrzymania leczenia II linii na podstawie badania Grothey 2004.

Jako koszt opieki paliatywnej przyjęto 14-dniowy koszt pobytu pacjenta na oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym.

Założono, że monitorowanie stanu zdrowia pacjentów po progresji choroby będzie odbywało się w ramach porady specjalistycznej w poradni onkologicznej (zgodnie z badaniem ankietowym przyjęto, iż rocznie na jednego pacjenta przypada [] wizyty w poradni).

Model

Model decyzyjny Markova przedstawiony przez wnioskodawcę został skonstruowany z wykorzystaniem programu *TreeAge Pro*. W modelu uwzględniono 3 stany: „stan wyjściowy, brak progresji choroby”, „progresja choroby” oraz „zgon”. Wnioskodawca przyjął długość cyklu wynoszącą 2 tygodnie – zgodnie ze schematem dawkowania bewacyzumabu w programie lekowym. Uwzględniono także korektę połowy cyklu.

Do oszacowania czasu stosowania wszystkich uwzględnionych technologii przyjęto za publikacją Lee 2012 zależność, iż czas leczenia bewacyzumabem jest krótszy od czasu do wystąpienia progresji choroby i wynosi zazwyczaj 0,8 czasu spędzonego w stanie wolnym od progresji choroby.

Dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa porównywanych interwencji zaczerpnięto z porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy metodą analizy sieciowej 4 badań. Prawdopodobieństwa przejść między stanami oszacowano na podstawie krzywych Kaplana-Meiera z badania BICC-C z wykorzystaniem najlepiej dopasowanego rozkładu Gomperta.

Rozkład płci oraz średni wiek pacjentów został zaczerpnięty z charakterystyki wyjściowej populacji włączonej do badań wykorzystanych w analizie klinicznej.

W analizie przyjęto wskaźnik *compliance* na poziomie 100% - pacjenci przez cały cykl leczenia chemioterapią pozostają pod stałą opieką specjalisty w trakcie hospitalizacji związanej z podaniem leku.

Użyteczności

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie publikacji oceniających użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 14 publikacji spełniających kryteria włączenia. W analizie podstawowej przyjęto zestaw użyteczności najczęściej wykorzystywany w większości odnalezionych publikacji: 0,80 dla stanu „przed progresją” oraz 0,60 dla stanu „progresja choroby”. Alternatywne wartości użyteczności uwzględniono w jednokierunkowej analizie wrażliwości.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kluczowych parametrów modelu wnioskodawcy.

Tabela 29. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Prawdopodobieństwo przejścia do stanu „zgon” oraz „progresja choroby”	Modelowane w analizie użyteczności kosztów – najlepiej dopasowany rozkład dla przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji – rozkład Gomperta	Fuchs 2007, Fuchs 2008 (BICC-C)
Użyteczność „stanu wejściowego”	0,80	Przegląd publikacji dotyczących użyteczności
Użyteczność stanu „progresja choroby”	0,60	
Średni wiek	59 lat	Fuchs 2007, Guan 2011 (ARTIST), Hurwitz 2004 (AVF2107g)
Odsetek mężczyzn	58,7%	Fuchs 2007, Guan 2011 (ARTIST), Hurwitz 2004 (AVF2107g)
Masa ciała pacjentów	78,83 kg	Badanie ankietowe <i>Waga i nadwaga Polaków</i>
Średnia powierzchnia ciała pacjenta	1,83 m ²	Kalkulacje wnioskodawcy na podstawie wzoru Dubois&Dubois oraz badania ankietowego <i>Waga i nadwaga Polaków</i>
Długość cyklu	14 dni	założenie na podstawie projektu wnioskowanego programu lekowego
<i>Compliance</i>	100%	Założenie wnioskodawcy
Koszty		
Koszt bewacyzumabu/cykl z RSS		Wniosek refundacyjny, projekt programu lekowego, ChPL Avastin
Koszt bewacyzumabu/cykl bez RSS		Wniosek refundacyjny, projekt programu lekowego, ChPL Avastin
Koszt schematu FOLFIRI/cykl	314,98 PLN	Fuchs 2007, projekt programu lekowego, Zarządzenie Prezesa NFZ nr 50/2014/DGL, Obwieszczenie MZ z 22 sierpnia 2014 r.
Koszt związany z podaniem B+FOLFIRI (hospitalizacja związana z wykonaniem programu lekowego)/cykl	936,00 PLN	Informator o umowach NFZ, Zarządzenie Prezesa NFZ nr 37/2014/DGL
Koszt związany z podaniem FOLFIRI (hospitalizacja onkologiczna u dorosłych)/cykl	1 144,00 PLN	Informator o umowach NFZ, Zarządzenie Prezesa NFZ nr 6/2013/DGL
Koszt diagnostyki w programie lekowym (diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka jelita grubego – bewacyzumab)/cykl	90,00 PLN/cykl	Informator o umowach NFZ, Zarządzenie Prezesa NFZ nr 15/2014/DGL
Koszt monitorowania skuteczności terapii z zastosowaniem FOLFIRI (okresowa ocena skuteczności chemioterapii – doliczany średnio co 1,5 msc)	260,00 PLN	Informator o umowach NFZ, Zarządzenie Prezesa NFZ nr 6/2013/DGL
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na jednego pacjenta dla B+FOLFIRI	Perspektywa NFZ: 584,43 PLN	Informator o umowach NFZ, Obwieszczenie MZ z 24 czerwca 2014 r., Zarządzenie

Parametr	Wartość	Źródło	
	Perspektywa wspólna: 585,52 PLN	Prezesa NFZ nr 23/2014/DSOZ, Zarządzenie Prezesa NFZ nr 82/2013/DSOZ	
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na jednego pacjenta dla FOLFIRI	Perspektywa NFZ: 347,12 PLN		
	Perspektywa wspólna: 348,21 PLN		
Średni koszt leczenia przeciwbólowego/tydzień	Perspektywa NFZ: 13,53 PLN	Indeks DDD WHO, Ciałkowska-Rysz 2004, Dobrogowski 2009, Hilgier 2006, Obwieszczenie MZ z 24 czerwca 2014 r., Rozporządzenie MZ z 6 grudnia 2013 r., badanie ankietowe	
	Perspektywa wspólna: 15,60 PLN		
Koszt opieki stomijnej/tydzień	69,23 PLN		
Odsetek pacjentów wymagających leczenia przeciwbólowego			
Odsetek pacjentów wymagających opieki stomijnej			
Średni koszt BSC na pacjenta/tydzień	Perspektywa NFZ: 39,93 PLN		
	Perspektywa wspólna: 41,38 PLN		
Koszty po progresji choroby (leczenie zespołu jądłowstrętu i wyniszczenia nowotworowego (octan megestrolu)/pacjenta/tydzień	Perspektywa NFZ: 5,69 PLN		Obwieszczenie MZ z 24 czerwca 2014 r., Fuchs 2007, projekt programu lekowego, ChPL Megastril, badanie ankietowe
	Perspektywa wspólna: 5,96 PLN		
			Badanie ankietowe, prognozowana liczba nowych zachorowań na raka jelita grubego w Polsce, Uchwała Nr 19/2013/II Rady NFZ z dnia 9 września 2013 r., Grothey 2004, Informator o umowach NFZ, Zarządzenie Prezesa NFZ nr 50/2014/DGL, Zarządzenie Prezesa NFZ nr 37/2014/DGL, Zarządzenie Prezesa NFZ nr 6/2013/DGL, Obwieszczenie MZ z 22 sierpnia 2014 r.
Koszty II linii leczenia – schemat FOLFOX/cykl	1469,31 PLN		
Koszt wizyty monitorującej po progresji choroby/cykl	9,99 PLN	Informator o umowach NFZ, Zarządzenie Prezesa NFZ nr 82/2013/DSOZ	
Koszty opieki paliatywnej – świadczenie w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym/14 dni	2 989,28 PLN	Informator o umowach NFZ, Zarządzenie Prezesa NFZ nr 73/2013/DSOZ	

Ograniczenia według wnioskodawcy

- brak badań bezpośrednio porównujących B+FOLFIRI vs FOLFIRI – dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa oparto na porównaniu pośrednim,
- przyjęcie konserwatywnego założenia zgodnego z ChPL Avastin o kontynuowaniu leczenia bewacyzumabem do czasu progresji choroby oraz o nieuwzględnieniu wcześniejszego przerwania leczenia części pacjentów wskutek wystąpienia zdarzeń niepożądanych czy też świadomej rezygnacji z badania,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych mogą być przeszacowane ze względu na założenie, iż występują one niezależnie (wnioskodawca zaznaczył, iż w rzeczywistości zdarzenia niepożądane mogą występować jednocześnie i niejednokrotnie wymagają zastosowania tych samych procedur medycznych),
- z powodu braku danych nie wzięto pod uwagę zmniejszenia użyteczności związanego ze stosowaniem konkretnego schematu chemioterapii.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.) - analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości leku (B+FOLFIRI) nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (tj. schematem FOLFIRI oraz innymi schematami chemioterapii).

Wnioskodawca, w przekazanej wraz z wnioskiem pierwotnej analizie ekonomicznej stwierdził, iż „dla porównania B+FOLFIRI vs FOLFIRI zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej (brak randomizowanych badań bezpośrednio porównujących bewacyzumab w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI z samym schematem FOLFIRI)”. W związku z tym w analizie ekonomicznej wnioskodawca przedstawił oszacowania ceny progowej bewacyzumabu przy której jego CUR dla terapii B+FOLFIRI nie jest wyższy od CUR dla schematu FOLFIRI.

W piśmie informującym o niespełnieniu wymagań minimalnych Agencja stwierdza, iż zgodnie z zapisami ustawy o refundacji, w kalkulacjach wynikających z art. 13 ust. 3. tejże ustawy należy uwzględnić współczynniki uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów stosowania dla wszystkich refundowanych w tym wskazaniu technologii opcjonalnych. Wnioskodawca został wezwany do uzupełnienia wyżej wymienionych niezgodności.

W uzupełnieniu do wymagań minimalnych wnioskodawca przyjął jednakże stanowisko przeciwne do stanowiska przedstawionego w przedłożonych wraz z wnioskiem pierwotnych analizach i stwierdza, iż „analiza kliniczna załączona do wniosku zawiera randomizowane badanie kliniczne, które połączone w sieć powiązań dowodzą wyższości schematu chemioterapii B+FOLFIRI nad schematem FOLFIRI dla punktu końcowego przeżycie całkowite. (...) Badania head-to-head włączone do analizy (wykorzystywane w porównaniu MTC) bezpośrednio porównujące schemat bewacyzumabu + chemioterapia z samą chemioterapią również wskazują na przewagę bewacyzumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią. W badaniach klinicznych Hurwitz 2004 oraz Guan 2011 (ARTIST) porównywano terapie: bewacyzumab + IFL (B+IFL) z schematem IFL. (...) Biorąc pod uwagę argumenty przedstawione powyżej, należy stwierdzić, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3. ustawy, w związku z czym analiza ekonomiczna nie musi zawierać oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii wnioskowanej i opcjonalnej oraz wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię wnioskowaną i opcjonalną dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych, a także nie musi zawierać kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii przy którym współczynnik, o którym mowa w §5 ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia (...) nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w §5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia (dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych).”

W nawiązaniu do powyżej przedstawionej argumentacji wnioskodawcy należy zauważyć, iż w przypadku braku randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologią opcjonalną, pomimo wykazania tej wyższości w porównaniu pośrednim, jak wcześniej zaznaczył również wnioskodawca, zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji. Dodatkowo, wskazane przez wnioskodawcę badania bezpośrednio porównujące schemat bewacyzumabu + chemioterapia z samą chemioterapią nie dotyczą wnioskowanej interwencji, tj. bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFIRI, a bewacyzumabu w skojarzeniu z innymi schematami chemioterapii (np. IFL).

Powyższe argumenty wnioskodawcy są zatem niespójne i w związku z tym przedłożona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna nie spełnia wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu związanych z zachodzeniem okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji. W nawiązaniu do powyższego Agencja przeprowadziła obliczenia własne.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą	TAK	Populacja określona kryteriami włączenia do

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?		wnioskowanego programu lekowego.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag. Komentarz dotyczący populacji określonej we wnioskowanym programie lekowym przedstawiono w rozdziale 7. <i>Uwagi do zapisów programu lekowego.</i>
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Schemat FOLFIRI w opinii Agencji jest odpowiednim komparatorem dla bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFIRI, gdyż jest najczęściej stosowanym schematem chemioterapii oraz wnioskowany lek ma być stosowany w skojarzeniu z właśnie tym lekiem.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Analiza kosztów-użyteczności, porównanie CUR
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Perspektywa NFZ i wspólna
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag
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	Istotną statystycznie przewagę B+FOLFIRI vs FOLFIRI odnośnie przeżycia całkowitego i przeżycia 1-rocznego wykazano w przedstawionym w analizie klinicznej porównaniu pośrednim.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Brak uwag
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?	TAK	Zagadnienia związane z uwzględnieniem badania diagnostycznego potwierdzającego obecność aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS zostały opisane w rozdziale dotyczącym oceny modelu wnioskodawcy.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak uwag
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	Brak uwag

* - 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 AWA)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca zaznaczył, iż przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, w celu ujawnienia ewentualnych błędów poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu (walidacja ta nie wykazała błędów). Ponadto, w celu dokonania walidacji konwergencji, w analizie przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania interwencji w ocenianej populacji pacjentów.

Agencja przeprowadziła walidację wewnętrzną modelu w otrzymanym skoroszybie kalkulacyjnym, polegającą na sprawdzeniu:

- zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne ze stanem aktualnym na dzień analizy,

- czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami,
- poprawności formuł w elektronicznym pliku modelu.

W wyniku weryfikacji nie zidentyfikowano błędów w skrószycie kalkulacyjnym. Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej zostały opisane wystarczająco dokładnie aby możliwe było zweryfikowanie ich wiarygodności. Pozostałe uwagi do ocenianego modelu przedstawiono poniżej.

Koszt badania diagnostycznego potwierdzającego obecność aktywującej mutacji KRAS lub NRAS

Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego określają m.in. potwierdzoną obecność aktywującej mutacji KRAS i NRAS. Dodatkowo, w badaniach diagnostycznych wymienionych w projekcie wnioskowanego programu lekowego nie uwzględniono badania diagnostycznego mającego potwierdzić obecność takiej mutacji. W obecnie obowiązującym programie lekowym dla cetuksymabu i panitumumabu w raku jelita grubego, w których w kryteriach włączenia wymagane jest potwierdzenie prawidłowego stanu genu KRAS, wśród badań przy kwalifikacji do leczenia wymieniane jest histologiczne potwierdzenie raka jelita grubego z prawidłowym stanem genu KRAS. W piśmie informującym o niespełnieniu wymagań minimalnych, Agencja zwróciła uwagę, iż w kosztach uwzględnionych w analizie ekonomicznej również nie wyszczególniono kosztu takiego badania.

Wnioskodawca, w uzupełnieniu do wymagań minimalnych stwierdził, iż „w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet zostało uwzględnione świadczenie „Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (bewacyzumab) (5.08.08.0000006) (...). Zgodnie z Zarządzeniami Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) ryczałt za diagnostykę, to świadczenie, w ramach którego finansowany jest uśredniony koszt badań diagnostycznych związanych z programem zdrowotnym (lekowym), wykonywanych świadczeniobiorcy objętemu tym programem w trakcie okresu rozliczeniowego. Po wprowadzeniu do programu lekowego możliwości leczenia bewacyzumabem w I linii raka jelita grubego, w tym badanie potwierdzające obecność aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS. Mając jednak na uwadze możliwość zmiany wyceny tego świadczenia, która może być wyższa od obowiązującej obecnie dla programu leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (przyjętej w analizie) zdecydowano się zbadać ten parametr w ramach analizy wrażliwości, aby zweryfikować, czy ma on wpływ na wnioski płynące z analizy ekonomicznej. Należy podkreślić, że zmiany parametru modelu określającego koszt ryczałtu za diagnostykę w programie lekowym mają niewielki wpływ na wyniki analizy. Po wprowadzeniu do modelu ekonomicznego kosztów ryczałtu za diagnostykę równego kosztom diagnostyki w programie leczenia zaawansowanego raka jelita grubego cetuksymabem oraz panitumumabem (są one wyższe niż dla bewacyzumabu: 3 900 PLN cetuksymab, 3 198 PLN panitumumab vs 2 340 PLN bewacyzumab) wartość współczynnika ICUR w analizie podstawowej bez uwzględnienia RSS wzrosła odpowiednio o 2%(...); w scenariuszu uwzględniającym RSS wzrosła odpowiednio o 3,3% (...). Zmiany nie wpływają na wnioski końcowe analizy ekonomicznej.”

Uwzględnienie kosztów chemioterapii o najniższym koszcie za mg

Do oszacowania kosztów chemioterapii w schemacie FOLFIRI i FOLFOX-4 wybrano refundowane leki o najniższym koszcie NFZ w przeliczeniu za mg dla każdej z substancji czynnych. Wnioskodawca, nie podał uzasadnienia do powyższego założenia, jednakże w ocenie Agencji założenie to wydaje się być zasadne z uwagi na sposób finansowania leków w ramach chemioterapii (tj. nabywanie ich przez świadczeniodawcę

w ramach przetargów po cenach, które mogą być niższe niż określone w Obwieszczeniu MZ). W związku z tym, cena podana w obwieszczeniu jest ceną maksymalną i rzeczywisty koszt nabycia substancji czynnych w chemioterapii może być niższy. W celu weryfikacji wpływu przyjęcia maksymalnej ceny za mg dla każdej z substancji stosowanych w ramach chemioterapii Agencja przeprowadziła obliczenia własne przedstawione w rozdziale 4.5.4 *Obliczenia własne Agencji*.

Uwzględnienie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych

W oszacowaniu kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych również uwzględniono leki o najniższym koszcie za dzienną dawkę. Wnioskodawca, nie podał uzasadnienia do powyższego założenia. Przyjęte założenie jest podejściem nie konserwatywnym, jednakże koszt leczenia działań niepożądanych stanowi, w zależności od wariantu 0,4-0,6% łącznych kosztów, więc jego wpływ na wyniki analizy ekonomicznej jest znikomy.

Przyjęta wartość powierzchni ciała

W analizie wnioskodawcy, powierzchnię ciała pacjentów wykorzystywaną do obliczenia dawkowania wyznaczono według wzoru *Dubois&Dubois* na podstawie danych dotyczących średniego wzrostu oraz średniej masy ciała dla zdrowej populacji polskiej. Wnioskodawca argumentuje takie założenie brakiem informacji dotyczących wzrostu i masy ciała pacjentów w badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej. Należy zauważyć, iż przyjęcie średniego wzrostu oraz średniej masy ciała dla zdrowej populacji może wiązać się z przeszacowaniem powierzchni ciała u pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego ze względu na to, iż pacjent w takim stanie często cierpi na zespół jadłowstrętu i wyniszczenia nowotworowego co może wiązać się z obniżeniem masy ciała. Dodatkowo, Agencja odnalazła dane z opublikowanego badania Sacco 2010, w którym na populacji 3613 pacjentów onkologicznych, w tym z rakiem jelita grubego wyznaczono średnią powierzchnię ciała wynoszącą 1,79 m² (95% CI 1.78–1.80). Wartość ta była niższa niż założona przez wnioskodawcę. Należy jednak zaznaczyć, iż założenie wnioskodawcy jest konserwatywne, gdyż uwzględnienie w modelu niższej wartości powierzchni ciała, tj. 1,79 m² powoduje nieznaczne obniżenie wskaźnika ICUR w obu perspektywach, zarówno z, jak i bez uwzględnienia RSS o ok. 0,05-0,08%.

Długość leczenia bewacyzumabem

W ograniczeniach wnioskodawca wskazuje, iż w analizie przyjęto konserwatywne założenie o kontynuowaniu leczenia bewacyzumabem do czasu progresji choroby oraz o nieuwzględnieniu wcześniejszego przerwania leczenia części pacjentów wskutek wystąpienia zdarzeń niepożądanych czy też świadomej rezygnacji z badania. Jednakże, długość leczenia bewacyzumabem określono na podstawie publikacji Lee 2012 na poziomie 80% czasu w stanie wolnym od progresji choroby. Założenie to zostało określone na podstawie długości leczenia w badaniach klinicznych, które może również uwzględniać skrócenie czasu stosowania leku związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych czy też świadomej rezygnacji z badania.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych w analizie podstawowej wnioskodawcy. Przedstawione wyniki zostały zaktualizowane przez wnioskodawcę o obowiązujący obecnie próg opłacalności wynoszący 119 577 PLN (aktualizacja została przekazana wraz z uzupełnieniami do wymagań minimalnych).

Tabela 31. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania B+FOLFIRI vs FOLFIRI w dożywotnim horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne	B+FOLFIRI	FOLFIRI
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	1,51	1,09
Liczba lat życia (LY)	2,21	1,59

Tabela 32. Zestawienie kosztów dla porównania B+FOLFIRI vs FOLFIRI w dożywotnim horyzoncie czasowym [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	B+FOLFIRI	FOLFIRI	B+FOLFIRI	FOLFIRI
Z uwzględnieniem RSS				
Koszt bewacyzumabu				
Koszt FOLFIRI				
Koszt związany z podaniem leków				
Koszty diagnostyki i monitorowania				
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty BSC				
Koszty po progresji – II linia				
Koszt opieki paliatywnej				
Koszty łączne				
Bez uwzględnienia RSS				
Koszt bewacyzumabu				
Koszt FOLFIRI				
Koszt związany z podaniem leków				
Koszty diagnostyki i monitorowania				
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty BSC				
Koszty po progresji –II linia				
Koszt opieki paliatywnej				
Koszty łączne	145 601,71	85 919,26	145 766,37	86 038,67

Tabela 33. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy dla porównania B+FOLFIRI vs FOLFIRI w horyzoncie dożywotnim

Parametr	B+FOLFIRI vs FOLFIRI	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Różnica wyników zdrowotnych	QALYG: 0,42	QALYG: 0,42
Z uwzględnieniem RSS		
Różnica kosztów [PLN]		
ICUR [PLN/QALYG]		
Bez uwzględnienia RSS		
Różnica kosztów [PLN]	59 682,45	59 727,70
ICUR [PLN/QALYG]	142 727,53	142 835,74

Analiza kosztów-użyteczności przedstawiona przez wnioskodawcę wykazała, iż terapia bewacyzumabem w skojarzeniu z FOLFIRI jest bardziej skuteczna, lecz również droższa od terapii schematem FOLFIRI. W wariantcie z uwzględnieniem RSS ICUR dla porównania B+FOLFIRI vs FOLFIRI wyniósł [redacted] PLN/QALY z perspektywy NFZ oraz [redacted] PLN/QALY z perspektywy wspólnej i jest niższy niż ustalony obecnie na poziomie 119 577 PLN/QALY próg opłacalności, a tym samym terapia bewacyzumabem w skojarzeniu z FOLFIRI jest opłacalna. Natomiast w wariantcie bez uwzględnienia RSS ICUR wyniósł 142 727,53 PLN/QALY z perspektywy NFZ oraz 142 835,74 PLN/QALY z perspektywy wspólnej i przekracza próg opłacalności, co oznacza, że terapia bewacyzumabem w skojarzeniu z FOLFIRI vs FOLFIRI w tym wariantcie nie jest opłacalna.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono ceny progowe zbytu netto oszacowane dla wartości ICUR przedstawionych w analizie podstawowej w wariantach z oraz bez uwzględnienia RSS oraz progę opłacalności wynoszącą obecnie 119 577 PLN.

Tabela 34. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy – wyniki analizy progowej

Opakowanie	Cena zbytu netto leku Avastin dla wartości progowej ICUR=119 577 PLN [PLN]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Z uwzględnieniem RSS		
mg	■	■
Avastin 0,1 g/4ml	■	■
Avastin 0,4 g/16ml	■	■
Bez uwzględnienia RSS		
mg	10,30	10,29
Avastin 0,1 g/4ml	1 029,97	1 028,96
Avastin 0,4 g/16ml	4 119,89	4 115,84

Z kolei, aby produkt był opłacalny w wariantach bez RSS ceny powinny ulec obniżeniu do wartości:

- w perspektywie NFZ 1 029,97 PLN dla opakowania Avastin 0,1 g/4ml oraz 4 119,89 PLN dla opakowania Avastin 0,4 g/16ml;
- w perspektywie wspólnej 1 028,96 PLN dla opakowania Avastin 0,1 g/4ml oraz 4 115,84 PLN dla opakowania Avastin 0,4 g/16ml.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla alternatywnych wartości następujących parametrów przyjętych w analizie podstawowej: masy ciała pacjentów, przedziału ufności HR dla przeżycia całkowitego i wolnego od progresji choroby, oszacowania prawdopodobieństwa OS i PFS na podstawie rozkładu Wiebulla, użyteczności stanów zdrowia, stóp dyskontowych oraz horyzontu czasowego.

Przeprowadzono również analizę scenariuszy skrajnych: optymistycznego i pesymistycznego, w których przyjęto alternatywne wartości: masy ciała, przedziałów ufności HR dla OS i PFS, oszacowanie prawdopodobieństwa OS na podstawie rozkładu Wiebulla oraz alternatywnych użyteczności z publikacji Hoyle 2013 oraz Blank 2010.

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz wyniki analizy scenariuszy skrajnych. Parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy oznaczono czcionką **bold**.

Tabela 35. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	Wariant z uwzględnieniem RSS				Wariant bez uwzględnienia RSS			
		ICUR [zł/QALYG]	Względna zmiana ICUR[%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]		ICUR [zł/QALYG]	Względna zmiana ICUR[%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]	
				Avastin 0,1 g/ 4ml	Avastin 0,4 g/ 16ml			Avastin 0,1 g/ 4ml	Avastin 0,4 g/ 16ml
Perspektywa NFZ									
Wyniki analizy podstawowej	-					142 727,53	0,0%	1 029,97	4 119,89
Minimalna masa ciała (Lee 2012)	60,9 kg					119 403,52	-16,3%	1 251,99	5 007,96
Maksymalna masa ciała (Tappenden 2012)	75 kg					144 836,56	1,5%	1 013,68	4 054,70
Wartość z przedziału ufności HR dla OS	MIN: 0,26					116 439,55	-18,4%	1 288,08	5 152,30
	MAX: 0,86					373 785,32	161,9%	370,20	1 480,82
Wartość z przedziału ufności HR dla PFS	MIN: 0,31					125 778,42	-11,9%	1 176,17	4 704,69
	MAX: 1,08					175 566,36	23,0%	859,92	3 439,70
OS B+FOLFIRI rozkład Weibulla	Modelowane					122 568,64	-14,1%	1 216,94	4 867,74
PFS B+FOLFIRI rozkład Weibulla	Modelowane					148 195,04	3,8%	988,59	3 954,35
HR PFS metodą dIC	0,58					144 042,00	0,9%	1 020,96	4 083,83
Użyteczności Hoyle 2013	„stan wyjściowy”: 0,81; „progresja choroby”: 0,79					120 806,52	-15,4%	1 236,19	4 944,74
Użyteczności Farkkila 2013	„stan wyjściowy”: 0,860; „progresja choroby”: 0,758					120 995,16	-15,2%	1 234,09	4 936,37
Użyteczności Blank 2010	„stan wyjściowy”: 0,72; „progresja choroby”: 0,50					165 391,32	15,9%	874,28	3 497,12
Stopy dyskontowa	0% dla kosztów i 0% dla efektów					131 785,74	-7,7%	1 123,18	4 492,73

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	Wariant z uwzględnieniem RSS				Wariant bez uwzględnienia RSS			
		ICUR [zł/QALYG]	Względna zmiana ICUR[%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]		ICUR [zł/QALYG]	Względna zmiana ICUR[%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]	
				Avastin 0,1 g/ 4ml	Avastin 0,4 g/ 16ml			Avastin 0,1 g/ 4ml	Avastin 0,4 g/ 16ml
	5% dla kosztów i 0% dla efektów					133 173,04	-6,7%	1 111,53	4 446,12
	5% dla kosztów i 5% dla efektów					146 858,95	2,9%	998,04	3 992,16
Horyzont czasowy	3 lata					172 234,18	20,7%	840,88	3 363,50
Perspektywa wspólna									
Wyniki analizy podstawowej						142 835,74	0,0%	1 028,96	4 115,84
Minimalna masa ciała	60,9 kg					119 511,74	-16,3%	1 250,75	5 003,00
Maksymalna masa ciała	75 kg					144 944,78	1,5%	1 012,66	4 050,65
Wartość z przedziału ufności HR dla OS	MIN: 0,26					116 553,43	-18,4%	1 286,69	5 146,77
	MAX: 0,86					373 862,21	161,7%	369,94	1 479,75
Wartość z przedziału ufności HR dla PFS	MIN: 0,31					125 877,21	-11,9%	1 175,00	4 699,99
	MAX: 1,08					175 690,32	23,0%	859,06	3 436,24
OS B+FOLFIRI rozkład Weibulla	Modelowane					122 677,61	-14,1%	1 215,73	4 862,93
PFS B+FOLFIRI rozkład Weibulla	Modelowane					148 302,83	3,8%	987,60	3 950,41
HR PFS metodą DIC	0,58					144 150,89	0,9%	1 019,94	4 079,76
Użyteczności Hoyle 2013	„stan wyjściowy”: 0,81; „progresja choroby”: 0,79					120 898,12	-15,4%	1 235,16	4 940,63
Użyteczności Farkkila 2013	„stan wyjściowy”: 0,860; „progresja choroby”: 0,758					121 086,90	-15,2%	1 233,07	4 932,26

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	Wariant z uwzględnieniem RSS				Wariant bez uwzględnienia RSS			
		ICUR [zł/QALYG]	Względna zmiana ICUR[%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]		ICUR [zł/QALYG]	Względna zmiana ICUR[%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]	
				Avastin 0,1 g/ 4ml	Avastin 0,4 g/ 16ml			Avastin 0,1 g/ 4ml	Avastin 0,4 g/ 16ml
Użyteczności Blank 2010	„stan wyjściowy”: 0,72; „progresja choroby”: 0,50					165 516,71	15,9%	873,25	3 493,01
Stopa dyskontowa	0% dla kosztów i 0% dla efektów					131 898,02	-7,7%	1 122,02	4 488,07
	5% dla kosztów i 0% dla efektów					133 274,01	-6,7%	1 110,50	4 442,00
	5% dla kosztów i 5% dla efektów					146 970,29	2,9%	997,01	3 988,05
Horyzont czasowy	3 lata					172 339,90	20,7%	840,05	3 360,22

*obliczenia własne Agencji

W wyniku analizy wrażliwości przedstawionej przez wnioskodawcę w wariantcie:

- z uwzględnieniem RSS – [redacted];
- bez uwzględnienia RSS - zmianę wnioskowania odnośnie użyteczności kosztowej terapii B+FOLFIRI vs FOLFIRI, tj. B+FOLFIRI jest użyteczny kosztowo (w wariantcie podstawowym B+FOLFIRI nie był technologią użyteczną kosztowo) zidentyfikowano w przypadku przyjęcia alternatywnej wartości dla parametru:
 - minimalnej masy ciała wynoszącej 60,9 kg. W wyniku przyjęcia tego parametru nastąpiło obniżenie wartości wskaźnika ICUR o 16,3% dla obu perspektyw;
 - minimalnej wartości z przedziału ufnosci HR dla OS równej 0,26. W wyniku przyjęcia tego parametru nastąpiło obniżenie wartości wskaźnika ICUR o 18,4% dla obu perspektyw.

Dodatkowo w przypadku przyjęcia alternatywnej wartości jednego z parametrów, tj. maksymalnej wartości z przedziału ufnosci HR dla OS równej 0,86 nastąpił znaczny wzrost wartości wskaźnika ICUR ok. 162% w obu perspektywach w wariantcie bez RSS. Zmiana ta nie spowodowała zmiany wnioskowania odnośnie braku efektywności kosztowej B+FOLFIRI vs FOLFIRI.

Tabela 36. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych

Scenariusz	Wariant z uwzględnieniem RSS				Wariant bez uwzględnienia RSS			
	ICUR [zł/QALYG]	Względna zmiana ICUR[%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]		ICUR [zł/QALYG]	Względna zmiana ICUR[%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]	
			Avastin 0,1 g/ 4ml	Avastin 0,4 g/ 16ml			Avastin 0,1 g/ 4ml	Avastin 0,4 g/ 16ml
Perspektywa NFZ								
Stan podstawowy					142 727,53	-	1 029,97	4 119,89
Scenariusz optymistyczny					63 124,53	-55,8%	2 661,14	10 644,56
Scenariusz pesymistyczny					791 827,67	+454,8%	297,27	1 189,07
Perspektywa wspólna								
Stan podstawowy					142 835,74	-	1 028,96	4 115,84
Scenariusz optymistyczny					63 216,00	-55,7%	2 658,85	10 635,41
Scenariusz pesymistyczny					791 991,04	+454,5%	297,04	1 188,15

W wyniku analizy scenariuszy skrajnych otrzymano:

[Redacted content]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na zachodzenie okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków i nieprzedstawienie przez wnioskodawcę stosownych obliczeń określonych w wymaganiach minimalnych, Agencja przeprowadziła obliczenia własne.

Zgodnie z zapisami ustawy o refundacji, w kalkulacjach wynikających z art. 13 ust. 3 należy uwzględnić współczynniki uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów stosowania dla wszystkich refundowanych w tym wskazaniu technologii opcjonalnych. Następnie urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego był nie wyższy niż koszt technologii medycznej, o najkorzystniejszym współczynniku. Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego oraz rzetelnych porównań pośrednich bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFIRI z innymi niż FOLFIRI schematami chemioterapii, których wyniki mogłyby zostać wykorzystane w kalkulacjach współczynników CUR dla technologii opcjonalnych, Agencja, w obliczeniach własnych, przedstawiła zestawienie kosztów technologii wnioskowanej, tj. bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI oraz opcjonalnych schematów chemioterapii refundowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu.

Należy zaznaczyć, iż ze względu na opisane powyżej ograniczenia dotyczące dostępnych badań, wyniki przeprowadzonych obliczeń będą cechowały się wieloma ograniczeniami i należy je interpretować z dużą ostrożnością.

Zgodnie z przedstawionymi przez wnioskodawcę wynikami badania ankietowego dotyczącego schematów chemioterapii stosowanych w I linii leczenia mCRC, najczęściej stosowanymi schematami są:



W obliczeniach własnych Agencji przyjęto, iż w zestawieniu kosztów zostaną uwzględnione powyżej wymienione schematy, które stosowane są u co najmniej ok. 10% pacjentów. Rzadziej stosowane schematy chemioterapii wskazane w ankiecie (FOLFOXIRI, LF4, IFL, FOLFOX-6 oraz LVFU2 stosowane u maksymalnie 3% pacjentów) nie zostały uwzględnione. W przypadku dostępności kilku preparatów zawierających daną substancję czynną w różnych cenach jednostkowych, do oszacowania kosztów zgodnie z podejściem konserwatywnym wybrano najniższy koszt ponoszony przez NFZ w przeliczeniu na mg substancji czynnej. Ze względu na brak jednoznacznej definicji „kosztu stosowania” przytoczonego w art. 13 ust. 3. ustawy o refundacji, w poniższych obliczeniach jako koszt stosowania przyjęto sumę kosztów leku oraz kosztów podania leku. Dane kosztowe uwzględnione w obliczeniach Agencji są aktualne na dzień zakończenia prac nad analizą (m. in. na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 19 grudnia 2014 r.). Zestawienie kosztów przeprowadzono wyłącznie w perspektywie NFZ – perspektywa wspólna jest tożsama z perspektywą NFZ, ponieważ uwzględniane koszty ponoszone są wyłącznie przez płatnika.

Oszacowania kosztów stosowania technologii medycznych przeprowadzono w dwóch wariantach:

- na cykl leczenia, tj. 14 dni dla B+FOLFIRI, FOLFIRI i FOLFOX-4 oraz 21 dni dla XELOX, kapecytabiny i XELIRI (za założeniami w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy);
- z uwzględnieniem średniej liczby cykli chemioterapii stosowanej u pacjenta, tj. B+FOLFIRI – 19,5 cyklu, FOLFIRI – 13,2 cyklu; FOLFOX-4 – 13,4 cyklu; XELOX – 8,5 cyklu; kapecytabiny – 6,6 cyklu oraz XELIRI – 8,8 cyklu (za założeniami w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy).

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kosztów technologii wnioskowanej, tj. bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI oraz opcjonalnych schematów chemioterapii refundowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 37. Zestawienie kosztów technologii wnioskowanej, tj. bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI oraz opcjonalnych schematów chemioterapii, refundowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu – obliczenia własne Agencji

Schemat	Koszt/cykl [PLN]	Koszt/terapię [PLN]
B+FOLFIRI bez RSS		

Schemat	Koszt/cykl [PLN]	Koszt/terapię [PLN]
B+FOLFIRI z RSS		
FOLFIRI	1 458,98	19 272,38
FOLFOX-4	1 389,31	18 593,63
XELOX	1 391,50	11 770,28
kapecytabina	909,57	6 007,50
XELIRI	1 442,74	12 705,25

W związku z faktem, iż chemioterapia FOLFIRI jest stosowana zarówno z bewacyzumabem, jak również bez, jej koszt w przeliczeniu na substancje czynne w 1 cyklu nie jest kosztem różniącym. Różnice w łącznych kosztach terapii FOLFIRI w skojarzeniu z lub bez bewacyzumabu wynikają z odmiennego rozliczenia kosztów podania leków (tj. koszt podania w ramach programu lekowego vs koszt podania leków w ramach chemioterapii) oraz z różnej długości leczenia. Dla zestawienia B+FOLFIRI vs pozostałe schematy chemioterapii, tj. FOLFOX-4, XELOX, kapecytabina oraz XELIRI koszty poszczególnych schematów są zbliżone.

Dodatkowo, poniżej przedstawiono również obliczenia ceny zbytu netto bewacyzumabu, przy której CUR nie jest wyższy od CUR dla schematu FOLFIRI przedstawione w analizie ekonomicznej przekazanej wraz z wnioskiem. Z uwagi na zmianę stanowiska wnioskodawcy odnośnie zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji w przekazanych uzupełnieniach do wymagań minimalnych, obliczenia te nie zostały przedstawione w głównych wynikach analizy (tj. rozdziale *Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.*)

Tabela 38. Wyniki analizy progowej przedstawionej przez wnioskodawcę

Opakowanie	Cena zbytu netto leku Avastin dla porównania CUR B+FOLFIRI vs CUR FOLFIRI	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Bez uwzględnienia RSS		
mg	3,4119 PLN	3,4121 PLN
Avastin 0,1 g/4ml	341,19 PLN	341,21 PLN
Avastin 0,4 g/16ml	1 364,76 PLN	1 364,82 PLN
Z uwzględnieniem RSS		
mg		
Avastin 0,1 g/4ml		
Avastin 0,4 g/16ml		

Dla wariantu z uwzględnieniem RSS oraz bez RSS w obu perspektywach oszacowane ceny progowe są niższe od cen wnioskowanych dla obu wielkości opakowań. Aby produkt był opłacalny ceny powinny ulec obniżeniu do wartości:

- w wariantcie bez RSS ok. 341,20 PLN dla opakowania Avastin 0,1 g/4ml oraz ok 1 364,20 PLN dla opakowania Avastin 0,4 g/16ml w obu perspektywach,

-

Uwzględnienie kosztów chemioterapii o najniższym koszcie za mg

Do oszacowania kosztów chemioterapii w schemacie FOLFIRI i FOLFOX-4 wybrano refundowane leki o najniższym koszcie NFZ w przeliczeniu za mg dla każdej z substancji czynnych. Przyjęte założenie jest podejściem nie konserwatywnym, a ponadto nie zostało uzasadnione w analizie wnioskodawcy. W celu weryfikacji wpływu uwzględnionych kosztów chemioterapii na wyniki analizy, Agencja przeprowadziła obliczenia własne, w których uwzględniono maksymalne ceny za mg dla każdej z substancji stosowanych w ramach chemioterapii.

Tabela 39. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Scenariusz	Wariant z uwzględnieniem RSS				Wariant bez uwzględnienia RSS			
	ICUR [zł/QALYG]	Względna zmiana ICUR[%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]		ICUR [zł/QALYG]	Względna zmiana ICUR[%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]	
			Avastin 0,1 g/ 4ml	Avastin 0,4 g/ 16ml			Avastin 0,1 g/ 4ml	Avastin 0,4 g/ 16ml
Perspektywa NFZ								
Stan podstawowy					142 727,53	-	1 029,97	4 119,89
Uwzględnienie kosztów chemioterapii o najwyższym koszcie za mg					171 217,06	+20,0%	759,20	3 036,80
Perspektywa wspólna								
Stan podstawowy					142 835,74	-	1 028,96	4 115,84
Uwzględnienie kosztów chemioterapii o najwyższym koszcie za mg					171 325,57	+19,94%	758,20	3 032,80

W wyniku przeprowadzonych obliczeń własnych analiza kosztów-użyteczności wykazała, iż

- uwzględnienie kosztów chemioterapii o najwyższym koszcie za mg nie prowadzi do zmiany wniosku:

- w wariantcie bez RSS odnośnie braku opłacalności kosztowej B+FOLFIRI vs FOLFIRI, zmiana parametru spowodowała wzrost ICUR o ok. 20% w obu perspektywach.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności leczenia raka jelita grubego z przerzutami u dorosłych z zastosowaniem bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI w I linii leczenia w ramach programu lekowego.

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności w horyzoncie dożywoćnym, tj. do końca 8. roku w modelu w perspektywa płatnika (NFZ) oraz w perspektywie wspólnej.

Analiza kosztów-użyteczności przedstawiona przez wnioskodawcę wykazała, iż terapia bewacyzumabem w skojarzeniu z FOLFIRI jest bardziej skuteczna, lecz również droższa od terapii schematem FOLFIRI. W wariantcie z uwzględnieniem RSS ICUR dla porównania B+FOLFIRI vs FOLFIRI wyniósł [redacted] PLN/QALY z perspektywy NFZ oraz [redacted] PLN/QALY z perspektywy wspólnej i jest niższy niż ustalony obecnie na poziomie 119 577 PLN/QALY próg opłacalności, a tym samym terapia bewacyzumabem w skojarzeniu z FOLFIRI jest opłacalna. Natomiast w wariantcie bez uwzględnienia RSS ICUR wyniósł 142 727,53 PLN/QALY z perspektywy NFZ oraz 142 835,74 PLN/QALY z perspektywy wspólnej i przekracza próg opłacalności, co oznacza, że terapia bewacyzumabem w skojarzeniu z FOLFIRI vs FOLFIRI w tym wariantcie nie jest opłacalna.

[redacted] Z kolei, aby produkt był opłacalny w wariantcie bez RSS ceny powinny ulec obniżeniu do wartości:

- w perspektywie NFZ 1 029,97 PLN dla opakowania Avastin 0,1 g/4ml oraz 4 119,89 PLN dla opakowania Avastin 0,4 g/16ml;
- w perspektywie wspólnej 1 028,96 PLN dla opakowania Avastin 0,1 g/4ml oraz 4 115,84 PLN dla opakowania Avastin 0,4 g/16ml.

W wyniku analizy wrażliwości przedstawionej przez wnioskodawcę w wariantcie:

- [redacted]
- bez uwzględnienia RSS - zmianę wnioskowania odnośnie użyteczności kosztowej terapii B+FOLFIRI vs FOLFIRI, tj. B+FOLFIRI jest użyteczny kosztowo (w wariantcie podstawowym B+FOLFIRI nie był technologią użyteczną kosztowo) zidentyfikowano w przypadku przyjęcia alternatywnej wartości dla parametru:
 - minimalnej masy ciała wynoszącej 60,9 kg. W wyniku przyjęcia tego parametru nastąpiło obniżenie wartości wskaźnika ICUR o 16,3% dla obu perspektyw;
 - minimalnej wartości z przedziału ufnoci HR dla OS równej 0,26. W wyniku przyjęcia tego parametru nastąpiło obniżenie wartości wskaźnika ICUR o 18,4% dla obu perspektyw.

Dodatkowo w przypadku przyjęcia alternatywnej wartości jednego z parametrów, tj. maksymalnej wartości z przedziału ufnoci HR dla OS równej 0,86 nastąpił znaczny wzrost wartości wskaźnika ICUR ok. 162% w obu perspektywach w wariantcie bez RSS. Zmiana ta nie spowodowała zmiany wnioskowania odnośnie braku efektywności kosztowej B+FOLFIRI vs FOLFIRI.

W wyniku analizy scenariuszy skrajnych otrzymano:

- [redacted]

Głównymi ograniczeniami i niepewnościami analizy w opinii Agencji były:

- wykorzystanie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa opartych na porównaniu pośrednim przeprowadzonym [REDACTED],
- brak uwzględnienia zmniejszenia użyteczności związanego ze stosowaniem konkretnego schematu chemioterapii,
- niejasności związanych z kosztem badania diagnostycznego potwierdzającego obecność aktywującej mutacji KRAS lub NRAS,
- założenie, iż w wariantcie nieuwzględniającym RSS nie będzie on obowiązywał zarówno w I linii, jak i w II linii leczenia,
- uwzględnienie kosztów chemioterapii o najniższym koszcie za mg.

Z uwagi na zachodzenie okoliczności ,o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków i nieprzedstawienie przez wnioskodawcę obliczeń określonych w wymaganiach minimalnych, Agencja przeprowadziła stosowne obliczenia własne.

W obliczeniach własnych Agencji testowano także wpływ zidentyfikowanych niepewności na wyniki analizy ekonomicznej. [REDACTED]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Analiza przedstawiona przez wnioskodawcę miała na celu oszacowanie skutków finansowych dla budżetu NFZ refundacji produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab), w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego z potwierdzoną obecnością aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS, u których można zastosować bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI w I linii leczenia w ramach programu lekowego.

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową - zgodnie z wnioskowanym programem zdrowotnym - stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem jelita grubego, z potwierdzoną obecnością aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS, u których można zastosować bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI w I linii leczenia.

Populację docelową oszacowano na podstawie:

- danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, dotyczących liczby nowych zachorowań na raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20),
- wyników badania ankietowego (przeprowadzonego przez wnioskodawcę) w 5 ośrodkach zajmujących się leczeniem mCRC w Polsce,
- danych literaturowych.

Na podstawie danych z Centrum Onkologii w Warszawie (Krajowy Rejestr Nowotworów) dotyczących liczby dorosłych pacjentów rocznie diagnozowanych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20) w latach 2005 – 2011 oraz przy wykorzystaniu liniowego trendu oszacowano liczbę nowych zachorowań na raka jelita grubego w latach kolejnych.

Na podstawie badania ankietowego w wariancie podstawowym oszacowano odsetek pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby na poziomie [redacted] (wartość minimalna wskazana w badaniu to [redacted], dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono także maksymalny odsetek chorych równy [redacted] na podstawie Stanowiska Grupy Doradczej Ekspertów w zakresie onkologii klinicznej). Spośród tych pacjentów [redacted] chorych kwalifikuje się do chemioterapii I linii (wartość minimalna [redacted], wartość maksymalna [redacted]).

Na podstawie publikacji Basu 2014 (retrospektywne badanie kohortowe przeprowadzone na grupie 7 186 chorych) w analizie przyjęto, że aktywująca mutacja genu KRAS występuje u [redacted] pacjentów. Natomiast na podstawie tej samej publikacji obecność mutacji genu NRAS oszacowano na poziomie [redacted] chorych. Łączny odsetek pacjentów spełniających warunek kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego (potwierdzenie obecności aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS) oszacowano jako sumę odsetka pacjentów z mutacją KRAS i odsetka pacjentów z mutacją NRAS (w ramach kalkulacji uwzględniono, że występowanie mutacji KRAS i NRAS wzajemnie się wyklucza).

Przyjęto, na podstawie badania ankietowego, że [redacted] pacjentów z rakiem jelita grubego w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikują się do leczenia bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w I linii (wartość minimalna [redacted], wartość maksymalna [redacted]), z czego [redacted] pacjentów kwalifikuje się do chemioterapii I linii przy zastosowaniu FOLFIRI.

Na podstawie wyników badania ankietowego oraz zgodnie z wnioskowanym programem lekowym oszacowano w scenariuszu nowym analizy prognozowaną wielkość udziałów w rynku poszczególnych schematów leczenia po wprowadzeniu wnioskowanego programu (bewacyzumab w leczeniu I linii zaawansowanego raka jelita grubego). Wpływ zmian w założeniach analizy tj. przejęcia udziału w rynku na uzyskane wyniki zbadano w 2 dodatkowych wariantach obliczeń (scenariusze skrajne minimalny i maksymalny).

Perspektywa

Perspektywa płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. NFZ

Horyzont czasowy

3 lata (lata 2015-2017)

Kluczowe założenia

W analizie wnioskodawcy przyjęto następujące scenariusze:

- scenariusz istniejący – zakładający brak refundacji leku Avastin stosowanego w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFIRI w I linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego w ramach programu lekowego,
- scenariusz nowy – zakładający, że lek Avastin uzyska refundację w ramach nowego programu lekowego w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFIRI w I linii leczenia dorosłych pacjentów.

Założono, że współczynnik compliance wyniesie 100%.

Przyjęto, że czas leczenia schematem B+FOLFIRI w I linii leczenia wyniesie 9 miesięcy, na podstawie założenia, że długość leczenia stanowi 80% czasu w stanie wolnym od progresji choroby (założenie tożsame z założeniem w analizie ekonomicznej).

Założenia dotyczące komparatora

- Wyboru komparatora dokonano na podstawie wyników badania ankietowego. Zgodnie z podaną w analizie informacją, wyniki badania wskazują, że w ramach leczenia I rzutu mCRC w Polsce stosuje się głównie schemat FOLFIRI ().
- W analizie podstawowej założono, że po wprowadzeniu programu lekowego schemat z udziałem bewacyzumabu (B + FOLFIRI) przejmie udziały w rynku schematu FOLFIRI (obecnie schematem FOLFIRI leczonych jest 38,2% pacjentów w I linii leczenia zaawansowanego raka jelia grubego).

Założono, iż wielkość przejęcia udziałów w rynku przez bewacyzumab będzie na poziomie:

- - scenariusz podstawowy,
- - scenariusz minimalny,
- - scenariusz maksymalny.

Na podstawie powyżej przyjętych założeń dotyczących zakresu i wielkości przejęcia udziałów w rynku przez bewacyzumab, oszacowano udziały w rynku w scenariuszu nowym poszczególnych schematów chemioterapii

Przyjęto, że udziały w rynku schematów leczenia w kolejnych latach (2015-2017) będą jednakowe.

Na podstawie opinii jednego eksperta wnioskodawca przedstawił dodatkowy wariant (alternatywny) analizy, w którym wnioskowana technologia medyczna przejmie udziały zarówno od schematu chemioterapii FOLFIRI jak i FOLFOX.

Schematy dawkowania chemioterapii uwzględnione w obliczeniach analizy wpływu na budżet są zgodne z projektem programu lekowego (bewacyzumab podawany jest infuzji dożylniej, jako uzupełnienie chemioterapii pierwszej linii opartej na fluoropirymidynie wg schematu FOLFIRI w dawce 5 mg/kg masy ciała, co 2 tygodnie).

Koszty

Oszacowania kosztów dokonano na podstawie taryfikatora opłat Narodowego Funduszu Zdrowia i Informatora o umowach zawierających dane o liczbie i wartości umów zawartych na 2014 rok przez wszystkie Oddziały Wojewódzkie NFZ oraz taryfikator opłat Ministerstwa Zdrowia.

Uwzględniono koszty substancji czynnych finansowanych w ramach schematów chemioterapii (uwzględniono najniższe koszty ponoszone przez NFZ w przeliczeniu za mg substancji czynnej). Dawkowanie uwzględnionych schematów przyjęto na podstawie badań klinicznych oraz wytycznych praktyki klinicznej.

W analizie uwzględnione zostały bezpośrednie koszty medyczne, związane z leczeniem pacjentów w omawianym stanie zdrowia, tj:

- koszty schematów chemioterapii,
- koszty podania chemioterapii,
- koszty diagnostyki i monitorowania,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wnioskodawca proponuje włączenie wnioskowanego produktu leczniczego Avastin do istniejącej grupy limitowej dla bewacyzumabu nr 1095.0.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca wymienił następujące ograniczenia analizy:

- w ramach oszacowania populacji docelowej tj. dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego, uwzględniono grupę wiekową 15-19 lat, ponieważ przedstawione dane przez Centrum Onkologii

w Warszawie, na podstawie których oparto oszacowania uniemożliwiły precyzyjne określenie liczby zachorowań na raka jelita grubego osób w przedziale wiekowym 18-19 lat. W opinii wnioskodawcy to ograniczenie nie spowoduje znaczących zmian, ponieważ liczba zachorowań na raka jelita grubego wśród osób poniżej 20 roku życia jest niewielka,

- udziały w rynku chemioterapeutyków finansowanych przez NFZ oszacowano na podstawie udziałów podanych przez ekspertów w ramach przeprowadzonego badania ankietowego. Wnioskodawca jednak zaznaczył, że należy wziąć pod uwagę to, że wyniki badania ankietowego mogą cechować się niewielkim błędem, ponieważ rzeczywisty udział terapii zależy od wielkości kontraktu danego ośrodka, co może wpłynąć na dostępność do terapii oraz liczbę pacjentów objętych programem.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	Tak	Komentarz pod tabelą
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	Tak	Przyjęto 3-letni horyzont czasowy.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	Tak	Nie odnotowano zmian w cenach leków między Obwieszczeniem MZ z dn. 22.08.2014 wykorzystanym w BIA, a aktualnym Obwieszczeniem MZ z dn. 19.12.2014
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	Tak	Udział przejętego rynku został ustalony na podstawie bieżącego udziału w rynku chemioterapeutyków finansowanych przez NFZ i określony w badaniu ankietowym oraz odsetka pacjentów kwalifikujących się do leczenia B w skojarzeniu z chemioterapią, oparta na fluoropirymidynie.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	Tak	Jako podstawowy komparator przyjęto schemat FOLFIRI, a w dodatkowym wariantcie przedstawionym w arkuszu kalkulacyjnym uwzględniono przejście udziałów również od schematu FOLFOX.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	Brak danych z NFZ
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	Tak	Lek wydawany w programie lekowym bezpłatnie.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	Tak	Lek jest obecnie finansowany w ramach programu lekowego leczenia zaawansowanego raka jelita grubego i jest przypisany do własnej, istniejącej grupy limitowej (1095.0 Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne – bewacyzumab).
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	Tak	Nie pominięto.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	Nie dotyczy – analiza zawiera propozycję RSS.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	Tak	Brak uwag
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	Tak	Brak uwag

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

Komentarz do analizy wnioskodawcy

Poniżej opisano dodatkowe uwagi Agencji dotyczące wiarygodności przedstawionych oszacowań w analizie wnioskodawcy, stwierdzone w czasie weryfikacji złożonych dokumentów.

Jakość modelu obliczeniowego oraz opis analizy

Agencja przeprowadziła weryfikację dołączonego do analizy wpływu na budżet arkusza kalkulacyjnego, w tym poprawności formuł oraz zgodności uwzględnionych założeń z opisanymi w analizie. W wyniku weryfikacji Agencja nie zidentyfikowała błędów obliczeniowych oraz błędów w opisie analizy.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej

Agencja przeprowadziła weryfikację oszacowań populacji przeprowadzonych w arkuszu kalkulacyjnym przez wnioskodawcę. Zwrócono uwagę na to, że prognozę liczebności chorych zgodnie z kodem ICD10 (C18-20) testowano na dwa sposoby tj. z uwzględnieniem liniowego trendu liczebności populacji w kolejnych latach oraz z uwzględnieniem współczynnika przyrostu populacji. Ostatecznie przyjęto wyniki określone za pomocą dopasowanego równania prostej. Nie podano przy tym uzasadnienia takiego wyboru. Agencja zwróciła uwagę, że różnice w oszacowaniu populacji są nieznaczne (0,5%) i mają minimalny wpływ na wyniki końcowe BIA. Niemniej jednak wnioskodawca w obliczeniach uwzględnił mniejszą populację pacjentów, a tym samym podejście niekonserwatywne, gdyż uwzględnił niższe koszty całkowite (ok. 0,5%), w związku z czym podejście to wymaga uzasadnienia.

Wnioskodawca oszacował liczebność populacji docelowej w 3 wariantach wielkości: prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym. Według tych oszacowań liczebność populacji z zaawansowanym rakiem jelita grubego () kwalifikujących się do leczenia bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią wyniesie rocznie ok. 1 385 (dla przejścia udziałów od FOLFIRI w) w wariantcie prawdopodobnym, ok. 449 w minimalnym (dla przejścia udziałów od FOLFIRI w) i ok. 3 231 w wariantcie maksymalnym (dla przejścia udziałów od FOLFIRI w).

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem warunkiem kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego jest potwierdzenie mutacji genu KRAS lub NRAS. Oszacowania wnioskodawcy:

- odesetek pacjentów z rakiem jelita grubego z mutacją genu KRAS oszacowany został na poziomie 43,9 % na podstawie publikacji Basu 2014. Zgodnie z dostępnymi publikacjami odsetek pacjentów z mutacją genu KRAS zawiera się w przedziale od 20% do 50%,
- na podstawie wspomnianej publikacji oszacowano także odsetek pacjentów z rakiem jelita grubego z mutacją genu NRAS na poziomie 4,3%. Zgodnie z dostępnymi badaniami odsetek pacjentów z mutacją genu NRAS zawiera się w przedziale od 3% do 8%.

Uwzględniając powyższe dane populacja docelowa (z mutacją genu RAS) kwalifikująca się do leczenia schematem B+FOLFIRI wyniesie 529, 541, 554 odpowiednio w latach 2015-2017 w wariantcie podstawowym.

W celu weryfikacji przedstawionych wyliczeń, Agencja zwróciła się z prośbą do ekspertów o przekazanie własnych oszacowań dotyczących populacji u której wnioskowana technologia mogłaby być stosowana. Założenia przedstawione przez wnioskodawcę porównano z szacunkami ankietowanych ekspertów klinicznych. Przedstawione poniżej dane ogólnie nie są spójne między sobą i nie potwierdzają założeń wnioskodawcy.

Prof. Piotr Potemski (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Onkologii Klinicznej) wskazał, że populacja w której będzie stosowany schemat B+FOLFIRI wyniesie ok. 1500 chorych.

- „...To szacunek wynikający z: liczby zgonów z powodu raka jelita grubego rocznie (ok. 11 tys. w 2012 r.) w przybliżeniu zbliżonej do liczby chorych z rozsiewem (ok. 10 tys.); obecności u 50% mutacji aktywujących RAS (przy założeniu, że mutacje oznaczone byłyby u wszystkich chorych) - 5 tys. osób; do wielolekowej chemioterapii kwalifikuje się co najwyżej połowa chorych – pozostaje ok. 2,5 tys. osób, a sądzę, że kryteria włączenia do programu ograniczają dalej tę populację o ok. 25-50% czyli pozostaje około 1500 osób. Zakładam przy tym, że wszyscy tacy chorzy w razie wejścia programu otrzymywaliby w 1. linii FOLFIRI, a nie schematy z oksaliplatyną”.

Natomiast () wskazał, że do leczenia bewacyzumabem kwalifikować się będzie 600-800 osób rocznie.

- „Zapadalność na raka jelita grubego w Polsce ok. 15 500 chorych rocznie. Chorobowość w przypadku tego nowotworu jest znacznie wyższa od zapadalności. Zapadalność na zaawansowanego raka jelita grubego należy prawdopodobnie oszacować na ok. 3-4 tysiące chorych/rok. U około 50% chorych stwierdzana jest mutacja w genach RAS. Prawdopodobnie szacunkowo około 600-800 z tych chorych rocznie w Polsce mogłoby kwalifikować się do chemioterapii I linii z udziałem bewacyzumabu w skojarzeniu z programem FOLFIRI”.

Uwzględniona w analizie wnioskodawcy wielkość populacji docelowej na poziomie ok. 500-600 chorych rocznie jest niższa od oszacowanej i przedstawionej przez ekspertów. Jednocześnie należy zauważyć, że prof. Potemski we własnym oszacowaniu populacji nie uwzględnił odsetka chorych aktualnie leczonych schematem FOLFIRI (od którego technologia wnioskowana będzie przejmowała udziały), w związku z tym podane wartości są wyższe. Z kolei oszacowania [REDACTED] nie zostały wystarczająco szczegółowo opisane aby możliwa była weryfikacja przyjętych założeń.

Ponadto Agencja zwróciła uwagę, że wnioskodawca nie przedstawił dokładnych wyników badania ankietowego, na podstawie których dokonano oszacowań populacji docelowej. W związku z tym, nie było możliwe przeprowadzenie dokładnej weryfikacji odpowiedzi ekspertów w zakresie odsetka chorych. Agencja zwróciła uwagę, że wyliczenia podane przez ekspertów dla wariantu maksymalnego są zbliżone do wyliczeń podanych przez wnioskodawcę.

Biorąc powyższe pod uwagę powyższe nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń własnych związanych z większą populacją docelową.

Agencja zwróciła dodatkowo uwagę, że uwzględniony w analizie wnioskodawcy, na podstawie opinii ekspertów, odsetek pacjentów stosujących schemat FOLFIRI ([REDACTED]) nie został przetestowany w analizie wrażliwości. Udział poszczególnych chemioterapii w rynku ma istotny wpływ na wyniki BIA, ponieważ służy do oszacowania liczby pacjentów, którzy mogą zostać włączeni do leczenia B+FOLFIRI w ramach programu lekowego. W opinii Agencji wpływ tego parametru powinien zostać uwzględniony w analizie wrażliwości. Wnioskodawca nie przedstawił szczegółowych wyników przeprowadzonego badania ankietowanego, które określałyby zakres udziałów w rynku schematów FOLFIRI i umożliwiłyby przeprowadzenie dodatkowej analizy wrażliwości.

Uwzględniona powierzchnia ciała chorych

Agencja zwróciła uwagę na wysoką wartość przyjętej średniej powierzchni ciała tj. na poziomie 1,83 m². W analizie, powierzchnię ciała pacjentów wykorzystano do obliczenia dawkowania leków. Do obliczenia wartości powyższego wskaźnika wnioskodawca wykorzystał dane dotyczące średniego wzrostu oraz średniej masy ciała na podstawie raportu *Waga i nadwaga Polaków* (badanie ankietowe). Należy przy tym zauważyć, że dane opisane w powyższym raporcie pochodzą z roku 2006, a badanie zostało przeprowadzone na małej grupie tj. 800 osób, co może mieć wpływ na obniżenie wiarygodności otrzymanej wartości wskaźnika.

Wnioskodawca argumentuje takie założenie brakiem informacji dotyczących wzrostu i masy ciała pacjentów w badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej. Należy zauważyć, iż przyjęcie średniego wzrostu oraz średniej masy ciała dla zdrowej populacji może wiązać się z przeszacowaniem powierzchni ciała u pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego ze względu na to, iż pacjent w takim stanie często cierpi na zespół jądłowstrętu i wyniszczenia nowotworowego co może wiązać się z obniżeniem masy ciała. Agencja odnalazła dane z opublikowanego badania Sacco 2010, w którym na populacji 3613 pacjentów onkologicznych, w tym z rakiem jelita grubego wyznaczono średnią powierzchnię ciała wynoszącą 1,79 m² (95% CI 1.78–1.80). Wartość ta była niższa niż założona przez wnioskodawcę. Należy jednak zaznaczyć, iż założenie wnioskodawcy jest konserwatywne, gdyż uwzględnienie w modelu niższej wartości powierzchni ciała, tj. 1,79 m² powoduje nieznaczne obniżenie kosztów leku oraz kosztów całkowitych, zarówno z, jak i bez uwzględnienia RSS.

Wpływ zmiany wartości powierzchni ciała z 1,83 na 1,79 m² przedstawiono w rozdziale 5.3.2 Obliczenia własne Agencji.

Wartości kosztów przyjętych w analizie

Do oszacowania kosztów chemioterapii w schemacie FOLFIRI i FOLFOX-4 w AE i BIA wybrano najniższy koszt NFZ w przeliczeniu za mg. Wnioskodawca, nie podał uzasadnienia do powyższego założenia, jednakże w ocenie Agencji założenie to wydaje się być zasadne z uwagi na sposób finansowania leków w ramach chemioterapii (tj. nabywanie ich przez świadczeniodawcę w ramach przetargów po cenach, które mogą być niższe niż określone w Obwieszczeniu MZ). W związku z tym, cena podana w obwieszczeniu jest ceną maksymalną i rzeczywisty koszt nabycia substancji czynnych w chemioterapii może być niższy.

Dodatkowo należy zaznaczyć, iż koszt nabycia substancji czynnych w schematach chemioterapii jest kosztem nieróżniącym lub w małym stopniu wpływa na wyniki analizy, ponieważ bewacyzumab jest stosowany jako lek dodatkowy do schematu FOLFIRI i FOLFOX-4.

Wpływ przyjęcia maksymalnych kosztów za mg substancji czynnych stosowanych w ramach chemioterapii przedstawiono w rozdziale 5.3.2 Obliczenia własne Agencji.

Kategorie uwzględnionych kosztów

Agencja zwróciła uwagę, że w oszacowaniu kosztów związanych z refundacją leku Avastin nie uwzględniono kosztów badania potwierdzającego obecność aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS (kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego określają m.in. potwierdzoną obecność aktywującej mutacji KRAS i NRAS).

W piśmie informującym o niespełnieniu wymagań minimalnych, Agencja zwróciła uwagę, iż w kosztach uwzględnionych w analizie ekonomicznej również nie wyszczególniono kosztu takiego badania.

W opowiedzi wnioskodawca oświadczył, że „w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet zostało uwzględnione świadczenie „Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (bewacyzumab) (5.08.08.0000006) (...). Zgodnie z Zarządzeniami Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) ryczałt za diagnostykę to świadczenie, w ramach którego finansowany jest uśredniony koszt badań diagnostycznych związanych z programem zdrowotnym (lekowym), wykonywanych świadczeniobiorcy objętemu tym programem w trakcie okresu rozliczeniowego. Po wprowadzeniu do programu lekowego możliwości leczenia bewacyzumabem w I linii raka jelita grubego, w tym badanie potwierdzające obecność aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS. Mając jednak na uwadze możliwość zmiany wyceny tego świadczenia, która może być wyższa od obowiązującej obecnie dla programu leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (przyjętej w analizie) zdecydowano się zbadać ten parametr w ramach analizy wrażliwości, aby zweryfikować, czy ma on wpływ na wnioski płynące z analizy ekonomicznej. Należy podkreślić, że zmiany parametru modelu określającego koszt ryczałtu za diagnostykę w programie lekowym mają niewielki wpływ na wyniki analizy. Po wprowadzeniu do modelu ekonomicznego kosztów ryczałtu za diagnostykę równego kosztom diagnostyki w programie leczenia zaawansowanego raka jelita grubego cetuksymabem oraz panitumumabem (są one wyższe niż dla bewacyzumabu: 3 900 PLN cetuksymab, 3 198 PLN panitumumab vs 2 340 PLN bewacyzumab) wartość współczynnika ICUR w analizie podstawowej bez uwzględnienia RSS wzrosła odpowiednio o 2% (...); w scenariuszu uwzględniającym RSS wzrosła odpowiednio o 3,3% (...). Zmiany nie wpływają na wnioski końcowe analizy ekonomicznej.”

Pozostałe uwagi przedstawiono w rozdziale Ocena modelu wnioskodawcy.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i wersją elektroniczną.

W poniższej tabeli przedstawiono liczebność populacji docelowej oszacowaną przez wnioskodawcę.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja		Roczna liczba pacjentów			
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek		71 809			
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Rok	2014	2015	2016	2017
	Prawdopodobny	517	529	541	554
	Maksymalny	1 206	1 235	1 264	1 292
	Minimalny	168	172	176	180
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		1 429*			
Pacjenci, u których wnioskowana		0			

Populacja	Roczna liczba pacjentów
technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	j.w. populacja wskazana we wniosku

* dla roku 2013, tj. liczba pacjentów objętych programem lekowym „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego” w 2013 roku wyniosła 1 324 osoby; liczba pacjentów objętych programem lekowym „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika” w 2013 roku wyniosła 105 osób, łącznie 1 429 osób dla roku 2013.

Przedstawiane poniżej oszacowania kosztów w poszczególnych scenariuszach analizy oparto na danych z aktualnego na dzień zakończenia prac nad analizą Obwieszczenia MZ.

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący – wariant podstawowy [PLN]

Kategoria kosztów	2015	2016	2017
Koszty chemioterapii			
Koszt związany z podaniem chemioterapii			
Koszty diagnostyki i monitorowania			
Koszty leczenia działań niepożądanych			
Koszt bewacyzumabu (Avastin)			
ŁĄCZNIE	46 096 316,86	47 164 796,37	48 233 275,88

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy – wariant podstawowy [PLN]

Kategoria kosztów	2015	2016	2017
Koszty chemioterapii			
Koszt związany z podaniem chemioterapii			
Koszty diagnostyki i monitorowania			
Koszty leczenia działań niepożądanych			
Koszt bewacyzumabu (Avastin)	Z RSS		
	Bez RSS		
ŁĄCZNIE	103 183 561,67	105 575 282,49	107 967 003,32

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne - scenariusz nowy [PLN] wariant podstawowy [PLN]

	Kategoria kosztów	2015	2016	2017	
WARIANT PODSTAWOWY	Koszty chemioterapii				
	Koszt związany z podaniem chemioterapii				
	Koszty diagnostyki i monitorowania				
	Koszty leczenia działań niepożądanych				
	Koszt bewacyzumabu (Avastin)	Z RSS			
		Bez RSS			
ŁĄCZNIE	Z RSS				

Kategoria kosztów		2015	2016	2017
Bez RSS		57 087 244,80	58 410 486,12	59 733 727,44

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w tabeli powyżej w wariantcie podstawowym ok. 93% kosztów inkrementalnych stanowić będzie koszt refundacji leku Avastin.

Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że objęcie refundacją wnioskowanego leku spowoduje wzrost kosztów NFZ z uwzględnieniem propozycji RRS od ok. ██████████ PLN w 2015 roku ██████████ PLN w 2017 roku. W wariantcie bez RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariantcie podstawowym od ok. 57,1 mln PLN w 2015 roku do ok. 59,7 mln PLN w 2017 roku.

Koszty, jakie poniesie NFZ na refundację leku Avastin oszacowano na ok. 32-33 mln PLN bez RSS (z RSS: ██████████ PLN) w kolejnych latach analizy.

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne [PLN]

Kategoria kosztów		2015	2016	2017	
WARIANT MINIMALNY	Koszty chemioterapii	████████	████████	████████	
	Koszt związany z podaniem chemioterapii	████████	████████	████████	
	Koszty diagnostyki i monitorowania	████████	████████	████████	
	Koszty leczenia działań niepożądanych	████████	████████	████████	
	Koszt bewacyzumabu (Avastin)	Z RSS	████████	████████	████████
		Bez RSS	████████	████████	████████
	ŁĄCZNIE	Z RSS	████████	████████	████████
	Bez RSS	18 527 595,91	18 957 052,28	19 386 508,64	
WARIANT MAKSYMALNY	Koszty pozostałych leków	████████	████████	████████	
	Koszt związany z podaniem chemioterapii	████████	████████	████████	
	Koszty diagnostyki i monitorowania	████████	████████	████████	
	Koszty leczenia działań niepożądanych	████████	████████	████████	
	Koszt bewacyzumabu (Avastin)	Z RSS	████████	████████	████████
		Bez RSS	████████	████████	████████
	ŁĄCZNIE	Z RSS	████████	████████	████████
	Bez RSS	133 216 005,19	136 303 856,48	139 391 707,77	

W minimalnym oszacowaniu wyników analizy wykazano, że objęcie refundacją leku Avastin z uwzględnieniem RSS będzie się wiązało ze wzrostem kosztów od ok. ██████████ PLN w 2015 roku do ok. ██████████ PLN w 2017 roku. Brak RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariantcie maksymalnym od ok. 18,5 mln PLN w 2015 roku do ok. 19,4 mln PLN w 2017 roku.

W maksymalnym oszacowaniu wyników analizy wykazano, że objęcie refundacją leku Avastin z uwzględnieniem RSS będzie się wiązało ze wzrostem kosztów od ok. ██████████ PLN w 2015 roku do ok. ██████████ PLN w 2017 roku. Brak RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariantcie minimalnym od ok. 133,2 mln PLN w 2015 roku do ok. 139,4 mln PLN w 2017 roku.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W związku z uwagami Agencji dotyczącymi:

- przyjętej wartości powierzchni ciała pacjentów, którą opisano w rozdziale 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, zdecydowano o przetestowaniu wpływu przyjęcia niższej wartości tj. na poziomie 1,79 m²,

- uwzględnienia najniższego kosztu NFZ w przeliczeniu za mg substancji czynnych stosowanych w ramach chemioterapii który opisano w rozdziale 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, zdecydowano o przetestowaniu wpływu przyjęcia maksymalnych kosztów za mg substancji czynnych stosowanych w ramach chemioterapii.

Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego wyznaczone w ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Wyniki inkrementalne analizy wpływu na budżet według oszacowań Agencji [PLN]

Kategoria kosztów		2015	2016	2017
Wyniki analizy wnioskodawcy				
Koszt bewacyzumabu (Avastin)				
ŁĄCZNIE				
	Bez RSS	57 087 244,80	58 410 486,12	59 733 727,44
Uwzględnienie powierzchni ciała równej 1,79 m²				
Koszt bewacyzumabu (Avastin)				
ŁĄCZNIE				
	Bez RSS	57 066 295,62	58 389 051,36	59 711 807,09
Uwzględnienie maksymalnych kosztów substancji czynnych za mg				
Koszt bewacyzumabu (Avastin)				
ŁĄCZNIE				
	Bez RSS	65 177 126,70	66 687 885,67	68 198 644,64

W wyniku obliczeń własnych Agencji dotyczących:

- przyjęcia niższej wartości tj. na poziomie 1,79 m², wykazano minimalny spadek dodatkowych wydatków płatnika ();
- przyjęcia maksymalnych kosztów za mg substancji czynnych stosowanych w ramach chemioterapii, wykazano wzrost dodatkowych wydatków płatnika ().

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Analiza przedstawiona przez wnioskodawcę miała na celu oszacowanie skutków finansowych dla budżetu NFZ refundacji produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab), w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego z potwierdzoną obecnością aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS, u których można zastosować bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI w I linii leczenia, w ramach programu lekowego.

Uwzględniono kwalifikację leku Avastin do istniejącej grupy limitowej dla bewacyzumabu nr 1095.0 Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne – bewacyzumab oraz przyjęto 3-letni horyzont czasowy.

Liczebność populacji docelowej wnioskodawca wyznaczył na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów oraz założeń własnych, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

W wariantcie podstawowym liczebność populacji oszacowano na poziomie ok. 550 chorych rocznie w ciągu trzech lat (w wariantcie min-max odpowiednio 175 – 1 250).

Rozważano 2 scenariusze: istniejący - brak refundacji bewacyzumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego z potwierdzoną obecnością mutacji genu KRAS lub NRAS oraz nowy – objęcie refundacją bewacyzumabu w ramach programu lekowego. W analizie uwzględnione zostały bezpośrednie koszty medyczne, związane z leczeniem pacjentów w omawianym stanie zdrowia, do których zaliczono koszty schematów chemioterapii, koszty podania chemioterapii, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że objęcie refundacją leku we wnioskowanym wskazaniu z uwzględnieniem propozycji RSS będzie się wiązało ze wzrostem kosztów w perspektywie NFZ od ok. [redacted] PLN w 2015 roku [redacted] PLN w 2017 roku. Brak RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariantcie podstawowym od ok. 57,1 mln PLN w 2015 roku do ok. 59,7 mln PLN w 2017 roku.

W scenariuszu minimalnym wykazano, że objęcie refundacją leku Avastin z uwzględnieniem RSS będzie się wiązało ze wzrostem kosztów od ok. [redacted] PLN w 2015 roku do ok. [redacted] PLN w 2017 roku. Brak RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariantcie maksymalnym od ok. 18,5 mln PLN w 2015 roku do ok. 19,4 mln PLN w 2017 roku.

Głównymi ograniczeniami i niepewnościami analizy w opinii Agencji były:

- niejasności związanych z kosztem badania diagnostycznego potwierdzającego obecność aktywującej mutacji KRAS lub NRAS,
- uwzględnienie kosztów chemioterapii o najniższym koszcie za mg,
- brak dostępu do dokładnych wyników badania ankietowego, na podstawie których dokonano oszacowań populacji docelowej.

W wyniku obliczeń własnych Agencji dotyczących przyjęcia niższej wartości tj. na poziomie 1,79 m², wykazano minimalny spadek dodatkowych wydatków płatnika ([redacted]) oraz przyjęcia maksymalnych kosztów za mg substancji czynnych stosowanych w ramach chemioterapii, wykazano wzrost dodatkowych wydatków płatnika ([redacted]).



6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wnioskodawca w zaproponowanym instrumencie podziału ryzyka zobowiązuje się do [redacted]

Brak uwag do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 47. Uwagi do zapisów programu lekowego .

Ekspert	Uwagi do zapisów programu lekowego
<p>Prof. nadzw dr hab. Piotr Potemski</p> <p>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej</p>	<p>„Uważam, że ograniczenie populacji do chorych ze zmutowanymi genami RAS nie ma uzasadnienia medycznego a jest tylko rodzajem próby znalezienia niszy dla leku u osób, które na pewno nie będą leczone przeciwciałami anti-EGFR. Wręcz przeciwnie, jeśli stan genów RAS miałby być czynnikiem kwalifikującym do chemioterapii z bewacyzumabem (a trudno go uznać za czynnik o uznanej i potwierdzonej wartości predykcyjnej) to dostępne dane (patrz punkty 2a i 2b) wskazują moim zdaniem dość jednoznacznie, że leczenie takie raczej powinno być ograniczone do chorych z prawidłowymi genami RAS, a nie zmutowanymi. <u>Dlatego oceniam negatywnie podstawowe założenie programu tj. ograniczenie go do chorych ze zmutowanymi genami RAS. Moim zdaniem w tej grupie korzyść z dodania leku biologicznego jest nieudowodniona i prawdopodobnie mniejsza niż w populacji ogólnej tj. niewyselekcjonowanej pod względem RAS, a zwłaszcza niż u chorych z prawidłowym stanem genów RAS.</u></p> <p>Moim zdaniem program leczenia bewacyzumabem skojarzonym z chemioterapią 1. linii albo powinien obejmować <u>chorych niewyselekcjonowanych pod względem RAS</u> albo (jeśli istnieje konieczność ograniczenia populacji na podstawie dostępnych danych medycznych w oparciu o stan RAS) tylko chorych z <u>prawidłowymi genami RAS</u>. W tym drugim przypadku chorzy w 1. linii mogliby otrzymać przeciwciało anti-EGFR (o ile leki te będą w przyszłości objęte refundacją w 1. linii leczenia) ALBO bewacyzumab, a chorzy ze zmutowanymi genami RAS mogliby otrzymywać bewacyzumab w 2. linii (zgodnie z zapisami istniejącego programu). Szacowana populacja chorych byłaby wtedy taka sama jak w pkt 3, ponieważ odsetek mutacji RAS wynosi ok. 50%. Jeszcze inną możliwością znacznego zawężenia populacji chorych bez uwzględnienia stanu RAS mogłoby być ograniczenie stosowania bewacyzumabu do osób mających <u>nawrót po wcześniejszej chemioterapii uzupełniającej zawierającej oksaliplatynę</u> (obecnie chorzy tacy nie mogą być włączani do istniejącego programu 2. linii z bewacyzumabem).</p> <p>Podsumowując, widzę trzy alternatywne populacje, które mogłyby być objęte programem lekowym z wykorzystaniem bewacyzumabu w 1. linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wszyscy chorzy niezależnie od RAS; albo - chorzy z prawidłowymi genami RAS; albo - chorzy po wcześniejszej terapii adiuwantowej zawierającej oksaliplatynę (niezależnie od stanu RAS).”
 	<p>„Dotyczy: Kryteria kwalifikacji do wnioskowanej terapii pierwszej linii – punkt 2: potwierdzenie obecności aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS – na podstawie dostępnych obecnie wyników badań klinicznych III fazy należy uznać, iż <u>stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z programem FOLFIRI powinno być wskazane zarówno w grupie chorych z obecną mutacją w genach RAS, jak również w grupie chorych bez obecnej mutacji w genach RAS (tj. KRAS lub NRAS).</u></p> <p>Dotyczy: Kryteria kwalifikacji do wnioskowanej terapii pierwszej linii – punkt 7a: liczba płytek krwi większa lub równa 150000/mm³ – wydaje się, że liczba płytek krwi większa lub równa 100000/mm³ jest uważana za standardowe kryterium kwalifikacji do chemioterapii paliatywnej.</p> <p>Dotyczy: Schemat dawkowania leków w programie leczenia – wydaje się, iż w przypadku wystąpienia toksyczności uniemożliwiających kontynuację chemioterapii według programu FOLFIRI (lub podjęcia decyzji o zakończeniu chemioterapii FOLFIRI z innych przyczyn) jako opcję postępowania należy uwzględnić kontynuowanie bewacyzumabu jako monoterapii (bez FOLFIRI)”.</p>

Uwagi i komentarze Agencji

Badanie diagnostyczne potwierdzające obecność aktywującej mutacji KRAS lub NRAS

Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego określają m.in. potwierdzoną obecność aktywującej mutacji KRAS i NRAS. Natomiast, w badaniach diagnostycznych wymienionych w projekcie wnioskowanego programu lekowego nie uwzględniono badania diagnostycznego mającego potwierdzić obecność takiej mutacji. W obecnie obowiązującym programie lekowym dla cetuksymabu i panitumumabu w raku jelita grubego, w którym w kryteriach włączenia wymagane jest potwierdzenie prawidłowego stanu genu KRAS, wśród badań przy kwalifikacji do leczenia wymieniane jest histologiczne potwierdzenie raka jelita grubego z prawidłowym stanem genu KRAS.

Ograniczenie stosowania bewacyzumabu we wnioskowanym programie lekowym w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego do populacji z obecnością aktywującej mutacji genu KRAS i NRAS.

Według Agencji, na uwagę zasługuje ograniczenie stosowania bewacyzumabu we wnioskowanym programie lekowym w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego do populacji z obecnością aktywującej mutacji genu KRAS i NRAS. Zgodnie z wynikami analizy klinicznej przedstawionej w niniejszym opracowaniu wykazano skuteczność skojarzenia bewacyzumabu ze schematem FOLFIRI w populacji ogólnej, czyli z lub bez obecności aktywującej mutacji genów KRAS. Wobec czego, nie ma przesłanek klinicznych do ograniczania populacji programu wyłącznie do pacjentów z mutacją KRAS i NRAS. Dodatkowo, należy zaznaczyć, iż wśród rodziny genów RAS wyróżnia się także gen HRAS,

występujący najrzadziej ze wszystkich wymienionych, jednakże w programie, zgodnie z ChPL powinna być uwzględniona cała rodzina genów RAS bez pominięcia HRAS. Wnioskodawca nie uzasadnił dlaczego populacja docelowa miałaby zostać ograniczona jedynie do aktywnej mutacji genu KRAS lub NRAS. Jednocześnie Agencja zwróciła uwagę, że w obowiązującym programie lekowym dla cetuksymabu i panitumumabu kryteria włączenia obejmują pacjentów bez aktywnej mutacji genu KRAS (typ dziki). Jednocześnie w ChPL cetuksymabu i panitumumabu wskazanie terapeutyczne dotyczy pacjentów bez mutacji genów z rodziny RAS ogółem. Tym samym w celu ograniczenia populacji docelowej dla B+FOLFIRI do chorych, którzy nie mogliby być skutecznie leczeni cetuksymabem i panitumumabem należałoby zawęzić populację docelową programu lekowego do chorych z obecnością mutacji genu RAS ogółem.

Uwaga zgłoszona przez Agencję do programu lekowego, jest zbieżna ze stanowiskiem Konsultanta Wojewódzkiego, zgodnie z którą „*Uważam, że ograniczenie populacji do chorych ze zmutowanymi genami RAS nie ma uzasadnienia medycznego a jest tylko rodzajem próby znalezienia niszy dla leku u osób, które na pewno nie będą leczone przeciwciałami anti-EGFR (...) w tej grupie korzyść z dodania leku biologicznego jest nieudowodniona i prawdopodobnie mniejsza niż w populacji ogólnej tj. niewyselekcjonowanej pod względem RAS, a zwłaszcza niż u chorych z prawidłowym stanem genów RAS*”.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy zaproponowano rozwiązanie polegające na rozpowszechnianiu wśród pacjentów wiedzy na temat odpowiedników tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach wynikających ze stosowania produktów tańszych niż limit. W wyniku przeprowadzonych działań według wnioskodawcy nastąpi zmiana podstawy limitu na najtańszy produkt w grupie limitowej, w wyniku zwiększenia sprzedaży leków z ceną detaliczną niższą od ceny produktu stanowiącego podstawę limitu w grupie.

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oszczędnościowe na podstawie przeprowadzonej symulacji efektów w przykładowej grupie limitowej nr 178.2 *Leki przeciwpsychotyczne – olanzapina do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne*.

W omawianej grupie limitowej znajduje się 87 produktów leczniczych. Wszystkie produkty w tej grupie dostępne są za odpłatnością ryczałtową.

W związku z przyjętym założeniem o braku zmienności struktury sprzedaży w analizowanym horyzoncie czasowym, w scenariuszu bez rozwiązania oszczędnościowego, podstawę limitu będzie stanowił produkt o nazwie Olanzin (tabletki powlekane, 10 mg, 28 szt., EAN: 5909990637218).

Wnioskodawca do dalszych obliczeń wykorzystał wartość średnią kwoty refundacji dla grupy nr 178.2 *Leki przeciwpsychotyczne – olanzapina do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne*, która wyniosła **113,4 mln PLN** przy braku rozwiązania oszczędnościowego.

Efektom wdrożenia proponowanego rozwiązania oszczędnościowego w grupie limitowej nr 178.2 *Leki przeciwpsychotyczne – olanzapina do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne*, jest przesunięcie podstawy limitu na produkt o nazwie Olanzapine Bluefish (tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg, 28 szt., EAN: 5909990866045), który posiada najniższą cenę detaliczną w przeliczeniu na (DDD). Wzrost sprzedaży produktu Olanzapine Bluefish oznacza zmniejszenie sprzedaży pozostałych produktów leczniczych w grupie limitowej nr 178.2. Szacowana całkowita kwota refundacji leków z grupy limitowej nr 178.2 po zastosowaniu proponowanej interwencji oszczędnościowej wyniesie rocznie ok. **63,6 mln PLN**.

Tabela 48. Analiza racjonalizacyjna - rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rodzaj scenariusza	Generowana kwota refundacji rocznie [mln PLN]	Oszczędności roczne [mln PLN]
Scenariusz bez rozwiązania oszczędnościowego	113,4	0
Scenariusz z wprowadzeniem rozwiązania oszczędnościowego	63,6	- 49,9

Przedstawione przez wnioskodawcę w analizie racjonalizacyjnej rozwiązanie oszczędnościowe na przykładzie wybranej grupy limitowej prowadzi do wygenerowania oszczędności w wysokości 49,9 mln PLN rocznie, które przewyższają maksymalne roczne koszty inkrementalne płatnika publicznego związane

z finansowaniem produktu leczniczego Avastin wykazane w podstawowej analizie wpływu na budżet wyłącznie w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego RSS.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje z 2014 roku (PTOK 2013, ESMO 2014 oraz NCCN 2014.) w których zaleca się podawanie, w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFIRI (w przypadku jednej rekomendacji – KCE 2014, nie doprecyzowano w jakim skojarzeniu należy podawać bewacyzumab. Szczegóły rekomendacji przedstawiono w Rozdziale 3.1.1.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych przeprowadzonego przez wnioskodawcę i zweryfikowanego przez Agencję (w dniu 8 stycznia 2015 r.) na stronach organizacji działających w ochronie zdrowia oraz agencji HTA odnaleziono 6 aktualnych rekomendacji dotyczących finansowania bewacyzumabu (w tym 2 rekomendacje HAS). 2 pozytywne rekomendacje (PBAC 2008, HAS 2005) dotyczyły wnioskowanego wskazania: leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego w I linii leczenia, natomiast rekomendacja HAS 2009 dotyczyła rozszerzenia finansowania u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynach, obejmując tym samym również terapię II rzutu.

Do wyszukiwania użyto następujących słów kluczowych: Avastin, bewacyzumab i bevacizumab.

Tabela 49. Rekomendacje refundacyjne dotyczące bewacyzumabu w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego

Autorzy rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<p>NICE 2010, Anglia i Walia</p> <p>National Institute for Health and Clinical Excellence</p>	<p>Rekomendacja dotyczy leku AVASTIN. Rekomendacja negatywna.</p> <p><u>Zalecenia:</u> Bewacyzumab w połączeniu z oksaliplatiną, 5-fluorouracylem i kwasem foliowym lub w połączeniu oksaliplatiną z kapecytabiną <u>nie jest zalecany</u> w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego w I linii leczenia. Pacjenci otrzymujący obecnie bewacyzumab w połączeniu z oksaliplatiną w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego, powinni mieć możliwość kontynuowania leczenia, aż oni sami i ich klinicyści stwierdzą, że należy przerwać terapię.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Nie rekomenduje się stosowania leku Avastin ze względu na niekorzystny stosunek kosztów do efektów zdrowotnych.</p>
<p>Ontario Canada 2009, Kanada</p>	<p>Rekomendacja negatywna.</p> <p>Decyzją Komitetu ds. Oceny Leków lek Avastin nie jest rekomendowany do stosowania wśród pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego w I linii leczenia, ze względu na niekorzystny stosunek kosztów do niewielkich efektów zdrowotnych. Jednakże, lek Avastin otrzymał pozytywną ocenę i jest finansowany w ramach <i>NEW DRUG FUNDING PROGRAM</i></p>
<p>HAS 2005 i 2009, Francja</p> <p>Haute Autorité de Santé</p>	<p>Rekomendacja pozytywna.</p> <p>Zaleca się stosowanie w leczeniu szpitalnym bewacyzumabu w leczeniu pierwszej linii pacjentów cierpiących na przerzutowego raka jelita grubego w skojarzeniu z chemioterapią dożylną z udziałem 5-fluorouracylu w połączeniu z kwasem foliowym i z irynotekanem. Połączenie bewacyzumabu z fluorouracylem modulowanym folinianem wapnia lub fluorouracylem z folinianem wapnia i irynotekanem zostało ocenione jako stosunkowo innowacyjne leczenie.</p> <p>Rekomendacja z roku 2009: Decyzją Komitetu ds. Przejrzystości wcześniejsza rekomendacja w sprawie finansowania bewacyzumabu w leczeniu raka jelita grubego, została rozszerzona do finansowania u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynach, obejmując tym samym również terapię II rzutu.</p>

Autorzy rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<p>BAC 2008, Australia</p> <p>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</p>	<p>Rekomendacja dotyczy leczenia bewacyzumabem w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem foliowym i irynotekaniem lub 5-fluorouracylem i kwasem foliowym. Rekomendacja pozytywna.</p> <p>Zalecenia: Rekomenduje się leczenie bewacyzumabem w połączeniu z 5-fluorouracylem i kwasem foliowym i irynotekaniem lub 5-fluorouracylem i kwasem foliowym w I linii leczenia u pacjentów z nieleczonym wcześniej rakiem jelita grubego, u których stwierdzono stan sprawności wg WHO 0 lub 1 (z zastrzeżeniem, iż lek nie powinien być stosowany w monoterapii), preparat w podanym wyżej wskazaniu został umieszczony na wykazie leków refundowanych PBS, wymagających specjalnej zgody.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>PBAC uznała, że stosowanie bewacyzumabu w połączeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego wpływa istotnie na wyniki poprawy przeżycia.</p> <p>Komitet zalecił ograniczenie finansowania bewacyzumabu do leczenia pierwszej linii w połączeniu z chemioterapią. Przerwanie finansowania powinno nastąpić z chwilą stwierdzenia progresji choroby lub jakichkolwiek zmian w wynikach monitorowania leczenia z zastosowaniem chemioterapii I rzutu.</p>
<p>SMC 2008, Szkocja</p> <p>The Scottish Medicines Consortium</p>	<p>Bewacyzumab nie jest rekomendowany w połączeniu z chemioterapią oparta na fluoropirymidynach. Rekomendacja negatywna (nie wymienia połączenia B+FOLFIRI)</p> <p>Zalecenia: Stosowanie bewacyzumabu (Avastin) nie jest rekomendowane w połączeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynach w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem raka okrężnicy lub odbytnicy w ramach NHS Scotland.</p> <p>Uzasadnienie: W ramach randomizowanych prób klinicznych stwierdzono niewielką korzyść ze stosowania bewacyzumabu w połączeniu ze standardową chemioterapią, w porównaniu do tych samych schematów zastosowanych bez bewacyzumabu, w kontekście czasu przeżycia wolnego od progresji.</p> <p>Uznano, że współczynnik kosztów-efektywności przedstawiony we wniosku jest zbyt wysoki dla tej terapii.</p> <p>Należy zaznaczyć, iż przedstawiona we wniosku ocena dotyczyła głównie pacjentów w I linii leczenia i porównania zastosowania bewacyzumabu w połączeniu ze schematami XELOX i FOLFOX. W kluczowym badaniu klinicznym porównywano zastosowanie bewacyzumabu w połączeniu ze schematem FOLFOX (BEV + FOLFOX-4). Jednakże producent stwierdził, że wstępna analiza ekonomiczna dla schematu BEV+FOLFOX-4 w porównaniu z FOLFOX-4 wykazała, że jest mało prawdopodobne, aby powyższy schemat być opłacalny, dlatego nie ujęto tego porównania w analizie.</p>

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 50. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące bewacyzumabu w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	USA	NCCN, 2014 (2 rekomendacje)	+			brak
	Belgia	KCE, 2014				W rekomendacji nie doprecyzowano z jakim schematem chemioterapii zaleca się podawanie bewacyzumab
	Europa	ESMO, 2014	+			brak
	Wielka Brytania	NICE, 2014				<p>Nie dotyczy technologii wnioskowanej</p> <p>W chemioterapii przerzutowego nowotworu jelita grubego w I linii leczenia zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> FOLFOX – jako schemat I pierwszego rzutu, a następnie irynotekan w monoterapii jako drugiego rzutu, FOLFOX - jako schemat pierwszego rzutu, a następnie FOLFIRI jako drugiego rzutu, XELOX jako schemat pierwszego rzutu, a następnie FOLFIRI jako lek drugiego rzutu.
	Polska	PTOK, 2013	+			brak

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
	Szkocja	SIGN, 2011				Rekomendacja nie wymienia technologii wnioskowanej. Wśród rekomendacji znajdują się <u>porady</u> ze Szckiego Konsorcjum Medycznego (2010 r.), zgodnie z którymi: Panitumumab nie jest rekomendowany jako monoterapia u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego bez mutacji genów z rodziny RAS po niepowodzeniu leczenia schematami chemioterapii zawierającymi w swoim składzie fluoropirymidyny, oksaliplatinę, irynotekan. Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynach nie jest rekomendowany u pacjentów z przerzutowym rakiem okrężnicy lub odbytnicy ze względu na brak efektywności kosztowej.
Rekomendacje refundacyjne	Anglia i Walia	NICE, 2010			+	Niekorzystny stosunek kosztów do efektów zdrowotnych (dotyczy I linii leczenia)
	Kanada	Ontario Canada, 2009	+			Zdaniem Komitetu: niekorzystny stosunek kosztów do efektów zdrowotnych. Lek Avastin otrzymał pozytywną ocenę i jest finansowany w ramach <i>NEW DRUG FUNDING PROGRAM</i>
	Australia	PBAC, 2008	+			Komitet zalecił ograniczenie finansowania bewacyzumabu do leczenia pierwszej linii w połączeniu z chemioterapią
	Szkocja	SMC, 2008			+	Bewacyzumab nie jest rekomendowany w połączeniu z chemioterapią oparta na fluoropirymidynach. Brak wyszczególnienia B+FOLFIRI
	Francja	HAS, 2005 HAS, 2009	+			Brak uwag

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 51. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	TAK	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	brak
Belgia	TAK	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	brak
Bułgaria	TAK	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	brak
Chorwacja	NIE	0%	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	NIE	0%	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	TAK	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	brak
Dania	TAK	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	brak
Estonia	TAK	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	brak
Finlandia	TAK	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	brak
Francja	TAK	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	brak
Grecja	TAK	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	brak
Hiszpania	TAK	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	brak

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Holandia	TAK	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	brak
Irlandia	TAK	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	brak
Islandia	NIE	0%	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	TAK	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	brak
Litwa	TAK	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	brak
Luksemburg	TAK	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	brak
Łotwa	NIE	0%	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	NIE	0%	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	TAK	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	brak
Norwegia	TAK	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	brak
Portugalia	TAK	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	brak
Rumunia	TAK	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	brak
Słowacja	TAK	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	brak
Słowenia	TAK	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	brak
Szwajcaria	TAK	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	brak
Szwecja	TAK	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	brak
Węgry	TAK	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	brak
Wielka Brytania	NIE	0%	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	TAK	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	brak

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Avastin jest finansowany w 15 krajach UE i EFTA (na 31 dla których informacje przekazano). Lek we wszystkich krajach jest finansowany ze 100% refundacją. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Rozpatrywany lek jest finansowany w 6 krajach (Estonia, Litwa, Węgry, Słowacja, Grecja, Portugalia) o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*¹, a w 2 pozostałych nie jest finansowany ze środków publicznych (w tabeli kraje te oznaczone czcionką bold). We wszystkich krajach gdzie lek jest finansowany poziom odpłatności wynosi 100%.


¹ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat

(<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>), data dostępu: 08.01.2015 r. Za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB *per capita*) w granicach +/-15% PKB *per capita* Polski (Estonia, Łotwa, Litwa, Węgry, Chorwacja, Słowacja, Grecja, Portugalia)

11. Opinie ekspertów

Tabela 52. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania preparatu Avastin w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p>Prof. nadzw dr hab. Piotr Potemski</p> <p>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej</p>	<p>„Chorzy z mutacjami RAS nie mogą otrzymać leków anty-EGFR (choć i tak leki te obecnie nie są finansowane ze środków publicznych w 1. linii terapii) – wnioskowana technologia wychodzi naprzeciw potrzebie zastosowania leku biologicznego w 1. linii. Międzynarodowe zalecenia nie uwzględniają stanu genów RAS (lub KRAS) jako czynnika predykcyjnego dla bewacyzumabu a lek ten jest rekomendowany niezależnie od stanu RAS w 1. linii (czyli także u chorych ze zmutowanymi genami RAS)”.</p>	<p>„- Brak wiarygodnych danych wskazujących na to, że bewacyzumab skojarzony z chemioterapią jest skuteczniejszy od samej chemioterapii u chorych z mutacjami RAS (lub KRAS) w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego.</p> <p>- Obecność wiarygodnych danych (metaanalizy) wskazujących na to, że bewacyzumab skojarzony z chemioterapią jest skuteczniejszy od samej chemioterapii przede wszystkim u chorych bez mutacji KRAS, a obecność mutacji KRAS może być niekorzystnym czynnikiem predykcyjnym dla bewacyzumabu.</p> <p>- Międzynarodowe zalecenia nie uwzględniają stanu genów RAS (lub KRAS) w doborze chorych do terapii zawierającej bewacyzumab”</p>	<p>a) „Nie ma wiarygodnych danych wskazujących, że u chorych ze zmutowanymi genami RAS skuteczność bewacyzumabu jest podobna jak w populacji ogólnej, w której jego stosowanie i tak jest przedmiotem kontrowersji wynikających głównie z faktu, że wpływ na czas przeżycia całkowitego wykazywany jest w metaanalizach i tylko jednym badaniu III fazy (Hurwitz i wsp. N Engl J Med 2004). Wspomniane badanie zostało retrospektywnie przeanalizowane po kątem skuteczności bewacyzumabu w zależności od stanu KRAS (Hutwitz i wsp. Oncologist 2009). Analiza dotyczyła jedynie 28% chorych (230 z 813) uczestniczących w badaniu. Stwierdzono, że u 78 chorych ze zmutowanym genem KRAS dodanie bewacyzumabu do IFL miało wprawdzie wpływ na wydłużenie czasu wolnego od progresji ale nie czasu przeżycia całkowitego oraz nie wpływało na odsetek odpowiedzi bezpośrednich.</p> <p>b) Są obecne dość wiarygodne dane wskazujące, że stan genu KRAS (brak prac uwzględniających pozostałe mutacje RAS) może być czynnikiem predykcyjnym dla bewacyzumabu. Metaanaliza Petrelli i wsp. (Med Oncol 2013) obejmująca 12 badań i 2266 chorych otrzymujących bewacyzumab z chemioterapią (w tym 6 prospektywnych badań III fazy) wskazuje, że u chorych z prawidłowym genem KRAS w porównaniu do chorych ze zmutowanym genem odsetek odpowiedzi obiektywnych był większy (OR=1,42; p=0,02), czas wolny od progresji dłuższy (HR=0,85; p=0,02) oraz dłuższy czas całkowitego przeżycia (HR=0,65; p=0,01). Oznacza to, że <u>mutacje KRAS są niekorzystnym czynnikiem predykcyjnym dla bewacyzumabu, a większa korzyść z dołączenia leku do chemioterapii odnosią chorzy z prawidłowym genem KRAS</u>. Podobne wnioski wynikają z metaanalizy 7 badań klinicznych z bewacyzumabem (Hurwitz i wsp. Oncologist 2013). U chorych leczonych w 1. linii stan KRAS miał istotne znaczenie w przewidywaniu korzyści z leczenia bewacyzumabem. W grupie 364 chorych ze znanym prawidłowym stanem genu KRAS <u>dodanie bewacyzumabu do chemioterapii wpłynęło zarówno na czas przeżycia wolnego od progresji jak i przeżycia całkowitego, natomiast u 166 chorych ze znanym zmutowanym genem KRAS bewacyzumab miał wpływ jedynie na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji ale nie czasu przeżycia całkowitego. W analizie podgrup prawidłowy stan KRAS był najsilniejszym pojedynczym korzystnym czynnikiem predykcyjnym dla bewacyzumabu w odniesieniu do wpływu leku na czas przeżycia całkowitego. W cytowanej wyżej retrospektywnej analizie (Hurwitz i wsp. Oncologist 2009) w grupie 152 chorych z prawidłowym genem KRAS stwierdzono, że dodatkowo bewacyzumabu do chemioterapii IFL wpłynęło zarówno na wydłużenie czasu wolnego od progresji jak i czasu przeżycia całkowitego oraz wpłynęło na zwiększenie odsetka odpowiedzi bezpośrednich.</u></p> <p>c) Stan genu KRAS jest prawdopodobnie słabym czynnikiem rokowniczym u chorych na raka jelita grubego. Udowodniono, że po leczeniu radykalnym tylko chorzy z rzadko występującymi (ok.10% wszystkich mutacji KRAS tj. ok. 5% chorych w ogóle) specyficznymi mutacjami (w kodonie 12 - zamiana glicyny na walinę) mają szybciej nawrót oraz krótszy czas przeżycia całkowitego (Russo i wsp. Ann Oncol 2005). Doniesienia dotyczące wartości rokowniczej stanu genu KRAS u chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego są sprzeczne. Praca dotycząca chorych leczonych w 1. linii samą fluoropirymidyną wskazuje na to, że</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
			<p>mutacje KRAS nie wpływają na czas wolny od progresji i nieznacznie skracają czas przeżycia całkowitego (Richman i wsp. J Clin Oncol 2009); wykazano w niej jednak, że korzyść z zastosowania irynotekanu i oksaliplatyny jest niezależna od stanu KRAS czyli że mutacje KRAS nie są czynnikiem predykcyjnym dla współczesnej wielolekowej chemioterapii. Potwierdzają to dane pochodzące z analizy grup kontrolnych trzech różnych badań klinicznych III fazy z randomizacją z zastosowaniem panitumumabu (Peeters i wsp. J Clin Oncol 2013); u chorych leczonych w 1. linii wyłącznie schematem FOLFOX tylko jedna mutacja (G12C) z analizowanych 6 miała niekorzystne znaczenie predykcyjne w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji ale nie czasu przeżycia całkowitego; u chorych leczonych w 2. linii wyłącznie schematem FOLFIRI żadna z mutacji nie miała związku ani z czasem wolnym od progresji ani czasem przeżycia całkowitego, a u chorych otrzymujących w badaniu dotyczącym 3. linii leczenie wyłącznie objawowe 2 mutacje (G12A i G12C) miały związek z krótszym czasem przeżycia całkowitego. Podsumowując, u chorych otrzymujących wielolekową chemioterapię stan genu KRAS (i RAS) nie ma prawdopodobnie istotnego znaczenia ani rokowniczego ani predykcyjnego, co oznacza, że chorzy ze zmutowanymi genami RAS (KRAS) otrzymujący współczesne schematy chemioterapii (bez bewacyzumbu) mają podobne rokowanie jak chorzy z prawidłowymi genami”.</p>
	<p>„Bewacyzumab został wprowadzony do chemioterapii I linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego w 2004 roku. Lek ten jest przeciwciałem monoklonalnym o działaniu antyangiogennym, hamującym tworzenie nowych naczyń krwionośnych w guzie nowotworowym. Jego działanie polega na wiązaniu i neutralizacji czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (vascular endothelial growth factor, VEGF). Bewacyzumab zwykle stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią w celu wykorzystania efektu tzw. „normalizacji naczyń krwionośnych”.</p> <p>Program chemioterapii złożony z bewacyzumu, irynotekanu, fluorouracylu i leukoworyny (tj. bewacyzumab+FOLFIRI) jest jednym ze standardowych protokołów I linii leczenia systemowego chorych na zaawansowanego raka jelita grubego. Program ten należy do najczęściej stosowanych schematów leczenia chorych z tej grupy.</p> <p>Efektywność i bezpieczeństwo stosowania bewacyzumu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI są dobrze udokumentowane w piśmiennictwie światowym. W połączonej analizie danych pochodzących z 29 badań klinicznych (badań II, III, IV fazy, badań obserwacyjnych, kohortowych i retrospektywnych), obejmujących łącznie 3500 chorych na zaawansowanego raka jelita grubego, odsetek</p>	<p>„Nie znajduję”</p>	<p>„Finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii we wskazaniu „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20) uważam za w pełni zasadne”.</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>obiektywnych odpowiedzi na leczenie wyniósł ok. 51%, a zatem u około połowy chorych uzyskuje się całkowitą lub częściową częściową remisję choroby. Ponadto, mediana czasu przeżycia chorych bez progresji choroby (progression-free survival, PFS) wyniosła 10,8 miesiąca, zaś mediana czasu całkowitego przeżycia chorych (overall survival, OS) wyniosła 23,7 miesiąca. Działania niepożądane, związane z terapią bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI, są typowe dla obu tych metod terapii (klasyczna chemioterapia i terapia antyangiogenna), jak również są dobrze udokumentowane w piśmiennictwie. Toksyczność związana z tego rodzaju terapią skojarzoną jest akceptowalna klinicznie, zaś korzyści wynikające z leczenia przeważają nad ryzykiem działań niepożądanych.</p> <p>W ostatnim roku przedstawiono wyniki dwóch randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych III fazy, przeprowadzonych w Europie i w USA (badanie FIRE-3 oraz badanie CALGB/SWOG80405), w których m. in. poddano ocenie stosowanie chemioterapii FOLFIRI w skojarzeniu z bewacyzumabem w ramach leczenia systemowego I linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego. W grupie chorych bez obecnej mutacji w genach RAS (tj. w egzonach 2, 3, i 4 genów NRAS i KRAS) stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFIRI wiązało się z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie u ok. 60% chorych. Ponadto, mediana PFS wyniosła ok. 10 miesięcy, zaś mediana OS w badaniu FIRE-3 wyniosła ok. 25 miesięcy, zaś w badaniu CALGB/SWOG80405 ok. 30 miesięcy. Profil działań niepożądanych związanych ze stosowaniem bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFIRI był akceptowalny i zgodny z wcześniejszymi doświadczeniami ze stosowaniem tego rodzaju terapii.</p> <p>Aktywność i bezpieczeństwo stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFIRI należy uznać za potwierdzone i dobrze udokumentowane w piśmiennictwie światowym, zarówno w grupie chorych bez określonego statusu mutacji w genach RAS, jak również w grupie chorych z obecną mutacją w genach RAS, a także – w oparciu o wyniki badań FIRE-3 i CALGB/SWOG80405 – w grupie chorych bez obecnej</p>		

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p><i>mutacji w genach RAS.</i></p> <p><i>Wyniki leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z zastosowaniem bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią I linii według programu FOLFIRI raportowane w piśmiennictwie świadczą o znaczącej i stałej poprawie wyników leczenia w tej grupie chorych w ostatnich latach. Wydaje się, iż poprawa ta była możliwa dzięki wprowadzeniu do terapii i optymalizacji stosowania nowych leków ukierunkowanych na cele molekularne zlokalizowane w komórce nowotworowej, w tym bewacyzumabu. Dostępność tego leku w I linii terapii systemowej chorych na zaawansowanego raka jelita grubego w Polsce mogłaby zatem przyczynić się do poprawy wyników leczenia chorych z tej grupy również w naszym kraju. W związku z powyższym decyzję o refundacji tego rodzaju leczenia w ramach chemioterapii I linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego należałoby uznać za w pełni zasadną"</i></p>		

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wnioski o objęcie refundacją produktów leczniczych Avastin, bewacyzumab, 100 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka a 4 ml, kod EAN 5909990010486; Avastin, bewacyzumab, 400 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka a 16 ml, kod EAN 5909990010493; w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”, zostały przekazane do Agencji dnia 24 listopada 2014 r. pismem znak MZ-PLA-460-104(7)/KK/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Wnioskowany lek ma zostać zakwalifikowany do istniejącej grupy limitowej dla bewacyzumabu i być dostępny dla pacjentów bezpłatnie (1095.0 Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab).

Problem zdrowotny:

Rak jelita grubego (łac. *carcinoma intestini crassi*; ang. *colorectal cancer*), jest określany zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób jako kody ICD-10: C18-C20: C18 - Nowotwór złośliwy jelita grubego; C19 - Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego; C20 - Nowotwór złośliwy odbytnicy.

Raki odbytnicy i okrężnicy rzadko występują u osób poniżej 40 r.ż., natomiast po przekroczeniu tego wieku ryzyko zachorowania wzrasta i osiąga szczyt w 8. dekadzie życia. Rak okrężnicy występuje nieznacznie częściej niż rak odbytnicy – niezależnie od płci.

Interwencja:

Avastin (bewacyzumab) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, wiąże naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (ang. *vascular endothelial growth factor*; VEGF), uniemożliwiając jego wiązanie z receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2, znajdującymi się na powierzchni komórek śródbłonka. Neutralizacja aktywności VEGF zmniejsza tym samym unaczynienie guzów nowotworowych przez co hamuje ich wzrost.

Podawanie produktu Avastin musi być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

W terapii raka okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami (mCRC), zalecana dawka produktu Avastin podawana w postaci infuzji dożyłnej to zarówno 5 mg/kg masy ciała lub 10 mg/kg masy ciała podawana co 2 tygodnie jak i 7,5 mg/kg masy ciała lub 15 mg/kg masy ciała podawana co 3 tygodnie.

Zaleca się prowadzenie leczenia aż do wystąpienia progresji choroby zasadniczej lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Zgodnie z obowiązującą rejestracją, w leczeniu raka okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami (mCRC), Avastin jest dopuszczony do obrotu do stosowania w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie.

Komparator:

W przedstawionych analizach, wnioskodawca jako komparator do bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI wskazał sam schemat FOLFIRI.

Wybrany przez wnioskodawcę komparator jest schematem rekomendowanym w wytycznych polskich (PUO 2013) oraz zagranicznych i jest najczęściej stosowanym w polskiej praktyce klinicznej (wg wyników badania ankietowego przeprowadzonego przez wnioskodawcę wśród ekspertów stosowany u populacji docelowej). W związku z powyższym, w opinii Agencji schemat FOLFIRI jest najbardziej odpowiednim komparatorem dla B (bewacyzumabu) +FOLFIRI.

Alternatywne technologie medyczne

Odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje z 2014 roku (PTOK 2013, ESMO 2014 oraz NCCN 2014.) w których zaleca się podawanie, w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, bewacyzumabem w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFIRI (w przypadku jednej rekomendacji – KCE 2014, nie doprecyzowano w jakim skojarzeniu należy podawać bewacyzumab).

Na podstawie odnalezionych europejskich oraz amerykańskich zaleceń, w leczeniu I linii przerzutowego raka jelita grubego najczęściej wymienia się schematy chemioterapii: FOLFOX (oksaliplatyna + fluorouracyl i leukoworyna), FOLFIRI (irynotekan + fluorouracyl i leukoworyna we wlewie), CAPOX (inaczej XELOX: kapecytabina + oksaliplatyna).

W analizie wnioskodawcy jako komparator wskazano schemat FOLFIRI. Agencja uznała wybór za zasadny.

Skuteczność kliniczna

W wyniku systematycznego przeglądu przeprowadzonego przez wnioskodawcę oraz zweryfikowanego przez Agencję nie odnaleziono randomizowanych prób klinicznych, bezpośrednio porównujących efekty kliniczne uzyskane po zastosowaniu bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFIRI w porównaniu z samym FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów z mCRC zarówno w populacji pacjentów z mutacją genów z rodziny RAS jak również dla populacji ogółem. Ocenę skuteczności klinicznej produktu leczniczego bewacyzumab + FOLFIRI oparto o badania kliniczne na 4 badaniach RCT włączonych do porównania pośredniego:

- **AVF2107 2004** (B+IFL vs mIFL),
- **ARTIST 2011** (B+IFL vs mIFL),
- **BICC-C 2007**, opisujące badania:
 - e) **BICC-C1** (IFL vs FOLFIRI),
 - f) **BICC-C2** (B+FOLFIRI vs B+ImFL).

Wnioskodawca uwzględnił badania kliniczne

W wyniku metaanalizy 4 badań włączonych do porównania pośredniego wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść bewacyzumabu w połączeniu z FOLFIRI w porównaniu do FOLFIRI odnośnie: przeżycia całkowitego i przeżycia 1-rocznego. W wyniku metaanalizy badań przeprowadzonych w ramach porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic w grupie pacjentów otrzymujących bewacyzumab w połączeniu z FOLFIRI w porównaniu do FOLFIRI odnośnie: przeżycia wolnego od progresji choroby, Dodatkowa analiza skuteczności przeprowadzona na podstawie badań: FNCLCC ACCORD 13/0503, Souglakos 2012 oraz Pectasides 2012 nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą chorych otrzymujących B+FOLFIRI vs B+XELIRI odnośnie: mediany PFS, mediany OS oraz ORR.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniach BICC-C (BICC-C1 i BICC-C2), ARTIST oraz AVF2107g przeprowadzono także ocenę bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu, w których analizowano następujące punkty końcowe: zgony w okresie 60 dni od rozpoczęcia badania, wycofanie leczenia z powodu AE, nudności, wymioty, biegunkę, neutropenię w tym neutropenię gorączkową oraz w pracach oceniających efekty leczenia bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią również działania niepożądane charakterystyczne dla bewacyzumabu.

W wyniku metaanalizy badań włączonych do porównania pośredniego wykazano istotne statystycznie zwiększenie częstości występowania neutropenii w ≥ 3 stopniu nasilenia wśród pacjentów przyjmujących B+FOLFIRI w porównaniu z chorymi leczonymi samą terapią FOLFIRI.

W wyniku metaanalizy badań włączonych do porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami tj. bewacyzumab + FOLFIRI vs FOLFIRI odnośnie: zgonu w okresie 60 dni od rozpoczęcia badania, wycofanie z leczenia z AE, nudności w ≥ 3 stopniu nasilenia, wymioty w ≥ 3 stopniu nasilenia, biegunka w ≥ 3 stopniu nasilenia, gorączka neutropeniczna.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki z porównania pośredniego dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania B+FOLFIRI i FOLFIRI odnalezione na stronie *clinicaltrials.gov* dla badania BICC-C (BICC-C1: FOLFIRI vs mIFL; BICC-C2: B+FOLFIRI vs B+mIFL). W badaniu BICC-C odsetek pacjentów, u których raportowano wystąpienie AE, SAE, zmęczenia oraz gorączki były podobne w obu ramionach. Wśród pacjentów poddanych terapii B + FOLFIRI raportowano więcej przypadków jądłowstrętu, zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, bólu głowy, zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, nadciśnienia.

Skuteczność praktyczna

Do analizy skuteczności praktycznej włączono 4 badania obserwacyjne oceniające efektywność praktyczną i bezpieczeństwo leczenia bewacyzumabem w połączeniu z chemioterapią w ramach terapii I linii wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego, tj: *ARIES* (B+FOLFIRI vs B+FOLFOX), *AVIRI*

(B+FOLFIRI) – brak grupy kontrolnej, BEAT (B+FOLFIRI vs B+FOLFOX vs B+XELOX), BRITE (B+FOLFIRI vs B+FOLFOX vs B+IFL vs B+FL, B+ XELOX).

We wszystkich analizowanych badaniach wykazano, że oceniane punkty końcowe tj. czas przeżycia bez progresji choroby, czas przeżycia całkowitego i czas przeżycia 1-rocznego były zbliżone w grupie pacjentów przyjmujących bewacyzumab w połączeniu z FOLFIRI. Wykazano także, iż omawiany punkt końcowy był zbliżony do grup pacjentów przyjmujących bewacyzumab z innymi schematami leczenia.

Bezpieczeństwo stosowania na podstawie badań obserwacyjnych

We włączonych badaniach do analizy skuteczności praktycznej, (tj. 4 prospektywne badania obserwacyjne) oceniano także profil bezpieczeństwa związany ze stosowaniem bewacyzumabu w połączeniu z chemioterapią u pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego w I linii leczenia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi raportowanymi w analizowanych badaniach obserwacyjnych były: krwawienia, nadciśnienie, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe oraz perforacje przewodu pokarmowego.

Bezpieczeństwo na podstawie CHPL

W ChPL Avastin wśród bardzo często występujących działań niepożądanych, wymieniono: zaburzenia krwi i układu chłonnego: gorączka neutropeniczna, leukopenia, małopłytkowość, neutropenia; zaburzenia układu nerwowego: obwodowa neuropatia czuciowa; zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie; zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, nudności i wymioty; zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: osłabienie i zmęczenie

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności leczenia raka jelita grubego z przerzutami u dorosłych z zastosowaniem bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI w I linii leczenia w ramach programu lekowego.

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności w horyzoncie dożywotnym, tj. do końca 8. roku w modelu w perspektywa płatnika (NFZ) oraz w perspektywie wspólnej.

Analiza kosztów-użyteczności przedstawiona przez wnioskodawcę wykazała, iż terapia bewacyzumabem w skojarzeniu z FOLFIRI jest bardziej skuteczna, lecz również droższa od terapii schematem FOLFIRI. W wariantcie z uwzględnieniem RSS ICUR dla porównania B+FOLFIRI vs FOLFIRI wyniósł [REDAKTOWANE] PLN/QALY z perspektywy NFZ oraz [REDAKTOWANE] PLN/QALY z perspektywy wspólnej i jest niższy niż ustalony obecnie na poziomie 119 577 PLN/QALY próg opłacalności, a tym samym terapia bewacyzumabem w skojarzeniu z FOLFIRI jest opłacalna. Natomiast w wariantcie bez uwzględnienia RSS ICUR wyniósł 142 727,53 PLN/QALY z perspektywy NFZ oraz 142 835,74 PLN/QALY z perspektywy wspólnej i przekracza próg opłacalności, co oznacza, że terapia bewacyzumabem w skojarzeniu z FOLFIRI vs FOLFIRI w tym wariantcie nie jest opłacalna.

[REDAKTOWANE] Z kolei, aby produkt był opłacalny w wariantcie bez RSS ceny powinny ulec obniżeniu do wartości:

- w perspektywie NFZ 1 029,97 PLN dla opakowania Avastin 0,1 g/4ml oraz 4 119,89 PLN dla opakowania Avastin 0,4 g/16ml;
- w perspektywie wspólnej 1 028,96 PLN dla opakowania Avastin 0,1 g/4ml oraz 4 115,84 PLN dla opakowania Avastin 0,4 g/16ml.

W wyniku analizy wrażliwości przedstawionej przez wnioskodawcę w wariantcie:

- [REDAKTOWANE]
- bez uwzględnienia RSS - zmianę wnioskowania odnośnie użyteczności kosztowej terapii B+FOLFIRI vs FOLFIRI, tj. B+FOLFIRI jest użyteczny kosztowo (w wariantcie podstawowym B+FOLFIRI nie był technologią użyteczną kosztowo) zidentyfikowano w przypadku przyjęcia alternatywnej wartości dla parametru:
 - minimalnej masy ciała wynoszącej 60,9 kg. W wyniku przyjęcia tego parametru nastąpiło obniżenie wartości wskaźnika ICUR o 16,3% dla obu perspektyw;

- minimalnej wartości z przedziału ufności HR dla OS równej 0,26. W wyniku przyjęcia tego parametru nastąpiło obniżenie wartości wskaźnika ICUR o 18,4% dla obu perspektyw.

Dodatkowo w przypadku przyjęcia alternatywnej wartości jednego z parametrów, tj. maksymalnej wartości z przedziału ufności HR dla OS równej 0,86 nastąpił znaczny wzrost wartości wskaźnika ICUR ok. 162% w obu perspektywach w wariancie bez RSS. Zmiana ta nie spowodowała zmiany wnioskowania odnośnie braku efektywności kosztowej B+FOLFIRI vs FOLFIRI.

W wyniku analizy scenariuszy skrajnych otrzymano:

- [redacted]

Głównymi ograniczeniami i niepewnościami analizy w opinii Agencji były:

- wykorzystanie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa opartych na porównaniu pośrednim przeprowadzonym [redacted],
- brak uwzględnienia zmniejszenia użyteczności związanego ze stosowaniem konkretnego schematu chemioterapii,
- niejasności związanych z kosztem badania diagnostycznego potwierdzającego obecność aktywującej mutacji KRAS lub NRAS,
- założenie, iż w wariancie nieuwzględniającym RSS nie będzie on obowiązywał zarówno w I linii, jak i w II linii leczenia,
- uwzględnienie kosztów chemioterapii o najniższym koszcie za mg.

Z uwagi na zachodzenie okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków i nieprzedstawienie przez wnioskodawcę obliczeń określonych w wymaganiach minimalnych, Agencja przeprowadziła stosowne obliczenia własne.

W obliczeniach własnych Agencji testowano także wpływ zidentyfikowanych niepewności na wyniki analizy ekonomicznej. [redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza przedstawiona przez wnioskodawcę miała na celu oszacowanie skutków finansowych dla budżetu NFZ refundacji produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab), w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego z potwierdzoną obecnością aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS, u których można zastosować bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI w I linii leczenia, w ramach programu lekowego.

Uwzględniono kwalifikację leku Avastin do istniejącej grupy limitowej dla bewacyzumabu nr 1095.0 Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne – bewacyzumab oraz przyjęto 3-letni horyzont czasowy.

Liczebność populacji docelowej wnioskodawca wyznaczył na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów oraz założeń własnych, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

W wariancie podstawowym liczebność populacji oszacowano na poziomie ok. 550 chorych rocznie w ciągu trzech lat (w wariancie min-max odpowiednio 175 – 1 250).

Rozważano 2 scenariusze: istniejący - brak refundacji bewacyzumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego z potwierdzoną obecnością mutacji genu KRAS lub NRAS oraz nowy – objęcie refundacją bewacyzumabu w ramach programu lekowego. W analizie uwzględnione zostały bezpośrednie koszty medyczne, związane z leczeniem pacjentów w omawianym stanie zdrowia, do których zaliczono koszty schematów chemioterapii, koszty podania chemioterapii, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że objęcie refundacją leku we wnioskowanym wskazaniu z uwzględnieniem propozycji RSS będzie się wiązało ze wzrostem kosztów w perspektywie NFZ od ok. [redacted] PLN w 2015 roku [redacted] PLN w 2017 roku. Brak RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariancie podstawowym od ok. 57,1 mln PLN w 2015 roku do ok. 59,7 mln PLN w 2017 roku.

W scenariuszu minimalnym wykazano, że objęcie refundacją leku Avastin z uwzględnieniem RSS będzie się wiązało ze wzrostem kosztów od ok. ██████████ PLN w 2015 roku do ok. ██████████ PLN w 2017 roku. Brak RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariantcie maksymalnym od ok. 18,5 mln PLN w 2015 roku do ok. 19,4 mln PLN w 2017 roku.

Głównymi ograniczeniami i niepewnościami analizy w opinii Agencji były:

- niejasności związanych z kosztem badania diagnostycznego potwierdzającego obecność aktywującej mutacji KRAS lub NRAS,
- uwzględnienie kosztów chemioterapii o najniższym koszcie za mg,
- brak dostępu do dokładnych wyników badania ankietowego, na podstawie których dokonano oszacowań populacji docelowej.

W wyniku obliczeń własnych Agencji dotyczących przyjęcia niższej wartości tj. na poziomie 1,79 m², wykazano minimalny spadek dodatkowych wydatków płatnika (██████████) oraz przyjęcia maksymalnych kosztów za mg substancji czynnych stosowanych w ramach chemioterapii, wykazano wzrost dodatkowych wydatków płatnika (██████████).

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 6 aktualnych rekomendacji dotyczących finansowania bewacyzumabu (2 rekomendacje HAS). 2 pozytywne rekomendacje (PBAC 2008, HAS 2005) dotyczyły wnioskowanego wskazania: leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego w I linii leczenia, natomiast rekomendacja HAS 2009 dotyczyła rozszerzenia do finansowania u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynach, obejmując tym samym również terapię II rzutu.

13. Źródła

Piśmiennictwo

ARIES	Bendell JC, Bekaii-Saab TS, Cohn AL, Hurwitz HI, Kozloff M, Tezcan H et al.: Treatment patterns and clinical outcomes in patients with metastatic colorectal cancer initially treated with FOLFOX-bevacizumab or FOLFIRI-bevacizumab: results from ARIES, a bevacizumab observational cohort study. <i>Oncologist</i> 2012, 17: 1486-1495. H.I.Hurwitz, T.S.Bekaii-Saab, J.C.Bendell, A.L.Cohn, M.Kozloff, N.Roach, Y.Mun, S.Fish, E.D.Flick, and A.Grothey. "Safety and effectiveness of bevacizumab treatment for metastatic colorectal cancer: final results from the Avastin((R)) Registry - Investigation of Effectiveness and Safety (ARIES) observational cohort study." <i>Clin.Oncol.(R.Coll.Radiol.)</i> 26, no. 6(June 2014):323-32.
ARTIST	Guan ZZ, Xu JM, Luo RC, Feng FY, Wang LW, Shen L et al.: Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy in chinese patients with metastatic colorectal cancer:A randomized phase iii artist trial. <i>Chin J Cancer</i> 2011, 30: 682-689 .
AVF2107g	Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W et al.: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. <i>The New England journal of medicine</i> 2004, 350: 2335-2342.
AVIRI	Sobrero A, Ackland S, Clarke S, Perez-Carrion R, Chiara S, Gapski J et al.: Phase IV study of bevacizumab in combination with infusional fluorouracil, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) in First-line metastatic colorectal cancer. <i>Oncology</i> 2009, 77: 113-119
BEAT	Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, Kretzschmar A, Michael M, DiBartolomeo M et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: The BEAT study. <i>Annals of Oncology</i> 2009; 20(11):1842-1847.
BICC-C	Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M et al.: Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. <i>J Clin Oncol</i> 2007, 25: 4779-4786. Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J: Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Updated results from the BICC-C study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2008, 26: 689-690. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00101686 - dane z badania BICC-C
BRITE	Kozloff M, Yood MU, Berlin J, Flynn PJ, Kabbinnar FF, Purdie DM et al.: Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: The BRITE observational cohort study. <i>Oncologist</i> 2009, 14: 862-870.
CHPL Avastin	Charakterystyka Produktu Leczniczego Avastin
ChPL Megastril	Charakterystyka produktu leczniczego – preparat Megastril® (octan megestrolu) http://leki.urpl.gov.pl/files/Megastril_zawiesina_doustna.pdf (
Ciałkowska-Rysz 2004	Ciałkowska-Rysz A., Leppert W. Medycyna paliatywna. Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy. Red. Kordek R, Jassem J, Krzakowski M, Jeziorski A. Wydawnictwo Via Medica, wyd. II popr. i uzupeł. 2004: s.87-96
Dobrogowski 2009	Dobrogowski J., Krajnik M., Jassem J., Wordliczek J. Stanowisko dotyczące postępowania przeciwbólowego u chorych na nowotwory. <i>Onkol.Prak. Klin.</i> 2009;5,2;55-68
ESMO 2014	Cutsem E.V., et all: Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; <i>Annals of Oncology</i> 25 (Supplement 3): iii1–iii9, 2014
FNCLCC ACCORD 13/0503	Ducreux M, Adenis A, Pignon JP, François E, Chauffert B, Ichanté JL, BoucherE, Ychou M, Pierga JY, Montoto-Grillot C, Conroy T. Efficacy and safety of bevacizumab-based combination regimens in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: final results from a randomised phase II study of bevacizumab plus 5-fluorouracil, leucovorin plus irinotecan versus bevacizumab plus capecitabine plus irinotecan (FNCLCC ACCORD 13/0503 study). <i>Eur J Cancer.</i> 2013 Apr;49(6):1236-45.
HAS 2009	HAS. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania produktu Avastin (bewacyzumab). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-09/erbitux_-_ct-6366.pdf (data dostępu: 08.01.2015) (data dostępu: 08.01.2015)
HAS 2005	HAS. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania produktu Avastin (bewacyzumab). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031832.pdf
Hilgier 2006	Hilgier M. Leczenie bólu w chorobie nowotworowej. <i>Przew Lek</i> 2006; 4: 36-49
KCE 2014	Health Care Knowledge Center: COLON CANCER: DIAGNOSIS, TREATMENT AND FOLLOW-UP; KCE REPORT 218; 2014; https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_218_Colon_cancer.pdf (data dostępu: 05.01.2015r.)
Ontario Canada 2009	Rekomendacja refundacyjna wydana przez <i>Health Canada</i> (http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/avastin.pdf) (data dostępu: 08.01.2015)
NICE 2010	Rekomendacja refundacyjna wydana przez NICE (http://publications.nice.org.uk/bevacizumab-in-combination-with-oxaliplatin-and-either-fluorouracil-plus-folinic-acid-or-ta212) (data dostępu: 08.01.2015)
NICE 2014	Colorectal cancer: The diagnosis and management of colorectal cancer, http://www.nice.org.uk/guidance/CG131 (data dostępu: 05.01.2015r.)

Pectasides 2012	Pectasides D, Papaxoinis G, Kalogeras KT, Eleftheraki AG, Xanthakis I, Makatsoris T et al.: XELIRI-bevacizumab versus FOLFIRI-bevacizumab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group phase III trial with collateral biomarker analysis. BMC Cancer 2012, 12: 271.
PTOK 2013	Krzakowski M., Warzocha K. red., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok, Via Medica, Gdańsk 2013
PBAC 2008	Rekomendacja refundacyjna wydana przez PBAC (http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/BF7E2D29D23130FDCA2574A6001B8D65/\$File/positive%20decisions%20websiteV2.pdf) (data dostępu: 08.01.2015)
SIGN 2011	Scottish Intercollegiate Guidelines Network: SIGN 126 - Diagnosis and management of colorectal cancer; December 2011; http://www.sign.ac.uk/pdf/sign126.pdf (data dostępu: 05.01.2015r.)
SMC 2008	Rekomendacja refundacyjna wydana przez SMC (http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/469_08_bevacizumab__Avastin_/bevazicumab__Avastin_) (data dostępu: 08.01.2015)
Souglakos 2012	Souglakos J, Ziras N, Kakolyris S, Boukovicinas I, Kentepozidis N, Makrantonakis P et al. Randomised phase-II trial of CAPIRI (capecitabine, irinotecan) plus bevacizumabvs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, irinotecan) plus bevacizumab as first-line treatment of patients with unresectable/metastatic colorectal cancer (mCRC). Br J Cancer 2012; 106(3):453-459.
Lee 2012	Lee E.K., Revil C., Ngho C.A., Lister J., Kwon J.M., Park M.H. et al. Clinical and cost effectiveness of bevacizumab + FOLFIRI combination versus FOLFIRI alone as first-line treatment of metastatic colorectal cancer in South Korea. Clin Ther 2012, 34: 1408-1419
Wong 2009	Wong Y.N., Meropol N.J., Speier W., Sargent D., Goldberg R.M., Beck J.R. Cost implications of new treatments for advanced colorectal cancer. Cancer 2009, 115: 2081-2091

14. Załączniki

- Zal. 1. [REDAKTOWANE] Bewacyzumab (Avastin®) w skojarzeniu z chemioterapią schematem FOLFIRI w leczeniu pierwszej linii raka jelita grubego (raka okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami – analiza problemu decyzyjnego, wrzesień 2014, Kraków 2014;
- Zal. 2. [REDAKTOWANE] Bewacyzumab (Avastin®) w skojarzeniu z chemioterapią schematem FOLFIRI w leczeniu pierwszej linii raka jelita grubego (raka okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami – analiza efektywności klinicznej, wrzesień 2014, Kraków 2014;
- Zal. 3. [REDAKTOWANE] Bewacyzumab (Avastin®) w skojarzeniu z chemioterapią schematem FOLFIRI w leczeniu pierwszej linii raka jelita grubego (raka okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami - analiza wpływu na system ochrony zdrowia, 5 września 2014, Kraków 2014;
- Zal. 4. [REDAKTOWANE], Bewacyzumab (Avastin®) w skojarzeniu z chemioterapią schematem FOLFIRI w leczeniu pierwszej linii raka jelita grubego (raka okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami - analiza ekonomiczna, 1 września 2014., Kraków 2014;
- Zal. 5. [REDAKTOWANE], Analiza racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumabum), wersja z naniesionymi uwagami w sprawie wymagań minimalnych; Kraków 2014
- Zal. 6. Materiały przekazane przez wnioskodawcę „Zaktualizowane wyniki analizy ekonomicznej z zaczerpniętymi informacjami”.

Zal. 7. Stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące stosowania Avastinu w innych wskazaniach

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa
Leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozsiałym rakiem piersi		
Stanowisko RK nr 36/2011 z dnia 18 kwietnia 2011r. Rekomendacja nr 26/2011 Prezesa AOTM z dnia 18 kwietnia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo	<u>Zalecenia:</u> RK uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programów terapeutycznych chemioterapii niestandardowej) „Terapia skojarzona produktem Avastin z chemioterapią opartą o paklitaksel jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozsiałym rakiem piersi” <u>Uzasadnienie:</u> W opinii Rady Konsultacyjnej	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Terapia skojarzona produktem Avastin z chemioterapią opartą o paklitaksel jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozsiałym rakiem piersi”, rozumianego jako wchodzące w skład programów terapeutycznych chemioterapii niestandardowej. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji przychylił się do argumentów zawartych w stanowisku Rady

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa
<p>zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Terapia skojarzona produktem Avastin z chemioterapią opartą o paklitaksel jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozsiałym rakiem piersi”, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej</p>	<p>nie ma mocnych dowodów na rzecz celowości stosowania bewacyzumabu w połączeniu z paklitakselem w rozsiałym raku piersi, uzasadniających finansowanie tego leczenia ze środków publicznych. [...]Dostępne obecnie dowody naukowe nie wskazują w sposób jednoznaczny na przewagę korzyści z włączenia bewacyzumabu do leczenia pacjentek z rozsiałym rakiem piersi nad ryzykiem. Koszt uzyskania wykazanych efektów zdrowotnych jest bardzo wysoki i zdecydowanie przekracza rekomendowane progi efektywności kosztowej. Wydając niniejszą opinię Rada ma na uwadze, że w najbliższym czasie powinny zostać opublikowane wyniki badania, które mogą dostarczyć bardziej dokładnych i wiarygodnych danych dotyczących efektywności klinicznej ocenianego leczenia.</p>	<p>Konsultacyjnej, iż brak jest mocnych dowodów świadczących o celowości stosowania bewacyzumabu w połączeniu z paklitakselem w rozsiałym raku piersi, uzasadniających finansowanie tej terapii ze środków publicznych. Dostępne wyniki badań klinicznych nie potwierdzają w sposób jednoznaczny skuteczności przedmiotowego leczenia w analizowanym wskazaniu. Na podstawie dostępnych badań można wnioskować, iż wykazana została wyższa skuteczność stosowania paklitakselu w skojarzeniu z bewacyzumabem, w porównaniu z monoterapią paklitakselem, w zakresie wydłużenia czasu przeżycia bez progresji i prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi, jednak w tym konkretnym wskazaniu, dodatkowe korzyści kliniczne są niewspółmiernie małe, w stosunku do niekorzystnego profilu bezpieczeństwa oraz wysokich kosztów produktu leczniczego. Poza faktem istnienia poważnych wątpliwości odnośnie profilu bezpieczeństwa wymienionej terapii², nie wykazano również poprawy całkowitej przeżywalności ani jakości życia chorych. Ponadto koszt uzyskania wykazanych efektów zdrowotnych jest bardzo wysoki i zdecydowanie przekracza rekomendowane progi efektywności kosztów.</p>
Leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa		
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 87/27/2010 z dnia 20 grudnia 2010r.</p> <p>Rekomendacja nr 43/2010 Prezesa AOTM z dnia 20 grudnia 2010r.</p> <p>w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, świadczenia gwarantowanego „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab)”</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab)” (rozumianego jako wchodzące w skład programów terapeutycznych chemioterapii niestandardowej).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada uznała, że wobec braku wpływu produktu leczniczego na przeżycia całkowite, niską efektywność mierzoną zastępczymi punktami końcowymi oraz wysokie ryzyko wystąpienia licznych i poważnych działań niepożądanych, ponoszenie przez płatnika publicznego wysokich kosztów terapii bewacyzumabem nie jest uzasadnione.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab)” (rozumianego jako wchodzące w skład programów terapeutycznych chemioterapii niestandardowej)</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem RK, [...] przychylił się do argumentacji, iż wobec braku wpływu na ogólną śmiertelność, niską efektywność mierzoną zastępczymi punktami końcowymi oraz wysokie ryzyko wystąpienia licznych i poważnych działań niepożądanych, ponoszenie przez płatnika publicznego wysokich kosztów terapii bewacyzumabem nie jest uzasadnione.</p>
Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika		
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 113/2012 z dnia 12 listopada 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Avastin w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)”</p> <p>Rekomendacja nr 103/2012 Prezesa AOTM z dnia 12 listopada 2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C 48)”, bezpłatnie dla świadczeniobiorcy, w ramach istniejącej grupy limitowej. Rada Przejrzystości akceptuje propozycję obniżenia ceny leku, lecz w ramach bardziej skutecznego i radykalnego niż wskazany przez podmiot odpowiedzialny instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Na podstawie wyników odnalezionych przeglądów systematycznych oraz wniosków z tych przeglądów można stwierdzić, że bewacyzumab wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby. Wyniki dla analizy skuteczności bewacyzumabu dla punktów końcowych</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości,¹ rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiole, a 4 ml, kod EAN 5909990010493 w ramach programu lekowego: Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiole, a 4 ml, kod EAN 5909990010493 w ramach programu lekowego Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48). Na podstawie wyników dostępnych randomizowanych badań klinicznych oraz odnalezionych przeglądów systematycznych i wniosków z tych przeglądów można stwierdzić, że bewacyzumab wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby. Ponadto, w przypadku terapii bewacyzumabem w dawce 7,5 mg/kg m.c.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa
	<p>opisanych w badaniach RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku terapii bewacyzumabem w dawce 7,5 mg/kg m.c. (ICON7) wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko zgonu w porównaniu do grupy pacjentek stosujących chemioterapię. W przypadku dawki 7,5 mg/kg m.c. wykazano istotnie statystyczny dłuższy czas przeżycia całkowitego (OS), definiowany jako czas od randomizacji pacjenta do zakończenia badania.</p> <p>Zaproponowany opis programu lekowego dotyczy populacji pacjentek, które mają najgorsze rokowanie (w badaniu ICON7 określone jako grupa wysokiego ryzyka progresji). W badaniu ICON7 w tej grupie chorych przy zastosowaniu bewacyzumabu w dawce 7,5 mg/kg m.c. uzyskano statystycznie istotne wydłużenie mediany przeżycia bez progresji (PFS) oraz mediany przeżycia całkowitego (OS). Wydaje się, że zasadne jest podjęcie leczenia w chwili obecnej w dawce 7,5 mg/kg m.c. jedynie w tej grupie pacjentek, a nie w całej populacji z rakiem jajnika w stopniu III i IV.</p> <p>Należy podkreślić, iż dawka bewacyzumabu 7,5 mg/kg m.c. oceniana w ramach badania ICON7, nie jest zgodna z zapisami dot. dawkowania w ChPL. Zgodnie z zapisami ChPL bewacyzumab, w leczeniu pierwszej linii nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, należy stosować w dawce 15 mg/kg m.c. Zgodnie z zapisami ocenianego programu lekowego do objęcia finansowaniem przewiduje się bewacyzumab w dawce 7,5 mg/kg m.c. w ww. wskazaniu. 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, argumentując to: obniżonym kosztem terapii oraz efektami leczniczymi, jak i działaniami niepożądanymi, które są zbliżone dla obu dawek bewacyzumabu).</p>	<p>(badanie ICON7), wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko zgonu w porównaniu do grupy pacjentek stosujących chemioterapię. Ponadto w przypadku dawki 7,5 mg/kg m.c. wykazano także istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego (OS), definiowany jako czas od randomizacji pacjenta do zakończenia badania oraz wydłużenie mediany przeżycia bez progresji (PFS).</p> <p>Proponowany program lekowy dotyczy populacji pacjentek w wysokim stadium zaawansowania choroby. Należy podkreślić, iż dawka bewacyzumabu 7,5 mg/kg m.c. oceniana w ramach badania ICON7 oraz opisana w programie lekowym, nie jest zgodna z dawkowaniem zamieszczonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) dla ocenianego wskazania. Zgodnie z zapisami ChPL produktu leczniczego Avastin, w leczeniu pierwszej linii nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, zalecana dawka bewacyzumabu wynosi 15 mg/kg m.c. Zgodnie z zapisami ocenianego programu lekowego, do objęcia finansowaniem przewiduje się bewacyzumab w dawce 7,5 mg/kg m.c. w ww. wskazaniu. Eksperti kliniczni nie zgłosili uwag do zapisów ocenianego projektu programu lekowego.</p> <p>Przy zaproponowanym przez Wnioskodawcę mechanizmie podziału ryzyka, Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) nieznacznie przekracza obecnie obowiązujący w Polsce próg opłacalności wynoszący 105 801.</p>
<p>Stanowisko RK nr 8/3/2010 z dnia 1 lutego 2010 r.</p> <p>Rekomendacja nr 5/2010 Prezesa AOTM z dnia 1 lutego 2010r. w sprawie zasadności <u>zakwalifikowania</u> świadczenia „leczenie przerzutowego raka jelita grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego bewacyzumab (Avastin®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia” jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przerzutowego raka jelita grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego bevacizumab (Avastin®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem przyjęcia sposobu finansowania zapewniającego efektywność kosztową, nie mniejszą niż poziom rekomendowany przez WHO (3 x PKB per capita).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Bewacyzumab poprawia przeżycie pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego średnio o ok. 5 miesięcy w porównaniu do innych stosowanych obecnie schematów chemioterapii. Ze względu na liczne i częste działania niepożądane oraz potrzebę rygorystycznego przestrzegania wskazań do terapii bewacyzumabem, może on być stosowany jedynie w ramach programu</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przerzutowego raka jelita grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego bevacizumab (Avastin®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego. Prezes Agencji wskazuje, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, na potrzebę podjęcia negocjacji cenowych w odniesieniu do produktu leczniczego bewacyzumab (Avastin®).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> [...] Wyniki analizy efektywności klinicznej wskazują na wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego pacjentów leczonych bewacyzumabem skojarzonym z chemioterapią o 4,7 miesiąca (z 15,6 do 20,3 miesiąca) a mediany czasu przeżycia wolnego od progresji o 4,4 miesiąca (z 6,2 do 10,6 miesiąca) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej samą chemioterapię. [...] Z uwagi na profil bezpieczeństwa bewacyzumabu i istotnie wyższe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leczenie przerzutowego raka jelita grubego wymaga realizacji w ramach programu zdrowotnego w celu zapewnienia</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa
	zdrowotnego. Rada uznała jednocześnie, że koszty terapii są niewspółmiernie wysokie do osiągniętych korzyści zdrowotnych i aby można uznać za zasadne finansowanie jej ze środków publicznych, wymagają istotnego obniżenia.	odpowiedniego poziomu monitorowania bezpieczeństwa stosowanej terapii. [...] Mając na uwadze [...] priorytety zdrowotne, wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli oraz zapewnienie uzyskania efektów zdrowotnych o najwyższej wartości efektywności kosztowej, należy oczekiwać, że dostępność terapii bewacyzumabem dotycząca populacji chorych charakteryzującej się wysoką śmiertelnością wniesie istotną korzyść dla osób o ogromnych potrzebach zdrowotnych.
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 9/2014 (EAN 5909990010486) i nr 10/2014 (EAN 5909990010493) z dnia 13 stycznia 2014 r. w sprawie oceny leku Avastin (bewacyzumab) Rekomendacja nr 6/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. Prezesa AOTM</p> <p>w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Avastin, bewacyzumab, w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika”</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)” z uwzględnieniem proponowanych zmian kryteriów włączenia do programu, w ramach istniejącej grupy limitowej. Sugerowany poziom odpłatności: bezpłatnie.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada Przejrzystości w stanowisku nr 112/2012 z dnia 12 listopada 2012 r uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C 48)”.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: - 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 przedstawionego programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że terapia bewacyzumabem w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C56, C57, C48 oraz zmiany dokonane w kryteriach włączenia do programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)” są zasadne z klinicznego punktu widzenia i pozwolą na zastosowanie terapii w odpowiedniej populacji pacjentów. Istotą proponowanych obecnie zmian jest usunięcie w kryteriach włączenia do programu badania stężenia D-dimerów oraz obniżenie stężenia hemoglobiny do ≥ 10 g/dl. Podwyższone stężenie D-dimerów występuje bardzo często u chorych na raka jajnika, natomiast stężenie hemoglobiny po rozległych zabiegach cytoredukcyjnych jest często obniżone względem normy. Także w badaniu ICON7 w kryteriach kwalifikacji pacjentów przyjęto stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl.</p>
Leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z nerkowokomórkowym rakiem nerki		
<p>Stanowisko RK nr 28/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009r. Rekomendacja nr 49/2009 Prezesa AOTM z dnia 14 grudnia 2009r.</p> <p>w sprawie <u>zakwalifikowania</u> świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie chorych z rakiem nerkowokomórkowym przy wykorzystaniu produktu leczniczego bevacizumab (Avastin®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna nie uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia „leczenie chorych z rakiem nerkowokomórkowym z wykorzystaniem produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumab) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada uznała, iż w porównaniu do poprzedniego wniosku, nie przedstawiono nowych, istotnych danych dotyczących aspektów klinicznych i ekonomicznych leczenia bewacyzumabem, wobec czego Rada podtrzymuje swoje poprzednie stanowisko o braku zasadności finansowania tej terapii ze środków publicznych.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie chorych z rakiem nerkowokomórkowym przy wykorzystaniu produktu leczniczego bevacizumab (Avastin®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Bevacizumab był już oceniany we wnioskowanym wskazaniu w połowie roku 2009 i uzyskał negatywne stanowisko Rady Konsultacyjnej w sprawie finansowania ze środków publicznych. W porównaniu do poprzedniego wniosku, przedstawiono analizę efektywności klinicznej opartą o wyniki tych samych badań, ale dostępne w postaci najnowszych abstraktów konferencyjnych. Nie przedstawiono nowych, istotnych danych dotyczących aspektów klinicznych i ekonomicznych leczenia bewacyzumabem, wobec czego zasadnym jest podtrzymanie stanowiska Rady Konsultacyjnej i nie rekomendowanie finansowania tej terapii ze środków publicznych.</p>
<p>Stanowisko nr 38/11/2009 z dnia 25 maja 2009 r.</p> <p>w sprawie <u>finansowania</u> ze środków publicznych bewacyzumabu (Avastin®) w leczeniu</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych bewacyzumabu (Avastin®) w leczeniu raka nerkowokomórkowego, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne dane wskazują, że bewacyzumab nie wpływa na ogólne przeżycie pacjentów, a tyko wydłuża czas</p>	<p>Brak rekomendacji</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa
	<p>przeżycia bez progresji choroby. Porównania pośrednie oraz opinie ekspertów wskazują, że bewacyzumab jest nieco mniej efektywny od innych technologii stosowanych w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym. Ponadto, jest on lekiem obciążonym częstymi, poważnymi działaniami niepożądanymi i ma wiele przeciwwskazań do stosowania. Analizę ekonomiczną oparto na założeniach, które znacznie zaniżają koszty uzyskania efektów zdrowotnych poprzez przyjęcie modelu finansowania, wymagającego zawarcia nieistniejącej obecnie umowy z płatnikiem, a pomimo tego koszty te znacznie przekraczają próg efektywności kosztowej rekomendowany przez WHO. Wobec tego finansowanie bewacyzumabu ze środków publicznych nie jest uzasadnione.</p>	
Leczenie guzów mózgu		
<p>Stanowisko RK nr 89/2011 z dnia 17 października 2011 r. Rekomendacja nr 74/2011 Prezesa AOTM z dnia 17 października 2011 r. w sprawie <u>usunięcia</u> z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie bewacyzumabu we wskazaniu leczenie guzów mózgu”</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Podanie bewacyzumabu we wskazaniu leczenie guzów mózgu” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wskazania do podawania bewacyzumabu w leczeniu pierwotnych złośliwych guzów mózgu, szczególnie glijaków, wynikają z mechanizmu działania tego leku. Dostępne wyniki badań, głównie dotyczące stosowania w nawrotowych glijakach, mają niską wartość dowodową i wskazują na niewielką poprawę w zakresie zastępczych punktów końcowych. Jednocześnie zarówno w omawianym wskazaniu, jak i w innych wskazaniach, działania niepożądane są bardzo częste i niektóre z nich stanowią zagrożenie dla życia chorego. Obecnie brak jest wiarygodnych danych porównawczych, umożliwiających określenie rzeczywistych korzyści z omawianej terapii, w tym wpływu na całkowite przeżycie i jakość życia pacjenta. Nie jest więc możliwe przeprowadzenie rzetelnej oceny stosunku korzyści do ryzyka ani oceny kosztów uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego. Koszty omawianej terapii są wysokie. Opublikowane rekomendacje innych agencji HTA dotyczące finansowania bewacyzumabu w guzach mózgu są negatywne, podobnie jak opinie ekspertów klinicznych. Wydaje się, że na obecnym etapie jedynym uzasadnionym zastosowaniem bewacyzumabu w pierwotnych złośliwych nowotworach mózgu byłoby podawanie tego leku w ramach dobrze skonstruowanego badania klinicznego, umożliwiającego dobrej jakości ocenę porównawczą jego skuteczności.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej „bewacyzumab we wskazaniu leczenie guzów mózgu” z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wskazania rejestracyjne bewacyzumabu nie obejmują stosowania tego produktu leczniczego w guzach mózgu. Zebrane dowody naukowe oraz opinie ekspertów klinicznych2 określiły możliwość stosowania bewacyzumabu w glijakach III i IV stopnia wg WHO (których stopień złośliwości pozwala ocenić przeżycie na 2 do 5 lat dla G-III oraz dla G-IV poniżej dwóch lat), która wynikała z mechanizmu działania przedmiotowej technologii. Stąd bewacyzumab w guzach mózgu był dotychczas stosowany w Polsce poza wskazaniami (off-label). W nielicznych dostępnych publikacjach efektywność kliniczną bewacyzumabu w przedmiotowym wskazaniu oceniano w oparciu o wyniki diagnostyki obrazowej zakładając, że zmniejszenie rozmiaru guza koreluje z poprawą stanu pacjenta i jego dłuższą przeżywalnością. Wyniki diagnostyki obrazowej w tym wypadku są surogatami istotnych klinicznie punktów końcowych i mają niską wartość dowodową. Ponadto zakres zmian uzyskany dla tych zastępczych punktów końcowych jest niewielki, przy równoczesnym braku danych porównawczych z grup kontrolnych. Zarówno w przedmiotowym wskazaniu, jak i w wskazaniach zawartych w dokumentacji rejestracyjnej, pojawiające się działania niepożądane są bardzo częste, a niektóre z nich stanowią zagrożenie dla życia. Wpływa to na dodatkowe obniżenie jakości życia pacjenta w przebiegu terminalnej choroby. Z uwagi na niejasne korzyści kliniczne stosowania bewacyzumabu w leczeniu pacjentów z guzami mózgu nie należy zalecać finansowania tego świadczenia ze środków publicznych.</p>