



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wnioski o objęcie refundacją
leków Avastin (bewacyzumab)
w ramach programu lekowego:**

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

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.10.2017

Data ukończenia: 04.01.2018 r.

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 2016 r., poz. 1764) 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 2016 r., poz. 1764, 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 2016 r., poz. 922, z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

| | |
|-------------------------|--|
| Agencja / AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| 5-FU | 5-fluorouracyl |
| ADRs | działania niepożądane (adverse drug reactions) |
| AE | analiza ekonomiczna |
| AEs | zdarzenia niepożądane (adverse events) |
| AKL | analiza kliniczna |
| AR | analiza racjonalizacyjna |
| AWA | analiza weryfikacyjna Agencji |
| AWB/BIA | analiza wpływu na budżet |
| AWMSG | All Wales Medicines Strategy Group |
| bd | brak danych |
| BEW | bewacyzumab |
| BID | dwa razy dziennie (twice a day) |
| BRAF+ | mutacja w genie BRAF |
| CADTH | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health |
| CAPEOX | schemat: kapecytabina + oksaliplatyna |
| CD | cena detaliczna |
| CEA | analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis) |
| CER | współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio) |
| CET | cetuksymab |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | przedział ufności (confidence interval) |
| CMA | analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis) |
| CR | całkowita odpowiedź na leczenie (complete response) |
| CRC | rak jelita grubego (colorectal cancer) |
| CT | chemioterapia |
| CUA | analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis) |
| CUR | współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio) |
| CZN | cena zbytu netto |
| DDD | określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose) |
| DOR | czas trwania odpowiedzi (duration of response) |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| EMA | Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency) |
| ESMO | Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Medycznej (European Society for Medical Oncology) |
| FDA | Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration) |
| FL | 5-fluorouracyl + folinian wapnia |
| FOLFIRI | schemat chemioterapii – irynotekan, folinian wapnia, fluorouracyl |
| FOLFOX | schemat chemioterapii – oksaliplatyna, folinian wapnia, fluorouracyl |
| FOLFOXIRI | schemat chemioterapii - oksaliplatyna, folinian wapnia, fluorouracyl, irynotekan |

| | |
|-------------------|--|
| G-BA | Gemeinsame Bundesausschuss |
| GUS | Główny Urząd Statystyczny |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| HR | iloraz hazardów (hazard ratio) |
| HTA | ocena technologii medycznych (health technology assessment) |
| ICER | inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio) |
| ICUR | inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio) |
| IFL | 5-fluorouracyl+ folinian wapnia +irynotekan |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| Komparator | interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej |
| LC | lewostronnie zlokalizowany rak jelita (left colon) |
| Lek | produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.) |
| LF4 | fluorouracyl + kwas folinowy |
| LVFU2 | fluorouracyl + kwas folinowy |
| LY | lata życia (life years) |
| MAC | klasyfikacja wg zmodyfikowanego systemu Astler-Coller (The Modified Astler-Coller) |
| mCRC | rak jelita grubego z przerzutami (metastatic colorectal cancer) |
| MD | różnica średnich (mean difference) |
| mIFL | zmodyfikowany schemat IFL |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NCI | National Cancer Institute |
| NCPE | National Centre for Pharmacoeconomics |
| nd | nie dotyczy |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NNH | liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm) |
| NNT | liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat) |
| OR | iloraz szans (odds ratio) |
| ORR | obiektywna odpowiedź na leczenie |
| OS | przeżycie całkowite (overall survival) |
| PAN | panitumumab |
| pCODR | pan-Canadian Oncology Drug Review |
| PFS | czas wolny od progresji choroby (progression-free survival) |
| PHARMAC | Pharmaceutical Management Agency |
| PKB | produkt krajowy brutto |
| PLC | placebo |
| PO | poziom odpłatności |
| PR | częściowa odpowiedź na leczenie (partial response) |
| PSUR | okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report) |

| | |
|--|---|
| QALY | lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years) |
| RAS | gen z rodziny RAS (Kirsten rat sarkoma 2 viral oncogene homolog) |
| RB | korzyść względna (relative benefit) |
| RC | prawostronnie zlokalizowany rak jelita (right colon) |
| RCT | badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial) |
| RECIST | Response Evaluation Criteria In Solid Tumors |
| Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej | rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4) |
| Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych | rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388) |
| RR | ryzyko względne (relative risk, risk ratio) |
| RSS | instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme) |
| SADR | poważne działania niepożądane związane z leczeniem (serious adverse drug reactions) |
| SAEs | ciężkie zdarzenia niepożądane (serious adverse events) |
| SD | odchylenie standardowe (standard deviation) |
| SE | błąd standardowy (standard error) |
| SMC | Scottish Medicines Consortium |
| Technologia | technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji |
| TNM | system oceny stopnia zaawansowania nowotworów litych TNM (Tumor-Node-Metastasis); zwany również klasyfikacją AJC (American Joint Committee), AJCC (American Joint Committee on Cancer) i UICC (l'Union Internationale Contre le Cancer) |
| TTP | czas do progresji (time to progression) |
| UCZ | urzędowa cena zbytu |
| UICC/AJCC | klasyfikacja Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer |
| ULN | górną granicę normy (upper limit of normal) |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| Ustawa o refundacji | ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844, z późn. zm.) |
| Ustawa o świadczeniach | ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938) |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization) |
| Wnioskodawca | wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji |
| Wytyczne AOTMiT | Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej |
| XELIRI | schemat chemioterapii: irynotekan + kapecytabina |
| XELOX | schemat chemioterapii: kapecytabina + oksaliplatyna |

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Wykaz wybranych skrótów | 3 |
| Spis treści | 6 |
| 1. Informacje o wniosku | 8 |
| 2. Przedmiot i historia zlecenia | 9 |
| 2.1. Korespondencja w sprawie | 9 |
| 2.2. Kompletność dokumentacji | 9 |
| 3. Problem decyzyjny | 10 |
| 3.1. Technologia wnioskowana | 10 |
| 3.1.1. Informacje podstawowe | 10 |
| 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii | 10 |
| 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii | 11 |
| 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii | 11 |
| 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją | 13 |
| 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania | 13 |
| 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie | 13 |
| 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji | 14 |
| 3.2. Problem zdrowotny | 15 |
| 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej | 17 |
| 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne | 18 |
| 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne | 18 |
| 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych | 21 |
| 3.5. Refundowane technologie medyczne | 22 |
| 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę | 23 |
| 4. Ocena analizy klinicznej | 24 |
| 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 24 |
| 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia | 24 |
| 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania | 25 |
| 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 26 |
| 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 27 |
| 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 30 |
| 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy | 34 |
| 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa | 34 |
| 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 34 |
| 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności | 34 |
| 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa | 40 |
| 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł | 42 |
| 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa | 42 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 4.2.2.2. | Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne | 44 |
| 4.3. | Komentarz Agencji | 48 |
| 5. | Ocena analizy ekonomicznej..... | 50 |
| 5.1. | Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy..... | 50 |
| 5.1.1. | Opis i struktura modelu wnioskodawcy..... | 50 |
| 5.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 51 |
| 5.2. | Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 53 |
| 5.2.1. | Wyniki analizy podstawowej | 53 |
| 5.2.2. | Wyniki analizy progowej | 54 |
| 5.2.3. | Wyniki analiz wrażliwości..... | 54 |
| 5.3. | Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy..... | 55 |
| 5.3.1. | Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy | 55 |
| 5.3.2. | Ocena danych wejściowych do modelu | 56 |
| 5.3.3. | Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej | 57 |
| 5.3.4. | Obliczenia własne Agencji | 57 |
| 5.4. | Komentarz Agencji | 58 |
| 6. | Ocena analizy wpływu na budżet..... | 60 |
| 6.1. | Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 60 |
| 6.1.1. | Opis modelu wnioskodawcy | 60 |
| 6.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 61 |
| 6.2. | Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 67 |
| 6.3. | Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 69 |
| 6.3.1. | Ocena modelu wnioskodawcy | 69 |
| 6.3.2. | Wyniki analiz wrażliwości..... | 70 |
| 6.3.3. | Obliczenia własne Agencji | 72 |
| 6.4. | Komentarz Agencji | 72 |
| 7. | Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę | 73 |
| 8. | Uwagi do zapisów programu lekowego | 74 |
| 9. | Przegląd rekomendacji refundacyjnych..... | 75 |
| 10. | Warunki objęcia refundacją w innych państwach | 77 |
| 11. | Kluczowe informacje i wnioski | 79 |
| 12. | Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych | 83 |
| 13. | Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA | 86 |
| 14. | Źródła..... | 87 |
| 15. | Załączniki..... | 91 |

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pism z Ministerstwa Zdrowia przekazujących kopię wniosku wraz z analizami 16.11.2017 r.
PLR.4600.902.2017.12.PP
PLR.4600.901.2017.9.PP

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 16 ml, EAN 5909990010493;
 - Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, EAN 5909990010486;
 - Wnioskowane wskazanie:
Lek stosowany w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 16 ml:
 - Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml:
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

Wnioskodawca

Roche Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 39B
02-672 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 16.11.2017 r., znak PLR.4600.902.2017.12.PP oraz PLR.4600.901.2017.9.PP (data wpływu do AOTMiT 16.11.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 16 ml, EAN 5909990010493;
- Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, EAN 5909990010486

w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18 – C 20)”.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 15.12.2017 r., znak OT.4331.10.2017.AZa.3. Uzupelnienia zostały przekazane Agencji w dniu 20.12.2017 r. pismem z dnia 20.12.2017 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Avastin (bewacyzumab) stosowanego w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego, ██████████, Kraków, 2017;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Avastin (bewacyzumab) stosowanego w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego, ██████████, Kraków, 2017;
- Analiza ekonomiczna dla leku Avastin (bewacyzumab) stosowanego w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego, ██████████, Kraków, 2017;
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Avastin (bewacyzumab) stosowanego w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego, ██████████, Kraków, 2017;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Avastin (bewacyzumab) stosowanego w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego, ██████████, Kraków, 2017;
- Uzupelnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Avastin oraz odpowiedzi na uwagi prezesa AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.10.2017.AZa.3.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych (odnośnie szczegółów patrz Rozdział 12).

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

| | |
|--|--|
| Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN | <ul style="list-style-type: none"> Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 16 ml, EAN 5909990010493 Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, EAN 5909990010486 |
| Kod ATC | L01XC07 |
| Substancja czynna | bewacyzumab |
| Wnioskowane wskazanie | w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)” |
| Dawkowanie* | <p>Bewacyzumab – 10 mg/kg masy ciała dożylnie (schemat FOLFOX-4)¹ lub 5 mg/kg masy ciała dożylnie (schematy FOLFIRI lub FOLFOXIRI) we wlewie trwającym 30-90 minut (dzień 1.) wraz z chemioterapią według schematów:</p> <p>a) FOLFIRI – pierwsza linia leczenia. Chemioterapia według schematu FOLFIRI:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) irynotekan 180 mg/m² dożylnie we wlewie trwającym 30-90 minut – dzień 1.; 2) folinian wapniowy w postaci racemicznej 200 mg/m² lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce (50% dawki racematu) we wlewie trwającym 2 godziny – dzień 1. i 2.; 3) fluorouracyl 400 mg/m² dożylnie we wstrzyknięciu i następnie 600 mg/m² we wlewie trwającym 22 godziny – dzień 1. i 2.; <p>b) FOLFOXIRI – pierwsza linia leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) irynotekan 165 mg/m² dożylnie we wlewie trwającym 60 minut – dzień 1.; 2) oksaliplatyna 85 mg/m² powierzchni ciała dożylnie jednocześnie z folinianem we wlewie trwającym 2 godziny – dzień 1.; 3) folinian wapniowy w postaci racemicznej 200 mg/m² lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce (50% dawki racematu) we wlewie trwającym 2 godziny – dzień 1.; 4) fluorouracyl 3200 mg/m² dożylnie we wlewie trwającym 48 godzin – dzień 1. <p>Chemioterapia według schematów FOLFIRI i FOLFOXIRI – stosowana w odstępach 14-dniowych.</p> <p>Bewacyzumab – stosowany w odstępach 14-dniowych (lek nie może być stosowany w monoterapii).</p> <p>W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawkowanie leku należy dostosować do wytycznych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Jeżeli przerwano stosowanie bewacyzumabu, to maksymalny czas do podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 8 tygodni.</p> <p>W uzasadnionych przypadkach (w szczególności w przypadku wystąpienia polineuropatii) można zredukować dawkę oksaliplatyny do 65 mg/m² powierzchni ciała, zredukować dawki innych cytostatyków, a także wydłużyć przerwę pomiędzy cyklami leczenia do 3 tygodni (w szczególności w przypadku pow. kł. hematologicznych).</p> |
| Droga podania | dożylna |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | Bewacyzumab wiąże się z czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF), kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonna. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa nowopowstałe unaczynienie guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje wzrost guza. |

Źródło: ChPL Avastin; *według uzgodnionego programu lekowego

¹ BEW z FOLFOX-4 jest refundowany w II linii leczenia i w dalszej części opisu informacje dotyczące II linii zostały pominięte (sytuacja nie ulega zmianie).

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

| | |
|---|--|
| Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | Avastin: data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 stycznia 2005 r. (urząd wydający pozwolenie: EMA) |
| Zarejestrowane wskazania do stosowania | <ul style="list-style-type: none"> • Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami; • Terapia skojarzona bewacyzumabem z chemioterapią opartą o paklitaksel jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi; • Terapia skojarzona bewacyzumabem 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. Pacjenci, którzy otrzymali taksany lub antracykliny w ramach leczenia uzupełniającego w czasie ostatnich 12 miesięcy nie powinni być leczeni produktem Avastin w skojarzeniu z kapecytabiną; • Bewacyzumab w skojarzeniu 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; • Bewacyzumab w skojarzeniu z erlotynibem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niepłaskonabłonkowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z aktywującymi mutacjami w genie receptora naskórkowego czynnik wzrostu (EGFR); • Bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem alfa-2a jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsiałym rakiem nerki; • Bewacyzumab w skojarzeniu 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)) rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej; • Bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną lub w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwszym nawrotem wrażliwego na związki platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF; • Bewacyzumab w skojarzeniu z paklitakselem, topotekanem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotem opornego na związki platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, którzy otrzymali wcześniej nie więcej niż dwa schematy chemioterapii i u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF; • Bewacyzumab, w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny, w skojarzeniu z paklitakselem i topotekanem, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy. |
| Status leku sierocego | nie dotyczy |
| Warunki dopuszczenia do obrotu | Okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. |

Źródło: ChPL Avastin

Avastin (bewacyzumab) został zarejestrowany przez FDA 26 lutego 2004 r. w leczeniu pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami.

Źródło: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/apletter/2004/125085ltr.pdf [data dostępu 29.12.2017 r.]

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Avastin (bewacyzumab) był już przedmiotem oceny w AOTMiT w ramach I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego i został negatywnie oceniony przez Radę Przejrzystości oraz przez Prezesa AOTMiT. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Przedmiotem oceny Agencji były także inne leki stosowane w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego: cetuksymab, panitumumab, aflibercept, regorafenib, triflurydyna/typiracyl.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

| Nr i data wydania | Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT |
|--|--|
| <p style="text-align: center;">Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2015 i nr 13/2015 z dnia 9 lutego 2015 r.</p> | <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Avastin, bewacyzumab, 100 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiołka á 4 ml, kod EAN 5909990010486 oraz Avastin, bewacyzumab, 400 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiołka á 16 ml, kod EAN 5909990010493, stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”, jako pierwsza linia leczenia.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Brak jest bezpośredniego porównania skuteczności schematu FOLFIRI vs. FOLFIRI z bewacyzumabem w pierwszej linii leczenia.</p> <p>W zaawansowanym raku jelita grubego jako pierwsza linia leczenia najczęściej stosowany jest i w naszym kraju finansowany ze środków publicznych schemat chemioterapii oparty na irynotekanie, fluorouracylu i kwasie folinowym określany akronimem FOLFIRI. Schemat ten słusznie został wybrany przez wnioskodawcę jako komparator dla proponowanej technologii polegającej na stosowaniu jako pierwszej linii leczenia schematu FOLFIRI uzupełnionego bewacyzumabem (schemat FOLFIRI+B). Jednak wnioskodawca nie przedstawił wyników bezpośredniego porównania schematu FOLFIRI+B ze skutecznością schematu FOLFIRI, ty ko porównania pośrednie.</p> <p>Wynik porównań pośrednich zależy od wyboru danych podlegających porównaniu. Wynik dowodzący korzystnych efektów dodania bewacyzumabu do schematu chemioterapii opartego na irynotekanie, fluorouracylu i kwasie folinowym pochodzi z publikacji Hurwitz i wsp. (N. Engl. J. Med. 2004;350:2335). W próbie tej pacjentom z zaawansowanym rakiem jelita grubego podawano jako leczenie pierwszej linii chemioterapię wg schematu IFL i stwierdzono, że dodanie bewacyzumabu (schemat IFL+B) skutkowało wydłużeniem średniego czasu do progresji choroby z 6,2 do 10,6 miesięcy – czyli o 4,4 miesiąca i wydłużeniem mediany czasu przeżycia z 15,6 do 20,3 miesięcy – czyli o 4,7 miesiąca. Jednak gdy w innym badaniu (Gluzman i wsp., J. Chemother. 2007; 19:739) porównano jako pierwsze leczenie zaawansowanego raka jelita grubego schemat IFL ze schematem FOLFIRI, mediana czasu do progresji choroby wzrosła z 6 do 9,4 miesięcy – czyli o 3,4 miesiąca, a mediana czasu przeżycia wzrosła z 18 do 21,5 miesięcy – czyli o 3,5 miesiąca.</p> <p>Porównanie danych dotyczących skuteczności schematu FOLFIRI wziętych z tej ostatniej publikacji z wynikami metaanalizy skuteczności schematu FOLFIRI+B jako pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (Petrelli i wsp., Clin Colorectal Cancer 2013; 12:145) sugeruje, że dodanie bewacyzumabu do schematu FOLFIRI wydłużyłoby medianę czasu do progresji choroby o 1,6 miesiąca, a medianę czasu przeżycia o 2,5 miesiąca. Powyższe porównanie sugeruje, że skuteczność schematu FOLFIRI+B jako pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego byłaby tylko nieznacznie wyższa niż skuteczność obecnie stosowanego schematu FOLFIRI – podczas gdy koszt terapii wzrósłby prawie trzykrotnie, a dodatkowe roczne wydatki płatnika publicznego na lek Avastin wyniosłyby kilkadziesiąt milionów złotych.</p> |
| <p style="text-align: center;">Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 10/2015 z dnia 9 lutego 2015 r.</p> | <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją leku Avastin w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, mając na względzie Stanowisko Rady Przejrzystości oraz całościowe wyniki oceny technologii medycznej dla leku Avastin zastosowanego w ramach przedmiotowego wskazania, nie widzi podstaw, aby uznać, że oceniana terapia wpłynie na poprawę zdrowotności pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego, i tym samym nie rekomenduje jego finansowania ze środków publicznych.</p> <p>Wskazać należy, że dodanie bewacyzumabu do chemioterapii nie wpływa na wydłużenie czasu do progresji choroby, czyli dla podstawowego punktu końcowego będącego jednocześnie kryterium wyłączenia z projektu programu lekowego, w porównaniu do samego schematu FOLFIRI - istniejącej terapii, czyli klinicznie terapia ta może nie stanowić wartości dodanej. Za negatywną rekomendacją przemawia również szereg założeń, które wskazują na niedostosowanie analiz do rzeczywistości płatka publicznego, przez co przedstawione oszacowania wskaźnika kosztów-efektywności terapii oraz wpływu na budżet płatnika są obciążone wyższą niepewnością oszacowań.</p> <p>Ponadto, proponowane kryteria włączenia do programu lekowego selekcjonują niezasadnie pacjentów ze względu na brak lub obecność mutacji genu KRAS/NRAS, gdyż brak lub obecność wymienionych mutacji nie wpływa na uzyskanie odpowiedzi na leczenie bewacyzumabem w zaawansowanym stadium raka jelita grubego. Nie identyfikuje się czynników predykcyjnych dla terapii bewacyzumabem w raku jelita grubego.</p> |

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

| | |
|--|---|
| Proponowana cena zbytu netto | <ul style="list-style-type: none"> • Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 16 ml: [redacted] • Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml: [redacted] |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | Lek stosowany w ramach programu lekowego |
| Poziom odpłatności | Bezpłatnie |
| Grupa limitowa | Istniejąca grupa limitowa „1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne – bewacyzumab” |
| Proponowany instrument dzielenia ryzyka | [redacted] |

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

| Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym | Lek stosowany w ramach programu lekowego – „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)” |
|---|--|
| Kryteria kwalifikacji do programu lekowego | <p>I. Leczenie pierwszej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej bewacyzumab</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Kryteria kwalifikowania <ol style="list-style-type: none"> 1) histologicznie potwierdzony rak jelita grubego; 2) uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania); 3) niemożliwe radykalne leczenie operacyjne; 4) brak wcześniejszego paliatywnego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej; 5) wcześniejsze stosowanie chemioterapii uzupełniającej lub przedoperacyjnej z oksaliplatyną i niestosowanie chemioterapii z irynotekaniem – w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI; 6) wcześniejsze niestosowanie chemioterapii uzupełniającej lub przedoperacyjnej z oksaliplatyną lub irynotekaniem – w przypadku stosowania bewacyzumabu z chemioterapią według schematu FOLFOXIRI; 7) obecna mutacja V600 w genie <i>BRAF</i> – w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFOXIRI; 8) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według klasyfikacji RECIST; |

| | |
|---|--|
| | <p>9) stan sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO;</p> <p>10) wiek powyżej 18. roku życia;</p> <p>11) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba płytek krwi większa lub równa $1,5 \times 10^5/\text{mm}^3$, • bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1500/\text{mm}^3$, • stężenie hemoglobiny większe lub równe $10,0 \text{ g/dl}$; <p>12) wskaźniki czynności wątroby i nerek:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta), • aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy, • stężenie kreatyniny w granicach normy; <p>13) możliwa do zastosowania (nieobecność przeciwwskazań) chemioterapia wielolekowa według schematów FOLFOXIRI lub FOLFIRI;</p> <p>14) wykluczenie ciąży;</p> <p>15) przerzuty w mózgu nieobecne (w przypadku objawów klinicznych – wykluczenie na podstawie badania obrazowego);</p> <p>16) przeciwwskazania do zastosowania bewacyzumabu – niżej wymienione – nieobecne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieusunięta pierwotna zmiana nowotworowa w jelicie grubym (chorzy kwalifikowani do leczenia bewacyzumabem muszą mieć wykonaną resekcję pierwotnej zmiany w jelicie grubym), • czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, • niestabilne nadciśnienie tętnicze, • niestabilna choroba niedokrwienna serca, • naczyniowe choroby ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie, • wrodzona skaza krwotoczna lub nabyta koagulopatia, • stany chorobowe przebiegające ze zwiększonym ryzykiem krwawień, • stosowanie leków przeciwkrzepliwych lub antyagregacyjnych (dopuszczalne jest podawanie heparyny drobnocząsteczkowej w dawce profilaktycznej), • niegojące się rany, • zabieg operacyjny przebyty w ciągu mniej niż 4 tygodni od momentu kwalifikacji do leczenia, • białkomocz (z wyjątkiem stopnia 1 wg CTCAE), • alergia na lek lub którąkolwiek z substancji pomocniczych. <p>Wymagane jest spełnienie wszystkich kryteriów wymienionych wyżej (<u>w przypadku niespełnienia kryteriów – chemioterapia wielolekowa lub jednolekowa bez bewacyzumabu</u>).</p> |
| <p>Określenie czasu leczenia w programie lekowym</p> | <p>Do czasu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> |
| <p>Kryteria wyłączenia z programu</p> | <p>1) objawy nadwrażliwości na bewacyzumab lub jakiegokolwiek składnik chemioterapii;</p> <p>2) progresja choroby w trakcie leczenia;</p> <p>3) długotrwałe i istotne klinicznie działania niepożądane w stopniu równym lub większym niż 3. według klasyfikacji WHO;</p> <p>4) utrzymujący się białkomocz stopnia co najmniej 2. wg CTCAE;</p> <p>5) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3. lub 4. według klasyfikacji Zubroda-WHO.</p> |

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane warunki objęcia refundacją, tj. kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej i poziom odpłatności, są zgodne z zapisami ustawy o refundacji. Wnioskodawca zaproponował RSS.

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją, w ramach uzgodnionego programu lekowego, jest szersza od populacji zgodnej z obecnie funkcjonującym programem lekowym „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)” stanowiącym załącznik B.4. do wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2018-01-01. Zmiany obejmują:

- sprecyzowanie wymogu braku wcześniejszego systemowego leczenia *paliatywnego* z powodu choroby przerzutowej;
- dodanie możliwości wcześniejszego stosowania chemioterapii *przedoperacyjnej* (obok uzupełniającej) z oksaliplatyną i dodanie warunku *niestosowania chemioterapii z irynotekaniem* w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI;

- zniesienie warunku potwierdzenia obecności aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI;
- dodanie warunku wcześniejszego niestosowania chemioterapii uzupełniającej lub przedoperacyjnej z oksaliplatyną lub irynotekaniem w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOXIRI;
- dodanie warunku potwierdzenia mutacji V600 w genie BRAF w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFOXIRI.

Uwagi do uzgodnionego programu lekowego zawarto w rozdz. 8. niniejszej AWA.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: C18 - rak okrężnicy; **C19** - rak zgięcia esiczo-odbytniczego; **C20** - rak odbytnicy

Nowotwór jelita grubego jest to nowotwór występujący w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego, odbytnicy i odbytu.

Rak jelita grubego rozwija się w większości przypadków na podłożu uszypułowanego, znacznie rzadziej nieuszypułowanego gruczolaka, w którym poprzez procesy metaplastyczne doszło do powstania raka nieinwazyjnego (tzw. raka in situ, CIS) – obecnego wyłącznie w obrębie błony śluzowej, a następnie inwazyjnego (po nacieczeniu poza błaskę właściwą błony śluzowej). W przypadku raka odbytu proces nowotworzenia rozpoczyna się najczęściej w obrębie strefy przejściowej między nabłonkiem płaskim kanału odbytu a gruczolowym odbytnicy.

Klasyfikacja

Stopień zaawansowania raka jelita grubego może zostać oceniony według 3 systemów:

- klasyfikacji Duke'a (najstarszej i najmniej precyzyjnej);
- zmodyfikowanego systemu Astler-Coller (MAC, ang. *The Modified Astler-Coller*);
- klasyfikacji *Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer* (UICC/AJCC) opartej na systemie *Tumor-Node-Metastasis* (TNM), będącej obecnie standardem klasyfikacji.

W poniższej tabeli przedstawiono siódmą edycję klasyfikacji UICC/AJCC:

Tabela 6. Zaawansowanie kliniczne według siódmej edycji klasyfikacji UICC/AJCC [Potemski 2010]*

| Guz pierwotny | Regionalne węzły chłonne | Przerzuty odległe | Stopień zaawansowania |
|-----------------------|--------------------------|-------------------|-----------------------|
| Tis | N0 | M0 | 0 |
| T1-2 | N0 | M0 | I |
| T3 | N0 | M0 | IIA |
| T4a | N0 | M0 | IIB |
| T4b | N0 | M0 | IIC |
| T1-2 T1 | N1a-c N2a | M0 M0 | IIIA |
| T3-4a T2-3 T1-2 | N1a-c N2a N2b | M0 | IIIB |
| T4a T3-4a T4b | N2a N2b N1-2 | M0 | IIIC |
| każde T | każde N | M1a | IVA |
| każde T | każde N | M1b | IVB |

* definicje cech TNM wg VII edycji klasyfikacji UICC/AJCC: **Guz pierwotny:** **TX** Guz pierwotny nie może być oceniony; **T0** Brak guza pierwotnego; **Tis** Rak *in situ*; **T1** Guz nacieka warstwę podśluzową; **T2** Guz nacieka błonę mięśniową właściwą; **T3** Guz nacieka przez warstwę mięśniową właściwą warstwę podsurowiczą lub tkanki okołokrężnicze/okołodbytnicze; **T4a** Guz penetruje na powierzchnię otrzewnej trzewnej; **T4b** Guz bezpośrednio nacieka inne narządy lub struktury. **Regionalne węzły chłonne:** **NX** Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione; **N1a** Przerzut w 1 węźle; **N1b** Przerzuty w 2-3 węzłach; **N1c** Depozyty komórek nowotworowych w warstwie podsurowiczej, krezce lub w niepokrytych otrzewną tkankach okołokrężniczych/okołodbytniczych; **N2a** Przerzuty w 4-6 węzłach; **N2b** Przerzuty w co najmniej 7 węzłach. **Przerzuty odległe:** **M0** Przerzuty odległe nieobecne; **M1** Przerzuty odległe ograniczone do jednego narządu lub Przerzuty odległe w więcej niż w jednym narządzie lub przerzuty do otrzewnej

Epidemiologia

Nowotwory jelita grubego i odbytu są trzecim najczęściej występującym na świecie nowotworem u mężczyzn (660 000 przypadków, 10%) i drugim u kobiet (570 000 przypadków, 9%). Prawie 60% zachorowań występuje w krajach rozwiniętych. Różnice w częstości występowania między populacjami są ponad 10-krotne: największą częstość występowania notuje się w Australii i Nowej Zelandii oraz Europie Zachodniej, a najniższą w Afryce i Południowo-Centralnej Azji. Zachorowania występują około 2-krotnie częściej w populacji mężczyzn niż kobiet. Nowotwory jelita grubego są odpowiedzialne na świecie za 8% zgonów nowotworowych, co stanowi czwartą najczęstszą nowotworową przyczynę zgonu na świecie powodującą rocznie około 600 000 zgonów (8%). Umieralność jest niższa u kobiet niż u mężczyzn.

Rak jelita grubego zajmuje w Polsce 2 miejsce wśród przyczyn zgonów na nowotwory złośliwe. Zapadalność i umieralność na ten nowotwór nadal rosną. W 2014 roku w Polsce zachorowało łącznie 17 700 osób (standaryzowane współczynniki zachorowalności wynosiły 17,6/100 000/rok dla kobiet i 30/100 000/rok dla mężczyzn). Raki odbytnicy i okrężnicy rzadko występują u osób poniżej 40 roku życia. Po przekroczeniu tej granicy ryzyko zachorowania zwiększa się i osiąga szczyt w 8 dekadzie życia. Zarówno u kobiet jak i u mężczyzn rak okrężnicy jest nieco częstszy niż rak odbytnicy.

Rokowanie

Rokowanie w przypadku raka jelita grubego zależy głównie od stopnia zaawansowania nowotworu w chwili operacji. Ponieważ aż 80% wszystkich raków jelita w chwili rozpoznania jest w stadium B, C i D, przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 50-60% (w Polsce ok. 40%). W przypadku nowotworów najbardziej zaawansowanych odsetek przeżyć 5-letnich wynosi jedynie ok. 6%. Szczegóły podano w tabeli poniżej.

Tabela 7. Odsetki rzeczywistych przeżyć 5-letnich chorych na raka jelita grubego w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego [PTOK 2015]

| Stopień zaawansowania | Odsetek przeżyć 5-letnich (%) | |
|-----------------------|-------------------------------|---------------|
| | Rak okrężnicy | Rak odbytnicy |
| I | 74,0 | 74,1 |
| IIA | 66,5 | 64,5 |
| IIB | 58,6 | 51,6 |
| IIC | 37,3 | 32,3 |
| IIIA | 73,1 | 74,0 |
| IIIB | 46,3 | 45,0 |
| IIIC | 28,0 | 33,4 |
| IV | 5,7 | 6,0 |

Diagnostyka

W badaniach laboratoryjnych stwierdza się: niedokrwistość mikrocytarną, podwyższone stężenie antygenu rakowo-płodowego (u 10–15% chorych wynik jest prawidłowy) oraz pozytywny wynik testu na obecność krwi utajonej w kale. Podstawą diagnostyki raka jelita grubego jest endoskopia (rektoskopia, sigmoidoskopia, kolonoskopia), która umożliwia wykrycie guza, pobranie wycinków oraz kontrolę pozostałej części jelita (guzy synchroniczne). Ostatnio rośnie również znaczenie kolonografii metodą KT (wirtualnej kolonoskopii).

Leczenie

Leczenie nieresekcyjnego raka jelita grubego z przerzutami opiera się na stosowaniu chemioterapii (CTH) z zastosowaniem fluorouracylu (FU). Istotnymi czynnikami branymi pod uwagę przy wyborze sposobu leczenia systemowego są: możliwość wykonania radykalnej metastazektomii, dynamika choroby i obecność objawów klinicznych oraz preferencje chorego.

Obecnie u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej preferowane jest zastosowanie w pierwszej linii leczenia schematów zawierających poza fluoropirymidyną także irynotekan (np. FOLFIRI) lub oksaliplatynę (np. FOLFOX-4 lub CAPOX). Skojarzenie kapecytabiny i irynotekanu, ze względu na złą tolerancję leczenia, nie jest polecane. Chorzy w nieco gorszym stanie sprawności lub z przeciwwskazaniami do podania irynotekanu bądź oksaliplatyny mogą być leczeni FU z folinianem wapniowym lub samą kapecytabiną.

Obecnie wykorzystywane w Polsce leki ukierunkowane molekularnie u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego to przeciwciała monoklonalne bewacyzumab (antagonista VEGF) oraz cetuksymab i panitumumab (antagoniści EGFR), a ostatnio także aflibercept (tzw. pułapka dla VEGF). Dla bewacyzumabu i afliberceptu nie ma żadnych czynników predykcyjnych. Aby rozpocząć leczenie cetuksymabem lub panitumumabem,

konieczne jest wykazanie prawidłowych genów RAS (ok. 45% chorych ma mutację aktywującą genu KRAS lub NRAS i terapia jest u nich nieskuteczna) oraz dodatkowo obecności EGFR w przynajmniej 1% komórek raka (wymóg rejestracyjny dla cetuksymabu) [PUO 2015]. Zgodnie z obecnie obowiązującym programem lekowym (Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2018-01-01), aby rozpocząć leczenie cetuksymabem lub panitumumabem, konieczne jest także wykazanie nieobecności mutacji w genie BRAF V600E.

Zgodnie z opracowaniem wytycznych ESMO 2016* mutacja BRAF (prawie zawsze V600E):

- występuje u 8–12% chorych na mCRC. U 2/3 spośród nich guz umiejscowiony jest w prawej części jelita grubego, częściej występują przerzuty w otrzewnej i pozaregionalnych węzłach chłonnych, a rzadziej w płucu;
- obecność mutacji BRAF ma silną negatywną wartość prognostyczną (mediana całkowitego czasu przeżycia 10,4 miesiąca w porównaniu z 34,7 miesiąca w przypadku nieobecności mutacji tego genu);
- mutację BRAF należy oceniać jednocześnie z mutacją RAS, aby ocenić rokowanie oraz jako czynnik stanowiący potencjalnie kryterium naboru do badań klinicznych [I, B].

Dodatkowo w wytycznych NCCN 2017 zaznaczono, iż w przypadku mutacji BRAF V600E uzyskanie odpowiedzi na leczenie cetuksymabem lub panitumumabem jest wysoce nieprawdopodobne.

* <https://www.mp.pl/onkologia/wytyczne/154216.rak-jelita-grubego-w-stadium-rozsiewu-wytyczne-esmo-2016> [data dostępu 02.01.2018 r.]

W leczeniu stosuje się również paliatywne udrożnienie odbytnicy (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: KRN 2017, KRN 2017a, PTOK 2015, Szczeklik 2017

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Szczegółowe dane dotyczące oszacowania populacji wnioskowanej znajdują się w rozdz. 6.1.2 niniejszej AWA.

Dane KRN

Tabela 8. Liczba zachorowań oraz zgonów na raka okrężnicy (C18), zagięcia esico-odbytniczego (C19) i odbytnicy (C20) w Polsce

| Rozpoznanie | Płeć | 2012 | | 2013 | | 2014 | | 2015 | |
|-------------|------|-------------------|---------------|-------------------|---------------|-------------------|---------------|-------------------|---------------|
| | | Liczba zachorowań | Liczba zgonów | Liczba zachorowań | Liczba zgonów | Liczba zachorowań | Liczba zgonów | Liczba zachorowań | Liczba zgonów |
| C18 | K | 4 567 | 3492 | 4 820 | 3 335 | 4 938 | 3 400 | 5 073 | 3 547 |
| | M | 5 188 | 3917 | 5 181 | 3 853 | 5 401 | 3 957 | 5 742 | 4 208 |
| C19 | K | 555 | 197 | 546 | 238 | 618 | 194 | 640 | 277 |
| | M | 687 | 197 | 735 | 252 | 838 | 295 | 856 | 346 |
| C20 | K | 2 259 | 1288 | 2 353 | 1 376 | 2 325 | 1 272 | 2 245 | 1 374 |
| | M | 3 463 | 1858 | 3 545 | 1 998 | 3 622 | 2 047 | 3 571 | 2 144 |

K – kobiety; M – mężczyźni

Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów <http://onkologia.org.pl/raporty/>

Dane NFZ

Tabela 9. Liczbę pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjentów), u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10: C18 – C20 (wraz z rozszerzeniami) - „Rak jelita grubego” określone jako rozpoznanie główne lub współistniejące w rozbiu na poszczególne kody rozpoznaw oraz łącznie w latach 2012 – 2017* (z podziałem na lata)

| rok realizacji | C18 | C19 | C20 | Łącznie C18-C20 |
|----------------|--------|--------|--------|-----------------|
| 2012 | 63 397 | 14 337 | 41 397 | 96 358 |
| 2013 | 65 595 | 14 719 | 42 248 | 99 648 |
| 2014 | 69 889 | 15 059 | 43 162 | 104 709 |

| | | | | |
|-------|--------|--------|--------|---------|
| 2015 | 73 923 | 15 466 | 44 061 | 110 008 |
| 2016 | 76 481 | 15 541 | 44 430 | 113 373 |
| 2017* | 70 056 | 13 662 | 40 278 | 105 782 |

*- dane za rok 2017 obejmują miesiące I-IX [źródło: dane NFZ otrzymane pismem znak DGL.036.1.2018 2018.398.PD z dnia 03.01.2018 r.]

Należy zauważyć, że liczba osób z rozpoznaniem C18-C20 łącznie nie odpowiada sumie osób z rozpoznaniem C18, C19 i C20, ponieważ jedna osoba może mieć więcej niż jedno rozpoznanie (informacja potwierdzona przez NFZ).

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network (GIN);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC);
- Prescrire International;
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE);
- National Guideline Clearinghouse (NGC);
- New Zealand Guidelines Group (NZGG);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN);
- Trip DataBase;
- UpToDate;
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ);
- bazy informacji naukowej PubMed (zastosowano słowa kluczowe dotyczące interwencji: bevacizumab i typu publikacji: guideline, recommendation, consensus);

oraz strony internetowe następujących polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG-E);
- Polska Unia Onkologii (PUO);
- European Society of Medical Oncology (ESMO);
- American Cancer Society (ACA);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 22.12.2017 r. Dokonano aktualizacji wytycznych klinicznych odnalezionych przez Agencję przy poprzednich ocenach leków stosowanych w leczeniu raka jelita grubego. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|---|
| NCCN 2017 (USA) | <p>Leczenie nowotworu niekwalifikującego się do resekcji z jednoczesnymi przerzutami metachronicznymi (przerzuty odległe ujawniające się z pewnym opóźnieniem w stosunku do wykrycia ogniska pierwotnego):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Upřednio leczonych w ramach terapii adjuwantowej w ciągu ostatnich 12 miesięcy FOLFOX/CAPEOX: <ul style="list-style-type: none"> ○ FOLFIRI ± [bewacyzumab (preferowany) lub ziv-afl bercept lub ramucyrumab]^; ○ Irynotekan ± [bewacyzumab (preferowany) lub ziv-aflibercept lub ramucyrumab]*; ○ FOLFIRI + [cetuksymab lub panitumumab) – tylko KRAS/NRAS WT** ○ Irynotekan + [cetuksymab lub panitumumab) – tylko KRAS/NRAS WT** ○ Niwolumab lub pembrolizumab (tylko pacjenci dMMR/MSI-H) |

| | |
|--------------------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Upřednio leczonych w ramach terapii adjuwantowej w okresie dłuższym niż ostatnie 12 miesięcy FOLFOX/CAPEOX; upřednia terapia 5-FU/LV lub kapecytabiną; bez upředniej terapii: terapia systemowa <p>Terapia systemowa w przypadku zaawansowanego raka jelita grubego lub wystąpienia przerzutów, terapia początkowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacja pacjentów kwalif kujących się do leczenia intensywnego: <ul style="list-style-type: none"> ○ FOLFOX ± bewacyzumab, ○ CAPEOX ± bewacyzumab, ○ FOLFOX + cetuksymab lub panitumumab (tylko KRAS/NRAS WT i guz lewostronny), ○ FOLFIRI ± bewacyzumab, ○ FOLFIRI + cetuksymab lub panitumumab (tylko KRAS/NRAS WT i guz lewostronny), ○ FOLFOXIRI ± bewacyzumab, ○ 5-FU/kwas folinowy (preferowany we wlewie) ± bewacyzumab, ○ Kapecytabina ± bewacyzumab; • populacja pacjentów kwalif kujących się do leczenia intensywnego: <ul style="list-style-type: none"> ○ 5-FU/kwas folinowy we wlewie ± bewacyzumab, ○ Kapecytabina ± bewacyzumab, ○ Cetuksymab lub panitumumab (tylko KRAS/NRAS WT i guz lewostronny) [2B], ○ Niwolumab lub pembrolizumab (tylko pacjenci dMMR/MSI-H – ze stwierdzoną niestabilnością m krosatelitarną lub defektem w naprawie błędów w parowaniu reszt DNA <i>mismatch repair</i>). <p>Dodatkowo: Pacjenci z jakąkolwiek znaną mutacją KRAS lub NRAS nie powinni być leczeni za pomocą cetuksymabu lub panitumumabu. Obecnie panel ekspertów tworzących wytyczne uznaje, iż dodatek cetuksymabu, panitumumabu lub bewacyzumabu do chemioterapii, to równorzędne wybory terapeutyczne w leczeniu I linii, RAS WT, w przypadku wystąpienia przerzutów.</p> <hr/> <p>[^]Bewacyzumab jest preferowaną terapią antyangiogenną biorąc pod uwagę toksyczność i/lub koszt. ^{**}W przypadku mutacji BRAF V600E uzyskanie odpowiedzi na leczenie cetuksymabem lub panitumumabem jest wysoce nieprawdopodobne. Wszystkie rekomendacje są stopnia 2A, chyba że wskazano inaczej.</p> |
| <p>NICE 2017 Wielka Brytania</p> | <p>Chemioterapia stosowana w leczeniu zaawansowanego i z przerzutami raka jelita grubego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFOX jako pierwsza linia leczenia, a następnie monoterapia irynotekaniem jako druga linia leczenia; • FOLFOX jako pierwsza linia leczenia, a następnie FOLFIRI* jako druga linia leczenia; • XELOX jako pierwsza linia leczenia, a następnie FOLFIRI* jako druga linia leczenia; • Raltitrexed, wyłącznie u pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego, którzy wykazują nietolerancję lub, u których występują przeciwwskazania do stosowania: 5-FU i kwasu folinowego; • Doustna terapia kapecytabiną lub tegafur + uracyl (w połączeniu z kwasem folinowym); • próba MY5-FU stosowana wyłącznie w celu dopasowania dawki, u pacjentów stosujących 5-FU w formie wlewu ciągłego. <p>Biologiczne preparaty stosowane jako pierwsza linia leczenia raka jelita grubego z przerzutami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cetuksymab, u pacjentów z ekspresją EGFR i typem RAS WT w skojarzeniu z FOLFOX lub FOLFIRI; • Panitumumab, u pacjentów z typem RAS WT w skojarzeniu z FOLFOX lub FOLFIRI. <p>Bewacyzumab w skojarzeniu z oksaliplatyną lub fluorouracylem (albo kapecytabiną) nie jest rekomendowany w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami. Bewacyzumab w skojarzeniu z 5-FU + kwas folinowy ± irynotekaniem nie jest rekomendowany jako pierwsza linia leczenia raka jelita grubego z przerzutami.</p> <hr/> <p>*W czasie publikowania rekomendacji irynotekaniem nie był zarejestrowany w Wielkiej Brytanii w leczeniu skojarzonym w drugiej linii. Należy uzyskać pisemną zgodę pacjenta.</p> |
| <p>ESMO 2016* (Europa)</p> | <p>I linia leczenia systemowego przerzutowego raka jelita grubego</p> <p>Typowa terapia choroby przerzutowej opiera się na chemioterapii skojarzonej fluoropirymidyny z oksaliplatyną lub irynotekaniem (FOLFOX lub FOLFIRI). Wykazano że preparaty anti-VEGF (bewacyzumab) oraz anti-EGFR (cetuksymab i panitumumab) poprawiają wyniki kliniczne u pacjentów z mCRC w kombinacji z wyżej wymienioną chemioterapią skojarzoną w pierwszej linii leczenia [I,B].</p> <p><u>Terapia z zastosowaniem preparatów anti-VEGF (bewacyzumab)</u></p> <p>Bewacyzumab w badaniach klinicznych wykazuje poprawę parametrów PFS i/lub OS w skojarzeniu z chemioterapią 5-FU/leukoworyna/irynotekaniem i w skojarzeniu z 5-FU/leukoworyną lub kapecytabiną w leczeniu pierwszego rzutu [I, B]. W badaniu III fazy wykazano także, że bewacyzumab w połączeniu z fluoropirymidyną i oksaliplatyną zwiększa PFS, ale nie RR lub OS przy zastosowaniu w I linii leczenia mCRC.</p> <p><u>Terapia z zastosowaniem preparatów anti-EGFR (panitumumab, cetuksymab)</u></p> |

| | |
|--------------------|---|
| | <p>Leczenie za pomocą cetuksymabu i panitumumabu ograniczone jest do pacjentów z mCRC bez mutacji w genie RAS (typ dziki). Występująca mutacja stanowi negatywny czynnik predykcyjny, leczenie jest nieskuteczne, może być szkodliwe. Określenie mutacji RAS jest wstępnym warunkiem do zastosowania terapii anty-EGFR zgodnie z zaleceniami EMA.</p> <p>Cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią skojarzoną FOLFIRI poprawia wyniki parametru RR oraz medianę OS i/lub PFS u pacjentów z mCRC z nowotworami RAS (typ dziki). Stosowanie zarówno cetuksymabu jak i panitumumabu zwiększa właściwości cytotoksyczne chemioterapii FOLFOX u pacjentów mCRC (RAS - typ dziki), dla porównania preparaty anty-EGFR dodane do schematów chemioterapii opartych na oksaliplatinie bez fluoropirymidyn nie przyniosły żadnych korzyści.</p> <p>Do tej pory nie ma jednoznacznego dowodu na wyższość jednego biologicznego preparatu nad innymi (bewacyzumab w porównaniu z terapią przeciwciałami anty-EGFR) w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z mCRC z RAS typu dzikiego.</p> <p>REKOMENDACJE: Pierwsza linia leczenia systemowego z zastosowaniem preparatów ukierunkowanych molekularnie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biologiczne (ukierunkowane molekularnie) preparaty są wskazane w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów, chyba że są przeciwwskazane [I,A]; • Bewacyzumab należy stosować w połączeniu z: <ul style="list-style-type: none"> o chemioterapią skojarzoną FOLFOX/CAPOX/FOLFIRI, o chemioterapią FOLFOXIRI, u wybranych, sprawnych i zmotywowanych, pacjentów u których celem jest redukcja objętości guza i potencjalnie także u pacjentów z nowotworami z mutacją BRAF [I,B], o fluoropirymidyną w monoterapii u pacjentów, którzy nie tolerują leczenia agresywnego [II,B]; • Cetuksymab i panitumumab należy stosować w połączeniu z: <ul style="list-style-type: none"> o Chemioterapią skojarzoną FOLFOX/FOLFIRI [I,A]; <p>Leki na bazie kapecytabiny i 5-FU nie powinny być skojarzone z preparatami anty-EGFR. [I,E]</p> |
| PTOK 2015 (Polska) | <p>Klasyczna chemioterapia stosowana w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego</p> <p>Obecnie u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej preferowane jest zastosowanie w pierwszej linii leczenia schematów zawierających poza fluoropirymidyną także irynotekan (np. FOLFIRI) lub oksaliplatinę (np. FOLFOX-4 lub CAPOX). Skojarzenie kapecytabiny i irynotekanu, ze względu na złą tolerancję leczenia, nie jest polecane. Schemat CAPOX, mimo że w porównaniu z programem FOLFOX-4 pozwala na uzyskanie nieco mniejszej liczby odpowiedzi bezpośrednich, charakteryzuje się podobną skutecznością zarówno w odniesieniu do czasu wolnego od progresji, jak i czasu przeżycia całkowitego. Wybór konkretnego schematu zależy od obecności przeciwwskazań do podania irynotekanu lub oksaliplatinę wynikających z oczekiwanych toksyczności oraz zaplanowanej strategii leczenia sekwencyjnego. Chemioterapia według programu FOLFIRI lub FOLFOX-4 pozwala na uzyskanie odpowiedzi bezpośrednich u 31–53% i mediany czasu wolnego od progresji wynoszącego 7–9 miesięcy.</p> <p><u>Terapie ukierunkowane molekularnie stosowane w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego</u></p> <p>Obecnie wykorzystywane leki ukierunkowane molekularnie, u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego, to przeciwciała monoklonalne bewacyzumab (antagonista VEGF) oraz cetuksymab i panitumumab (antagoniści EGFR), a ostatnio także aflibercept (tzw. pułapka dla VEGF) i regorafen b (inhibitor wielokinazowy).</p> <p>Dla bewacyzumabu, afliberceptu i regorafen bu nie ma żadnych czynników predykcyjnych. Aby rozpocząć leczenie cetuksymabem lub panitumumabem, konieczne jest wykazanie prawidłowych genów RAS (ok. 45% chorych ma mutację aktywującą genu KRAS lub NRAS i terapia jest u nich nieskuteczna) oraz dodatkowo obecności EGFR w przynajmniej 1% komórek raka (wymóg rejestracyjny dla cetuksymabu).</p> <p>Bewacyzumab</p> <p>Bewacyzumab dodany do programów CTH zawierających oksaliplatinę, stosowanych w pierwszej linii leczenia, nie wydłuża czasu przeżycia całkowitego oraz nie wpływa na zwiększenie odsetka odpowiedzi bezpośrednich. Przeciwciało dołączone do FU z folinianem wapniowym zwiększa odsetek odpowiedzi bezpośrednich oraz wydłuża czas przeżycia wolny od progresji, ale wpływ leku na czas przeżycia całkowitego jest niepewny.</p> <p>Wartość bewacyzumabu w pierwszej linii leczenia jest przedmiotem kontrowersji, zwłaszcza że z leczeniem wiążą się często istotne objawy niepożądane (np. zwiększone ryzyko krwawień, zwężki ciśnienia tętniczego, białkomocz, udary mózgu). Jeśli lek ten jest stosowany, należy kojarzyć go ze schematem FOLFIRI.</p> <p><u>Cetuksymab</u></p> <p>Dane dotyczące wartości cetuksymabu dodanego do CTH w pierwszej linii są sprzeczne. Badania, w których retrospektywnie analizowano stan genu KRAS, wskazują, że przeciwciało skojarzone z CTH FOLFIRI lub FOLFOX-4 wpływa na istotne zwiększenie odsetka odpowiedzi bezpośrednich i wydłużenie czasu wolnego od progresji. W skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w badaniu III fazy wykazano wydłużenie czasu przeżycia całkowitego — mediana czasu przeżycia chorych otrzymujących cetuksymab wynosiła 23,5 miesiąca w porównaniu z 20,0 miesiącami dla chorych leczonych tylko przy zastosowaniu schematu FOLFIRI (znamienna redukcja względnego ryzyka zgonu o 20%) — jednak chorzy w ramieniu kontrolnym po progresji byli leczeni suboptymalnie (terapię anty-EGFR w kolejnych liniach otrzymało tylko 31%). Ostatnio przedstawiono retrospektywną analizę dotyczącą chorych z prawidłowymi genami RAS — skuteczność leczenia skojarzonego była nieco większa (mediana czasu przeżycia 28,4 wobec 20,2 miesiąca; zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 31%).</p> <p><u>Panitumumab</u></p> <p>Panitumumab dołączony do CTH FOLFOX nieznacznie wydłuża czas wolny od progresji i granicznie zwiększa częstość odpowiedzi bezpośrednich oraz wpływa na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (mediana 26 wobec 20,2 miesiąca).</p> |

| | |
|--|---|
| <p>SEOM 2015* (Hiszpania)</p> | <p>Rekomendacje I linia leczenia przerzutowego raka jelita grubego (mCRC)</p> <p>U większości pacjentów z dobrym stanem sprawności i brakiem znaczących chorób współistniejących FOLFOX lub FOLFIRI są rekomendowanymi podstawami chemioterapii w I linii leczenia [I,A]. Połączenie oksaliplatyny i kapecytabiny jest alternatywną opcją leczniczą dla pacjentów z mCRC [I, B].</p> <p>Przeciwciała anti-EGFR nie powinny być stosowane bez poprzedniej oceny mutacji RAS. Rozszerzona analiza RAS przewyższa konwencjonalną analizę RAS [I,A].</p> <p>Dodanie terapii anti-EGFR do FOLFIRI i FOLFOX poprawia PFS i OS w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z mCRC [II, A].</p> <p>Dodanie bewacyzumabu do chemioterapii jest korzystne w odniesieniu do monoterapii chemioterapią [I, B].</p> <p>Nie istnieją jednoznaczne dowody potwierdzające wyższość anti-EGFR nad bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu pierwszego rzutu mCRC. Preparaty anti-EGFR nie powinny być łączone z bewacyzumabem [I, B]. Leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z RAS (typ dziki) mCRC powinno obejmować połączenie chemioterapii i przeciwciała monoklonalnego (anti-EGFR lub bewacyzumabu). Leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z zmutowanym RAS mCRC powinno obejmować kombinację chemioterapii podwójnej i bewacyzumabu [I, B].</p> <p>Sprawni pacjenci, z technicznie nieusuwalnymi przerzutami i masywną, typową i biologicznie agresywną chorobą powinni otrzymać intensywną podwójną chemioterapię i przeciwciało monoklonalne w pierwszej linii leczenia. W przypadku nowotworów RAS WT, bewacyzumab może być subiektywnie lepiej tolerowany, co pozwoli pacjentom otrzymać więcej linii leczenia. Jednakże substancje działające poprzez blokowanie EGFR mogą być preferowane przez pacjentów ze znaczącymi objawami związanymi z nowotworem [IV, B].</p> <p>Pacjenci z niekwalifikującymi się do resekcji przerzutami lub asymptomatyczni, i mający małe ryzyko nagłego pogorszenia stanu zdrowia, powinni otrzymać nieintensywną/sekwencyjną terapię [I, B].</p> |
|--|---|

*Poziomy dowodów: I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności; II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. Stopień rekomendacji: A – mocne dowody na skuteczność przy znaczących korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad (zdarzenia niepożądane, koszty, ...), opcjonalne; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie niezalecane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy niezalecane

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 wytycznych klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego w I linii u pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego.

Wytyczna NCCN 2017 rekomenduje stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFIRI oraz FOLFOXIRI; zaznaczono w niej także, iż w przypadku mutacji BRAF V600E, uzyskanie odpowiedzi na leczenie cetuksymabem lub panitumumabem jest wysoce nieprawdopodobne oraz, iż dodatek cetuksymabu, panitumumabu lub bewacyzumabu do chemioterapii, traktowane są jako równorzędne wybory terapeutyczne w leczeniu I linii u chorych z RAS WT, w przypadku wystąpienia przerzutów.

ESMO (wytyczne z 2016 r.) rekomenduje stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFIRI oraz FOLFOXIRI w analizowanej populacji pacjentów, zaleca potencjalnie stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFOXIRI u pacjentów z nowotworami z mutacją BRAF oraz stwierdza, że do tej pory nie ma jednoznacznego dowodu na wyższość jednego biologicznego preparatu nad innymi (bewacyzumab w porównaniu z terapią przeciwciałami anti-EGFR) w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z mCRC i RAS typu dzikiego.

W wytycznej PTOK 2015 przedstawiono wątpliwości dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa bewacyzumabu – wartość leku w I linii leczenia jest przedmiotem kontrowersji. Jeśli lek jest stosowany to powinno się go łączyć ze schematem FOLFIRI.

W wytycznych hiszpańskich (SOEM 2015) rekomendowano stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFIRI. Wskazano, iż leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z RAS (typ dziki) mCRC powinno obejmować połączenie chemioterapii i przeciwciała monoklonalnego (anti-EGFR lub bewacyzumabu), leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z zmutowanym RAS mCRC powinno obejmować kombinację chemioterapii podwójnej i bewacyzumabu.

Natomiast wg wytycznych NICE 2017 bewacyzumab nie jest rekomendowany jako pierwsza linia leczenia raka jelita grubego z przerzutami.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA nie otrzymano ani jednej opinii.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 129) obecnie we wskazaniach ICD-10: C18-C20 ze środków publicznych w Polsce finansowane są odpowiednie schematy w ramach chemioterapii.

W ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18 – C 20)”, stanowiącego załącznik B.4., refundowane są leki zawierające następujące substancje czynne: bewacyzumab, cetuksymab, panitumumab oraz aflibercept. Do programu kwalifikowani są pacjenci do leczenia w pierwszej (cetuksymab, bewacyzumab, panitumumab), drugiej (bewacyzumab, aflibercept) i trzeciej (panitumumab, cetuksymab) linii leczenia. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. Produkty lecznicze refundowane w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego

| Substancja czynna | Produkty lecznicze objęte refundacją | Odpłatność |
|--|--|------------|
| W ramach programu lekowego | | |
| aflibercept | Zaltrap | bezpłatnie |
| bewacyzumab | Avastin | bezpłatnie |
| cetuksymab | Erbitux | bezpłatnie |
| panitumumab | Vectibix | bezpłatnie |
| W ramach katalogu chemioterapii | | |
| kwas lewofolinowy | Levofolic | bezpłatnie |
| folinian wapnia | Calciumfolinat-Ebewe, Leucovorin Ca Teva, Calcium folinate Sandoz | bezpłatnie |
| kapecytabina | Capecitabine Accord, Capecitabine Actavis, Capecitabine Glenmark, Ecansya, Xeloda, Symloda | bezpłatnie |
| karboplatyna | Carbomedac, Carboplatin – Ebewe, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer | bezpłatnie |
| cisplatyna | Cisplatin Teva, Cisplatin-Ebewe, Cisplatinum Accord | bezpłatnie |
| cyklofosfamid | Endoxan | bezpłatnie |
| dakarbazyna | Detimedac | bezpłatnie |
| doksorubicyna | Adriblastina PFS, Doxorubicin - Ebewe, Doxorubicin medac, Doxorubicinum Accord | bezpłatnie |
| etopozyd | Etoposid - Ebewe, Etoposid Actavis, Etopozyd Accord, | bezpłatnie |
| fuorouracyl | 5 Fluorouracil - Ebewe, Fluorouracil medac, Fluorouracil Accord | bezpłatnie |
| ifosfamid | Holoxan | bezpłatnie |
| irynotekan | Campto, Irinotecan Accord, Irinotecan Fresenius, Irinotecan medac, Irinotecan-Ebewe | bezpłatnie |
| lanreotyd | Somatuline Autogel, Somatuline PR | bezpłatnie |
| mitomycyna | Mitomycin Accord, Mitomycin C Kyowa | bezpłatnie |
| oktreotyd | Sandostatin, Sandostatin LAR | bezpłatnie |
| oksalipiatyna | Oxaliplatin Kabi, Oxaliplatin Teva, Oxaliplatinum Accord | bezpłatnie |
| winblastyna | Vinblastin-Richter | bezpłatnie |
| winkrystyna | Vincristine Teva, Vincristin-Richter | bezpłatnie |
| winorelbina | Navelbine, Navirel, Neocitec, Vinorelbine Accord | bezpłatnie |
| temozolomid | Temodal, Temostad, Temozolomide Accord, Temozolomide Fair-Med., Temozolomide Glenmark | bezpłatnie |

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

| Komparator | Uzasadnienie wnioskodawcy | Ocena wyboru wg analityków Agencji |
|---|--|--|
| <p><u>CET+FOLFIRI</u> vs BEW+FOLFIRI</p> | <p>“W związku z wprowadzeniem programu lekowego i finansowaniem opcji terapeutycznych, które obejmują leki ukierunkowane molekularnie tj. anty-VEGF (bewacyzumab)+FOLFIRI i anty-EGFR (cetuksymab)+FOLFIRI, przy czym drugi lek w populacji mCRC bez mutacji KRAS, NRAS i BRAF, CET+FOLFIRI jest aktualną praktyką stosowaną w Polsce we wnioskowanej populacji pacjentów mCRC bez mutacji RAS i jest właściwym komparatorem dla ocenianej interwencji BEW+FOLFIRI”.</p> | <p>Wybór zasadny.</p> |
| <p><u>CT</u> vs BEW+FOLFOXIRI</p> | <p>“W populacji pacjentów z mCRC z mutacją w genie BRAF w praktyce klinicznej stosuje się chemioterapię. Jak do tej pory brak jest innej skutecznej opcji terapeutycznej, która pozwoliłaby na uzyskanie lepszych efektów terapeutycznych w tej grupie pacjentów.”</p> | <p>Wybór zasadny. Nie przedstawiono porównań z schematami chemioterapii innymi niż FOLFOXIRI.</p> |

CT – chemioterapia

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|----------------|--|--|--|
| Populacja | dorośli (powyżej 18 r.ż.) pacjenci z zaawansowanym (IV stopień) rakiem jelita grubego (rakiem okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami (mCRC) bez mutacji aktywującej w genach KRAS lub NRAS (RAS WT) lub z mutacją aktywującą w genie BRAF (BRAF+), niestosujący wcześniej leczenia systemowego, u których radykalne leczenie operacyjne jest niemożliwe oraz spełniający pozostałe kryteria włączenia do projektowanego programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)” | nieadekwatna populacja: 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 bewacyzumabu w ramach terapii podtrzymującej i uzyskane uprzednio efekty leczenia (maintenance therapy) | Wnioskodawca nie uwzględnił zmian wprowadzonych na etapie uzgadniania programu lekowego, jednak twierdzi on, że stanowią one jedynie doprecyzowanie i nie mają większego wpływu na założenia analiz. |
| Interwencja | bewacyzumab w dawce 5 mg/kg masy ciała podawany w 1 dniu cyklu co 2 tygodnie w infuzji dożylniej w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI lub FOLFOXIRI ¹ | | – |
| Komparatory | <ul style="list-style-type: none"> – dla B+FOLFIRI: cetuksymab w dawce 250 mg/m² (z dawką początkową 400 mg/m² w 1 dniu cyklu) podawany raz w tygodniu dożylnie ze schematem FOLFIRI – populacja RAS WT; – dla B+FOLFOXIRI: schemat FOLFIRI (1 dzień 2-tygodniowego cyklu dożylnie: Irynotekan 180 mg/m²; Kwas folinowy - 400 mg/m² lub leukoworyna - 200 mg/m² (wlew 2 godziny); Fluorouracyl 400 mg/m² (wstrzyknięcie) i 2400 mg/m² (wlew 46 godzin)) - populacja z mutacją aktywującą w genie BRAF; – dla B+FOLFOXIRI: schemat FOLFOXIRI (1 dzień 2-tygodniowego cyklu dożylnie: Irynotekan - 165 mg/m²; Oksaliplatyna - 85 mg/m² (wlew 2 godziny); Kwas folinowy - 400 mg/m² lub leukoworyna - 200 mg/m² (wlew 2 godziny); Fluorouracyl - do dawki całkowitej 3200 mg/m² (wlew 48 godzin)) – populacja z mutacją aktywującą w genie BRAF; – dla B+FOLFOXIRI: inny schemat chemioterapeutyczny - populacja z mutacją w genie BRAF | Nieadekwatna interwencja/komparator: dawka, długość cyklu lub sposób podawania leku niezgodny z wnioskowanym wskazaniem; stosowanie w ramach chemioterapii w tym samym ramieniu różnych schematów chemioterapii (np. XELOX, FOLFOX, FOLFIRI, etc.), jeśli wyniki prezentowane były wyłącznie dla mieszanego schematu CT6 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) | Obecnie cetuksymab może być również stosowany w dawce 500 mg/m ² co 2 tygodnie. Schemat FOLFIRI zastosowany w kryteriach włączenia jest rozbieżny ze schematem wskazanym w programie lekowym. |
| Punkty końcowe | przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), czas do progresji choroby (TTP), przeżycie jednoroczne, przeżycie 3-, 4-, 5-letnie, całkowite przeżycie (OS), odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, SD), wtórna resekcja przerzutów, zgony, zgony w okresie 60 dni, przerwanie leczenia z powodu AE, AEs, ciężkie AEs, żołądkowo-jelitowe działania niepożądane (wymioty, nudności, biegunka, jadłowstręt), hematologiczne AE (anemia, trombocytopenia, neutropenia gorączkowa, neutropenia, leukopenia), ból głowy, gorączka, infekcje, zmęczenie (astenia), łysienie, zapalenie błony śluzowej | nieadekwatne punkty końcowe: z zakresu biodostępności leku, biochemii, farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomii | – |

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|---------------|--|--|---|
| | jamy ustnej, zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwy oraz działania niepożądane towarzyszące terapii bewacyzumabem (nadciśnienie, krwawienia, perforacje przewodu pokarmowego, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, komplikacje w gojeniu się ran) | | |
| Typ badań | head-to-head typu RCT; w pełnej wersji tekstowej | rodzaj badania: inne niż RCT lub prospektywne z grupą kontrolną nRCT, badania wtórne dostępność prac: publikacje dostępne w formie abstraktów/posterów konferencyjnych. | W praktyce wnioskodawca nie zastosował się do tych kryteriów. |
| Inne kryteria | – | język publikacji: badania dostępne w językach innych niż: angielski, niemiecki, francuski oraz polski | – |

¹ W przypadku stosowania bewacyzumabu ze schematem FOLFIRI wnioskowana populacja dotyczy pacjentów RAS WT, natomiast w przypadku stosowania bewacyzumabu z FOLFOXIRI wnioskowana populacja jest ograniczona do pacjentów z obecnością mutacji w genie BRAF (BRAF+);

² W przypadku nieodnalezienia jakichkolwiek badań, które spełniałyby kryterium dla komparatora, postanowiono włączyć badania prezentujące wyniki jedynie dla ocenianej interwencji;

³ Autorzy uznali, że w przypadku braku RCT spełniającego kryteria komparatora włączenia do przeglądu włączono badania RCT i prospektywne nRCT (single-arm) przedstawiając dane dla jednego ramienia ocenianej interwencji;

⁴ W przypadku najnowszych danych, dla których wyniki nie zostały jeszcze opublikowane w pełnotekstowej publikacji istnieje możliwość rozszerzenia kryterium o dane z innych źródeł (w tym ogólnodostępne materiały i abstrakty konferencyjne) celem uzupełnienia;

⁵ W przypadku najnowszych danych istnieje możliwość rozszerzenia kryterium o dane z innych źródeł (w tym ogólnodostępne materiały i abstrakty konferencyjne) celem uzupełnienia;

⁶ Dozwolone było włączenie badań, w których dostępne były wyniki prezentowane w podgrupach w tym dla analizowanego schematu chemioterapeutycznego tj. B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy analizy klinicznej wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie w zakresie danych pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz w następujących bazach danych:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE;
- rejestry badań klinicznych:
 - <http://www.clinicaltrial.gov>
 - <http://www.clinicaltrialsregister.eu>.

Skorzystano z wyszukiwania systematycznego przeprowadzonego w dniach: 17-24.07.2014 r. na potrzeby analizy z 2014 roku (wcześniej ocenianej przez AOTMiT).

Aktualizację wyszukiwania publikacji przeprowadzono pomiędzy 12 a 13 czerwca 2017 roku, natomiast badań nieopublikowanych w rejestrach klinicznych 27.06.2017 r. W ramach aktualizacji strategii, poszukiwano prób klinicznych zaindeksowanych w bazach od daty ostatniego wyszukiwania przeprowadzonego w 2014 roku.

Na poziomie selekcji abstraktów zastosowano ograniczenie do publikacji w języku: polskim, niemieckim, angielskim i francuskim.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Podczas systematycznego wyszukiwania badań spełniających kryteria PICOS włączenia do analizy efektywności klinicznej odnaleziono dwie randomizowane próby kliniczne III fazy bezpośrednio porównujące bewacyzumab z cetuksymabem, obie terapie w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów dorosłych z mCRC, tj:

- FIRE-3 (Heinemann 2014, Stintzing 2016, Stintzing 2017) - wielośrodkowe RCT III fazy porównujące B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI u pacjentów nieleczonych wcześniej z mCRC;
- CALGB/SWOG 80405 (Venook 2017, Venook 2005) - wielośrodkowe RCT III fazy porównujące B+mFOLFOX6/FOLFIRI vs C+mFOLFOX6/FOLFIRI u pacjentów nieleczonych wcześniej z mCRC lub zaawansowanym lokalnie CRC (wyniki w podgrupach uwzględniających różne CT).

Dane z badania CALGB/SWOG 80405 (opublikowanego w czerwcu 2017 roku) z wynikami w podgrupie B+FOLFIRI wykorzystane podczas obliczeń zaczerpnięto z publikacji Venook 2017, jak i z innych źródeł: materiałów konferencyjnych: Lenz 2014 – dostępna online prezentacja wyników badania CALGB/SWOG 80405 w podgrupach, które to wyniki OS i PFS dla populacji RAS WT zostały również wykorzystane w przeglądzie systematycznym Heinemann 2016.

Rozpatrując drugi wnioskowany schemat terapeutyczny w procesie systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych typu *head to head* bezpośrednio oceniających efekty leczenia bewacyzumabem w skojarzeniu z FOLFOXIRI (B+FOLFOXIRI) w porównaniu z dowolną chemioterapią (np. FOLFOXIRI, FOLFIRI, XELOX, FOLFOX) w I linii leczenia pacjentów z mCRC z mutacją aktywującą w genie BRAF. Niemożliwe było zatem przeprowadzenie analizy bezpośredniej dla tego porównania.

W wyniku wyszukiwania systematycznego dla ocenianego schematu terapeutycznego B+FOLFOXIRI zidentyfikowano następujące badania, które wnioskodawca włączył do analizy głównej:

- TRIBE - badanie RCT III fazy (Loupakis 2014, Loupakis 2015_abstrakt, Cremolini 2015, Cremolini 2015_abstrakt) porównujące schematy B+FOLFOXIRI vs B+FOLFIRI w populacji nieleczonych wcześniej pacjentów z mCRC;
- OLIVIA (Gruenberger 2015) - badanie RCT II fazy porównujące B+FOLFOXIRI vs B+mFOLFOX6 u pacjentów początkowo zakwalifikowanych jako nieoperacyjni dorośli z mCRC, wcześniej nieleczeni;
- Loupakis 2014b - badanie II fazy jednoramienne oceniające terapię B+FOLFOXIRI u pacjentów nieleczonych wcześniej z mCRC i mutacją w genie BRAF;
- Masi 2010 - badanie II fazy, uwzględnione w pierwotnej wersji analizy klinicznej, oceniające terapię B+FOLFOXIRI u pacjentów nieleczonych wcześniej z mCRC z mutacją i bez mutacji w genie BRAF.

Żadne z tych badań nie spełnia kryteriów włączenia do analizy. Choć populacja wnioskowana w programie lekowym dla leczenia I linii bewacyzumabem w skojarzeniu ze schematem FOLFOXIRI obejmuje jedynie pacjentów z mutacją w genie BRAF, przedstawiono zarówno dane ograniczone do tej wąskiej populacji, która stanowi ok. 5-15% (8,1% (95% CI: 6,7–9,6%) na podstawie badania Peeters 2015) populacji ogólnej, ale również dane dla populacji ogólnej. Takie podejście wnioskodawca uzasadnia wynikami badania Masi 2010, w którym skuteczność leczenia B+FOLFOXIRI była podobna i dla populacji BRAF+ i dla populacji obejmującej BRAF WT.² Nie zmienia to jednak faktu, że **mutacja w genie BRAF jest negatywnym czynnikiem rokowniczym i jeśli argumentuje się objęcie refundacją szczególnymi potrzebami pacjentów, wyniki dla populacji ogólnej trudno jednocześnie uznać za reprezentatywne dla populacji obciążonej – oczekiwane są krótsze czasy przeżycia czy PFS.** Podobny mógłby być inkrementalny efekt stosowania BEW. Z uwagi na nieadekwatny komparator (TRIBE, OLIVIA) lub jego brak (Masi 2010, Loupakis 2014b) w analizie wyekstrahowano zaś **jedynie dane dla jednego ramienia** ocenianej interwencji: B+FOLFOXIRI. W tej sytuacji i ze względu na niespełnianie przez badania kryteriów włączenia do analizy, wszystkie wyniki dotyczące skuteczności eksperymentalnej nie będą przedstawiane i są dostępne w analizie wnioskodawcy.

Wnioskodawca uwzględnił też wiele dowodów niższej jakości czy dodatkowych, w tym dotyczące efektywności praktycznej (rozdział 4.2.2.1 *Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa*).

² W tej sytuacji wnioskowanie do objęcia refundacją tylko populacji BRAF+ wydaje się uzasadnione jedynie faktem, że jest to szczególnie negatywnie rokująca grupa chorych, a więc szczególnie potrzebująca. **Bewacyzumab nie jest jednak terapią w jakikolwiek sposób celowaną dla tej grupy pacjentów.**

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Populacja pacjentów bez mutacji NRAS i KRAS (RAS WT) stosująca bewacyzumab w skojarzeniu z FOLFIRI

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Badanie | FIRE-3 <u>Źródło finansowania:</u> Merck KgaA | CALGB/SWOG 80405 <u>Źródło finansowania:</u> The NCI, Eli Lilly and Company, Genentech, Pfizer Inc., Sanofi |
|----------|--|---|
| Metodyka | <p><u>Interwencja:</u> Bewacyzumab + FOLFIRI <u>Komparator:</u> Cetuksymab + FOLFIRI <u>Liczba ośrodków:</u> 116 ośrodków: 110 ośrodków w Niemczech i 6 ośrodków w Austrii (wieloośrodkowe) <u>Typ badania:</u> RCT III fazy (podtyp IIA wg. klasyfikacji AOTMiT) <u>Randomizacja:</u> Randomizacja 1:1 do dwóch grup: FOLFIRI+bewacyzumab (FOLFIRI+BEW, N=372) i FOLFIRI+cetuksymab (FOLFIRI+CET, N=380) – centralna z użyciem faxu i permutacji blokowej o rozmiarze zmieniającym się losowo i stratyfikacją względem stanu sprawności wg. ECOG (0-1 lub 2), liczby miejsc przerzutów (1 lub >1), liczby limfocytów (<8x10⁹/l lub ≥8x10⁹/l) i stężenia fosfatazy zasadowej (<300 j/l lub ≥300 j/l). <u>Zaślepienie:</u> Brak zaślepienia, open-label (niezaślepienie) względem pacjentów, lekarzy podających interwencje, radiologów oceniających wyniki i statystyków <u>Hipoteza:</u> superiority <u>Okres obserwacji:</u> mediana 39,0 miesięcy (22,5-56,9) ramię BEW <u>Utrata pacjentów:</u> Z 752 pacjentów losowo przypisanych do grup 592 pacjentów spełniało kryteria populacji ITT w badaniu: badanie przerwało przed rozpoczęciem leczenia 10 pts w grupie FOLFIRI+B i 7 pts w grupie FOLFIRI+CET oraz mutację KRAS lub nieznaną status mutacji na eksonie 2 nowotworu stwierdzono u 67 pts w grupie FOLFIRI+B i u 76 pts w grupie FOLFIRI+CET, których wyłączono z badania (było to wynikiem zmiany protokołu badania 7 października 2008 roku, zaraz po ukazaniu się dowodów na negatywną wartość predykcyjną mutacji KRAS w 2 eksonie i zmianach w ulotce dla cetuksymabu). Zatem łącznie analizowano 295 pts w grupie FOLFIRI+B i 297 pts w grupie FOLFIRI+CET, a status pacjentów na ukończeniu badania (cut-off) był następujący: 185 zgonów vs 158 zgonów, 97 pts vs 129 pts, którzy przerwali leczenie w czasie badania oraz 13 pts vs 10 pts w czasie leczenia.</p> | <p><u>Interwencja:</u> FOLFIRI/mFOLFOX + bewacyzumab <u>Komparator:</u> FOLFIRI/mFOLFOX + cetuksymab <u>Liczba ośrodków:</u> 396 ośrodków (wieloośrodkowe): USA i Kanada <u>Typ badania:</u> RCT III fazy (podtyp IIA wg. klasyfikacji AOTMiT) <u>Randomizacja:</u> Od listopada 2005 do września 2009 randomizacja 1:1:1 do trzech grup: FOLFIRI/mFOLFOX+bewacyzumab (BEW+CT, N=899), FOLFIRI/mFOLFOX+cetuksymab (CET+CT, N=902) oraz BEW+CET+CT (N=533) – grupa nie rozważana w analizie (zmiana protokołu), w tym później do marca 2012 randomizacja 1:1 do dwóch grup: BEW+CT i CET+CT – randomizacja blokowa w zakresie grup stratyfikacyjnych o rozmiarze bloku 9 (przed zmianą protokołu odnośnie zatrzymania włączania pacjentów do grupy 3: BEW+CET+CT) oraz 6 (po zmianie w protokole). <u>Stratyfikacja</u> względem a) podawanego schematu chemioterapii: mFOLFOX6 lub FOLFIRI, b) wcześniej otrzywanej adjuwantowej chemioterapii, c) wcześniejszego naświetlania (radioterapii) miednicy. Wybór schematu chemioterapii mFOLFOX6 lub FOLFIRI był dokonywany przez pacjenta i lekarza przed włączeniem do badania i randomizacją. W czasie randomizacji lekarz wskazywał cel terapeutyczny (paliatywny czy potencjalnie leczenie). <u>Zaślepienie:</u> Brak, open-label (niezaślepienie). Również oceniający chorobę lekarz nie był zaślepiony względem otrzymywanego leczenia. <u>Hipoteza:</u> superiority <u>Okres obserwacji:</u> mediana 47,4 miesiąca (0-110,7) <u>Utrata pacjentów:</u> Zgodnie ze zmianą protokołu w listopadzie 2008 roku zgodnie z którą włączano jedynie pacjentów ze statusem KRAS WT mCRC, analiza podstawowa obejmowała 1137 pts łącznie (804 pts zrandomizowano po zmianie protokołu, a 333 pts zarejestrowano przed zmianą odnośnie statusu KRAS) z potwierdzonym KRAS WT mCRC, z czego: - 559 pts w grupie BEW+CT (150 pts z FOLFIRI): 11 pts utracono z okresu obserwacji, a 544 przerwało leczenie (progresja choroby (166 pts), zgon (16 pts), AEs (141 pts), wycofanie przed leczeniem (7 pts), wycofanie po leczeniu (67 pts), alternatywna terapia (68 pts), inna choroba (7 pts), inne przyczyny (72 pts)); - 578 pts w grupie CET+CT (152 pts z FOLFIRI): 18 pts utracono z okresu obserwacji, a 64 przerwało leczenie (progresja choroby (197 pts), zgon (12 pts), AEs (121 pts), wycofanie przed leczeniem (8 pts), wycofanie po leczeniu (66 pts), alternatywna terapia (94 pts), inna choroba (7 pts), inne przyczyny (59 pts));</p> |

| | | |
|-----------|--|---|
| | | Analiza z rozszerzonym statusem RAS (KRAS WT i mutacja KRA obejmowała 324 pts z grupy BEW+CT (256 KRAS WT) i 346 pts (270 pts z KRAS WT). |
| Populacja | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · Dorośli pacjenci (w wieku 18 – 75 lat) z histologicznie potwierdzonym mCRC w IV stopniu zaawansowania nieleczonym wcześniej; · Stan sprawności wg. ECOG: 0-2; · Szacowana oczekiwana długość życia >3 miesiące; · Liczba limfocytów $\geq 3,0 \times 10^9 /l$; liczba neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9 /l$, liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9 /l$; · Hemoglobina $\geq 5,6$ mmol/l (9 g/dl); · Bilirubina w surowicy $\leq 1,5 \times$ ULN; · Aminotransferaza alaninowa i aminotransferaza asparaginianowa $\leq 2,5 \times$ ULN lub $\leq 5 \times$ ULN w obecności przerzutów w wątrobie; · Kreatynina w surowicy $\leq 1,5 \times$ ULN; · Brak przeprowadzonej operacji w czasie 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia ocenianymi interwencjami; · Obecność co najmniej 1 mierzalnej zmiany referencyjnej zgodnie z kryteriami RECIST; · Od zmiany protokołu badania dn. 7 października 2008 roku, jedynie pacjenci z nowotworem bez mutacji KRAS w eksonie 2 (KRAS WT); <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · Znane lub podejrzane przerzuty do mózgu; · Wcześniejsze leczenie z użyciem terapii EGFR lub bewacyzumabu; · Wcześniej stosowana chemioterapia w leczeniu raka jelita grubego (z wyjątkiem chemioterapii adjuwantowej ukończonej co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania); · Potwierdzenie zakupu jakiegokolwiek leku eksperymentalnego w okresie 30 dni przed włączeniem; · Klinicznie istotna choroba niedokrwienna serca; · Zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub ryzyko niekontrolowanej arytmii; · Ostra lub podostra niedrożność jelit lub przewlekłe zapalenie w wywiadzie lub przewlekła biegunka; · Objawowa rakowatość otrzewnej; · Ciężkie, niegojące się rany, wrzody lub złamania kości; · Niekontrolowane nadciśnienie; · Widoczny białkomocz (zespół nerczycowy); · Choroba zakrzepowo-zatorowa tętnic lub ciężkie krwawienia w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania (z wyjątkiem krwawienia nowotworowego przed resekcją guza); · Skaza krwotoczna lub skurcz zakrzepowy; · Upředni deficyt dehydrogenazy dihydropirymidyny; · Upředni defekt glukuronidacji (zespół Gilberta-Meulengrachta); · Wtórny nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 5 lat w wywiadzie, z wyjątkiem leczonego (z intencją wyleczenia) raka podstawnomórkowego lub raka szyjki macicy in situ; · Stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego. | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · Dorośli pacjenci (w wieku ≥ 18 lat) z histologicznie potwierdzonym zaawansowanym lokalnie lub przerzutowym CRC nieleczonym wcześniej; · Kandydaci do terapii mFOLFOX6 lub FOLFIRI; · Kontrolowane nadciśnienie (ciśnienie krwi $< 160/90$ mm Hg z leczeniem) · Stan sprawności wg. ECOG: 0-1; · Dozwolone leczenie przeciwzakrzepowe jeśli w stabilnej dawce leku (warfaryna i z odpowiednim INR lub stabilną dawką heparyny niskocząsteczkowej) · Hemoglobina ≥ 9 g/dl; płytki krwi $\geq 100000/\mu l$; granulocyty $\geq 1500/\mu l$; · Bilirubina w surowicy $\leq 1,5$ mg/dl; · Kreatynina w surowicy $\leq 1,5 \times$ ULN; · Poziom a buminy $\geq 2,5$ g/dl; · Brak przeprowadzonej operacji w czasie 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia ocenianymi interwencjami lub mniejszego zabiegu w czasie ostatnich 2 tyg.; · Od zmiany protokołu badania w listopadzie 2008 roku, jedynie pacjenci z nowotworem bez mutacji KRAS w eksonie 2 (KRAS WT); <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · Przerzuty do centralnego układu nerwowego lub obwodowa neuropatia stopnia II lub wyższego; · Wcześniejszy lub obecny inny nowotwór; · Wcześniejsze leczenie z użyciem terapii EGFR lub bewacyzumabu; · Wcześniejsza radioterapia obejmująca $>25\%$ szpiku kostnego; · Wcześniej stosowana chemioterapia w leczeniu raka jelita grubego (z wyjątkiem chemioterapii adjuwantowej trwająca do 6 miesięcy i ukończona 12 miesięcy przed nawrotem choroby); · Współistniejąca zastoinowa niewydolność serca; · Ciężkie krwawienia lub choroba zakrzepowo-zatorowa tętnic w ciągu ostatnich 6 miesięcy; · Perforacja żołądka i jelit w ciągu ostatnich 12 miesięcy od włączenia do badania (chyba że segment jelit z perforacją został usunięty); · Poważne lub niegojące się rany, wrzody lub złamania kości; · Cięża, karmienie piersią; |

| | | |
|----------------|---|--|
| Punkty końcowe | <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Obiektywna odpowiedź na leczenie - ORR (całkowita - CR lub częściowa - PR) <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> <u>Skuteczność:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); • Przeżycie całkowite (OS); • Czas trwania odpowiedzi (DOR); • Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR); • Głębokość remisji; • Wtórna resekcja przerzutów w wątrobie; <u>Bezpieczeństwo</u> | <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS) <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> <u>Skuteczność:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Obiektywna odpowiedź na leczenie - ORR (całkowita - CR lub częściowa - PR); • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); • Czas do niepowodzenia terapii – TTF (time to treatment failure), czas odpowiedzi – DTR (duration of tumor response) – jednak dane te nie zostały uwzględnione w publ kacji <u>Bezpieczeństwo</u> |
|----------------|---|--|

pts – pacjenci

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań oraz pozostałych włączonych badań znajduje się w AKL wnioskodawcy.

Populacja pacjentów z obecną mutacją BRAF, stosująca bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFOXIRI

Uwzględniono badanie III fazy TRIBE - uczestniczyła w nim populacja szersza niż wnioskowana, ale wyodrębniono dane dla populacji BRAF+.

Tabela 15. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| | |
|----------------|---|
| Badanie | TRIBE <u>Źródło finansowania:</u> Gruppo Oncologico del Nord-Ovest |
| Metodyka | <u>Interwencja:</u> BEV + FOLFOXIRI <u>Komparator:</u> BEV + FOLFIRI <u>Liczba ośrodków:</u> 34 ośrodki we Włoszech (wieloośrodkowe) <u>Typ badania:</u> RCT, fazy III (podtyp IIA wg. klasyfikacji AOTMiT) <u>Randomizacja:</u> 1:1 do dwóch grup: FOLFOXIRI+bewacyzumab (FOLFOXIRI +BEW, N=252) i FOLFIRI+bewacyzumab (FOLFIRI+BEW, N=256) – centralna z użyciem procedury opartej o stronę internetową oraz stratyfikacją względem ośrodka i stanu sprawności ECOG (0 lub 1-2), przeprowadzona niezależnie od tego czy pacjenci byli wcześniej eksponowani na leczenie adjuwantowe <u>Zaślepienie:</u> Brak, <i>open-label</i> (niezaślepienie) względem pacjentów, lekarzy podających interwencje oraz oceniających wyniki <u>Hipoteza:</u> superiority <u>Utrata pacjentów:</u> 508 (509 wg clinicaltrials.gov) pacjentów zostało poddanych randomizacji. Po dwóch pacjentów z każdej z grup nie przyjęło żadnej dawki leczenia. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono zatem 250 pacjentów w grupie FOLFOXIRI+BEW oraz 254 w grupie FOLFIRI+BEW. Do fazy podtrzymującej leczenia włączonych zostało 130 pacjentów z grupy FOLFOXIRI+B oraz 114 z grupy FOLFIRI+BEW. Z grupy FOLFOXIRI+B wykluczonych zostało bowiem 108 pacjentów, w tym 62 zostało wycofanych z leczenia przed ukończeniem 12-tego cyklu terapii (34 z powodu progresji choroby, 6 – z powodu zgonu, 21 – AEs, 1 – inna przyczyna) natomiast 46 przeszło operację. Z grupy FOLFIRI+BEW utracono przed fazą podtrzymującą 115 pacjentów, w tym 77 zostało wycofanych z leczenia przed ukończeniem 12-tego cyklu terapii (54 z powodu progresji choroby, 4 – z powodu zgonu, 9 – AEs, 10 – z innej przyczyny) natomiast 38 przeszło operację. Dodatkowo 12 i 25 pacjentów, odpowiednio z grup FOLFOXIRI+BEW i FOLFIRI+BEW, zostało wycofanych przez badaczy z udziału w fazie podtrzymującej leczenia. |
| Populacja | <u>Kryteria włączenia:</u> · Dorośli pacjenci w wieku 18-75 lat; · Stan sprawności ECOG ≤ 2 (a w przypadku pacjentów >70 r.ż. 0); · Histologicznie potwierdzony zaawansowany gruczolakorak jelita grubego (okrężnicy lub odbytnicy); · Pierwsze wystąpienie nieresektowalnego przerzutu; · Możliwość oceny stanu choroby wg RECIST – wersja 1.0; <u>Kryteria wyłączenia:</u> · Leczenie adjuwantowe z użyciem oksaliplatyny zakończone w ciągu <12 miesięcy przed nawrotem; · Neuropatia obwodowa ≥ 1 stopnia wg CTCAE 3.0; · Udokumentowana skaza krwotoczna lub koagulopatia; · Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; · Klinicznie istotne zdarzenia sercowo-naczyniowe w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; · Niewydolność serca \geq II klasy wg NYHA; · Konieczność pełnego dawkowania leków przeciwzakrzepowych. |
| Punkty końcowe | <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> · Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> <u>Skuteczność:</u> · Przeżycie całkowite (OS); · Odpowiedź na leczenie (najlepsza, całkowita, częściowa, choroba stabilna, progresja choroby); · Resekcja przerzutów; <u>Bezpieczeństwo</u> |

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania oraz pozostałych włączonych badań znajduje się w AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Ograniczenia analizy:

- „W ramach analizy efektywności klinicznej BEW+FOLFIRI do przeglądu włączono dwa badania randomizowane (FIRE-3 i CALGB/SWOG 80405) bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję z cetuksymabem w skojarzeniu z FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów z mCRC w populacji KRAS WT (dostępne wyniki również dla analizowanej populacji RAS WT mCRC). Dogłębna analiza obu badań pod względem zarówno metodologicznym jak i klinicznym pozwoliła na przeprowadzenie metaanaliz wyników badań dla zbieżnych punktów końcowych z zakresu skuteczności (PFS i OS), gdyż nie odnotowano istotnej heterogeniczności badań. Ograniczeniem w tej części analizy był brak możliwości przeprowadzenia metaanalizy dla pozostałych punktów końcowych z zakresu skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii (dane jedynie z badania FIRE-3) z uwagi na brak dostępu do danych dla podgrupy leczonych BEW+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI w badaniu CALGB/SWOG 80405 (dane ogółem dla BEW+CT vs CET+CT gdzie CT stanowiła FOLFIRI/mFOLFOX6). Innym ograniczeniem był fakt, że odsetek pacjentów leczonych wcześniej adjuwantową chemioterapią w badaniach wynosił 19-22% (FIRE-3) oraz 14-15% (CALGB/SWOG 80405).”
- „Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badań head to head bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOXIRI (BEW+FOLFOXIRI), z komparatorami tj. dowolną chemioterapią (FOLFIRI, FOLFOXIRI, FOLFOX, XELOX) w populacji pacjentów z mCRC z mutacją aktywującą w genie BRAF. Zatem **przeprowadzenie porównania bezpośredniego dla terapii BEW+FOLFOXIRI nie było możliwe.**”
- „Wynikiem wyszukiwania systematycznego było odnalezienie dwóch badań RCT: jedno III fazy (TRIBE) – porównujące schematy BEW+FOLFOXIRI vs BEW+FOLFIRI oraz jedno II fazy (OLIVIA) – porównujące BEW+FOLFOXIRI vs BEW+mFOLFOX6, oba badania w populacji wcześniej nieleczonych i nieoperacyjnych dorosłych z mCRC (populacja ogólna zawierająca pacjentów z mutacją w genie BRAF). Z uwagi na nieadekwatny komparator na potrzeby analizy przedstawiono dane dla jednego ramienia interwencji BEW+FOLFOXIRI z poszczególnych badań. Analizę danych wykonano zarówno dla populacji BRAF+ (5-6% populacji ogólnej z TRIBE), jak i szerszej populacji obejmującej pacjentów z mutacją aktywującą w genie BRAF. Podejście te uwzględniające szerszą populację ma uzasadnienie w obliczu wyników badania Masi 2010, w którym skuteczność BEW+FOLFOXIRI nie była istotnie różna dla populacji BRAF+ i dla populacji BRAF WT, świadcząc tym samym o tym, że mutacja ta **nie jest czynnikiem rokowniczym**. Dodatkowo w tej części analizy postanowiono zgodnie z kryteriami PICOS włączyć inne prospektywne badania nierandomizowane oceniające BEW+FOLFOXIRI w analizowanej populacji pacjentów z mCRC z mutacją BRAF (badania jednoramienne Loupakis 2014b i Masi 2010). Choć **większość pacjentów włączonych do badania TRIBE nie stosowało wcześniej leczenia adjuwantowego (ok. 87%), autorzy badania wskazują, że ok. 13% stosowało wcześniejszą terapię adjuwantową (niekoniecznie oksaliplatynę), co może stanowić niewielkie ograniczenie**. Z drugiej strony kryteria włączenia do tego badania zostały jasno sprecyzowane i nie pozwoliły na kwalifikację pacjentów stosujących oksaliplatynę w okresie krótszym niż 12 miesięcy przed nawrotem choroby.”

Komentarz analityka AOTMiT: Powyższa argumentacja wnioskodawcy jest nie do przyjęcia – w wielu miejscach analizy wnioskodawca podkreśla, że mutacja w genie BRAF **jest negatywnym czynnikiem rokowniczym i dlatego ta populacja pacjentów jest szczególnie potrzebująca**. Dopiero wobec **braku wiarygodnych danych porównawczych dla BEW + FOLFOXIRI vs CT** w tej populacji pacjentów stwierdza, że właściwie obecność rozpatrywanej mutacji nie ma znaczenia. Można się zgodzić jedynie, że mutacja BRAF nie jest czynnikiem predykcyjnym dla bewacyzumabu, ponieważ **nie jest to terapia w jakikolwiek sposób celowana dla tej grupy pacjentów**. Oczekiwane czasy przeżycia i przeżycia bez progresji choroby są jednak zdecydowanie różne w populacji BRAF+ i BRAF- na co wskazuje literatura i rekomendacje. Wyniki badania TRIBE, gdzie przedstawiano wyniki w podgrupach, również zdecydowanie obalają twierdzenia wnioskodawcy – są różne w zależności od podgrupy.

Ograniczenia dostępnych danych

- „Wszystkie dane analizowane w niniejszym przeglądzie na podstawie włączonych badań pochodziły z badań randomizowanych (II A) poza **tylko dwoma nierandomizowanymi badaniami jednoramiennymi (Loupakis 2014b i Masi 2010), które do analizy oceny BEW+FOLFOXIRI zostały włączone dodatkowo i warunkowo, gdyż nie odnaleziono badań randomizowanych** porównujących ocenianą interwencję z wybranymi komparatorami (CT). Biorąc pod uwagę dużą dostępność innych, bardziej wiarygodnych danych, zdecydowano o wykluczeniu badań retrospektywnych z analizy.”

Komentarz analityka AOTMiT: Dla populacji BRAF+ w ogóle **brak badań RCT** z właściwym komparatorem. Nieprawdą też jest, że ze względu na dostępność bardziej wiarygodnych danych, zdecydowano o wykluczeniu badań retrospektywnych z analizy. **Jedyną podstawą przeprowadzonej analizy**

ekonomicznej dla porównania BEW + FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI jest publikacja Cremolini 2016 stanowiąca analizę retrospektywną.

- „Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Do analizy włączono wyłącznie publikacje medyczne w języku polskim, angielskim, niemieckim oraz francuskim (zgodnie z wytycznymi AOTMiT). Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.”
- „Większość dostępnych danych pochodziła z pełnotekstowych publikacji, jedynie dane OS i PFS z badania CALGB/SWOG 80405 dla populacji RAS WT wykorzystane do metaanalizy pochodziły z materiałów konferencyjnych, które jednak były dostępne on-line, i które zostały potwierdzone na podstawie innych przeglądów systematycznych. Publikacja pełnotekstowa tego badania została opublikowana dopiero w czerwcu 2017 roku. Z abstraktów konferencyjnych skorzystano jeszcze w przypadku danych z badania TRIBE dla 3-, 4- i 5-letnich wskaźników przeżycia (*wyników tych nie uwzględniono ponieważ abstrakt nie przedstawiał metodologii uzyskania tych danych – przypis analityka AOTMiT*). Korzystanie z dowodów naukowych niższej wiarygodności niesie ze sobą ryzyko błędu systematycznego.”
- „Analizując wiarygodność badań RCT włączonych do analiz stwierdzono, iż w większości prace charakteryzowały się wysoką wiarygodnością (poza badaniem OLIVIA o umiarkowanej wiarygodności), choć przeprowadzono je w schemacie otwartym. Należy jednak zaznaczyć, iż w przypadku badań prowadzonych w populacji pacjentów onkologicznych ze względów etycznych bardzo często nie stosuje się zaślepienia. Wszystkie te włączone do analizy RCT były badaniami zaprojektowanymi w celu wykazania przewagi interwencji ocenianej nad kontrolą.”
- „Poniżej wypunktowano pozostałe ograniczenia danych na podstawie włączonych do przeglądu badań:
 - brak danych w podgrupie stosujących BEW+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI z badania CALGB/SWOG 80405 uniemożliwia przeprowadzenie metaanalizy dla innych niż OS i PFS punktów końcowych z zakresu skuteczności czy bezpieczeństwa analizowanych interwencji;
 - rozbieżne wyniki OS w badaniach FIRE-3 i CALGB/SWOG 80405 wskazujące na heterogeniczność statystyczną (I²=84% dla populacji KRAS WT i I²=70% dla populacji RAS WT) i wybór modelu random w obliczeniach HR dla tego punktu końcowego; powodem tej heterogeniczności prawdopodobnie jest charakterystyka pacjentów ze względu na pierwotną lokalizację raka (PTL), gdzie w badaniu FIRE-3 72- 80% pacjentów miało LC, a w drugim badaniu 60-61% pacjentów LC; jak wiadomo z najnowszych danych PTL wpływa na wyniki skuteczności terapii, powodując korzystniejsze wyniki dla przeżycia pacjentów leczonych BEW+FOLFIRI u tych z RC, a u pacjentów z LC znacząco lepsze wyniki dla CET+FOLFIRI;
 - brak stratyfikacji pacjentów w badaniach randomizowanych pod względem pierwotnej lokalizacji raka jelita grubego, co na podstawie najnowszych dowodów naukowych (analizy retrospektywne badań FIRE-3 i CALGB/SWOG 80405), wpływa na wyniki ocenianych interwencji BEW+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI;
 - brak opublikowanych wyników PFS i OS w subpopulacjach pacjentów z RC i LC leczonych w I linii BEW+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI w pełnotekstowej publikacji;
 - niski odsetek pacjentów z mutacją BRAF w badaniu TRIBE (ok. 6%), choć jak przedstawiono na podstawie badania Masi 2010, w którym porównywano wyniki OS i PFS dla populacji BRAF WT i BRAF+, nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w ich ocenie pomiędzy populacjami, co pozwala na uogólnienie wyników BRAF+ na całą populację; w związku z tym wyniki dla ogólnej populacji zawierającej populację pacjentów BRAF+, w przypadku braku danych dla subpopulacji z mutacją BRAF, są jak najbardziej odpowiednie.”

Komentarz analityka AOTMiT: Powyższe twierdzenie wnioskodawcy odnośnie przenoszenia wyników z populacji ogólnej na populację BRAF+ jest całkowicie niezasadne – jak wyżej.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- analiza nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych, rozumianego jako „badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań”. Wnioskodawca własnych kryteriów włączenia do przeglądu

nie zastosował konsekwentnie, decydując się, na podstawie „uwag” do nich, na odstępstwa od predefiniowanych kryteriów włączenia badań do analizy. Dotyczy to uwzględniania populacji szerszej niż wnioskowana czy typów badań, które miały być wyłączone – jak badania retrospektywne;

- przegląd badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku. Analizy wnioskodawcy nie uwzględniają licznych zmian populacji docelowej wprowadzonych na etapie uzgadniania programu lekowego. Ponadto, wnioskodawca włączył do przeglądu badania uwzględniające populację szerszą niż wnioskowana, np. bez wymaganej mutacji aktywującej w genie BRAF dla populacji, która ma stosować bewacyzumab w skojarzeniu z FOLFOXIRI;
- badania RCT uwzględnione w analizie są niezaślepienie;
- w badaniach dla populacji RAS WT kryterium **wykluczenia** było: wcześniejsze stosowanie chemioterapii w leczeniu raka jelita grubego, z wyjątkiem chemioterapii adjuwantowej ukończonej co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania (FIRE-3) lub wcześniejsze stosowanie chemioterapii w leczeniu raka jelita grubego z wyjątkiem chemioterapii adjuwantowej trwającej do 6 miesięcy i ukończonej 12 miesięcy przed nawrotem choroby (CALGB/SWOG 80405), zaś kryterium kwalifikacji do leczenia w programie jest wcześniejsze **stosowanie** chemioterapii uzupełniającej lub przedoperacyjnej z oksaliplatyną i niestosowanie chemioterapii z irynotekaniem;
- dane OS i PFS z badania CALGB/SWOG 80405 dla populacji RAS WT wykorzystane do metaanalizy pochodziły z materiałów konferencyjnych, a na nich opiera się twierdzenie wnioskodawcy w analizie ekonomicznej, że CET + FOLFIRI i BEW + FOLFIRI są terapeutycznie równorzędne, mimo, że badanie FIRE-3 sugeruje inaczej, mianowicie, że BEW + FOLFIRI jest istotnie statystycznie gorszy pod względem OS;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną. W ramach wnioskowanego programu lekowego bewacyzumab ma być stosowany w skojarzeniu z FOLFIRI podawanym w schemacie:
 - a) irynotekan 180 mg/m² dożylnie we wlewie trwającym 30-90 minut – dzień 1.;
 - b) folinian wapniowy w postaci racemicznej 200 mg/m² lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce (50% dawki racematu) we wlewie trwającym 2 godziny – dzień 1. i 2.;
 - c) fluorouracyl 400 mg/m² dożylnie we wstrzyknięciu i następnie 600 mg/m² we wlewie trwającym **22 godziny** – dzień 1. i 2.natomiast w badaniach włączonych do analizy chemioterapia FOLFIRI skojarzona z bewacyzumabem była podawana w schemacie:
 - a) irynotekan 180 mg/m² dożylnie w infuzji trwającej 60-90 minut (w badaniu FIRE-3) lub 90 minut (w badaniu CALGB/SWOG) - dzień 1.;
 - b) 120-minutowa infuzja racemicznego kwasu folinowego (400 mg/m²) lub leukoworyny (400 mg/m²) w dniu 1.;
 - c) bolus fluorouracylu 400 mg/m² w dniu 1., a następnie **46-godzinny** wlew fluorouracylu (2400 mg/m²);
- przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną w przypadku populacji z mutacją w genie BRAF – jedyne dane porównawcze odnośnie porównania bewacyzumabu + FOLFOXIRI z FOLFOXIRI (a więc tylko jednej z kilku chemioterapii dobranych jako komparator) pochodzą z badania o niskiej jakości Cremolini 2016, które nie spełnia kryteriów włączenia do analizy;
- ponadto, publikacja Cremolini 2016 porównuje 2 badania: TRIBE i Falcone 2007, których populacje różnią się od siebie, co obniża wiarygodność wyników;
- w przypadku metaanalizy PFS wnioskodawca zastosował model fixed effect, podczas gdy wg Agencji, ze względu na heterogeniczność powinien zostać wykorzystany model efektów losowych, tak jak przy OS;
- w publikacji Cremolini 2016, brak wyników dla podgrup ze względu na obecność mutacji BRAF;
- w badaniu TRIBE uczestniczyła bardzo nieliczna grupa pacjentów z mutacją BRAF.

Ocena ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration

Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT dla BEW wg wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla BEW w skojarzeniu z FOLFIRI lub FOLFOXIRI na podstawie Cochrane Handbook

| Ryzyko błędu systematycznego | FIRE-3 | CALGB/SWOG 80405 | TRIBE |
|-----------------------------------|-------------|------------------|-------------|
| Proces randomizacji | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) |
| Ukrycie kodu alokacji | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) |
| Zaślepienie pacjentów i personelu | Wysokie (-) | Wysokie (-) | Wysokie (-) |
| Zaślepienie oceny wyników | Wysokie (-) | Wysokie (-) | Wysokie (-) |
| Kompletność danych | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) |
| Selektywne raportowanie wyników | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) |
| Inne | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) |

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

„W oparciu o wyniki metaanalizy dwóch badań: FIRE-3 i CALGB/SWOG 80405 nie wykazano istotnej statystycznie przewagi żadnej z ocenianych interwencji (BEW+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI) stosowanych w I linii leczenia pacjentów zarówno z populacji KRAS WT mCRC, jak i RAS WT mCRC w ocenie przeżycia całkowitego (OS) odpowiednio dla okresów obserwacji 33-47 miesięcy i 40-47 miesięcy (heterogeniczność statystyczna). Z uwagi na zaobserwowaną heterogeniczność statystyczną, będącą wynikiem różnic klinicznych (np. mediana wieku: 65 vs 59 lat), różnic w okresie obserwacji, ale najprawdopodobniej różnic w zakresie pierwotnej lokalizacji raka (PTL: 72-80% LC w FIRE-3, a 60-61% LC w CALGB/SWOG 80405), zastosowano model efektów losowych (random effect model).”

„Podobnie, w przypadku analizy hazardu względnego przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniki metaanalizy dwóch włączonych badań wskazują na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy BEW+FOLFIRI i CET+FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów z populacji RAS WT mCRC (HR=1,00 (95% CI: 0,83; 1,21); brak heterogeniczności statystycznej). Metaanaliza została przeprowadzona z zastosowaniem modelu fixed effect, z uwagi na niewykazaną heterogeniczność statystyczną (statystyka $I^2=0\%$), choć identyczny wynik uzyskano z zastosowaniem alternatywnego modelu random effect.”

Niezrozumiałym jest dlaczego badania uznano za heterogeniczne na potrzeby analizy OS, ale nie PFS i dlaczego zostały zastosowane inne modele (random vs fixed). Stwierdzone różnice w charakterystyce populacji i okresie obserwacji powinny mieć takie same znaczenie przy analizie OS i PFS.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Populacja pacjentów bez mutacji NRAS i KRAS (RAS WT) stosująca bewacyzumab w skojarzeniu z FOLFIRI

We włączonych pracach skuteczność kliniczną oceniano z niezachowaniem populacji ITT. W obu badaniach dokonano zmiany protokołu badania odnośnie kryteriów włączenia, mianowicie do badania FIRE-3 od października 2008 roku, a do badania CALGB/SWOG 80405 od listopada 2008 roku randomizowano jedynie pacjentów z mCRC bez mutacji w genie KRAS (KRAS WT (ekson 2, kodony 12, 13)). Wyniki skuteczności dla porównania BEW+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI zaprezentowano dla populacji KRAS WT (na eksonie 2) oraz bliższej wnioskowanej populacji RAS WT (KRAS i NRAS WT na eksonie 2, 3 i 4).

Mimo różnych punktów końcowych ocenianych we włączonych badaniach jako pierwszorzędowe, z uwagi na brak znamiennej heterogeniczności klinicznej i metodologicznej eksperymentów przeprowadzono metaanalizę wyników dla zbieżnych punktów końcowych skuteczności (PFS i OS), których wyniki dostępne były dla porównywanych w raporcie interwencji BEW+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI (podgrupa badania CALGB/SWOG 80405). W przypadku braku takich danych przedstawiono wyniki jedynie z badania FIRE-3, z uwagi na nieadekwatną interwencję w badaniu CALGB/SWOG 80405 (mieszany schemat CT: mFOLFOX6/ FOLFIRI). Wszystkie analizowane punkty końcowe wraz z definicjami i sposobem przedstawienia wyników zestawiono

w tabeli z charakterystyką badań w aneksie do analizy wnioskodawcy. Definicje punktów końcowych przyjęte w badaniach w zakresie odpowiedzi guza na leczenie oparto o kryteria RECIST.

W tabeli poniżej zebrano dostępne wyniki dotyczące najistotniejszych punktów końcowych: OS i PFS dla porównania BEW+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI w populacji pacjentów KRAS WT i RAS WT mCRC wraz z przeprowadzoną metaanalizą danych pochodzących z badań FIRE-3 i CALGB/SWOG 80405.

Tabela 17. Skuteczność kliniczna dla porównania B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI – OS i PFS

| Punkt końcowy | Populacja | Badanie | Interwencja | Okres obserw. [mediana] | N | Mediana (95%CI) | HR (95%CI) * | Wynik metaanalizy HR (95%CI)* | Ocena heterogeniczności | p* |
|---------------|-----------|------------------|-------------|-------------------------|-----|--------------------------------|--------------------------------|--|--|-------|
| OS [m-ce] | KRAS WT | FIRE-3 | B+FOLFIRI | 33-39 m-cy | 295 | 25,0 (22,7; 27,6) | 1,30 (1,04; 1,61) | 1,13 (0,84; 1,52) (random effects model) | CochranQ =2,926 I ² =65,8% | 0,421 |
| | | | C+FOLFIRI | | 297 | 28,7 (24,0; 36,6) | | | | |
| | | CALGB/SWOG 80405 | B+FOLFIRI | 47,4 m-cy | 150 | 32,2 (15,7; 48,1) | 0,96 (0,74; 1,27) | | | |
| | | | C+FOLFIRI | | 152 | 29,1 (17,2; 51,4) | | | | |
| | RAS WT | FIRE-3 | B+FOLFIRI | 40,3 m-cy | 201 | 25,0 (23,0; 28,1) [^] | 1,43 (1,11; 1,85) [^] | | | |
| | | | C+FOLFIRI | | 199 | 33,1 (24,5; 39,4) [^] | | | | |
| | | CALGB/SWOG 80405 | B+FOLFIRI | 47,4 m-cy | 64 | 35,2 ** | 0,91 (0,67; 1,43)** | | | |
| | | | C+FOLFIRI | | 72 | 32,0** | | | | |
| PFS [m-ce] | KRAS WT | FIRE-3 | B+FOLFIRI | 33-39 m-cy | 295 | 10,3 (9,8; 11,3) | 0,94 (0,79; 1,14) | - | - | - |
| | | | C+FOLFIRI | | 297 | 10,0 (8,8; 10,8) | | | | |
| | RAS WT | FIRE-3 | B+FOLFIRI | 40,3 m-cy | 201 | 10,2 (9,3; 11,7) [^] | 1,03 (0,83; 1,28) [^] | 1,00 (0,83; 1,21) (fixed or random effects model)*** | CochranQ =0,309 I ² =0,0% | 0,992 |
| | | | C+FOLFIRI | | 199 | 10,3 (9,5; 11,8) [^] | | | | |
| | | CALGB/SWOG 80405 | B+FOLFIRI | 47,4 m-cy | 64 | 11,9** | 0,91 (0,67; 1,43)** | | | |
| | | | C+FOLFIRI | | 72 | 12,7** | | | | |

I² - niespójność (inconsistency): wartość 0% oznacza potwierdzenie hipotezy homogeniczności, czyli brak heterogeniczności, co pozwala interpretować ew. obserwowalną różnorodność między wielkościami efektu jako spowodowaną tyko przez błąd losowy

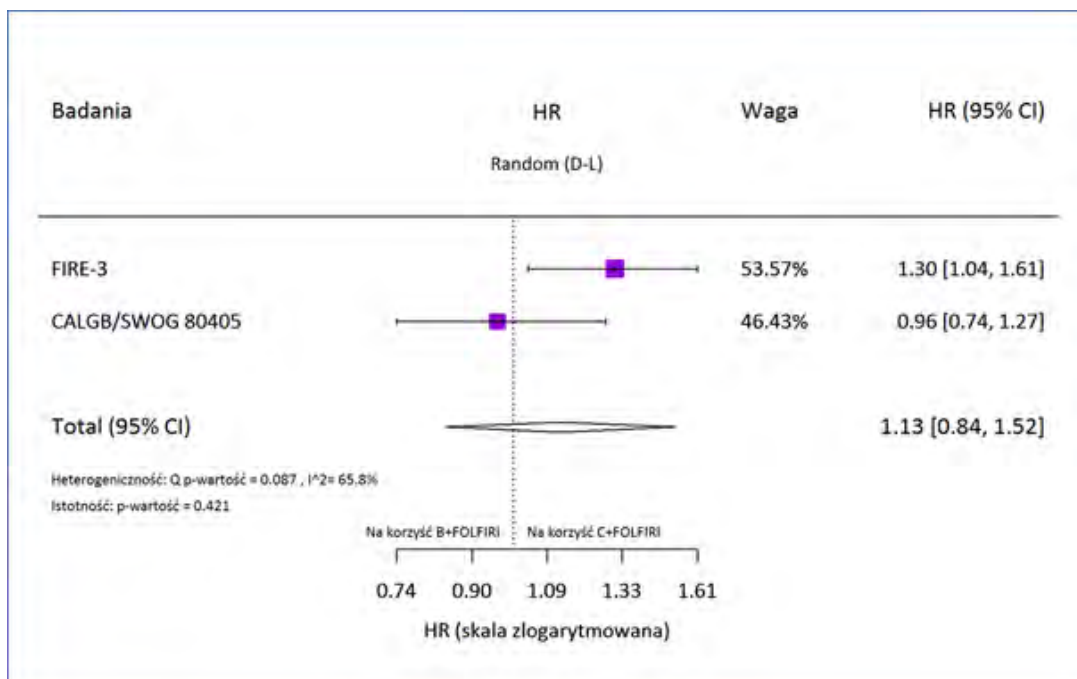
* Obliczono na podstawie dostępnych danych

** Dane dla podgrupy B+FOLFIRI i C+FOLFIRI zaczerpnięto z dostępnych materiałów konferencyjnych ESMO Lenz 2014, które również odnaleziono i potwierdzono w przeglądzie systematycznym Heinemann 2016

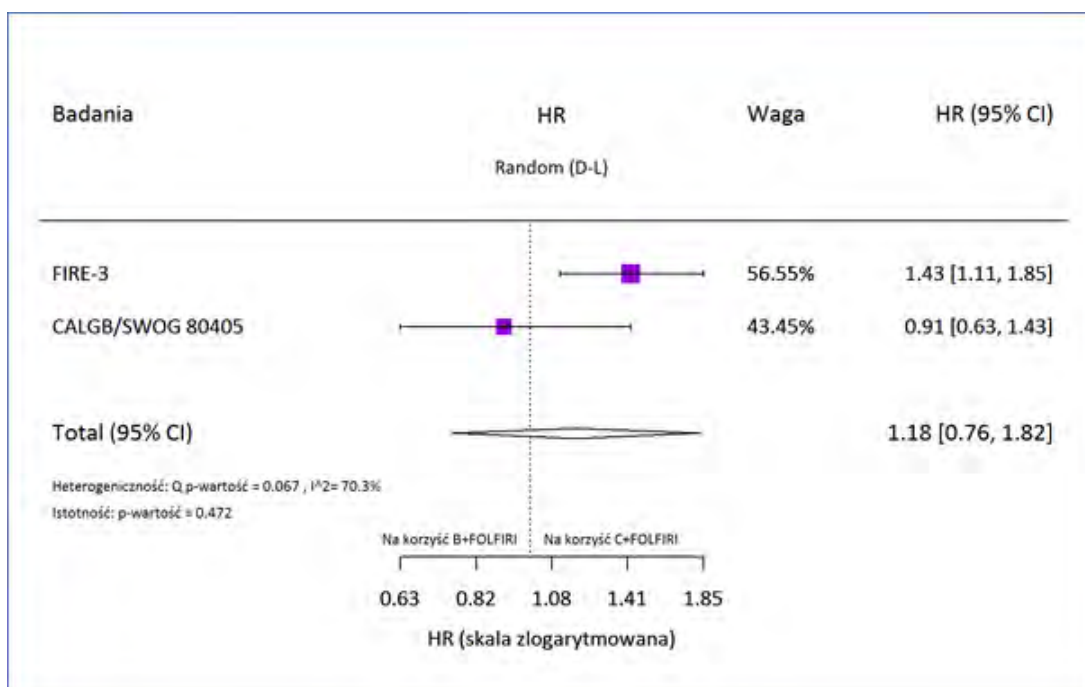
*** Metaanaliza została przeprowadzona z zastosowaniem modelu fixed effect, z uwagi na niewykazaną heterogeniczność statystyczną (statystyka I²=0%), choć identyczny wynik uzyskano z zastosowaniem alternatywnego modelu random effect.

[^] Dane zaczerpnięte z analizy finalnej post-hoc dla populacji RAS WT – Stintzing 2016

Poniżej przedstawiono wyniki metaanaliz wyników OS badań FIRE-3 i CALGB/SWOG 80405 dla porównania BEW+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów z KRAS WT mCRC i RAS WT mCRC.



Wykres 1. Metaanaliza hazardu względnego OS; BEW+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów z KRAS WT mCRC; mediana follow-up: 33-47 miesięcy [źródło: AKL wnioskodawcy]

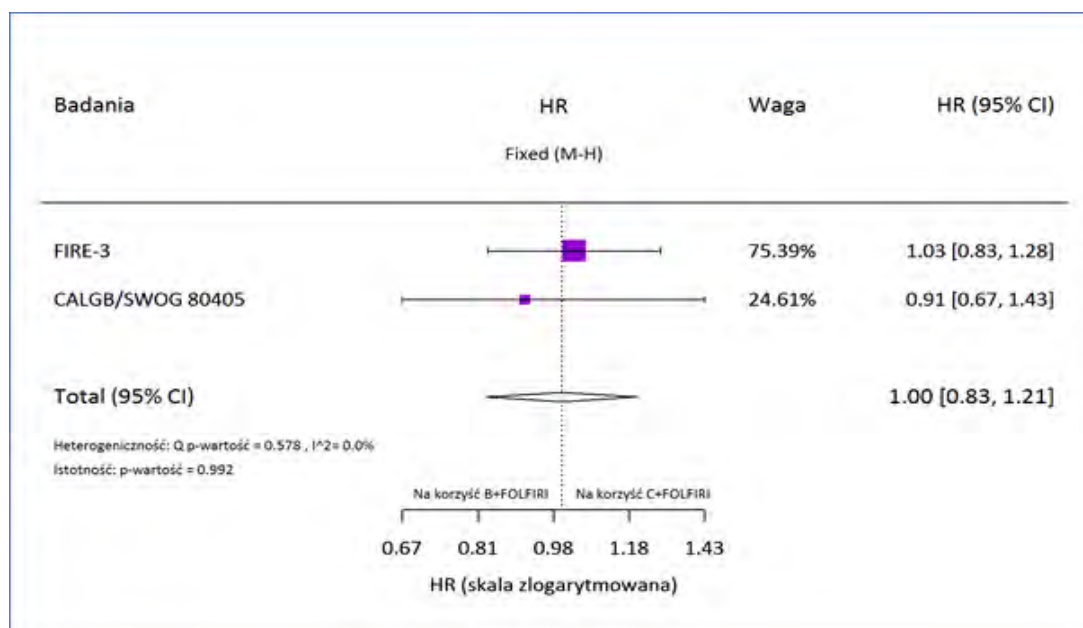


Wykres 2. Metaanaliza hazardu względnego OS; BEW+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów z RAS WT mCRC (wnioskowana populacja); mediana follow-up: 40-47 miesięcy [źródło: AKL wnioskodawcy]

W oparciu o wyniki metaanalizy dwóch badań: FIRE-3 i CALGB/SWOG 80405 nie wykazano istotnej statystycznie przewagi żadnej z ocenianych interwencji (BEW+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI) stosowanych w I linii leczenia pacjentów zarówno z populacji KRAS WT mCRC, jak i RAS WT mCRC w ocenie przeżycia całkowitego (OS) odpowiednio dla okresów obserwacji 33-47 miesięcy i 40-47 miesięcy (heterogeniczność statystyczna), ale zaobserwowano trend na niekorzyść **bewacyzumabu**. Wyniki badania CALGB/SWOG 80405 pochodzą też z materiałów konferencyjnych, a badanie FIRE-3 wskazuje, że bewacyzumab w skojarzeniu jest istotnie statystycznie gorszy od cetuksymabu w skojarzeniu. Z uwagi na zaobserwowaną heterogeniczność statystyczną, która mogła być wynikiem niewielkich różnic klinicznych (np. mediana wieku: 65 vs 59 lat), różnic w okresie

obserwacji, ale najprawdopodobniej różnic w zakresie pierwotnej lokalizacji raka (PTL: 72-80% LC w FIRE-3, a 60-61% LC w CALGB/SWOG 80405), zastosowano model efektów losowych (random effect model).

Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy wyników PFS badań FIRE-3 i CALGB/SWOG 80405 dla porównania BEW+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów z RAS WT mCRC.



Wykres 3. Metaanaliza hazardu względnego PFS; BEW+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów z RAS WT mCRC (wnioskowana populacja); mediana follow-up: 40-47 miesięcy [źródło: AKL wnioskodawcy]

Podobnie, w przypadku analizy hazardu względnego przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniki metaanalizy dwóch włączonych badań wskazują na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy BEW+FOLFIRI i CET+FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów z populacji RAS WT mCRC (HR=1,00 (95% CI: 0,83; 1,21); brak heterogeniczności statystycznej). Metaanaliza została przeprowadzona z zastosowaniem modelu fixed effect, z uwagi na niewykazaną heterogeniczność statystyczną (statystyka I²=0%).

W przypadku wszystkich innych punktów końcowych dotyczących skuteczności dostępne dane pozwolily jedynie na przedstawienie wyników z badania FIRE-3, z uwagi na nieadekwatną interwencję (mieszane CT) w badaniu CALGB/SWOG 80405 (brak danych dla podgrupy z FOLFIRI). W poniższej tabeli zebrano inne najważniejsze punkty końcowe z zakresu skuteczności analizowane na podstawie badania FIRE-3 dla populacji KRAS WT i RAS WT.

Tabela 18. Skuteczność kliniczna dla porównania BEW+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI – odpowiedź na leczenie (FIRE-3)

| Punkt końcowy | Populacja | Badanie | Interwencja | Okres obserwacji [mediana] | N | n(%) | OR [95%CI]* | Wartość p* |
|--|-----------|---------|-------------|----------------------------|-----|-------------|--------------------------|-------------|
| Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) | KRAS WT | FIRE-3 | B+FOLFIRI | 33-39 m-cy | 295 | 171 (58) | 0,85 (0,61; 1,18) | 0,32 |
| | | | C+FOLFIRI | | 297 | 184 (62) | | |
| | RAS WT | FIRE-3 | B+FOLFIRI | 40,3 m-cy | 201 | 118*(58,7)^ | 0,76 (0,50; 1,13) | 0,17 |
| | | | C+FOLFIRI | | 199 | 130*(65,3)^ | | |
| Całkowita odpowiedź (CR) | KRAS WT | FIRE-3 | B+FOLFIRI | 33-39 m-cy | 295 | 4 (1) | 0,30 (0,10; 0,93) | 0,04 |
| | | | C+FOLFIRI | | 297 | 13 (4) | | |
| | RAS WT | FIRE-3 | B+FOLFIRI | 40,3 m-cy | 171 | 2 (1) | 0,21 (0,05; 1,00) | 0,05 |
| | | | C+FOLFIRI | | 171 | 9 (5) | | |
| Częściowa odpowiedź (PR) | KRAS WT | FIRE-3 | B+FOLFIRI | 33-39 m-cy | 295 | 167 (57) | 0,96 (0,69; 1,33) | 0,81 |
| | | | C+FOLFIRI | | 297 | 171 (58) | | |
| | RAS WT | FIRE-3 | B+FOLFIRI | 40,3 m-cy | 171 | 100 (58) | 0,96 (0,60; 1,43) | 0,74 |
| | | | C+FOLFIRI | | 171 | 103 (60) | | |

* Obliczono na podstawie dostępnych danych;

** Populacje RAS WT z ocenianym centralnie w CT nowotworem;

^ Dane zaczerpnięte z analizy finalnej post-hoc dla populacji RAS WT – Stintzing 2016

Populacja pacjentów z obecną mutacją BRAF, stosująca bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFOXIRI

W wyniku systematycznego wyszukiwania badań do przeglądu odnaleziono 1 randomizowane badanie fazy III bezpośrednio porównujące bewacyzumab + FOLFOXIRI z bewacyzumabem + FOLFIRI (TRIBE: Loupakis 2014, Cremolini 2015, Cremolini 2015_abstrakt, Loupakis 2015_abstrakt) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z mCRC. Na potrzeby niniejszej analizy przedstawiono jedynie wyniki dla ramienia BEW+FOLFOXIRI.

Omówienie wyników badań II fazy dotyczących skuteczności wnioskowanej terapii można odnaleźć w analizie wnioskodawcy.

Tabela 19. Skuteczność kliniczna BEW+FOLFOXIRI – TRIBE [Loupakis 2014, Cremolini 2015]

| Punkt końcowy | | Interwencja | Okres obserwacji mediana [m-ce] | N | n (%) | |
|--|---|----------------|---------------------------------|------|------------------|------------------|
| Odpowiedź na leczenie, n (%) | Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) | BEW +FOLFOXIRI | 32,2 | 252 | 12 (4,8) | |
| | Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) | | | | 152 (60,3) | |
| | Obiektywna odpowiedź na leczenie – ogółem (ORR) | | | | 164 (65,1)** | |
| | Odpowiedź na leczenie ogółem | | Ogółem – populacja ITT | 48,1 | 252 | 164 (65) |
| | | | Populacja poszerzona RAS i BRAF | | | 117 (65) |
| | | | Populacja RAS i BRAF WT | | | 31 (65) |
| | | | Populacja BRAF+ | | | 9 (56) |
| Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), miesiące | Ogółem – populacja ITT | BEW +FOLFOXIRI | 32,2 | 252 | 12,1 (10,9-13,2) | |
| | Populacja poszerzona RAS i BRAF | | | | 12,3 (11,0-13,3) | |
| | Populacja RAS i BRAF WT | | 48,1 | 48 | 12,1 (10,5-13,2) | |
| | Populacja BRAF+ | | | | 16 | 7,5 (5,1-15,0) |
| Przeżycie całkowite (OS), miesiące | Ogółem – populacja ITT | BEW +FOLFOXIRI | 32,2 | 252 | 31,0 (26,9-35,1) | |
| | Populacja poszerzona RAS i BRAF | | | | 29,8 (26,0-34,3) | |
| | Populacja RAS i BRAF WT | | 48,1 | 48 | 28,6 (25,4-33,6) | |
| | Populacja BRAF+ | | | | 16 | 41,7 (30,1-53,1) |
| | | | | | 19,0 (8,2-28,6) | |

*oszacowano na podstawie dostępnych danych;

**[95% CI] = [58,8-70,9%]

W ramach analizy skuteczności klinicznej B+FOLFOXIRI wyniki zaprezentowano dla populacji ogółem i dla subpopulacji z mutacją BRAF, w przypadku dostępności takich danych. Szczegółowe informacje dotyczące ocenianych punktów końcowych zaczerpnięte z badania TRIBE przedstawiono w powyższej tabeli.

Przeżycie całkowite (OS) wyniosło odpowiednio 41,7 miesiący dla populacji RAS i BRAF WT oraz zaledwie **19 miesięcy w populacji BRAF+, a więc wnioskowanej** (dla okresu obserwacji 48,1 miesiąca). W populacji ITT, wartości przeżycia całkowitego notowano na poziomie 31 i 29,8 miesiący odpowiednio dla dwu analizowanych okresów obserwacji. Zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFOXIRI w analizowanej populacji pacjentów prowadziło w badaniu TRIBE do uzyskania przeżycia wolnego od progresji choroby na poziomie 12,1 i 12,3 miesiący (dla populacji ITT) dla odpowiednio 32,2 oraz 48,1-miesięcznego okresu obserwacji. Odmiennie wyniki dostępne dla dłuższego z tych okresów follow-up raportowano w podgrupach, tj. RAS and BRAF wild-type (13,7 miesiący) oraz BRAF+ (7,5 miesiący).

Odpowiedź na leczenie ogółem wystąpiła u ok. 65% pacjentów w obu okresach obserwacji. Taki sam odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie zanotowano w podgrupie RAS and BRAF wild-type w ciągu ok. 48 miesięcy obserwacji. W subpopulacji BRAF+ uzyskano **56%-owy** współczynnik odpowiedzi na leczenie ogółem. Całkowitą odpowiedź na leczenie, którą oceniano dla 32,2 miesięcznego okresu follow-up zaobserwowano u 4,8% pacjentów.

Analiza porównawcza efektywności klinicznej BEW+FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI w I linii leczenia pacjentów z mCRC na podstawie niższej jakości dowodów naukowych – jedynie te dane stanowią podstawę analizy ekonomicznej.

Podczas wyszukiwania odnaleziono jedno badanie Cremolini 2016 stanowiące analizę **retrospektywną** z badań randomizowanych TRIBE oraz Falcone 2007 (NCT01219920), której celem było porównanie BEW+FOLFOXIRI ze schematem FOLFOXIRI w I linii leczenia pacjentów z mCRC. W analizie wykorzystano dane dla 252 pacjentów z mCRC leczonych B+FOLFOXIRI z badania TRIBE, opisanego w analizie głównej, oraz dla 122 pacjentów z mCRC leczonych schematem FOLFOXIRI w I linii z badania Falcone 2007 (GONO). W badaniu III fazy Falcone 2007 łącznie 244 nieoperacyjnych pacjentów z mCRC nieleczonych wcześniej było randomizowanych do dwóch grup: FOLFOXIRI lub FOLFIRI i leczonych do 12 cykli CT. Pierwszorzędowym punktem końcowym w tym badaniu był wskaźnik odpowiedzi RR, a drugorzędowo oceniano PFS i OS.

Badanie uwzględnia populację ogólną, a nie populację z mutacją BRAF – co ze względu na argumenty przedstawione wyżej i chociażby wyniki badania TRIBE, wskazującego na odmienną efektywność w subpopulacji BRAF+, czyni je bardzo słabym, jeśli w ogóle dopuszczalnym źródłem danych o skuteczności BEW+FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI w analizowanej populacji pacjentów.

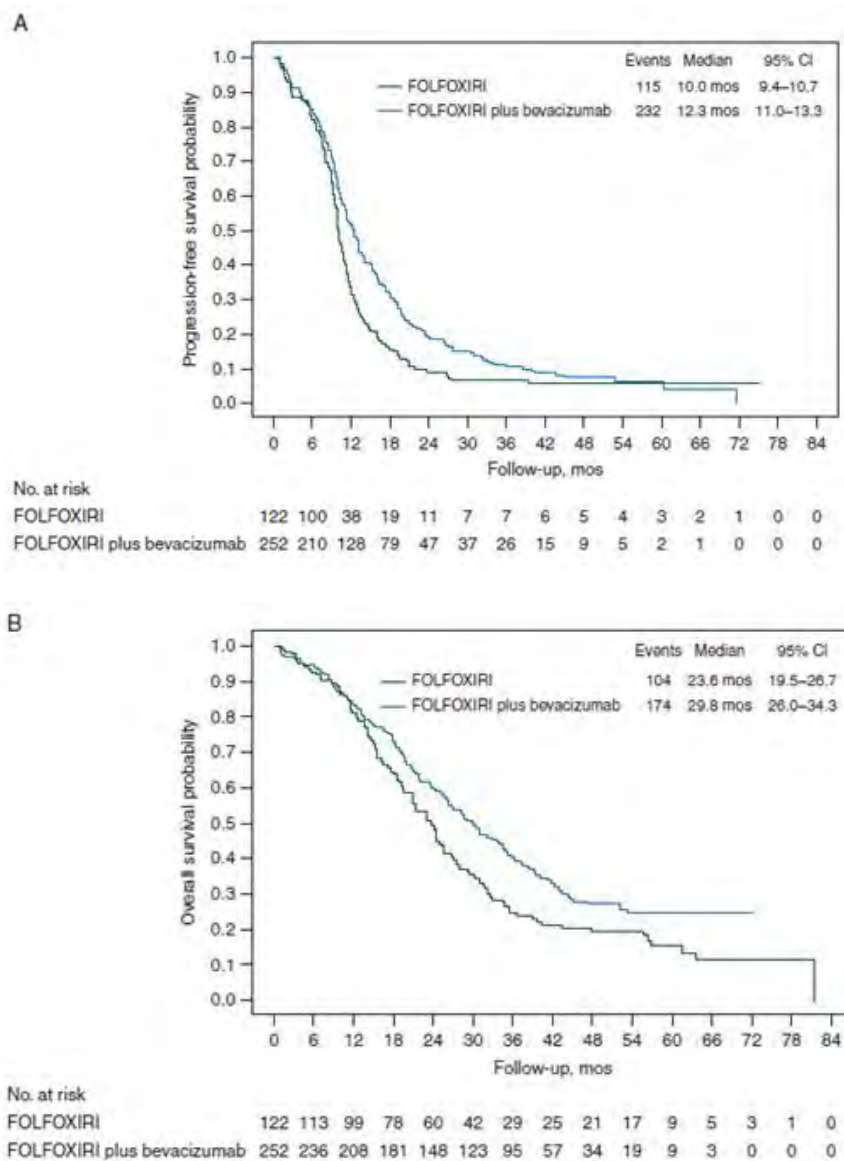
Populacje badań były heterogeniczne, szczególnie pod względem procentowego udziału pacjentów w odpowiednim stanie wg skali ECOG - w przypadku badania TRIBE udział pacjentów w stanie 1-2 wynosił tylko 9,9%, a Falcone 2007 30,3%. Znaczące różnice były również zauważalne w procentowym rozłożeniu pacjentów względem prognostycznego czynnika ryzyka Köhne'a, typie nowotworu ze względu na czas wystąpienia przerzutu oraz rozłożeniu pacjentów z nieusuniętym guzem pierwotnym oraz w umiejscowieniu tego guza.

Charakterystyki pacjentów włączonych do badania Cremolini 2016 przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 20. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu Cremolini 2016

| Cecha populacji/parametr | | BEW+FOLFOXIRI | FOLFOXIRI |
|--|------------------|-------------------|------------------|
| Liczebność populacji | | 252 | 122 |
| Kobiety, n (%) | | 102 (40,5) | 47 (38,5) |
| Wiek, mediana (zakres) [lata] | | 60,5 (29-75) | 62 (27-75) |
| ECOG, n (%) | 0 | 227 (90,1) | 85 (69,7) |
| | 1-2 | 25 (9,9) | 37 (30,3) |
| Umiejscowienie guza pierwotnego, n (%) | Okrężnica | 189 (75,0) | 81 (66,4) |
| | Odbytnica | 63 (25,0) | 41 (33,6) |
| Wcześniejsza terapia adjuwantowa | | 32 (12,7) | 29 (23,8) |
| Typ nowotworu ze względu na czas do wystąpienia przerzutu, n (%) | Synchroniczny | 197 (78,2) | 82 (67,2) |
| | Metachroniczny | 55 (21,8) | 40 (32,8) |
| Przerzuty ograniczone do wątroby, n (%) | | 59 (23,4) | 46 (37,7) |
| Pacjenci z nieusuniętym guzem pierwotnym, n (%) | | 77 (30,6) | 15 (12,3) |
| Prognostyczny czynnik ryzyka Köhne'a, n (%) | Wysokie ryzyko | 20 (7,9) | 22 (18,0) |
| | Pośrednie ryzyko | 123 (48,8) | 40 (32,8) |
| | Niskie ryzyko | 109 (43,3) | 60 (49,2) |

Poniżej przedstawiono krzywe OS i PFS pochodzące z dwóch różnych badań (TRIBE i Falcone 2007), dopasowanych metodą propensity score-adjusted model, dla BEW + FOLFOXIRI i FOLFOXIRI w szerszej od wnioskowanej populacji pacjentów, wg publikacji Cremolini 2016. W związku z dodaniem BEW mediana OS wydłużyła się o 6,2 miesiąca, a mediana PFS o 2,3 miesiąca.



Wykres 4. Krzywe Kaplana-Meiera z publikacji Cremolini 2016, określające (A) przeżycie bez progresji choroby oraz (B) przeżycie całkowite pacjentów leczonych w pierwszej linii mCRC schematami BEW+FOLFOXIRI oraz FOLFOXIRI

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

BEW+FOLIFIRI – badanie FIRE-3

Bezpieczeństwo analizowano jedynie w oparciu o wyniki badania FIRE-3, gdyż w drugim włączonym badaniu (CALGB/SWOG 80405) nie odnaleziono danych dla podgrupy pacjentów stosujących FOLFIRI jako schemat chemioterapii w połączeniu z porównywanymi terapiami. Populację włączoną do analizy bezpieczeństwa stanowili chorzy, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (mITT).

Tabela 21. Ocena bezpieczeństwa BEW+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI – porównanie bezpośrednie (FIRE-3); okres obserwacji 33-39 miesięcy [źródło: Heinemann 2014]

| Punkt końcowy | BEW+FOLFIRI | | | CET+FOLFIRI | | | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|---|-------------|-----|------------------|-------------|-----|-----|----------------------------------|------------------------------------|
| | n | N | % | n | N | % | | |
| AEs stopnia ≥ 3 | 188 | 295 | 64% | 211 | 297 | 71% | 0,9 (0,8; 1), p=0,059 | -0,07 (-0,15; 0), p=0,057 |
| Przerwanie leczenia związane z AEs | 31 | 295 | 11% | 46 | 297 | 15% | 0,68 (0,44; 1,04), p=0,074 | -0,05 (-0,1; 0), p=0,071 |
| Zgony związane z AEs | 5 | 295 | 1,7 [^] | 0 | 297 | 0 | 11,07 (0,62; 199,38), p=0,103 | 0,02 (0; 0,03), p=0,039 |

[^] dwa przypadki zgonu uznano za zależne od zastosowanego leczenia

Różnica w ilości zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia ogółem nie była istotna statystycznie. Także w ocenie przerwania leczenia wskutek AEs związanych z tym leczeniem nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy BEW+FOLFIRI i CET+FOLFIRI.

Odnotowano 5 zgonów w grupie BEW+FOLFIRI, spowodowanych zdarzeniami niepożądanymi (arytmia, sepsa, zdarzenie zakrzepowo-zatorowe oraz dwa przypadki infekcji z neutropenią), z czego jedynie 2 zgony uznano za zależne od leczenia BEW+FOLFIRI (arytmia oraz infekcja z neutropenią). **Istotna statystycznie różnica między grupami została zaobserwowana w przypadku parametru RD.**

BEW+FOLFOXIRI – badania TRIBE i OLIVIA

Tabela 22. Ocena bezpieczeństwa BEW+FOLFOXIRI – TRIBE; mediana okresu obserwacji: 32,2 m-ca [źródło: Loupakis 2014a]

| Punkt końcowy | | BEW+ FOLFOXIRI | | |
|---------------|-----------------------------------|----------------|-----|-------|
| | | n | N | % |
| AEs | Neutropenia | 125 | 250 | 50,0% |
| SAEs | Ogółem | 51 | 250 | 20,4% |
| Zgony | Ogółem | 131 | 250 | 52,0% |
| | Z powodu progresji choroby | 121 | 250 | 48,4% |
| | Z powodu AEs | 6 | 250 | 2,4% |

Najczęściej notowanym zdarzeniem niepożądanym w badaniu TRIBE w grupie BEW+FOLFOXIRI była neutropenia, która wystąpiła u 50% pacjentów. U 20,4% pacjentów stosujących bewacyzumab w skojarzeniu z FOLFOXIRI raportowano poważne zdarzenia niepożądane. W czasie 32,2-miesięcznego okresu obserwacji 52% pacjentów zmarło. Przy czym 48,4% zgonów wystąpiło z powodu progresji choroby. Z powodu zdarzeń niepożądanych zmarło 2,4% pacjentów w grupie BEW+FOLFOXIRI.

Tabela 23. Ocena bezpieczeństwa B+FOLFOXIRI – OLIVIA; mediana okresu obserwacji: 8,2 m-ca [źródło: Gruenberger 2015, Gruenberger 2015 supp]

| Punkt końcowy | | BEW+FOLFOXIRI | | |
|--|---------------------|---------------|----|------|
| | | n | N | % |
| AEs | Ogółem | 40 | 40 | 100% |
| | Biegunka | 35 | 40 | 88% |
| | Neutropenia | 29 | 40 | 73% |
| | Wymioty | 25 | 40 | 63% |
| | Nudności | 21 | 40 | 53% |
| AEs stopnia ≥ 3 | Ogółem | 38 | 40 | 95% |
| | Neutropenia | 20 | 40 | 50% |
| AEs związane z BEW | Biegunka | 35 | 40 | 88% |
| Zgony | Ogółem | 1 | 40 | 2,5% |
| Utrata pacjentów z badania | z powodu AEs | 8 | 40 | 20% |

W badaniu II fazy OLIVIA zdarzenia niepożądane raportowano u wszystkich pacjentów, natomiast u 95% osób zakwalifikowanych do leczenia BEW+FOLFOXIRI notowano AEs w ≥ 3 . stopniu nasilenia. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były biegunka (u 88% pacjentów), neutropenia (73%), wymioty (63%) oraz nudności (53%). Wśród AEs w ≥ 3 . stopniu nasilenia, najczęściej raportowano neutropenię (50%) oraz biegunkę (30%). 20% pacjentów z próby klinicznej OLIVIA utracono z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. U jednego pacjenta wystąpił zgon.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo

Randomizowane próby kliniczne

W wyniku wyszukiwania pierwotnego (do 2014 roku) odnaleziono 4 randomizowane badania kliniczne nie spełniające kryteriów włączenia do analizy głównej z uwagi na nieadekwatny komparator: badania (BICC-C2, FNCLCC ACCORD 13/0503, Souglakos 2012 oraz Pectasides 2012) porównujące dwa różne schematy chemioterapii dodane do bewacyzumabu, w tym BEW+FOLFIRI.

Populację włączoną do badań stanowili pacjenci z zaawansowanym rakiem jelita grubego z przerzutami. Kryteria włączenia/wyłączenia oraz charakterystyki wyjściowe pacjentów były podobne we wszystkich badaniach. Pacjenci mieli w większości więcej niż 60 lat, punktację ECOG z przedziału 0-2, prawidłowe wskaźniki czynności nerek i wątroby. Wyłączano pacjentów z poważnymi chorobami sercowo-naczyniowymi, zaburzeniami krzepliwości krwi oraz z przerzutami do mózgu.

W badaniu BICC-C2, w którym porównywano efekty leczenia bewacyzumabem skojarzonym z dwoma różnymi schematami chemioterapii tj. BEW + FOLFIRI vs BEW + mIFL wykazano, iż pacjenci z grupy leczonej BEW + FOLFIRI przeżywali średnio o 9 miesięcy dłużej w porównaniu do grupy, w której podawano BEW + mIFL.

Trzy prace FNCLCC ACCORD 13/0503, Souglakos 2012, Pectasides 2012 porównywały dwa różne schematy leczenia z udziałem bewacyzumabu tj. BEW + FOLFIRI vs BEW + XELIRI. W żadnym z badań nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie zarówno przeżycia całkowitego pacjentów jak i również przeżycia wolnego od progresji choroby.

Analizując dane dotyczące bezpieczeństwa w omawianych pracach, wykazano, iż leczeniu towarzyszą zarówno hematologiczne działania niepożądane, głównie neutropenia, jak również biegunka, wymioty i nudności. Dodatkowo raportowano również występowanie działań niepożądanych charakterystycznych dla ocenianej interwencji: nadciśnienia, białkomoczu, krwawienia oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Autorzy pracy BICC-C podali, iż częstość występowania neutropenii, biegunki oraz wymiotów była nieznacznie wyższa w grupie chorych poddanych leczeniu BEW + FOLFIRI w porównaniu do schematu BEW + mIFL. Przypadki nadciśnienia jak również neutropenii w 3-4 stopniu nasilenia odnotowywano istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów leczonych BEW + FOLFIRI.

W badaniu Pectasides 2012 wykazano, iż leczenie BEW + XELIRI wiąże się z częstszym występowaniem przypadków neutropenii w 3-4 stopniu nasilenia ($p = 0,053$) jak również biegunki w 3-4 stopniu nasilenia ($p = 0,082$). Wymioty raportowano istotnie częściej w grupie BEW + XELIRI ($p = 0,014$). Do najczęściej raportowanych AE w 3-4 stopniu nasilenia charakterystycznych dla terapii bewacyzumabem zaliczono nadciśnienie i zdarzenia zakrzepowo-zatorowe. W przypadku pozostałych AE w 3-4 stopniu nasilenia ocenianych w badaniu tj. leukopenii, anemii, trombocytopenii, infekcji, jądłowstrętu, obserwowane różnice nie były istotne statystycznie.

W publikacji FNCLCC ACCORD 13/0503 wykazano, iż leczenie BEW+ XELIRI wiąże się z częstszym występowaniem przypadków biegunki w 3-4 stopniu nasilenia, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych żylnych oraz wycofania z leczenia z powodu toksyczności terapii, podczas gdy podaniu BEW + FOLFIRI istotnie częściej towarzyszy wystąpienie neutropenii oraz nadciśnienia w 3-4 stopniu nasilenia.

Autorzy pracy Souglakos 2012 podali, iż częstość występowania neutropenii gorączkowej ($p < 0,001$), biegunki ($p < 0,003$) oraz zespołu erytrodysestezi dłoniowo-podeszwowej ($p < 0,0003$) w 3-4 stopniu nasilenia była istotnie wyższa w grupie pacjentów przyjmujących schemat B + XELIRI w porównaniu do grupy leczonej BEW + FOLFIRI. Analizując częstość występowania pozostałych analizowanych działań niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Prospektywne badania obserwacyjne

ARIES

W pracy ARIES populację chorych włączonych do badania stanowili pacjenci z nawracającym lub nowozdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jelita grubego (IV stadium). Do badania włączono 1,550 chorych w tym 1,211 wcześniej nieleczonych.

Działania niepożądane towarzyszące podaniu bewacyzumabu tj. krwawienia, perforacje, komplikacje w gojeniu się ran występowały rzadko, a ich częstotliwość nie przekraczała 3%. Częściej raportowano przypadki nadciśnienia (ok. 9,2 vs 8,6%), jak również przypadki wystąpienia żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (6,4 vs 13,2%, odpowiednio dla BEW + FOLFOX/ BEW + FOLFIRI).

AVIRI

W publikacji Sobrero 2009 oceniano efektywność praktyczną bewacyzumabu podawanego wraz ze schematem FOLFIRI w populacji 209 pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego. Wszyscy pacjenci otrzymywali bewacyzumab podawany w dawce 5 mg/kg co dwa tygodnie oraz schemat FOLFIRI. Mediana czasu trwania okresu obserwacji wynosiła 31 miesięcy.

Do najczęstszych działań niepożądanych w 3 oraz 4 stopniu raportowanych w badaniu należały: neutropenia (29%), zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (18%), biegunka (12%) oraz zmęczenie (10%). Obserwowane przypadki nadciśnienia, które stwierdzono u 28 (5%) pacjentów, były dobrze kontrolowane za pomocą standardowych leków p/ciśnieniowych.

BEAT

Do badania BEAT zrekrutowano łącznie 1 965 pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego kwalifikujących się do chemioterapii I linii z zastosowaniem pochodnych fluoropirymidyny. Wszyscy pacjenci otrzymywali bewacyzumab podawany w dawce 5 mg/kg co dwa tygodnie lub 7,5 mg/kg co trzy tygodnie w zależności od schematu chemioterapii. Decyzję dotyczącą rodzaju leczenia podstawowego (chemioterapii) podejmowało się indywidualnie. Najczęściej stosowano następujące dwulekowe schematy chemioterapii: FOLFOX u 29% pacjentów, FOLFIRI u 26% chorych oraz XELOX u 18% uczestników. Mediana czasu obserwacji w badaniu wynosiła 21,1 miesiąca.

Ciężkie działania niepożądane raportowano u 631/1914 (33%) pacjentów. Ciężkie działania niepożądane charakterystyczne dla terapii bewacyzumabem raportowano u około 11% chorych. Najczęściej występującymi SAE związanymi z samą chemioterapią były biegunka (4%) oraz gorączka (3%). Łącznie odnotowano 101 przypadków nadciśnienia w 3 lub 4 stopniu nasilenia. Przypadki białkomoczu raportowano u 10% pacjentów leczonych, w tym u 1% w 3-4 stopniu nasilenia. Krwawienie ogółem u 31% chorych. Perforację przewodu pokarmowego, podobnie jak zaburzenia zakrzepowe tętnic, odnotowano u 2% pacjentów. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych była zbliżona niezależnie od rodzaju chemioterapii dodanej do bewacyzumabu.

BRITE

Do badania BRITE włączono łącznie 1953 wcześniej nieleczonych chorych w zaawansowanym rakiem jelita grubego. W momencie włączenia 96% pacjentów otrzymało bewacyzumab w dawce 5 mg/kg co dwa tygodnie.

W okresie pierwszych 60 dni terapii odsetek zgonów wyniósł 2,1%. Poszczególne działania niepożądane charakterystyczne dla terapii bewacyzumabem raportowano u nie więcej niż 5% chorych. Najliczniejszą grupę stanowiły 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.

Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła perforacja jelitowo-żołądkowa wyniósł 37 (1,9%), a mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 3,4 miesiąca.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe tętnicze wystąpiły u 40 (2,0%) pacjentów. Były to w szczególności udar naczyniowy mózgu, zawał mięśnia sercowego oraz przemijający atak niedokrwienny (odpowiednio: 16, 12 oraz 7 przypadków). Dwadzieścia siedem (61,4%) z wszystkich zdarzeń miało miejsce w okresie pierwszych 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia bewacyzumabem. Osiem z ocenianych zdarzeń zakończyło się zgonem pacjenta. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia zakrzepowo-zatorowego wyniosła 5,1 miesiąca.

Poważne lub zagrażające życiu krwawienia, umiejscowione głównie w odbytnicy lub żołądku/jelitach obserwowano u 43 (2,2%) chorych. W 5 przypadkach zakończyły się one zgonem chorego. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 5,0 miesiąca.

Częstość występowania nadciśnienia, pojawiającego się w trakcie terapii bewacyzumabem była zbliżona niezależnie od wcześniejszej jej obecności. Nie wykazano, aby stwierdzone w wywiadzie nadciśnienie zwiększało ryzyko jego nawrotu/pogorszenia podczas terapii bewacyzumabem. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano nawrót nadciśnienia wymagający leczenia był zbliżony do odsetka chorych, u których doszło do pogorszenia już istniejącego nadciśnienia (22%). Sposób 248 chorych, u których nastąpił nawrót nadciśnienia 8 przypadków miało charakter ciężki, jednakże u żadnego z pacjentów nie wystąpił zgon. Zarówno pogorszenie się jak i nawrót przypadków nadciśnienia zostały złagodzone przez zastosowanie standardowych leków obniżających ciśnienie krwi.

Odnotowano łącznie 54 (2,8%) przypadki poważnych działań niepożądanych, autorzy podczas weryfikacji ich pochodzenia skupiali się głównie na działaniach niepożądanych obserwowanych w ramach prób klinicznych które mogłyby być związane z podaniem bewacyzumabu, należały do nich: krwawienie z przewodu pokarmowego (1 przypadek), krwawienie z odbytu (1 przypadek), krwawienie mózgowe (1 przypadek), krwawienie z nosa (1 przypadek), białkomocz (1 przypadek) oraz zaburzenia gojenia się ran (2 przypadki).

Prospektywne badania bez grupy kontrolnej

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 6 badań klinicznych, w tym JACCRO CC-3, Kopetz 2010, Loupakis 2013, CONCERT oraz Stein 2015 dla bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFIRI bez grupy kontrolnej, w których oceniano efektywność bewacyzumabu w leczeniu I linii zaawansowanego raka jelita grubego.

W analizowanych badaniach stosowanie BEW+FOLFIRI w rozpatrywanej populacji pacjentów prowadziło do uzyskania przeżycia wolnego od progresji choroby na poziomie 10,4-12,8 miesięcy. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 22,0 – 31,3 miesięcy. W 3 spośród 4 badań, w których analizowano odpowiedź na leczenie, u około 60% pacjentów zanotowano obiektywną odpowiedź na leczenie ogółem, z czego w większości przypadków miała ona charakter częściowy (partial response).

Wycofanie z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych raportowano u ok. 11-19% pacjentów. W dwóch ocenianych badaniach nie odnotowano zgonów (związanych z toksycznością lub w ciągu 60 dni od rozpoczęcia leczenia). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi ogółem były: neutropenia, anemia, nudności, biegunka, wymioty, zmęczenie, łysienie oraz zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. Wśród AE w 3-4 stopniu nasilenia najczęściej raportowane to neutropenia, anemia, zmęczenie oraz zapalenie błony śluzowej jamy ustnej ogółem.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Avastin

Sumaryczny profil bezpieczeństwa leku Avastin jest oparty na danych pochodzących od 5 700 pacjentów z różnymi nowotworami, w większości otrzymujących Avastin w skojarzeniu z chemioterapią w ramach badań klinicznych.

Do najcięższych działań niepożądanych należały:

- Perforacje żołądkowo-jelitowe;
- Krwotoki, w tym krwotoki płucne/krwiopłucie, częściej występujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca;
- Tętnicza zakrzepica zatorowa.

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych we wszystkich badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących Avastin należały nadciśnienie, zmęczenie lub osłabienie, biegunka oraz ból brzucha.

Z analizy danych dotyczących bezpieczeństwa wydaje się, że występowanie nadciśnienia i białkomoczu w trakcie terapii lekiem Avastin prawdopodobnie zależy od dawki leku.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Kategorie częstości w tabeli poniżej zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$) oraz często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Tabela 24. Działania niepożądane według częstości występowania [ChPL Avastin z 21.07.2017 r.]

| Klasyfikacja układów i narządów | Działania niepożądane według częstości występowania | | Ciężkie działania niepożądane według częstości występowania | |
|--|---|---------------|--|---------------|
| | | | | |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Posocznica, Ropień, Zapalenie tkanki łącznej, Zakażenie, Zakażenie dróg moczowych | Często | Posocznica, Zapalenie tkanki łącznej, Ropień, Zakażenie, Zakażenie dróg moczowych | Często |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Gorączka neutropeniczna, Leukopenia, Neutropenia, Małopłytkowość | Bardzo często | Gorączka neutropeniczna, Leukopenia, Neutropenia, Małopłytkowość | Bardzo często |
| | Niedokrwistość, Limfopenia | Często | Niedokrwistość, Limfopenia | Często |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Nadwrażliwość, reakcje poinfuzyjne | Często | – | – |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Anoreksja, Hipomagnezemia, Hiponatremia | Bardzo często | – | – |
| | Odwodnienie | Często | Odwodnienie, Hiponatremia | Często |
| Zaburzenia układu nerwowego | Obwodowa neuropatia czuciowa, Dyzartria, Ból głowy, Zaburzenie smaku | Bardzo często | Obwodowa neuropatia czuciowa | Bardzo często |
| | Udar mózgu, Omdlenie, Senność | Często | Udar mózgu, Omdlenie, Senność, Ból głowy | Często |
| Zaburzenia oka | Zaburzenie oka, Zwiększone łzawienie | Bardzo często | – | – |
| Zaburzenia serca | Zastoinowa niewydolność serca, Częstoskurcz nadkomorowy | Często | Zastoinowa niewydolność serca, Tachykardia nadkomorowa | Często |
| Zaburzenia naczyniowe | Nadciśnienie, Zakrzepica zatorowa (żylna) | Bardzo często | Nadciśnienie | Bardzo często |
| | Zakrzepica zatorowa (tętnicza), Krwotok, Zakrzepica żył głębokich | Często | Zakrzepica zatorowa (tętnicza), Krwotok, Zakrzepica zatorowa (żylna), Zakrzepica żył głębokich | Często |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Duszność, Nieżyt nosa, Krwawienie z nosa, Kaszel | Bardzo często | – | – |
| | Krwotok płucny/Krwioplucie, Zatorowość płucna, Niedotlenienie, Zaburzenie mowy | Często | Krwotok płucny/Krwioplucie, Zatorowość płucna, Krwawienie z nosa, Duszność, Niedotlenienie | Często |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Krwotok z odbyticy, Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, Zaparcia, Biegunka, Nudności, Wymioty, Ból brzucha | Bardzo często | Biegunka, Nudności, Wymioty, Ból brzucha | Bardzo często |
| | Perforacje żołądkowo-jelitowe, Perforacja jelita, Niedrożność jelita, Niedrożność jelit, Przetoki odbytniczopochwowe, Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, Ból odbytu | Często | Perforacja jelita, Niedrożność jelita, Niedrożność jelit, Przetoki odbytniczopochwowe, Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, Ból odbytu | Często |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Komplikacje w gojeniu ran, Zapalenie skóry złuszczące, Sucha skóra, Przebarwienie skóry | Bardzo często | – | – |
| | Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej | Często | Komplikacje w gojeniu ran, Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej | Często |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bóle stawów, Ból mięśni | Bardzo często | – | – |
| | Przetoka, Osłabienie mięśni, Ból pleców | Często | Przetoka, Bóle mięśniowe, Bóle stawów, Osłabienie mięśni, Ból pleców | Często |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | Białkomocz | Bardzo często | Białkomocz | Często |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | Niewydolność jajników | Bardzo często | – | – |
| | Ból miednicy | Często | Ból miednicy | Często |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Osłabienie, Zmęczenie, Gorączka, Ból, Zapalenie błon śluzowych | Bardzo często | Osłabienie, Zmęczenie | Bardzo często |
| | Ospalność | Często | Ból, Ospalność, Zapalenie błon śluzowych | Często |
| Badania diagnostyczne | Zmniejszenie masy ciała | Bardzo często | – | – |

Opis wybranych działań niepożądanych

Perforacje żołądkowo-jelitowe i przetoki

W badaniach klinicznych perforacje żołądkowo-jelitowe występowały z częstością mniejszą niż 1% u pacjentów z niepłaskonabłonkowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, do 1,3% u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami, do 2% u chorych na rozlanego raka nerki lub raka jajnika oraz do 2,7% (w tym przetoka żołądkowo-jelitowa i ropień) u pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami.

Zgonem zakończyła się około trzecia część ciężkich przypadków perforacji żołądkowo-jelitowych, co odpowiada 0,2%-1% wszystkich pacjentów otrzymujących produkt Avastin.

Przetoki (inne niż żołądkowo-jelitowe)

Podawanie produktu Avastin było związane z występowaniem ciężkich przypadków przetok, z których niektóre prowadziły do zgonu.

Nadciśnienie

W badaniach klinicznych, z wyjątkiem badania JO25567, całkowita częstość występowania nadciśnienia (wszystkich stopni) wynosiła do 42,1% w grupach przyjmujących produkt Avastin, w porównaniu do 14% w grupach kontrolnych. Całkowita częstość występowania nadciśnienia stopnia 3 i 4 wg NCI-CTC u pacjentów przyjmujących produkt Avastin wynosiła od 0,4% do 17,9%. Nadciśnienie stopnia 4 (przełom nadciśnieniowy) wystąpiło z częstością do 1,0% u pacjentów przyjmujących produkt Avastin oraz chemioterapię, w porównaniu do 0,2% u pacjentów przyjmujących tylko chemioterapię.

Opisano bardzo rzadkie przypadki encefalopatii nadciśnieniowej, z których niektóre prowadziły do zgonu.

Ryzyko wystąpienia nadciśnienia związanego z podawaniem produktu Avastin nie miało związku ze stanem początkowym pacjenta, chorobą zasadniczą lub z leczeniem towarzyszącym.

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii

U pacjentów otrzymujących produkt Avastin rzadko opisywano objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazujące na wystąpienie rzadkiego zaburzenia neurologicznego – zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (posterior reversible encephalopathy syndrome – PRES).

W badaniach klinicznych zgłoszono łącznie 8 przypadków PRES.

Zakrzepica zatorowa tętnic

U pacjentów przyjmujących produkt Avastin we wszystkich wskazaniach obserwowano większą częstość występowania epizodów tętniczej zakrzepicy zatorowej, w tym incydentów mózgowo-naczyniowych, zawałów mięśnia sercowego, przemijających napadów niedokrwiennych mózgu i innych incydentów zakrzepowo-zatorowych.

W badaniach klinicznych, ogólna częstość występowania tętniczej zakrzepicy zatorowej wahała się do 3,8% w grupie pacjentów przyjmujących produkt Avastin, w porównaniu do maksymalnie 2,1% w grupie otrzymującej chemioterapię. Zgony obserwowano u 0,8% pacjentów przyjmujących produkt Avastin, w porównaniu do 0,5% u pacjentów otrzymujących tylko chemioterapię.

Do jednego badania klinicznego, oceniającego Avastin w skojarzeniu z 5-fluorouracylem/kwasem folinowym, AVF2192g, włączono pacjentów z rakiem odbytnicy i okrężnicy z przerzutami, którzy nie zostali zaklasyfikowani do leczenia irynotekaniem. W tym badaniu działania niepożądane o charakterze zakrzepicy z zatorami obserwowano u 11% pacjentów (11/100), w porównaniu do 5,8% (6/104) w grupie kontrolnej otrzymującej chemioterapię.

Komunikaty URPL (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejskiej Agencji Leków) i FDA (Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków)

Odnaleziono komunikaty dotyczące:

< na stronie URPL: >

- 55 przypadków martwicy kości żuchwy u pacjentów onkologicznych leczonych dodatkowo bisfosfonianami

Komunikat z 30.11.2010 r., Źródło: http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat_Avastin.dat_.pdf

- Przypadków martwiczego zapalenia powięzi (w tym część zakończona zgonem)

Komunikat z 15.05.2013 r.

Źródło: http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Avastin_necrotising_fasciitis_DHPC_FINAL.pdf

< na stronie FDA: >

- niewydolności jajników u 179 kobiet w okresie przedmenopauzalnym

Komunikat z 09.2011 r.

Źródło: <https://wayback.archive-it.org/7993/20161023083752/http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm275758.htm>

- zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u 1401 pacjentów z mCRC

Komunikat z 09.2011 r.

Źródło:

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm166896.htm>

- komplikacji w gojeniu się ran oraz martwicy zapalenia powięzi (wtórna zwykle po powikłaniach gojenia się ran, perforacji żołądka lub przetoki, część zakończona zgonem)

Komunikat z 03.2013 r.

Źródło: <https://wayback.archive-it.org/7993/20161023083752/http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm275758.htm>

- białkomoczu oraz zakrzepicy zatorowej tętnic występujących u pacjentów leczonych bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią (pacjenci, u których wcześniej stwierdzono występowanie zakrzepicy zatorowej tętnic, cukrzycy oraz mający więcej niż 65 lat, są istotnie częściej narażeni na jej wystąpienie)

Komunikat z 12.2013 r.

źródło: <https://wayback.archive-it.org/7993/20161023083752/http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm275758.htm>

< na stronie EMA: >

- odwracalnej tylnej leukoencefalopatii/ encefalopatii nadciśnieniowej u pacjentów onkologicznych

Komunikat z 01.06.2006 r.

Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000582/WC500029264.pdf

- przypadków mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej (MAHA) u pacjentów onkologicznych leczonych bewacyzumabem wraz z wysokimi dawkami sunitynibu

Komunikat z 24.07.2008 r.

Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000582/WC500029264.pdf

- przypadków martwicy kości żuchwy u pacjentów onkologicznych leczonych bisfosfonianami

Komunikat z 18.11.2010 r.

Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000582/WC500029264.pdf

- przypadków niewydolności jajników u pacjentów z rakiem jelita grubego (populacja kobiet przed menopauzą)

Komunikat z 23.06.2011 r.

Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000582/WC500029264.pdf

- przypadków komplikacji w gojeniu, w tym nieszczelności zespolenia, u pacjentów onkologicznych (część zakończyła się zgonem pacjenta)

Komunikat z 21.02.2013 r.

Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000582/WC500029264.pdf

- przypadków martwiczego zapalenia powięzi u pacjentów onkologicznych (część zakończyła się zgonem pacjenta)

Komunikat z 25.04.2013 r.

Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000582/WC500029264.pdf

- zaburzenia płodu u kobiet leczonych bewacyzumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią

Komunikat z 26.02.2015 r.

Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000582/WC500029264.pdf

- występowania białkomoczu w IV stopniu nasilenia u pacjentów leczonych bewacyzumabem

Komunikat z 22.10.2015 r.

Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000582/WC500029264.pdf

4.3. Komentarz Agencji

Skuteczność

Populacja pacjentów bez mutacji NRAS i KRAS (RAS WT) stosująca bewacyzumab w skojarzeniu z FOLFIRI

Skuteczność w tej populacji została oceniona na podstawie dwóch badań RCT: badania FIRE-3 i badania CALGB/SWOG 80405. Mimo różnych punktów końcowych ocenianych we włączonych badaniach jako pierwszorzędowe, z uwagi na brak znamiennej heterogeniczności klinicznej i metodologicznej eksperymentów przeprowadzono metaanalizę wyników dla zbieżnych punktów końcowych skuteczności (PFS i OS), których wyniki dostępne były dla porównywanych w raporcie interwencji BEW+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI (podgrupa badania CALGB/SWOG 80405). W przypadku braku takich danych przedstawiono wyniki jedynie z badania FIRE-3, z uwagi na nieadekwatną interwencję w badaniu CALGB/SWOG 80405 (mieszany schemat CT: mFOLFOX6/FOLFIRI).

W oparciu o wyniki metaanalizy dwóch badań: FIRE-3 i CALGB/SWOG 80405 nie wykazano istotnej statystycznie przewagi żadnej z ocenianych interwencji (BEW+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI) stosowanych w I linii leczenia pacjentów zarówno z populacji KRAS WT mCRC (HR=1,13 (0,84; 1,52)), jak i RAS WT mCRC (HR=1,18 (0,76; 1,82)) w ocenie przeżycia całkowitego (OS) odpowiednio dla okresów obserwacji 33-47 miesięcy i 40-47 miesięcy (heterogeniczność statystyczna), ale zaobserwowano trend na niekorzyść **bewacyzumabu**. Wyniki badania CALGB/SWOG 80405 pochodzą też z materiałów konferencyjnych, a badanie FIRE-3 wskazuje, że bewacyzumab w skojarzeniu z FOLFIRI jest istotnie statystycznie **gorszy** od cetuksymabu w skojarzeniu z FOLFIRI.

Podobnie, w przypadku analizy hazardu względnego przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniki metaanalizy dwóch włączonych badań wskazują na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy BEW+FOLFIRI i CET+FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów z populacji RAS WT mCRC (HR=1,00 (95% CI: 0,83; 1,21)).

Populacja pacjentów z obecną mutacją BRAF, stosująca bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFOXIRI

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy dla tej populacji. Spośród badań RCT III fazy odnaleziono jedynie 1 randomizowane badanie fazy III bezpośrednio porównujące bewacyzumab + FOLFOXIRI z bewacyzumabem + FOLFIRI (TRIBE: Loupakis 2014, Cremolini 2015, Cremolini 2015_abstrakt, Loupakis 2015_abstrakt) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z mCRC. Na potrzeby niniejszej analizy przedstawiono jedynie wyniki dla ramienia BEW+FOLFOXIRI, w tym dane dla bardzo niewielkiej grupy chorych dotyczące pacjentów z mutacją BRAF (n=16).

Przeżycie całkowite (OS) wynosiło odpowiednio 41,7 miesięcy dla populacji RAS i BRAF WT oraz zaledwie **19 miesięcy w populacji BRAF-mutation-positive, a więc wnioskowanej** (dla okresu obserwacji 48,1 miesiąca). W populacji ITT, wartości przeżycia całkowitego notowano na poziomie 31 i 29,8 miesięcy odpowiednio dla dwu analizowanych okresów obserwacji: 32,2 miesiące i 48,1 miesiąca. Zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFOXIRI w analizowanej populacji pacjentów prowadziło w badaniu TRIBE do uzyskania przeżycia wolnego od progresji choroby na poziomie 12,1 i 12,3 miesięcy (dla populacji ITT) dla odpowiednio 32,2 oraz 48,1-miesięcznego okresu obserwacji. Odmienne wyniki dostępne dla dłuższego

z tych okresów follow-up raportowano w podgrupach, tj. RAS and BRAF wild-type (13,7 miesięcy) oraz BRAF-mutation positive (**7,5 miesięcy**).

W analizie uwzględniono też wyniki badania niższej jakości Cremolini 2016, **ponieważ to jedyne źródło danych dla oceny efektywności BEW+FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI w I linii leczenia pacjentów z mCRC i jedynie te dane stanowią podstawę analizy ekonomicznej.**

Publikacja Cremolini 2016 nie spełnia kryteriów włączenia do analizy i stanowi analizę **retrospektywną** z badań randomizowanych TRIBE oraz Falcone 2007 (NCT01219920), której celem było porównanie BEW+FOLFOXIRI ze schematem FOLFOXIRI w I linii leczenia pacjentów z mCRC.

Badanie uwzględnia populację ogólną, a nie populację z mutacją BRAF – co chociażby ze względu na wyniki badania TRIBE, wskazującego na odmiennosc uzyskiwanych efektów w subpopulacji BRAF+, czyni je bardzo słabym, jeśli w ogóle dopuszczalnym źródłem danych o skuteczności BEW+FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI w analizowanej populacji pacjentów.

W publikacji zostały przedstawione krzywe OS i PFS pochodzące z dwóch różnych badań (TRIBE i Falcone 2007), dopasowanych metodą propensity score-adjusted model, dla BEW + FOLFOXIRI i FOLFOXIRI w szerszej od wnioskowanej populacji pacjentów. W związku z dodaniem BEW mediana OS wydłużyła się o 6,2 miesiąca, a mediana PFS o 2,3 miesiąca.

Bezpieczeństwo

BEW+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI w I linii leczenia dorosłych z mCRC

W ramach porównania bezpośredniego bewacyzumabu podawanego ze schematem FOLFIRI (BEW+FOLFIRI) z cetuksymabem w skojarzeniu z FOLFIRI (CET+FOLFIRI) w I linii leczenia pacjentów z mCRC (populacja RAS WT) analizowano wyniki badania randomizowanego FIRE-3 (w drugim włączonym badaniu [CALGB/SWOG 80405] nie odnaleziono danych dla podgrupy pacjentów stosujących FOLFIRI jako schemat chemioterapii w połączeniu z porównywanymi terapiami).

Choć ogółem profil bezpieczeństwa jest porównywalny (brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie występowania AEs stopnia ≥ 3 oraz przerywania leczenia w związku z AEs), jednak stosowanie bewacyzumabu wiązało się z wyższym ryzykiem wystąpienia zgonu związanego z AEs (różnica istotna statystycznie przy wzięciu pod uwagę parametru RD, natomiast przy parametrze RR różnica nie osiąga poziomu istotności statystycznej). Z odnotowanych 5 zgonów w grupie BEW+FOLFIRI 2 (spowodowane arytmia i infekcją z neutropenią) uznano za zależne od zastosowanego leczenia.

B+FOLFOXIRI w I linii leczenia pacjentów z mCRC i mutacją aktywującą w genie BRAF

U co piątego pacjenta, leczonego B+FOLFOXIRI w badaniu TRIBE, notowano poważne zdarzenia niepożądane. Najczęściej raportowanym AEs była neutropenia (u połowy pacjentów). W 32 miesięcznym okresie obserwacji ponad 50% pacjentów zmarło, a przyczyną większości zgonów była progresja choroby. Z powodu zdarzeń niepożądanych zmarło 2,4% pacjentów.

Zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia nasilenia) odnotowano u wszystkich pacjentów włączonych do badania randomizowanego OLIVIA, z czego większość była w ≥ 3 . stopniu nasilenia (95%). Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi, zarówno ogółem jak i ≥ 3 . stopniu nasilenia, były biegunka i neutropenia, natomiast wśród AEs związanych z bewacyzumabem – biegunka. Co piąty pacjent został wycofany z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania **bewacyzumabu (BEW)** w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI lub FOLFOXIRI w I linii leczenia w ramach programu lekowego „**Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)**” w rozszerzonej względem aktualnie objętej refundacją populacji chorych z zaawansowanym nowotworem jelita grubego (pacjenci bez mutacji aktywującej w genach KRAS lub NRAS; pacjenci z mutacją aktywującą w genie BRAF) w porównaniu z komparatorami (cetuksymabem (CET) skojarzonym z FOLFIRI lub chemioterapią).

Technika analityczna

- Analiza minimalizacji kosztów (CMA) – w przypadku stosowania BEW w skojarzeniu z FOLFIRI w populacji pacjentów bez mutacji aktywującej w genach KRAS lub NRAS.
- Analiza kosztów-użyteczności (CUA) – w przypadku stosowania BEW w skojarzeniu z FOLFOXIRI w populacji pacjentów z mutacją aktywującą w genie BRAF.

Porównywane interwencje

- W populacji pacjentów bez mutacji aktywującej w genach KRAS lub NRAS – BEW + FOLFIRI vs CET + FOLFIRI.

Komentarz Agencji: Obecnie w populacji pacjentów bez mutacji aktywującej w genach KRAS lub NRAS w I linii leczenia finansowany jest również **panitumumab** (w skojarzeniu z FOLFOX-4), który został uwzględniony na obwieszczeniu w sprawie wykazu leków refundowanych z dnia 21 grudnia 2017 r. Jeszcze przed rozszerzeniem wskazania, cena panitumumabu **uległa obniżeniu** względem stanu na czas składania wniosku dla bewacyzumabu. Panitumumab jest jednak finansowany w I linii leczenia tylko u pacjentów niestosujących wcześniej chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną. W takiej populacji BEW z kolei ma być stosowany w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOXIRI, a dla stosowania tego skojarzenia wymagana jest obecność mutacji w genie BRAF. Panitumumab nie może być stosowany w przypadku obecności mutacji w genie BRAF, dlatego ostatecznie tańszy panitumumab nie jest jednak komparatorem dla bewacyzumabu.

- W populacji pacjentów z mutacją aktywującą w genie BRAF - BEW + FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI, FOLFIRI lub inny schemat chemioterapeutyczny (FOLFOX-4, FOLFOX-6, CAPEOX, XELIRI, IFL, LF4, LVFU2, kapecytabina w monoterapii).

Komentarz Agencji: W populacji pacjentów z mutacją aktywującą w genie BRAF brak jest wiarygodnych badań klinicznych, a tym samym danych porównawczych, zestawiających efektywność BEW+FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI/inny schemat chemioterapeutyczny. Wnioskodawca dla porównania BEW+FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI oparł się na danych niższej jakości, tj. badaniu Cremolini 2016, które nie spełnia kryteriów włączenia do analizy. Porównania z innymi schematami chemioterapii w ogóle nie wykonano.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) (perspektywa wspólna jest tożsama).

Horizont czasowy

W przypadku CMA – obejmujący koszty I, II oraz III linii leczenia mCRC.

W przypadku CUA – dożywni (10-letni).

Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

Dla populacji pacjentów bez mutacji aktywującej w genach KRAS lub NRAS wykorzystano model wykonany w programie MS Excel dla porównania BEW + FOLFIRI vs CET + FOLFIRI o następującej charakterystyce:

- uwzględniono koszty I, II oraz III linii leczenia (każda kontynuowana do czasu progresji choroby), a także koszty podania, monitorowania i diagnostyki oraz leczenia zdarzeń niepożądanych;
- cykl w modelu wynosi 14-dni zgodnie z długością trwania jednego cyklu terapii BEW + FOLFIRI;
- długość leczenia jest taka sama dla obu ramion i równa medianie PFS z badania FIRE-3 w przypadku I i II linii leczenia, a w przypadku III linii jest zaczerpnięta z badania Amado 2008 dla panitumumabu w mCRC (ze względu na brak danych w badaniu FIRE-3). Ponieważ zakończenie leczenia może nastąpić nie tylko z powodu progresji choroby, lecz również z innych względów, czas leczenia dodatkowo skorygowano i przyjęto, że de facto wynosi on dla obu ramion 0,8 czasu spędzonego w stanie wolnym od progresji choroby;
- ponieważ leczenie II i III linii rozpoczyna mniej pacjentów niż w I rzucie, z badania FIRE-3 zaczerpnięto też i zaimplementowano dane odnośnie odsetka pacjentów kontynuujących leczenie w II (68,8%) i III (44,3%) linii leczenia;
- przyjęto, że w drugiej linii leczenia 20% pacjentów otrzymuje FOLFIRI a 80% FOLFOX-4 (na podstawie badania FIRE-3); jednakowo w przypadku obu porównywanych ramion. W III linii otrzymywane leczenie zróżnicowano w zależności od ramienia – w przypadku BEW założono, że 31% pacjentów otrzyma monoterapię cetuksymabem, a 69% panitumumabem (na podstawie sprawozdania z działalności NFZ z 2016 r.), które mogą być stosowane tylko w przypadku braku wcześniejszego leczenia panitumumabem lub cetuksymabem, a więc wyłącznie w ramieniu interwencji. W przypadku CET przyjęto, że 100% pacjentów otrzymuje monoterapię kapecytabiną (jeden z tańszych, ale nie najtańszy z możliwych schematów chemioterapii).

Dla populacji pacjentów z mutacją aktywującą w genie BRAF wykonano model w programie TreeAge Pro, o następującej charakterystyce:

- w modelu wyróżniono trzy stany zdrowia: „stan wyjściowy, brak progresji choroby”, „progresja” oraz „zgon”, podobnie jak w klasycznych modelach dotyczących schorzeń onkologicznych;
- czasy przebywania w poszczególnych stanach modelowano w oparciu o ekstrapolowane krzywe przeżycia i PFS, przy czym czas leczenia skorygowano w ten sposób, że rzeczywiste leczenie jest krótsze od czasu do wystąpienia progresji choroby i wynosi 0,8 czasu spędzanego w stanie PFS, ponieważ przerwanie leczenia następuje również z innych przyczyn niż progresja. Takie samo założenie przyjęto dla obu ramion, ale jest to wątpliwe ponieważ przerwanie leczenia może następować z inną częstotliwością w ramieniu interwencji i komparatora;
- odsetek pacjentów kontynuujących leczenie z braku innych danych przyjęto za badaniem FIRE-3;
- w przypadku progresji uwzględniono koszty II i III linii leczenia oraz leczenia wspomagającego. W II linii pacjenci leczeni w I linii BEW + FOLFOXIRI otrzymują tylko chemioterapię, a pacjenci w I linii leczeni FOLFOXIRI otrzymują BEW + FOLFOX-4. W III linii dla obu ramion przyjęto stosowanie kapecytabiny w monoterapii;
- w przypadku zgonu naliczane są koszty opieki paliatywnej;
- długość cyklu modelu wynosi 2 tygodnie; uwzględniono korektę połowy cyklu.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

Niezależnie od subpopulacji, przyjęto że masa ciała pacjentów z mCRC wynosi 73,83 kg, a średnia powierzchnia ciała 1,83 m².

Następnie, w przypadku pacjentów, dla których wykonano CUA, a więc z mutacją aktywującą w genie BRAF, charakterystykę pacjentów przyjęto za badaniem TRIBE – odsetek mężczyzn wynosi 59,5%, a mediana wieku pacjentów 60 lat.

Efektywność interwencji

Dla populacji pacjentów bez mutacji aktywującej w genach KRAS i NRAS (RAS wild-type) przeprowadzono **minimalizację kosztów**, a więc założono brak różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy BEW + FOLFIRI a CET + FOLFIRI.

Takie założenie jest wątpliwe, ponieważ wyniki badania FIRE-3 sugerują, że pod względem przeżycia całkowitego bewacyzumab w skojarzeniu z FOLFIRI jest istotnie statystycznie **gorszy** od cetuksymabu skojarzonego z FOLFIRI w analizowanej populacji pacjentów. Na brak istotnych statystycznie różnic wskazują wyniki badania CALGB/SWOG 80405 oraz metaanalizy tego badania i badania FIRE-3 (jeśli stosowany jest model efektów zmiennych przyznający badaniu FIRE-3 mniejszą wagę niż model efektów stałych) - z trendem na niekorzyść bewacyzumabu. Tym samym zachodzi niepewność w tym zakresie – równorzędność BEW + FOLFIRI i CET + FOLFIRI nie została wykazana w badaniu RCT z hipotezą equivalence. Analizowanie wyłącznie kosztów zestawianych interwencji może więc w tym przypadku nie być uzasadnione.

Dla populacji z mutacją aktywującą w genie BRAF, korzystano z krzywych OS i PFS sczytanych z krzywych z publikacji Cremolini 2016 (dla BEW + FOLFOXIRI oraz FOLFOXIRI), do których w pakiecie R dopasowywano krzywe parametryczne i dobrano krzywą log-logistyczną jako najlepiej dopasowaną zarówno w przypadku OS jak i PFS, a następnie dopasowane krzywe posłużyły wyznaczaniu prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami modelu.

Publikacja Cremolini 2016 charakteryzuje się niską jakością i nie spełnia kryteriów włączenia do analizy, dlatego trudno uznać, że wykazano wyższość bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOXIRI nad chemioterapią FOLFOXIRI. Nie przedstawiono danych dla innych chemioterapii finansowanych w rozpatrywanym wskazaniu.

Użyteczności

Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto takie jak w analizie dla bewacyzumabu w zaawansowanym nowotworze jelita grubego wcześniej ocenianej przez AOTMiT (AWA nr AOTM-OT-4351-38/2014), gdzie ustalono je w oparciu o przegląd literatury. Użyteczności wynoszą: 0,80 dla stanu „przed progresją” oraz 0,60 dla stanu „progresja choroby”.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, w tym:

- koszty substancji stanowiących interwencję/komparator;
- koszty podania;
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty po progresji choroby;
- koszty leczenia wspomagającego;
- koszty opieki paliatywnej.

Przy szacowaniu kosztów substancji czynnych, dla bewacyzumabu oparto się o dane wnioskodawcy. Cena mniejszego opakowania wynosi [redacted] zł netto ([redacted] zł brutto) a większego [redacted] zł netto oraz [redacted] zł brutto ([redacted] zł brutto za 1 mg dla obu wielkości opakowań). Zaproponowany RSS [redacted]

Ceny leków stosowanych w ramieniu komparatora oraz w kolejnych liniach leczenia określono w oparciu o obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych na lipiec-sierpień 2017 r. (od listopada 2017 r. zmieniła się cena panitumumabu, którego stosowanie w kolejnych liniach leczenia uwzględnia wnioskodawca; od stycznia 2018 r. wprowadzono również finansowanie panitumumabu w pierwszej linii leczenia pacjentów RAS-WT, ale panitumumab – ze względu na inne uwarunkowania programu – nie jest jednak komparatorem dla BEW w tej populacji pacjentów). W wariantcie z RSS oparto się zaś o komunikaty DGL od maja 2016 do kwietnia 2017 r. Komunikaty DGL mogą jednak nie oddawać rzeczywistych cen leków (np. w przypadku gdy w ramach RSS stosowany jest payback) i w rozpatrywanym przypadku obserwuje się w wariantcie z RSS tylko minimalne spadki ceny komparatora.

Dla cetuksymabu (+ FOLFIRI) uwzględniono wyższe koszty podania niż dla bewacyzumabu (+FOLFIRI) ze względu na schemat podawania, jednak należy zauważyć, że od stycznia 2018 r. wprowadzono możliwość podawania cetuksymabu w schemacie co 14-dni. Wybór pomiędzy schematem co 7- a co 14-dniowym należy do lekarza prowadzącego.

Koszt monitorowania dla BEW, CET i PAN rozliczane są jako diagnostyka w programie na podstawie ryczałtów, z których najniższy dotyczy bewacyzumabu. Uznano, że koszt diagnostyki dla bewacyzumabu nie zmieni się ponieważ konieczna będzie ocena wystąpienia mutacji w genie BRAF, ale nie będzie zachodziła konieczność oceny statusu genów KRAS i NRAS (jak dotąd bewacyzumab jest refundowany tylko u pacjentów z mutacją

w genie KRAS lub NRAS, teraz proponowana jest refundacja również u chorych z typem dzikim). W przypadku chemioterapii założono rozliczanie w ramach świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” średnio co 1,5 miesiąca.

W przypadku kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, w analizie przyjęto brak różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 dla schematów BEW+FOLFIRI i CET+FOLFIRI, uwzględniając w obliczeniach odsetek pacjentów oszacowany jako średnia wartość z obu ramion badania FIRE-3 (67,4%). W celu oszacowania odsetka pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 dla pozostałych schematów leczenia, podano, że wykorzystano dane z przeglądu systematycznego Zhang 2015, z którego wynika, że zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia występują częściej w grupie BEW + chemioterapia niż samej chemioterapii. Następnie jednak dodano, że „Randomizowane badania kliniczne oceniające bezpieczeństwo FOLFOXIRI (zarówno porównujące FOLFOXIRI z FOLFIRI jak i BEW+FOLFOXIRI z BEW+FOLFIRI) nie raportują u jakiego odsetka pacjentów wystąpiły działania niepożądane stopnia 3-4. Ponieważ jednak zaobserwowano istotne statystycznie różnice w występowaniu niektórych zdarzeń niepożądanych (częściej na ramieniu FOLFOXIRI – neutropenia, biegunka, łysienie, zaburzenia neurosensoryczne oraz na ramieniu BEW+FOLFOXIRI – neutropenia, biegunka, neuropatia obwodowa, zapalenie jamy ustnej), w bieżącej analizie zdecydowano się przyjąć założenie, że występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych będzie co najmniej identyczne, jak w przypadku terapii BEW+FOLFIRI oraz CET+FOLFIRI. Podobne założenie przyjęto dla panitumumabu i cetuksymabu stosowanych w monoterapii.” Na podstawie powyższego uzasadnienia przyjęto równy odsetek pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych dla BEW + FOLFIRI jak i samego FOLFIRI, a także BEW + FOLFIRI, CET + FOLFIRI, CET i PAN w monoterapii. Przyjęty odsetek wynosi 67,4%, zaś dla schematów chemioterapii innych niż FOLFOXIRI jest to 57,1% na podstawie Zhang 2015 oraz obliczeń własnych (?). Takie postępowanie wydaje się bardzo słabo uzasadnione.

Na leczenie wspomagające składa się opieka stomijna oraz leczenie przeciwbólowe.

Opieka paliatywna oznacza świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Analiza minimalizacji kosztów

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej – wariant bez/z RSS

| Parametr | BEW + FOLFIRI | CET + FOLFIRI |
|---------------------|---------------|---------------|
| Koszt leczenia | | 194 729,34 |
| Koszt inkrementalny | | |

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że interwencja wnioskowana jest tańsza od komparatora, tj. CET + FOLFIRI o ok. [redacted] odpowiednio w wariantcie bez i z RSS. Wątpliwe jest jednak wykonywanie analizy minimalizacji kosztów, ponieważ nie można jednoznacznie rozstrzygnąć czy porównywane interwencje są równorzędne (wyniki badania FIRE-3 sugerują, że pod względem przeżycia całkowitego **bewacyzumab** w skojarzeniu z FOLFIRI jest istotnie statystycznie gorszy od cetuksymabu skojarzonego z FOLFIRI w analizowanej populacji pacjentów. Na brak istotnych statystycznie różnic wskazują wyniki badania CALGB/SWOG 80405 oraz metaanaliza tego badania i badania FIRE-3). Od stycznia 2018 r. wprowadzono również możliwość podawania cetuksymabu w odstępach 14- obok 7-dniowych, co może pozwolić na zmniejszenie kosztów podania leku.

Analiza kosztów-użyteczności

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej – wariant bez/z RSS

| Parametr | BEW + FOLFOXIRI | FOLFOXIRI |
|----------------------------|------------------------|----------------------|
| Koszt leczenia [zł] | 223 285,31/ [] | 128 372,23/91 047,08 |
| Koszt inkrementalny [zł] | 94 913,08/ [] | |
| Efekt [QALY] | 2,2947 | 1,6913 |
| Efekt inkrementalny [QALY] | 0,6034 | |
| ICUR [zł/QALYG] | 157 306,67/ [] | |

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie BEW + FOLFOXIRI w miejsce chemioterapii FOLFOXIRI jest **droższe** (o ok. 95 tys. zł w wariantcie bez RSS oraz [] tys. zł w wariantcie z RSS) i przynosi **większe korzyści zdrowotne** wyrażone w jednostkach QALY (o 0,6034). Oszacowany ICUR dla porównania BEW + FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI wyniósł ok. 157 tys. zł/QALYG w wariantcie bez RSS i [] zł w wariantcie z RSS. Oznacza to, że BEW + FOLFOXIRI nie jest terapią kosztowo-użyteczną w wariantcie bez RSS, ale jest terapią kosztowo-użyteczną w wariantcie z RSS. Wyniki tej analizy budzą wątpliwości, ponieważ wygenerowany dodatkowy efekt zdrowotny opiera się na badaniu niskiej jakości - Cremolini 2016.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W przypadku analizy minimalizacji kosztów nie jest wyznaczana cena progowa, tylko cena zrównująca koszty porównywanych interwencji – dla porównania BEW + FOLFIRI vs CET + FOLFIRI cena tak wyznaczona wynosi 1861 zł [] zł za opakowanie 100 mg/4 ml oraz 7 444 zł [] zł za opakowanie 400 mg/4 ml odpowiednio w wariantcie bez i z RSS.

W przypadku analizy kosztów-użyteczności, przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności (134 514 zł), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- 982,85 zł/ [] zł w wariantcie odpowiednio bez i z RSS w przypadku opakowania 100 mg/4 ml;
- 3 931,40 zł/ [] zł w wariantcie odpowiednio bez i z RSS w przypadku opakowania 400 mg/4 ml.

Natomiast proponowana cena zbytu netto to [] zł/ [] zł odpowiednio dla opakowania 100 mg/4 ml i 400 mg/4 ml, a zatem cena proponowana jest **wyższa** od progowej.

W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ale wnioskodawca nie przedstawił odpowiednich oszacowań. Zostały one uzupełnione w obliczeniach własnych Agencji.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Analiza deterministyczna

BEW + FOLFIRI jest tańszy od CET + FOLFIRI w każdym wariantcie analizy wrażliwości.

Dla porównania BEW + FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI w wariantcie bez RSS zmiana wnioskowania (ICUR spada minimalnie poniżej progu opłacalności) występuje w 2 przypadkach – przy przyjęciu minimalnej masy ciała pacjentów (60,9 kg) i zerowej stopy dyskontowej dla kosztów i efektów. Najwyższa wartość współczynnika ICUR wiąże się z wariantem, w którym horyzont czasowy skracany jest do 5 lat – ICUR rośnie wtedy aż do ok. 267 tys. zł.

W wariantcie z RSS zmiana wnioskowania (BEW + FOLFOXIRI przestaje być interwencją kosztowo-użyteczną w porównaniu z FOLFOXIRI) w wariantcie polegającym na skróceniu horyzontu czasowego do 5 lat. Dostępne dane kliniczne z publikacji Cremolini 2016 (słabej jakości) dotyczą jeszcze krótszego okresu. ICUR wynosi wtedy ok. [] tys. zł. W pozostałych przypadkach wnioskowanie nie ulega zmianie.

Analiza probabilistyczna

Probabilistyczną analizę wrażliwości wykonano dla porównania BEW + FOLFOXIRI vs FOLFXIRI. Dla tego porównania BEW + FOLFOXIRI jest terapią kosztowo-użyteczną z prawdopodobieństwem ok. .

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|---|
| Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)? | TAK | |
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | |
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | W ramach wnioskowanego programu lekowego bewacyzumab ma być stosowany w skojarzeniu z FOLFIRI (w populacji pacjentów RAS-WT) podawanym w schemacie nieco innym niż stosowany w analizowanych badaniach klinicznych – różnica dotyczy folinianu wapniowego i fluorouracylu (dawka i czas podawania). |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem? | TAK/? | Dla populacji z mutacją aktywującą w genie BRAF nie przedstawiono danych dla porównania z innymi schematami chemioterapii niż FOLFOXIRI, a dane dla uwzględnionego porównania są niskiej jakości. |
| Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? | TAK/NIE | Tak, dla porównania BEW + FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI, chociaż można mieć wątpliwości czy wyższość interwencji ocenianej nad komparatorem została wykazana, ponieważ brak wiarygodnych danych porównawczych. Dla porównania BEW + FOLFIRI vs CET + FOLFIRI wykonano analizę minimalizacji kosztów, co również budzi wątpliwości, ponieważ w badaniu FIRE-3 pod względem przeżycia całkowitego bewacyzumab w skojarzeniu z FOLFIRI był istotnie statystycznie gorszy od cetuksymabu skojarzonego z FOLFIRI w analizowanej populacji pacjentów. Na brak istotnych statystycznie różnic wskazują wyniki badania CALGB/SWOG 80405 oraz metaanaliza tego badania i badania FIRE-3. |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego? | TAK | |
| Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny? | TAK/? | Dane dla porównania BEW + FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI są niskiej jakości, a porównania z innymi schematami chemioterapii nie wykonano. |
| Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy? | TAK/? | W przypadku CUA, wyniki dotyczące skuteczności ekstrapolowano poza horyzont czasowy badania przy braku długoterminowych danych klinicznych. Powoduje to, że wyniki analizy są obciążone bardzo znaczną niepewnością. |
| Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy? | TAK | |
| Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych? | TAK | |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo? | TAK | |
| Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia? | TAK | |
| Czy przeprowadzono analizy wrażliwości? | TAK | |

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Analiza wnioskodawcy jest mało wiarygodna.

Wątpliwości budzi wybrana technika analityczna dla porównania BEW + FOLFIRI vs CET + FOLFIRI, ponieważ nie wykazano równorzędności tych interwencji w sposób nie budzący wątpliwości (np. poprzez badanie z hipotezą equivalence). Wyniki są wątpliwe ponieważ badanie FIRE-3 – wysoko oceniane przez wnioskodawcę i wykorzystywane jako źródło wielu założeń - sugeruje, że pod względem przeżycia całkowitego bewacyzumab w skojarzeniu z FOLFIRI jest istotnie statystycznie **gorszy** od cetuksymabu skojarzonego z FOLFIRI w analizowanej populacji pacjentów. Na brak istotnych statystycznie różnic wskazują wyniki badania CALGB/SWOG 80405 oraz metaanaliza tego badania i badania FIRE-3 (jeśli stosowany jest model efektów zmiennych przyznający badaniu FIRE-3 mniejszą wagę niż model efektów stałych) - z trendem na niekorzyść bewacyzumabu w przypadku OS. **Dane OS i PFS z badania CALGB/SWOG 80405 dla populacji RAS WT wykorzystane do metaanalizy pochodziły z materiałów konferencyjnych.** Analizowanie wyłącznie kosztów zestawianych interwencji może więc w tym przypadku nie być uzasadnione.

W przypadku porównania BEW + FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI opierano się o dane niskiej jakości z publikacji Cremolini 2016 - wątpliwości wokół przyjętych parametrów modelu omówiono dodatkowo w rozdziale *Ocena danych wejściowych do modelu*. Nie wykonano porównania z innymi schematami chemioterapii stanowiącymi komparatory.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Główne ograniczenia danych wejściowych do modelu są następujące:

- brak jednoznacznych danych odnośnie porównania efektywności BEW + FOLFIRI vs CET + FOLFIRI (patrz wyżej). Zgodnie z rekomendacją ESMO z 2016 r. nie ma jednoznacznego dowodu na wyższość jednego biologicznego preparatu nad innymi (bewacyzumab w porównaniu z terapią przeciwciałami anti-EGFR) w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z mCRC z RAS typu dzikiego;
- dla porównania BEW + FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI posłużono się krzywymi OS i PFS z publikacji Cremolini 2016, która nie spełnia kryteriów włączenia do analizy (analiza retrospektywna badań TRIBE i Falcone 2017). Dane o skuteczności porównywanych interwencji wykorzystane w tej publikacji pochodzą z **dwóch różnych badań**. Dla zmniejszenia błędu związanego z brakiem randomizacji i prospektywnych danych wykonano propensity score-adjusted model. Ponadto, tylko w badaniu TRIBE wykonano analizę pod względem mutacji BRAF, ale drugie z zestawionych badań nie obejmowało takiej analizy, a tym samym niemożliwe było wyodrębnienie odpowiedniej podgrupy w publikacji Cremolini 2016 – więc uwzględnione przez wnioskodawcę wyniki nie odpowiadają docelowej populacji pacjentów. Biorąc pod uwagę, że obecność mutacji aktywującej w genie BRAF jest negatywnym czynnikiem rokowniczym, nie sposób uznać, żeby dane o przeżyciu czy PFS dla szerszej populacji mogły być odpowiednie do zastosowania w rozważanej populacji pacjentów;
- w wariancie z RSS dla komparatorów przyjęto koszty wg komunikatów DGL, ale mogą one nie uwzględniać np. obniżki ceny wynikającej z bardzo często proponowanego paybacku. W rozpatrywanym przypadku obserwuje się w wariancie z RSS tylko minimalne spadki ceny komparatora;
- dla cetuksymabu (+ FOLFIRI) uwzględniono wyższe koszty podania niż dla bewacyzumabu (+FOLFIRI) ze względu na schemat podawania, jednak należy zauważyć, że od stycznia 2018 r. wprowadzono możliwość podawania cetuksymabu w schemacie co 14-dni. Wybór pomiędzy schematem co 7- a co 14-dniowym należy do lekarza prowadzącego;
- dla porównania BEW + FOLFIRI vs CET + FOLFIRI przyjęto, że w drugiej linii leczenia 20% pacjentów otrzymuje FOLFIRI a 80% FOLFOX-4 (na podstawie badania FIRE-3); jednakowo w przypadku obu porównywanych ramion. W III linii otrzymywane leczenie zróżnicowano w zależności od ramienia – w przypadku BEW założono, że 31% pacjentów otrzyma monoterapię cetuksymabem, a 69% panitumumabem (na podstawie sprawozdania z działalności NFZ z 2016 r.), które mogą być stosowane tylko w przypadku braku wcześniejszego leczenia panitumumabem lub cetuksymabem, a więc wyłącznie w ramieniu interwencji. Taki rozkład jest możliwy, ale jest niepewny, a założono znacznie wyższy udział tańszego panitumumabu. W przypadku CET przyjęto, że 100% pacjentów otrzymuje monoterapię kapecytabiną (jeden z tańszych, ale nie najtańszy z możliwych schematów chemioterapii);
- dla porównania BEW + FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI, w II linii leczenia pacjenci leczeni w I linii BEW + FOLFOXIRI stosują jedynie chemioterapię, a pacjenci w I linii otrzymujący FOLFOXIRI dużo droższy schemat BEW + FOLFOX-4 (aż [redacted] zł za cykl). Taka sekwencja leczenia jest możliwa, ale działa w kierunku podniesienia kosztów komparatora;
- dla porównania BEW + FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI, czasy przebywania w poszczególnych stanach modelowano w oparciu o ekstrapolowane krzywe przeżycia i PFS, przy czym czas leczenia skorygowano w ten sposób,

że rzeczywiste leczenie jest krótsze od czasu do wystąpienia progresji choroby i wynosi 0,8 czasu spędzanego w stanie PFS, ponieważ przerwanie leczenia następuje również z innych przyczyn niż progresja. Takie samo założenie przyjęto dla obu ramion, ale jest to wątpliwe ponieważ przerwanie leczenia może następować z inną częstotliwością w ramieniu interwencji i komparatora;

- niepewne i słabo uzasadnione są założenia wnioskodawcy odnośnie częstotliwości zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W strukturze modelu nie odnaleziono poważniejszych błędów.

Od listopada 2017 r. zmieniła się cena panitumumabu – spadła z 18,144 zł za mg do 13,608 za 1 mg.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Od stycznia 2018 r. wprowadzona została refundacja panitumumabu w I linii leczenia zaawansowanego nowotworu jelita grubego w populacji pacjentów bez mutacji aktywującej w genach KRAS lub NRAS. Gdyby panitumumab stanowił w tej populacji kolejny komparator dla BEW obok cetuksymabu, jego stosowanie byłoby tańsze niż interwencji ocenianej. Panitumumab (+FOLFOX-4) ma być jednak stosowany w populacji pacjentów niestosujących wcześniej chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną. Bewacyzumab zaś w I linii leczenia może być stosowany w skojarzeniu z FOLFIRI bądź FOLFOXIRI (z FOLFOX-4 tylko w II linii), a w populacji niestosującej wcześniej chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną (a więc takiej w jakiej refundowany jest panitumumab) BEW ma być zgodnie z wnioskowanym programie lekowym stosowany w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOXIRI, w przypadku którego to skojarzenia z kolei wymagana jest obecność mutacji V600 w genie BRAF. Panitumumab nie może zaś być stosowany w przypadku obecności mutacji w genie BRAF. Ze względu na takie uwarunkowania programu lekowego wprowadzony od stycznia 2018 r. do refundacji tańszy od bewacyzumabu panitumumab nie jest dla niego komparatorem w rozpatrywanym wskazaniu.

W tej sytuacji ograniczono się do korekty wyliczeń wnioskodawcy poprzez uwzględnienie możliwości stosowania wprowadzonego od stycznia 2018 r. alternatywnego schematu podawania cetuksymabu (co 2 tygodnie zamiast co tydzień; przyjęto go dla wszystkich pacjentów) oraz korektę ceny panitumumabu, który stosowany jest w III linii leczenia w ramieniu interwencji (koszty panitumumabu stosowanego w 69% w III linii leczenia w ramieniu interwencji uległy obniżeniu, działa to więc na korzyść interwencji).

Po korekcie, wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że interwencja wnioskowana jest tańsza od komparatora, tj. CET + FOLFIRI o [] zamiast [] w wariantcie bez RSS i o [] zł zamiast [] w wariantcie z RSS. Dodatkowo, pomimo że zgodny z zarządzeniem NFZ, wątpliwy jest dużo wyższy koszt monitorowania cetuksymabu (4 056,00 zł) niż bewacyzumabu (2 433,60 zł). Jest to trudne do wytłumaczenia biorąc pod uwagę, że zalecane jest wykonanie takich samych badań (w przypadku bewacyzumabu jest ich nawet trochę więcej) i z taką samą częstotliwością (obecnie cykl leczenia w obu przypadkach może być 14-dniowy). Koszty monitorowania mają jednak niewielki wpływ na wyniki analizy – w przypadku ich zrównania różnica w kosztach BEW i CET spada o około kolejne tysiąc złotych.

Wykonano również obliczenia własne ze względu na zachodzenie okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Obliczenia te nie zostały uzupełnione przez wnioskodawcę, mimo wezwania do uzupełnienia w ramach wymagań minimalnych (obliczenia wskazane przez wnioskodawcę w rozdziale 2.6 aneksu do analizy ekonomicznej nie zawierają analizy podstawowej).

Brak danych o skuteczności komparatorów dla BEW + FOLFOXIRI powoduje, że nie jest możliwe wykonanie poprawnego rankingu CURów i wskazanie terapii o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Jedyne przedstawione przez wnioskodawcę dane dotyczą porównania BEW + FOLFOXIRI z FOLFOXIRI (ale ponieważ nie pochodzą one z randomizowanego badania klinicznego,

zachodzi właśnie art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, gdyż nie udowodniono wyższości terapii wnioskowanej nad już refundowaną w rozumieniu tego artykułu). Ze względu na fakt, że we wskazanym przypadku bewacyzumab stanowi terapię dodaną do chemioterapii FOLFOXIRI, jego cena wyznaczona zgodnie z art. 13 ust. 4 ustawy o refundacji musiałaby wynosić 0 zł (dla porównania z FOLFOXIRI, które rozważa wnioskodawca). Z kolei w przypadku zrównania kosztów terapii ocenianej z najtańszą terapią refundowaną w analizowanym wskazaniu rozważaną jako komparator (LF4 - fluorouracyl w postaci długotrwałych wlewnożylnych z folinianem wapnia) cena bewacyzumabu musiałaby być ujemna.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania **bewacyzumabu (BEW)** w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI lub FOLFOXIRI w I linii leczenia w ramach programu lekowego „**Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)**” w rozszerzonej względem aktualnie objętej refundacją populacji chorych z zaawansowanym nowotworem jelita grubego (pacjenci bez mutacji aktywującej w genach KRAS lub NRAS; pacjenci z mutacją aktywującą w genie BRAF) w porównaniu z komparatorami (cetuksymabem (CET) skojarzonym z FOLFIRI lub chemioterapią).

Wykonano analizę minimalizacji kosztów (CMA) w przypadku stosowania BEW w skojarzeniu z FOLFIRI w populacji pacjentów bez mutacji aktywującej w genach KRAS lub NRAS vs CET + FOLFIRI oraz analizę kosztów-użyteczności (CUA) – w przypadku stosowania BEW w skojarzeniu z FOLFOXIRI w populacji pacjentów z mutacją aktywującą w genie BRAF vs FOLFOXIRI.

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego.

Wyniki

CMA

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że interwencja wnioskowana jest tańsza od komparatora, tj. CET + FOLFIRI o [redacted] / [redacted] odpowiednio w wariantach bez i z RSS.

Po korekcie związanej ze zmianami w obowiązującym programie lekowym (zmiana schematu dawkowania cetuksymabu, zmiana ceny panitumumabu), wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że interwencja wnioskowana jest tańsza od komparatora, tj. CET + FOLFIRI o [redacted] w wariantach bez RSS i o [redacted] zł w wariantach z RSS.

Wątpliwe jest jednak wykonywanie analizy minimalizacji kosztów, ponieważ nie można jednoznacznie rozstrzygnąć czy porównywane interwencje są równorzędne (wyniki badania FIRE-3 sugerują, że pod względem przeżycia całkowitego bewacyzumab w skojarzeniu z FOLFIRI jest istotnie statystycznie **gorszy** od cetuksymabu skojarzonego z FOLFIRI w analizowanej populacji pacjentów. Na brak istotnych statystycznie różnic wskazują wyniki badania CALGB/SWOG 80405 (z materiałów konferencyjnych) oraz metaanaliza tego badania i badania FIRE-3).

CUA

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie BEW + FOLFOXIRI w miejsce chemioterapii FOLFOXIRI jest **droższe** (o ok. 95 tys. zł w wariantach bez RSS oraz [redacted] zł w wariantach z RSS) i przynosi **większe korzyści zdrowotne** wyrażone w jednostkach QALY (o 0,6034). Oszacowany ICUR dla porównania BEW + FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI wyniósł ok. 157 tys. zł/QALY w wariantach bez RSS i [redacted] zł w wariantach z RSS. Oznacza to, że BEW + FOLFOXIRI nie jest terapią kosztowo-użyteczną w wariantach bez RSS, ale jest terapią kosztowo-użyteczną w wariantach z RSS. Wyniki tej analizy budzą wątpliwości, ponieważ wygenerowany dodatkowy efekt zdrowotny opiera się na badaniu niskiej jakości - Cremolini 2016.

Analiza wrażliwości

BEW + FOLFIRI jest tańszy od CET + FOLFIRI w każdym wariantach analizy wrażliwości.

Dla porównania BEW + FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI w wariantach bez RSS zmiana wnioskowania (ICUR spada minimalnie poniżej progu opłacalności) występuje w 2 przypadkach – przy przyjęciu minimalnej masy ciała pacjentów (60,9 kg) i zerowej stopy dyskontowej dla kosztów i efektów. Najwyższa wartość współczynnika ICUR wiąże się z wariantem, w którym horyzont czasowy skracany jest do 5 lat – ICUR rośnie wtedy aż do ok. 267 tys. zł.

W wariantcie z RSS zmiana wnioskowania (BEW + FOLFOXIRI przestaje być interwencją kosztowo-użyteczną w porównaniu z FOLFOXIRI) w wariantcie polegającym na skróceniu horyzontu czasowego do 5 lat. Dostępne dane kliniczne z publikacji Cremolini 2016 (słabej jakości) dotyczą jeszcze krótszego okresu. ICUR wynosi wtedy ok. [redacted] tys. zł. W pozostałych przypadkach wnioskowanie nie ulega zmianie.

Probabilistyczną analizę wrażliwości wykonano dla porównania BEW + FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI. Dla tego porównania BEW + FOLFOXIRI jest terapią kosztowo-użyteczną z prawdopodobieństwem ok. [redacted].

Cena progowa

W przypadku analizy minimalizacji kosztów nie jest wyznaczana cena progowa, tylko cena zrównująca koszty porównywanych interwencji – dla porównania BEW + FOLFIRI vs CET + FOLFIRI cena tak wyznaczona wynosi 1 861 zł/[redacted] zł za opakowanie 100 mg/4 ml oraz 7 444 zł/[redacted] zł za opakowanie 400 mg/4 ml odpowiednio w wariantcie bez i z RSS.

W przypadku analizy kosztów-użyteczności, przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności (134 514 zł), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- 982,85 zł/[redacted] zł w wariantcie odpowiednio bez i z RSS w przypadku opakowania 100 mg/4 ml;
- 3 931,40 zł/[redacted] zł w wariantcie odpowiednio bez i z RSS w przypadku opakowania 400 mg/4 ml.

Natomiast proponowana cena zbytu netto to [redacted] zł/[redacted] zł odpowiednio dla opakowania 100 mg/4 ml i 400 mg/4 ml, a zatem cena proponowana jest **wyższa** od progowej.

Wykonano też obliczenia własne ze względu na zachodzenie okoliczności, o których mowa w art. **13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Brak danych o skuteczności komparatorów dla BEW + FOLFOXIRI powoduje, że nie jest możliwe wykonanie poprawnego rankingu CURów i wskazanie terapii o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Jedyne przedstawione przez wnioskodawcę dane dotyczą porównania BEW + FOLFOXIRI z FOLFOXIRI (ale ponieważ nie pochodzą one z randomizowanego badania klinicznego, zachodzi właśnie art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, gdyż nie udowodniono wyższości terapii wnioskowanej nad już refundowaną w rozumieniu tego artykułu). Ze względu na fakt, że we wskazanym przypadku bewacyzumab stanowi terapię dodaną do chemioterapii FOLFOXIRI, jego cena wyznaczona zgodnie z art. 13 ust. 4 ustawy o refundacji musiałaby wynosić 0 zł (dla porównania z FOLFOXIRI, które rozważa wnioskodawca). Z kolei w przypadku zrównania kosztów terapii ocenianej z najtańszą terapią refundowaną w analizowanym wskazaniu rozważaną jako komparator (LF4 - fluorouracyl w postaci długotrwałych wlewnożylnych z folinianem wapnia) cena bewacyzumabu musiałaby być ujemna.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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 modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel / Populacja docelowa

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu przedstawienia wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku refundacji bewacyzumabu (Avastin, opakowania zawierające koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji w dawce 100 mg/4 ml i 400 mg/16 ml) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego (rak okrężnicy lub odbytnicy), w I linii leczenia, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18 – C 20)”.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ).

Substancje lecznicze stosowane w ramach programów lekowych wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie, dlatego pominięto perspektywę wspólną (płatnik publiczny + pacjent).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (2018–2019).

Porównywane scenariusze

W analizie rozpatrywano dwa scenariusze:

- **istniejący**, w którym przyjęto, że w horyzoncie czasowym analizy zachowana zostanie praktyka kliniczna leczenia I linii zaawansowanego raka jelita grubego w Polsce zgodna z zapisami programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”, obowiązującymi od dnia 01.07.2017 r.³ oraz nie zostaną wprowadzone jakiegokolwiek zmiany w ramach ww. programu lekowego.

Komentarz AOTMiT: Wskazany program lekowy już uległ zmianie – od stycznia 2018 r. w pierwszej linii leczenia pacjentów RAS WT wprowadzono refundację panitumumabu.

- **nowy**, w którym założono, że wprowadzone zostaną wnioskowane zmiany w obecnym programie lekowym (zgodnie z wnioskowanym programem lekowym). Wnioskowane zmiany dopuszczają stosowanie bewacyzumabu w programie lekowym w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego:
 1. w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFIRI u chorych
 - bez mutacji NRAS i KRAS (RAS WT);
 - u których wcześniej stosowano chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatiną (*a nie stosowano chemioterapii z irynotekanem*).
 2. w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFOXIRI u chorych:
 - z obecną mutacją w genie BRAF,
 - u których wcześniej nie stosowano chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatiną (*lub irynotekanem*).

Komentarz AOTMiT: Fragmenty dopisane kursywą pochodzą z etapu uzgadniania programu lekowego i wnioskodawca ich nie uwzględnił, ale twierdzi, że nie mają one wpływu na wyniki analizy.

Wszystkie kalkulacje przeprowadzono w wariantach bez i z RSS.

³ Obecny program lekowy dopuszcza stosowanie bewacyzumabu w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFIRI u chorych: z potwierdzoną obecnością aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS, gdy u których wcześniej stosowano chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatiną

Koszty

W celu obliczenia kosztów uwzględnionych w analizie schematów chemioterapii, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ).

W analizie uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

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

Zasoby szacowano metodą kosztów ogólnych. Wyceny monetarnej omawianych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Ministerstwa Zdrowia (Obwieszczenie Ministra Zdrowia) oraz Narodowego Funduszu Zdrowia zgodnie z przyjętą perspektywą analizy, przy czym do wyceny świadczeń związanych z podaniem chemioterapii, diagnostyką i monitorowaniem oraz leczeniem zdarzeń niepożądanych wykorzystano taryfikatory opłat NFZ wchodzące w życie z dniem 1 października 2017 r.

Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Avastin ma być dostępny w ramach programu lekowego (w istniejącej grupie limitowej 1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne – bewacyzumab), a więc bezpłatnie dla pacjenta.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Wskazanie refundacyjne mieści się w rejestracyjnym („bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami”), przy czym kryteria kwalifikacji do programu precyzują zakres populacji docelowej.

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem jelita grubego (rakiem okrężnicy lub odbytnicy), spełniający kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”, zdefiniowane zgodnie z wnioskowanymi zmianami dla funkcjonującego obecnie programu lekowego.

Wnioskodawca szacuje populację docelową jako sumę trzech subpopulacji, których definicje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Zestawienie subpopulacji, na podstawie których wnioskodawca oszacował całkowitą populację docelową [źródło: Tabela 12, BIA wnioskodawcy]

| Populacja | Interwencja | Warunki specyficzne dla subpopulacji | | Pozostałe warunki |
|-----------|-----------------|---|---|---|
| P1 | BEW + FOLFIRI | - wcześniejsze stosowanie chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną (pacjenci zdiagnozowani w stadiach I-III z późniejszym rozsiewem choroby) - pacjenci bez mutacji w genie KRAS i NRAS (RAS WT) lub pacjenci RAS WT z obecną mutacją BRAF | | spełnienie pozostałych kryteriów włączenia do projektowanego programu lekowego wspólnych dla BEW + FOLFIRI oraz BEW + FOLFOXIRI |
| P2 | BEW + FOLFOXIRI | - wcześniejsze niestosowanie chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną - obecna mutacja w genie BRAF | pacjenci zdiagnozowani w stadiach I-III z późniejszym rozsiewem choroby | |
| P3 | | | pacjenci nowo zdiagnozowani w IV stopniu zaawansowania | |

Etapy wyliczenia populacji przez wnioskodawcę przedstawia tabela poniżej.

Tabela 29. Liczebność populacji docelowej – wariant podstawowy, szczegółowe oszacowania

| | Źródło | Liczba pacjentów | 2018 | 2019 |
|----|---|--|-------|-------|
| P1 | Roczna liczba pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym Źródło: Krzemieniecki 2009+obl. własne wnioskodawcy | Roczna liczba pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym | 1 395 | 1 430 |

| | | | | |
|--|--|---|------------|------------|
| | Odsetek pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym, którzy otrzymają chemioterapię I linii w stadium rozsiewu: Źródło: Badanie ankietowe | Liczba pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym, którzy otrzymają chemioterapię I linii w stadium rozsiewu | | |
| | Odsetek pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym, otrzymujących chemioterapię I linii w stadium rozsiewu, którzy stosowali wcześniej chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną: Źródło: Badanie ankietowe | Liczba pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym, otrzymujących chemioterapię I linii w stadium rozsiewu, którzy stosowali wcześniej chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną | | |
| Odsetek chorych z nieobecną mutacją w genach KRAS, NRAS oraz ... | Odsetek chorych z nieobecną mutacją w genach KRAS, NRAS oraz <u>nieobecną mutacją w genie BRAF</u> : 36% (łącznie)* (min: 32,50% , max: 39,40%) Źródło: Peeters 2015 | Liczba pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym, otrzymujących chemioterapię I linii w stadium rozsiewu, którzy stosowali wcześniej chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną z nieobecną mutacją w genach KRAS, NRAS, BRAF | 212 | 218 |
| | Odsetek chorych z nieobecną mutacją w genach KRAS, NRAS oraz <u>mutacją w genie BRAF</u> : 8,1%* (min: 6,7% , max: 9,6%) Źródło: Peeters 2015 | Liczba pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym, otrzymujących chemioterapię I linii w stadium rozsiewu, którzy stosowali wcześniej chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną z obecną mutacją w genie BRAF | 48 | 49 |
| Liczebność populacji docelowej – subpopulacja P1 | | | 260 | 267 |
| P2 | Roczna liczba pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym Źródło: Krzemieniecki 2009+obl. własne wnioskodawcy | Roczna liczba pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym | 1 395 | 1 430 |
| | Odsetek pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym, którzy otrzymają chemioterapię I linii w stadium rozsiewu: Źródło: Badanie ankietowe | Liczba pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym, którzy otrzymają chemioterapię I linii w stadium rozsiewu | | |
| | Odsetek pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym, otrzymujących chemioterapię I linii w stadium rozsiewu, którzy <u>nie</u> stosowali wcześniej chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną: Źródło: Badanie ankietowe | Liczba pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym, otrzymujących chemioterapię I linii w stadium rozsiewu, którzy nie stosowali wcześniej chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną | | |
| | Odsetek chorych z obecną mutacją w genie BRAF: 8,1%* (min: 6,7% , max: 9,6%) Źródło: Peeters 2015 | Liczba pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym, otrzymujących chemioterapię I linii w stadium rozsiewu, którzy nie stosowali wcześniej chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną z obecną mutacją w genie BRAF | 58 | 60 |
| | Liczebność populacji docelowej – subpopulacja P2 | | | |
| P3 | Roczna liczba nowych przypadków C18-C20: 19 470 (2018 r.), 19 947 (2019 r.) Źródło: KRN 2005-2014+prognoza własna wnioskodawcy | Roczna liczba nowych przypadków C18-C20 | 19 470 | 19 947 |
| | Odsetek chorych z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby: Źródło: Badanie ankietowe | Liczba pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby | | |
| | Odsetek pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby, którzy kwalifikują się do leczenia systemowego: Źródło: Badanie ankietowe | Liczba pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby, którzy kwalifikują się do leczenia systemowego | | |
| | Odsetek pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikujących się do leczenia systemowego, u których jest niemożliwe radykalne leczenie operacyjne, w stanie sprawności w | Liczba pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikujących się do leczenia systemowego, u których jest niemożliwe radykalne leczenie operacyjne, w stanie | | |

| | | | |
|---|--|------------|------------|
| stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda: [redacted] Źródło: Badanie ankietowe | sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO | | |
| Odsetek pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikujących się do leczenia systemowego, u których jest niemożliwe radykalne leczenie operacyjne, w stanie sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO oraz z wykonaną resekcją pierwotnej zmiany w jelicie grubym: 60,9%* (min: 50,7%, max: 68,4%) Źródło: Tarantino 2015 | Liczba pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikujących się do leczenia systemowego, u których jest niemożliwe radykalne leczenie operacyjne, w stanie sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO oraz z wykonaną resekcją pierwotnej zmiany w jelicie grubym | 2 269 | 2 325 |
| Odsetek chorych z obecną mutacją w genie BRAF: 8,1%* (min: 6,7%, max: 9,6%) Źródło: Peeters 2015 | Liczba pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikujących się do leczenia systemowego, u których jest niemożliwe radykalne leczenie operacyjne, w stanie sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO oraz z wykonaną resekcją pierwotnej zmiany w jelicie grubym z obecną mutacją w genie BRAF | 184 | 188 |
| Liczebność populacji docelowej – subpopulacja P3 | | | |
| POPULACJA DOCELOWA, WSKAZANA WE WNIOSKU O REFUNDACJĘ (P1+P2+P3) | | 502 | 515 |

Badanie ankietowe przeprowadzone przez wnioskodawcę wśród 5 ekspertów [redacted]

* parametr testowany w ramach analizy wrażliwości (min – wartość przyjmowana w wariancie minimalnym, max – w maksymalnym)

Komentarz AOTMiT:

Wnioskodawca wyliczając populację docelową stwierdza, że „zgodnie z kryteriami włączenia do projektowanego programu lekowego populacja wskazana we wniosku o refundację obejmuje trzy grupy chorych (wymienione w tabeli powyżej populacje P1, P2 i P3 – dop. analityka)”. Zdefiniowana przez wnioskodawcę populacja P1 zawiera w sobie pacjentów z mutacją w genie BRAF, którzy zgodnie z zapisami obecnie funkcjonującego programu lekowego („Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18 – C 20)”) nie mogliby otrzymywać cetuksymabu⁴ (komparatora wybranego przez wnioskodawcę dla populacji P1). Wnioskodawca uzasadnia włączenie tych pacjentów tym, iż „oszacowanie populacji docelowej musi uwzględnić zapisy projektowanego programu lekowego, w szczególności kryteria włączenia do leczenia. Zgodnie z powyższym, grupa chorych z obecną mutacją w genie BRAF, u których wcześniej stosowano chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną i która może stosować bewacyzumab w skojarzeniu z FOLFIRI została uwzględniona w oszacowaniach, wyznaczających potencjalną wielkość populacji leczonej w programie lekowym. Jednakże w rzeczywistej praktyce klinicznej, w populacji z obecną mutacją w genie BRAF, schemat bewacyzumab+FOLFIRI nie będzie stosowany (w grupie tej występuje wyłącznie leczenie bewacyzumab+FOLFOXIRI)”. Niekonsekwentne jest uwzględnianie w populacji docelowej grupy pacjentów, która ani nie może otrzymać wnioskowanej technologii, ani nie jest uwzględniana w późniejszych wyliczeniach.

Wnioskodawca pomija zapis programu lekowego wykluczający wcześniejsze stosowanie chemioterapii z irynotekaniem powołując się na to, iż jest to zapis „doprecyzowujący i nie wpływający w żadnym wypadku na wielkość populacji, gdyż zgodnie z wytycznymi PUO z 2015 rok nie stosuje się irynotekanu w leczeniu adjuwantowym.”

Współczynnik compliance

W analizie wnioskodawcy przyjęto współczynnik compliance na poziomie 100%, co oznacza pełne stosowanie się pacjentów do wskazań terapii. Wnioskodawca argumentuje to założenie następująco: ze względu na „zaawansowanie choroby oraz fakt, że większość leków przyjmowana jest pod nadzorem lekarza (program lekowy), nie ma podstaw by twierdzić, że współczynnik ten jest istotnie niższy”.

⁴ Kryterium kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18 – C 20)” (nowy od 01.01.2018) [Załącznik B.4. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2018 (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.129)]: „5) nieobecne mutacje w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecna mutacja w genie BRAF V600E”.

Udziały w rynku

Bieżące i przyszłe udziały w rynku schematów stosowanych w leczeniu I linii mCRC finansowanych z budżetu NFZ oszacowano w analizie wnioskodawcy na podstawie wskazań 5 ekspertów biorących udział w badaniu ankietowym. Rozpatrywano trzy subpopulacje:

- P1: pacjenci zdiagnozowani w stadiach I-III z późniejszym rozsiewem choroby, u których stosowano wcześniej chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną,
- P2: pacjenci zdiagnozowani w stadiach I-III z późniejszym rozsiewem choroby, u których nie stosowano wcześniej chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną,
- P3: pacjenci nowo zdiagnozowani w IV stopniu zaawansowania.

Odpowiedzi otrzymane w badaniu ankietowym obejmowały populacje bez podziału na chorych z obecnością mutacji KRAS, NRAS, czy BRAF. Wnioskodawca powołując się na „zachowanie spójności pomiędzy odpowiedziami, a także z zapisami obowiązującego i projektowanego programu lekowego” w ramach ankiety

Komentarz AOTMiT:

Niekonsekwentne jest wykorzystywanie w różnych miejscach analizy (do oszacowania populacji docelowej i wyznaczenia udziałów w rynku) różnych odsetków pacjentów w odniesieniu do występowania mutacji genowych. W istocie jest to ta sama dana i dlatego, że jest wykorzystywana do innego rodzaju oszacowań nie może dowolnie się różnić. Przy wyliczaniu populacji docelowej odsetek pacjentów KRAS/NRAS/BRAF WT wynosił **36%** (zgodnie z publikacją Peeters 2015), natomiast w celu „zachowania spójności pomiędzy odpowiedziami (ww. ankietowanych ekspertów – dop. analityka), a także z zapisami obowiązującego i projektowanego programu lekowego” przy szacowaniu udziałów w rynku wykorzystano odsetek równy [redacted] (źródło tej danej nie zostało podane). Nie zostało to wiarygodnie wyjaśnione przez wnioskodawcę, a ponieważ odsetek pacjentów z mutacją/bez mutacji nie może być zmienny, przynajmniej jedno z przyjętych założeń musi być błędne. Niespójność przedstawianych danych obniża ich wiarygodność.

Na podstawie udziałów w rynku oszacowanych przez ekspertów (bez podziału na grupy pacjentów wyodrębnione w zależności od występowania lub braku poszczególnych mutacji) [szczegółowe dane w BIA wnioskodawcy, Tabele 16-17], przeprowadzono obliczenia w celu wyznaczenia tych udziałów **w zależności od występowania lub braku poszczególnych mutacji** (przeprowadzono swoiste przeskalowanie przy przyjęciu założonych przez wnioskodawcę odsetków pacjentów z obecnymi/nieobecnymi mutacjami [wskazane wyżej [redacted]]). Przyjęto, że:

- Schemat BEW+FOLFIRI po rozszerzeniu kryteriów włączenia do programu lekowego według wskazań ekspertów przejmuje udziały wyłącznie terapii CET+FOLFIRI, zatem w scenariuszu nowym stosowany będzie w populacji bez mutacji KRAS, NRAS, BRAF,
- Schemat CET+FOLFIRI zgodnie z zapisami programu lekowego może być stosowany wyłącznie w grupie bez mutacji KRAS, NRAS, BRAF (scenariusze nowy i istniejący), dlatego udziały w rynku CET+FOLFIRI w tej grupie wyznaczono w odniesieniu do wielkości omawianej subpopulacji ([redacted]),
- Schemat BEW+FOLFOXIRI zgodnie z zapisami projektowanego programu lekowego może być stosowany wyłącznie w grupie z mutacją BRAF (scenariusz nowy), dlatego udziały w rynku BEW+FOLFOXIRI w tej grupie wyznaczono w odniesieniu do wielkości omawianej subpopulacji ([redacted]),
- Odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi schematami chemioterapii w subpopulacjach są proporcjonalne do odsetków podanych przez ekspertów klinicznych bez podziału na grupy w zależności od występowania lub braku mutacji i zostają skalkulowane po wcześniejszym oszacowaniu odsetków pacjentów leczonych schematami BEW+FOLFIRI, BEW+FOLFOXIRI, CET+FOLFIRI.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowane przez wnioskodawcę:

- udział w rynku uwzględnionych terapii stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego dla wyróżnionych subpopulacji odpowiadających populacji docelowej;
- liczbę pacjentów, która będzie przyjmować dany schemat w horyzoncie analizy.

W analizie wnioskodawcy przyjęto, że udziały w rynku w kolejnych latach rozważanego horyzontu czasowego (2018, 2019) pozostaną bez zmian.

Tabela 30. Udziały w rynku oraz prognozowana liczba pacjentów w latach 2018-2019 - na niebiesko została oznaczona wnioskowana technologia [źródło: BIA wnioskodawcy, badanie ankietowe przeprowadzone przez wnioskodawcę]

| Schemat leczenia | Populacja P1 (KRAS / NRAS / BRAF WT) | | | Populacja P2 (mutacja BRAF) | | | Populacja P3 (mutacja BRAF) | | |
|--|---|------|------|--------------------------------|------|------|--------------------------------|------|------|
| | % | 2018 | 2019 | % | 2018 | 2019 | % | 2018 | 2019 |
| scenariusz istniejący | | | | | | | | | |
| Schematy z udziałem oksaliplatyny (FOLFOX-4, FOLFOX-6, CAPEOX) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| schematy z udziałem irynotekanu (FOLFIRI, XELIRI, IFL) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| FOLFOXIRI (oksalipatyna+irynotekan) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| inne schematy chemioterapii (kapecytabina [monoterapia], LF4, LVFU2) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| BEWACYZUMAB+FOLFIRI | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| BEWACYZUMAB+FOLFOXIRI | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| CETUKSYMAB+FOLFIRI | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| scenariusz nowy | | | | | | | | | |
| Schematy z udziałem oksaliplatyny (FOLFOX-4, FOLFOX-6, CAPEOX) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| schematy z udziałem irynotekanu (FOLFIRI, XELIRI, IFL) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| FOLFOXIRI (oksalipatyna+irynotekan) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| inne schematy chemioterapii (kapecytabina [monoterapia], LF4, LVFU2) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| BEWACYZUMAB+FOLFIRI | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| BEWACYZUMAB+FOLFOXIRI | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| CETUKSYMAB+FOLFIRI | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

X – brak refundacji, % - udział w rynku, WT – brak mutacji (wild-type)

Koszty

W analizie wnioskodawcy założono, że:

- koszt schematów chemioterapii z udziałem oksaliplatyny jest równy kosztowi schematu FOLFOX-4,
- koszt schematów chemioterapii z udziałem irynotekanu jest równy kosztowi schematu FOLFIRI,
- koszt schematów chemioterapii zaliczonych do kategorii „inne” jest równy kosztowi stosowania kapecytabiny w monoterapii,
- koszt ryczałtu za diagnostykę i monitorowanie terapii bewacyzumabem w scenariuszu istniejącym i nowym jest identyczny (aktualnie funkcjonujący program lekowy wymaga oceny stanu genów KRAS i NRAS ale nie odnosi się do oceny stanu genu BRAF, natomiast wymogi wnioskowanego programu lekowego są odwrotne – wnioskodawca zakłada, że „oszczędności” związane z brakiem oceny genów KRAS i NRAS pokryją koszty związane z oceną genu BRAF; natomiast pozostałe kryteria kwalifikacji do leczenia bewacyzumabem w I linii pozostają bez zmian w stosunku do zapisów obecnego programu lekowego).

Tabela 31. Schematy leczenia - zestawienie kosztów przypadających na pacjenta (bez RSS/z RSS)

| Schemat leczenia | Koszty substancji czynnych [zł] | -> w tym BEW [zł] | Koszty substancji czynnych / koszt na cykl* [zł] | Koszty podania leków [zł] | Koszty diagnostyki i monitorowania [zł] | Koszty leczenia AEs stopnia ≥ 3 [zł] | Koszt całkowity [zł] |
|--|---------------------------------|-------------------|--|---------------------------|---|---|--------------------------------|
| Schematy z udziałem oksaliplatyny [FOLFOX-4] | 5 367,61 / 3 897,52 | - | 401,07 / 291,22 | 14 475,41 | 1 110,44 | 1 482,32 | 22 435,78 / 20 965,70 |
| Schematy z udziałem irynotekanu [FOLFIRI] | 9 072,35 / 4 246,90 | - | 686,80 / 321,50 | 14 287,42 | 1 096,02 | | 25 938,11 / 21 112,66 |
| Inne schematy chemioterapii [monoterapia kapecytabiną] | 3 719,08 / 1 609,38 | - | 710,96 / 331,04 | 714,37 | 822,02 | | 6 737,78 / 4 628,08 |
| FOLFOXIRI | 12 110,10 / 5 638,64 | - | 563,09 / 243,67 | 18 423,25 | 1 413,29 | 1 749,70 | 33 696,34 / 27 224,88 |
| BEW+FOLFIRI | [redacted] | [redacted] | 5 604,39 / 3 218,33 | 17 257,70 | 1 654,85 | | [redacted] |
| BEW+FOLFOXIRI | [redacted] | [redacted] | 5 650,63 / 3 247,32 | 20 472,37 | 1 963,10 | | [redacted] |
| CET+FOLFIRI | 159 299,63 / 151 825,79 | - | 11 301,70 / 10 863,74 (pierwszy cykl) 8 847,02 / 8 426,42 (kolejne cykle) | 25 886,55 | 2 758,08 | | 189 693,96 / 182 220,12 |

* kalkulacje kosztów i średniej liczby cykli uwzględnionych schematów leczenia przypadających na pacjenta przedstawiono w tabelach 28 i 29 w BIA wnioskodawcy

W analizie uwzględniono średnie ceny za 1 mg substancji ważne liczbą sprzedanych mg poszczególnych opakowań z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ceny preparatów zawierających występujące w rozpatrywanych schematach leczenia substancje czynne zaczerpnięto:

- w wariantcie bez uwzględniania instrumentu dzielenia ryzyka z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r.,
- w wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka z komunikatów DGL NFZ [za maj 2016 r.-kwiecień 2017r.] oraz na podstawie zapisu obowiązującego RSS dla bewacyzumabu udostępnionego przez Roche Polska (dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorcy).

Komentarz AOTMiT: Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2018 w programie lekowym „LECZENIE ZAAWANSOWANEGO RAKA JELITA GRUBEGO (ICD-10 C 18 – C 20)” cetuksymab może być podawany w jednym z dwóch schematów (o wyborze schematu dawkowania decyduje lekarz prowadzący):

- 400 mg/m² powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 2 godziny (pierwsza dawka) oraz 250 mg/m² powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 1 godzinę (kolejne dawki)). W tym przypadku cetuksymab stosowany jest w odstępach 7-dniowych.
- 500 mg/m² powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 2 godziny - wówczas cetuksymab stosowany jest w odstępach 14-dniowych.

W analizie wnioskodawcy uwzględniony jest tylko cotygodniowy, bardziej kosztowny schemat dawkowania.

Tabela 32. Zestawienie tabelaryczne pozostałych danych kosztowych

| Parametr | Wartość | Źródło |
|--------------------------------------|--------------|---------------------------------|
| Masa ciała [kg] | 73,83 | Raport „Waga i nadwaga Polaków” |
| Powierzchnia ciała [m ²] | 1,83 | Obliczenia własne wnioskodawcy |

| Koszty jednostkowe | | | | | |
|---|---|---------------------|---------------|--|-------------------|
| Koszt opakowania dla płatnika [zł] | Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml, 1 fiol. po 4 ml | Cena zbytu netto | Cena hurtowa | RSS | Dane wnioskodawcy |
| | | | | Bez RSS | |
| | | | Z RSS | | |
| | Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16 ml, 1 fiol. po 16 ml | | | Bez RSS | |
| | | | Z RSS | | |
| Cena hurtowa/mg [zł] | Avastin | | | Bez RSS | |
| | | | | Z RSS | |
| Koszty schematów na cykl [zł] | BEW+FOLFIRI | | | Bez RSS | |
| | | | | Z RSS | Komun kat DGL |
| | BEW+FOLFOXIRI | | | Bez RSS | Obwieszczenie MZ |
| | | | | Z RSS | Komun kat DGL |
| Liczba zużytych mg produktu leczniczego Avastin [mg] | 2018 r. | 2019 r. | | | Dane wnioskodawcy |
| | 194 572,81 | 199 460,93 | BEW+FOLFIRI | | |
| | 1 331 569,05 | 1 364 389,78 | BEW+FOLFOXIRI | | |
| | 1 526 141,85 | 1 563 850,71 | RAZEM | | |
| Częstość występowania zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia | Schematy z udziałem oksaliplatyny (FOLFOX-4, FOLFOX-6, CAPEOX [XELOX]) | 57,1% | | Zhang 2015 + obliczenia własne wnioskodawcy | |
| | schematy z udziałem irynotekanu (FOLFIRI, XELIRI, IFL) | | | | |
| | inne schematy chemioterapii (kapecytabina [monoterapia], LF4, LVFU2) | | | | |
| | CETUKSYMAB+FOLFIRI | 67,4% | | FIRE3 | |
| | BEWACYZUMAB+FOLFIRI | | | | |
| | BEWACYZUMAB+FOLFOXIRI | | | | |
| | FOLFOXIRI (oksaliplatyna+irynotekan) | | | Założenie własne | |
| Koszt jednostkowy leczenia AE stopnia ≥3 | | 2 596,00 zł | | Koszty leczenia AE obliczono jako iloczyn kosztu jednostkowego hospitalizacji w ramach grupy JGP F36 oraz odsetka pacjentów, u których takie działania wystąpiły | |

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono poniżej.

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

| Populacja | I rok (2018) | | | | II rok (2019) | | | |
|--|--------------|----|----|------|---------------|----|----|------|
| | P1 | P2 | P3 | Suma | P1 | P2 | P3 | Suma |
| Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku | | | | | | | | |
| Scenariusz istniejący | | | | | | | | |
| Schematy z udziałem oksaliplatyny | | | | | | | | |
| Schematy z udziałem irynotekanu | | | | | | | | |
| Inne schematy chemioterapii | | | | | | | | |
| FOLFOXIRI | | | | | | | | |

| Populacja | I rok (2018) | | | | II rok (2019) | | | |
|-----------------------------------|--------------|----|----|------|---------------|----|----|------|
| | P1 | P2 | P3 | Suma | P1 | P2 | P3 | Suma |
| BEW+FOLFIRI | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| BEW+FOLFOXIRI | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| CET+FOLFIRI | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Scenariusz nowy | | | | | | | | |
| Schematy z udziałem oksaliplatyny | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Schematy z udziałem irynotekanu | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Inne schematy chemioterapii | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| FOLFOXIRI | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| BEW+FOLFIRI | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| BEW+FOLFOXIRI | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| CET+FOLFIRI | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej wynosi ■ w roku 2018 i wzrasta do ■ w roku 2019. W scenariuszu istniejącym żaden z pacjentów nie otrzymuje bewacyzumabu. Natomiast prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej otrzymujących bewacyzumab wynosi ■ w 2018 roku oraz ■ w 2019 roku.

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [perspektywa NFZ] (bez RSS/z RSS)

| Kategoria | 2018* | 2019* |
|--|-------------------------|-------------------------|
| Scenariusz istniejący | | |
| Koszt bewacyzumabu [zł] | ■ | ■ |
| Koszty pozostałych leków [zł] | 31 030 041 / 28 719 370 | 31 808 771 / 29 440 445 |
| Koszt związany z podaniem chemioterapii [zł] | 7 872 278 | 8 068 683 |
| Koszty diagnostyki i monitorowania [zł] | 789 901 | 809 625 |
| Koszty leczenia działań niepożądanych [zł] | 725 361 | 743 415 |
| Wydatki całkowite [zł] | ■ | ■ |
| Scenariusz nowy | | |
| Koszt bewacyzumabu [zł] | ■ | ■ |
| Koszty pozostałych leków [zł] | 27 958 892 / 24 914 498 | 28 659 842 / 25 539 726 |
| Koszt związany z podaniem chemioterapii [zł] | 9 045 155 | 9 270 357 |
| Koszty diagnostyki i monitorowania [zł] | 910 720 | 933 407 |
| Koszty leczenia działań niepożądanych [zł] | 768 874 | 788 000 |
| Wydatki całkowite [zł] | ■ | ■ |
| Koszty inkrementalne | | |
| Koszt bewacyzumabu [zł] | ■ | ■ |
| Koszty pozostałych leków [zł] | -3 071 149 / -3 804 873 | -3 148 929 / -3 900 719 |
| Koszt związany z podaniem chemioterapii [zł] | 1 172 877 | 1 201 674 |
| Koszty diagnostyki i monitorowania [zł] | 120 819 | 123 782 |
| Koszty leczenia działań niepożądanych [zł] | 43 512 | 44 585 |
| Wydatki całkowite [zł] | ■ | ■ |

* wyniki analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości przedstawiono dla wariantów z uwzględnieniem oraz bez uwzględniania mechanizmów podziału ryzyka (w których koszty jednostkowe substancji czynnych oszacowano odpowiednio w oparciu o komunikaty DGL NFZ albo zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia)

W przypadku rozszerzenia refundacji bewacyzumabu (Avastin) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego w ramach programu lekowego roczne wydatki płatnika publicznego zwiększyłyby się o [redacted] w 2018 r. oraz o [redacted] w 2019 r. (odpowiednio w wariantach bez i z RSS) w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|--|
| Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione? | TAK/? | Wyliczone na podstawie polskich danych epidemiologicznych. W kolejnych etapach wyliczeń oparto się o opinię ekspertów klinicznych. |
| Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego? | TAK | – |
| Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku? | TAK | – |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione? | ? | Na podstawie opinii ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę (bez podziału na grupy pacjentów wyodrębnione w zależności od występowania lub braku poszczególnych mutacji), następnie wnioskodawca przeprowadził obliczenia w celu wyznaczenia tych udziałów w zależności od występowania lub braku poszczególnych mutacji. |
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej? | TAK/? | |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ? | TAK | – |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku? | TAK | – |
| Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji? | TAK | – |
| Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione? | TAK | – |
| Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań? | TAK | Przeprowadzono analizę wrażliwości. |

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie BIA,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Model działa prawidłowo. Niepewność wiąże się z brakiem danych pozwalających jednoznacznie oszacować liczebność populacji docelowej oraz udziały w rynku.

W różnych miejscach analizy wpływu na budżet są podawane błędne wartości, jednak obliczenia w dołączonym do analizy pliku Excel są poprawne.

Ograniczenia wg wnioskodawcy:

- „Pewnego rodzaju ograniczeniem bieżącej analizy jest oparcie się na opinii ekspertów klinicznych przy szacowaniu wielkości populacji docelowej. Jednakże biorąc pod uwagę, że w badaniu ankietowym uczestniczyło pięciu lekarzy, reprezentujących różne ośrodki, w których leczony jest mCRC, należy uznać, że wykorzystane w analizie wyniki ankiety są wiarygodne i dobrze oddają praktykę kliniczną w warunkach polskich.”
- „Odpowiedzi otrzymane w badaniu ankietowym obejmowały udziały w rynku w populacjach bez podziału na chorych z obecnością mutacji KRAS, NRAS, czy BRAF. W celu zachowania spójności pomiędzy odpowiedziami, a także z zapisami obowiązującego i projektowanego programu lekowego, w ramach ankiety eksperci zostali poproszeni o przyjęcie ujednoczonych odsetków pacjentów z obecnością mutacji ([] BRAF, [] KRAS lub NRAS, [] pacjenci bez mutacji BRAF, KRAS, NRAS). Biorąc pod uwagę różne wartości tych odsetków podawanych w literaturze medycznej, zuniifikowane wartości dla wszystkich pięciu ekspertów uczestniczących w badaniu, przedstawione w sposób przejrzysty (bez podawania dokładnych, niezaokrąglonych wartości z prób klinicznych) podniosły wiarygodność odpowiedzi udzielonych w ramach badania. Należy podkreślić, że powyższe wartości zostały użyte w analizie wyłącznie do oszacowania udziałów w rynku, natomiast wielkość populacji docelowej w zakresie parametrów wyznaczających odsetki pacjentów z obecnością mutacji została obliczona na podstawie wyników badań klinicznych.”
- „Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet wnioskowane zmiany w programie lekowym dla mCRC, obejmujące leczenie pierwszej linii będą powodowały wzrost wydatków płatnika publicznego. Należy jednak podkreślić, że prognozowane zwiększenie kosztów z perspektywy NFZ generowane będzie w grupie chorych z obecną mutacją BRAF. Jest to populacja pacjentów z wybitnie niekorzystnym rokowaniem.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez Agencję:

- Szacowanie populacji opiera się o dane niepewne, tj. badanie ankietowe przeprowadzone przez wnioskodawcę.
- Niekonsekwentne jest wykorzystywanie w różnych miejscach analizy (do oszacowania populacji docelowej i wyznaczenia udziałów w rynku) różnych odsetków pacjentów w odniesieniu do występowania mutacji genowych. W istocie jest to ta sama dana i dlatego, że jest wykorzystywana do innego rodzaju oszacowań nie może dowolnie się różnić. Przy wyliczania populacji docelowej odsetek pacjentów KRAS/NRAS/BRAF WT wynosił 36% (zgodnie z publikacją Peeters 2015), natomiast w celu „zachowania spójności pomiędzy odpowiedziami (ww. ankietowanych ekspertów – dop. analityka), a także z zapisami obowiązującego i projektowanego programu lekowego” przy szacowaniu udziałów w rynku wykorzystano odsetek równy [] (źródło tej danej nie zostało podane). Nie zostało to wiarygodnie wyjaśnione przez wnioskodawcę, a ponieważ odsetek pacjentów z mutacją/bez mutacji nie może być zmienny, przynajmniej jedno z przyjętych założeń musi być błędne. Niespójność przedstawianych danych obniża ich wiarygodność.
- Wnioskodawca niekonsekwentnie wylicza wielkość populacji docelowej. Uwzględnia w niej subpopulację pacjentów z mutacją w genie BRAF, która ma otrzymywać leczenie BEW+FOLFIRI, mimo tego iż sam przytacza argument, iż „w populacji z obecną mutacją w genie BRAF, schemat bewacyzumab+FOLFIRI nie będzie stosowany (w grupie tej występuje wyłącznie leczenie bewacyzumab+FOLFOXIRI)”.
- Wnioskodawca nie uwzględnił w analizie kosztu codwutygodniowego podania cetuksymabu. Jednak ta zmiana w obowiązującym programie lekowym została wprowadzona dopiero w styczniu 2018 r.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości**Tabela 36. Zestawienie parametrów testowanych w ramach analizy wrażliwości**

| Nr | Scenariusz | Wartość w analizie podstawowej | Wartość w analizie wrażliwości |
|----|---|--------------------------------|--------------------------------|
| 1 | Minimalna wartość odsetka pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby | [] | [] |
| 2 | Maksymalna wartość odsetka pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby | [] | [] |
| 3 | Minimalna wartość odsetka pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikujących się do leczenia systemowego (chemioterapia I linii), u których jest niemożliwe radykalne leczenie operacyjne, w stanie sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO, w wieku powyżej 18. roku życia | [] | [] |
| 4 | Maksymalna wartość odsetka pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikujących się do leczenia systemowego (chemioterapia I linii), u których jest niemożliwe | [] | [] |

| Nr | Scenariusz | Wartość w analizie podstawowej | Wartość w analizie wrażliwości |
|----|--|---|--|
| | radikalne leczenie operacyjne, w stanie sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO, w wieku powyżej 18. roku życia | | |
| 5 | Minimalna wartość odsetka pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym, otrzymujących chemioterapię I linii w stadium rozsiewu, którzy stosowali wcześniej chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną | | |
| 6 | Maksymalna wielkość odsetka pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym, otrzymujących chemioterapię I linii w stadium rozsiewu, którzy stosowali wcześniej chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną | | |
| 7 | Odsetek pacjentów z obecnością mutacji | BRAF: 8,1% KRAS+NRAS: 55,9% Źródło: Peeters 2015 | BRAF: 8,8% KRAS+NRAS: 45,3% Źródło: Vaughn 2011 |
| 8 | | | BRAF: 9,6% KRAS+NRAS: 48,1% Źródło: Basu 2014 |
| 9 | Minimalna wielkość przejęcia udziałów w rynku przez schemat BEW+FOLFIRI | | |
| 10 | Maksymalna wielkość przejęcia udziałów w rynku przez schemat BEW+FOLFIRI | | |
| 11 | Minimalna wielkość przejęcia udziałów w rynku przez schemat BEW+FOLFOXIRI | | |
| 12 | Maksymalna wielkość przejęcia udziałów w rynku przez schemat BEW+FOLFOXIRI | | |
| 13 | Scenariusz minimalny | Wykorzystane parametry przedstawiono w tabeli 29 niniejszej AWA | Wykorzystane parametry przedstawiono w tabeli 29 niniejszej AWA – wartość „min”* |
| 14 | Scenariusz maksymalny | | Wykorzystane parametry przedstawiono w tabeli 29 niniejszej AWA – wartość „max”* |

* z zastrzeżeniem, że w scenariuszu minimalnym wykorzystano maksymalną wartość dla odsetka pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym, otrzymujących chemioterapię I linii w stadium rozsiewu, którzy stosowali wcześniej chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną, a w scenariuszu maksymalnym minimalną wartość dla tego parametru [źródło: BIA wnioskodawcy]

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej. Koszty substancji czynnych oszacowano w oparciu o komunikat DGL NFZ [za maj 2016 r.– kwiecień 2017r.] i dane wnioskodawcy (wariant z RSS) lub Obwieszczenie Ministra Zdrowia [z dnia 27 czerwca 2017 r.] (wariant bez RSS).

Wyniki analizy wrażliwości

Tabela 37. Wydatki całkowite [zł] – analiza wrażliwości, bez RSS/z RSS

| Wariant | Całkowite wydatki (scenariusz nowy) [mln zł] | | Wydatki inkrementalne [mln zł] | |
|--------------------|--|------|--------------------------------|------|
| | 2018 | 2019 | 2018 | 2019 |
| Analiza podstawowa | | | | |
| Wariant 1 | | | | |
| Wariant 2 | | | | |
| Wariant 3 | | | | |
| Wariant 4 | | | | |
| Wariant 5 | | | | |
| Wariant 6 | | | | |
| Wariant 7 | | | | |
| Wariant 8 | | | | |
| Wariant 9 | | | | |
| Wariant 10 | | | | |
| Wariant 11 | | | | |
| Wariant 12 | | | | |

| | | | | |
|------------|--|--|--|--|
| Wariant 13 | | | | |
| Wariant 14 | | | | |

Największy wpływ na wyniki analizy w przypadku uwzględnienia jak i braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka obserwuje się w przypadku uwzględnienia:

- maksymalnej wartości odsetka pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby ([] zamiast []) [wariant 2];
- maksymalnej wartości odsetka pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikujących się do leczenia systemowego (chemioterapia I linii), u których jest niemożliwe radykalne leczenie operacyjne, w stanie sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO, w wieku powyżej 18. roku życia ([] zamiast []) [wariant 4];
- maksymalnej wielkości przejęcia udziałów w rynku przez schemat BEW+FOLFOXIRI ([] zamiast []) [wariant 12]. **Należy zwrócić uwagę, że w dalszym ciągu w tym wypadku prognozowane jest nieznaczne przejęcie rynku.**

Wykorzystanie powyższych wartości powoduje prawie dwukrotny wzrost wydatków inkrementalnych w stosunku do analizy podstawowej.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem jelita grubego (rakiem okrężnicy lub odbytnicy), spełniający kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”, zdefiniowane zgodnie z wnioskowanymi zmianami dla funkcjonującego obecnie programu lekowego.

Wnioskowane jest stosowanie preparatów Avastin (bewacyzumab), bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego.

W przypadku rozszerzenia refundacji bewacyzumabu (Avastin) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego w ramach programu lekowego roczne wydatki płatnika publicznego zwiększyłyby się o [] w 2018 r. oraz o [] w 2019 r. (odpowiednio w wariantach bez i z RSS) w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej jest wskazanie oszczędności pozwalających na pokrycie wydatków związanych z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Avastin (bewacyzumab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Przedłożona analiza racjonalizacyjna zawiera propozycje rozwiązań, dzięki którym zostaną uwolnione środki publiczne. Proponowanym rozwiązaniem racjonalizacyjnym jest upowszechnienie wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach wynikających ze stosowania produktów tańszych niż limit. W wyniku przeprowadzonych działań nastąpi zmiana podstawy limitu na najtańszy lek w grupie limitowej, poprzez zwiększenie sprzedaży leków z ceną detaliczną za DDD niższą od ceny za DDD leku stanowiącego podstawę limitu w grupie.

Skutki przeprowadzenia powyżej proponowanego rozwiązania oszczędnościowego analizowano na przykładzie grupy limitowej „178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne”. W wyniku przeprowadzonej interwencji dochodzi do przesunięcia podstawy limitu na produkt o najniższej cenie detalicznej za DDD, który jest najtańszy zarówno dla płatnika jak i dla pacjenta.

W analizie racjonalizacyjnej porównano dwa scenariusze: „istniejący” – brak zmian w grupie limitowej 178.2 i „nowy” – wprowadzenie niżej opisanych zmian w grupie limitowej 178.2.

Zgodnie z obwieszczeniem refundacyjnym obowiązującym od dnia 1 maja 2017 r. w grupie limitowej nr 178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne znajduje się 127 produktów leczniczych. Wszystkie dostępne są za ryczałtową odpłatnością pacjenta. 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 Zolaxa, tabl. powł., 10 mg (EAN: 5909991097011). Podstawa ta jest zgodna z podstawą limitu dla grupy zawartą w dokumencie opublikowanym na stronach Ministerstwa Zdrowia - podstawy limitu (apteka) dla obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. Uwzględniając przyjęte założenia, roczna kwota refundacji, jaką generować będzie analizowana grupa limitowa wyniesie ok. 132,67 mln zł (scenariusz istniejący).

Efektem wdrożenia powyższych zmian w grupie limitowej nr 178.2, jest przesunięcie podstawy limitu na produkt o nazwie Olanzapine Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg (EAN: 5909990866021), który posiada najniższą cenę detaliczną w przeliczeniu na DDD. Zmiana ta możliwa będzie dzięki zakładanemu wzrostowi sprzedaży wspomnianego produktu do poziomu 15,1% ilościowego obrotu DDD zrealizowanego w tej grupie limitowej. Wzrost sprzedaży produktu Olanzapine Bluefish, 15 mg oznacza zmniejszenie sprzedaży pozostałych produktów leczniczych w grupie limitowej nr 178.2. Zgodnie z zasadą, że droższy dla pacjenta lek traci więcej, założono, że odbieranie udziałów droższym produktom odbywać się będzie w sposób proporcjonalnie zależny od wysokości rocznej odpłatności pacjenta za dany produkt. W tym celu dla każdego produktu leczniczego należącego do grupy limitowej nr 178.2 obliczona została waga rocznej odpłatności pacjenta (iloraz rocznej odpłatności pacjenta za dany produkt i rocznej odpłatności pacjenta w całej grupie limitowej), która następnie przemnożona została przez zakładaną wartość wzrostu sprzedaży produktu Olanzapine Bluefish, 15 mg. Uzyskana w ten sposób wartość pomniejszyła udziały w rynku danego produktu. Szacowana całkowita kwota refundacji leków z grupy limitowej nr 178.2 po zastosowaniu proponowanej interwencji oszczędnościowej wyniesie rocznie ok. 70,90 mln zł (scenariusz nowy).

Tabela 38. Prognoza rocznych oszczędności płatnika po wdrożeniu interwencji oszczędnościowej

| Grupa limitowa | Roczna kwota refundacji | | Koszt inkrementalny | |
|----------------|---|----------------------------------|---------------------|-----------------------|
| | Brak rozwiązania oszczędnościowego [zł] | Rozwiązanie oszczędnościowe [zł] | Zmiana kwotowa [zł] | Zmiana procentowa [%] |
| 178.2 | 132 669 166 | 70 902 174 | -61 766 992 | -46,6 |

Całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego (z uwzględnieniem RSS) związane z finansowaniem preparatu Avastin w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego wyniosą około [] w pierwszym roku oraz [] w drugim roku w wariancie z RSS. Mogą one zostać pokryte poprzez rozwiązanie oszczędnościowe zastosowane w grupie limitowej 178.2. Oszacowane w analizie oszczędności dla NFZ wynoszą 61,77 mln zł rocznie (i są wystarczające również do pokrycia wydatków płatnika w przypadku wariantu bez RSS).

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

1. W programie lekowym sprecyzowano sposób podawania schematów stosowanych w skojarzeniu z BEW jak FOLFIRI, podczas gdy praktyka w poszczególnych ośrodkach wydaje się być zróżnicowana (przede wszystkim biorąc pod uwagę długość wlewu fluorouracylu). Schemat podawania opisany w programie odbiega też od stosowanego w badaniach klinicznych.
2. W najnowszym obowiązującym programie lekowym dotyczącym leczenia zaawansowanego nowotworu jelita grubego odnośnie mutacji w genie BRAF podaje się precyzyjnie, że chodzi o mutację V600E. Wnioskowany program odnosi się do mutacji V600.
3. Warto rozważyć zasadność wyodrębnienia programu leczenia jelita grubego bewacyzumabem podczas gdy funkcjonuje program o takim samym co wnioskowany tytule dotyczący kompleksowo leczenia zaawansowanego nowotworu jelita grubego różnymi substancjami czynnymi.
4. Program nie bierze pod uwagę pierwotnej lokalizacji raka jelita grubego, która w świetle ostatnich doniesień może mieć wpływ na wyniki leczenia.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: leczenie pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 28.12.2017 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Avastin oraz bevacizumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje negatywne i trzy rekomendacje pozytywne warunkowo (jedna z tych rekomendacji, tj. rekomendacja HAS, wskazuje na korzyść ze stosowania bewacyzumabu tylko w populacji z mutacją RAS, w której bewacyzumab jest już refundowany, ale już nie w populacji RAS WT, a więc wnioskowanej). Rekomendacje dotyczą też często populacji szerszej niż wnioskowana. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się uwagę na korzyść ze stosowania bewacyzumabu. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na wysoki stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych oraz małą korzyść w porównaniu do standardowej chemioterapii. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 39. Rekomendacje refundacyjne dla Avastin / bewacyzumab

| Organizacja, rok | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|------------------|--|---|
| HAS 2016 | Rak jelita grubego z przerzutami, w I linii leczenia | <p style="text-align: center;"><u>Rekomendacja pozytywna częściowo.</u></p> <p>Nie wykazano dodatkowej korzyści bewacyzumabu, jako terapii pierwszego rzutu, w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami w porównaniu z terapią przeciwciałami anti-EGFR (Vectibix, Erbitux) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, w przypadku nowotworu RAS WT (a więc w populacji wnioskowanej – przypis analityka AOTMiT).</p> <p>Wykazano niewielką poprawę w związku ze stosowaniem bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii, jako terapii pierwszego rzutu w przypadku nowotworu z mutacjami RAS (w Polsce w tym wskazaniu bewacyzumab jest już finansowany – przypis analityka AOTMiT).</p> <p><u>Główne punkty:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Avastin jest dopuszczony do obrotu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami; • W przypadku nowotworu RAS WT, brak wyższości bewacyzumabu został potwierdzony na podstawie przeżycia całkowitego w porównaniu z terapią przeciwciałami anti-EGFR, w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie; • W przypadku nowotworu z mutacjami RAS dodatek bewacyzumabu do chemioterapii vs chemioterapia pozwala na uzyskanie zwiększenia przeżycia całkowitego (obserwowanego wyłącznie w głównym badaniu) i zwiększenie przeżycia bez progresji choroby (obserwowanego w 2 z 3 badań) o 1,4 do 4 miesięcy. <p><u>Korzyść produktu leczniczego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Faktyczna korzyść ze stosowania produktu Avastin pozostaje znacząca w przypadku leczenia I linii raka jelita grubego. • Avastin nie przynosi umiarkowanej rzeczywistej dodatkowej korzyści (IACB V)* w leczeniu I linii chorych na raka jelita grubego z przerzutami w porównaniu z terapią przeciwciałami anti-EGFR (Vectibix, Erbitux) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, w przypadku nowotworu RAS WT (na podstawie dwóch badań); • Wykazano niewielką korzyść w poprawie rzeczywistej korzyści klinicznej (IACB IV)* bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii, jako terapii pierwszego rzutu w przypadku nowotworu z mutacjami RAS. <p>*Skala ACB (actual clinical benefit) ocenia korzyść terapeutyczną przy stosowaniu danego produktu w porównaniu z komparatorami (I – duża, IV – mała, V – brak)</p> |

| | | |
|-------------------------------|--|--|
| CADTH (pCODR) 2015 | Rak jelita grubego z przerzutami, w I linii leczenia | <p style="text-align: center;"><u>Rekomendacja warunkowa.</u></p> <p>Komitet ekspertów pERC (ang. Expert Review Committee) pCODR rekomenduje finansowanie preparatu Avastin (bewacyzumab) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, w leczeniu I linii chorych z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem jelita grubego (CRC) u pacjentów, u których terapia oksaliplatiną lub irynotekanem jest nieodpowiednia; pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej terapii do akceptowalnego poziomu.</p> |
| NICE 2010 | Rak jelita grubego z przerzutami | <p style="text-align: center;"><u>Rekomendacja negatywna.</u></p> <p>Bewacyzumab w połączeniu z oksaliplatiną lub fluoropirymidyną + kwas folinowy lub kapecytabiną nie jest rekomendowany w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami (rekomendacja dotyczy także pierwszej linii leczenia raka jelita grubego z przerzutami). W rekomendacji zawarto stanowisko Komisji dokonującej oceny technologii medycznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewacyzumab w skojarzeniu ze schematami z oksaliplatiną, jako pierwsza linia leczenia raka jelita grubego z przerzutami, przynosi niewielką (modest) korzyść kliniczną w porównaniu do schematów niezawierających bewacyzumabu; • Oszacowany ICUR (w zakresie od 68 100 GBP do 108 000 GBP za uzyskiwane QALY w zależności od uwzględnionego komparatora) charakteryzował się znaczną niepewnością; • Komisja uznaje, że bewacyzumab w omawianym wskazaniu, nie może być uznany za technologię kosztowo-użyteczną w ramach NHS. |
| PBAC Lipiec 2008 | Rak jelita grubego z przerzutami, w I linii leczenia | <p style="text-align: center;"><u>Rekomendacja warunkowa.</u></p> <p>Rekomendowany na podstawie wysokiego, lecz akceptowalnego, stosunku uzyskiwanych efektów do ponoszonych kosztów.</p> <p>Komitet rekomenduje stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią pierwszej linii, pacjentów uprzednio nieleczonych z rakiem jelita grubego z przerzutami, w stanie sprawności 0 lub 1 wg WHO.</p> <p>Komisja rekomenduje stosowaniu bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią wyłącznie w pierwszej linii leczenia. Finansowanie powinno zostać przerwane w przypadku wystąpienia progresji choroby lub zmiany w chemioterapii pierwszej linii. PBAC rekomenduje także opracowanie mechanizmu dzielenia ryzyka.</p> <p>Wcześniejsza rekomendacja PBAC z marca 2008 r. była negatywna.</p> |
| SMC 2008 | Rak okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami | <p style="text-align: center;"><u>Rekomendacja negatywna.</u></p> <p>Bewacyzumab nie jest rekomendowany, w ramach NHS Scotland, w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w leczeniu pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami.</p> <p>W randomizowanym badaniu bewacyzumab w skojarzeniu ze standardową chemioterapią wykazał małą korzyść w porównaniu do standardowej chemioterapii pod względem przeżycia bez progresji choroby. Jednakże producent nie przedstawił wystarczająco rozbudowanej analizy ekonomicznej, aby uzyskać akceptację SMC.</p> |

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 40. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

| Państwo | Czy jest refundowany? | Warunki i ograniczenia refundacji | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|-------------------|-----------------------|---|------------------------------|
| Austria | Tak | Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym | Nie |
| Belgia | Tak | Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym | Nie |
| Bułgaria | Tak | Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym | Nie |
| Chorwacja | Tak | Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym | Nie |
| Cypr | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Czechy | Tak | Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym | Nie |
| Dania | Tak | Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym | Nie |
| Estonia | Tak | Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym | Nie |
| Finlandia | Tak | Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym | Nie |
| Francja | Tak | Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym | Nie |
| Grecja | Tak | Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym | Nie |
| Hiszpania | Tak | Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym | Nie |
| Holandia | Tak | Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym | Nie |
| Irlandia | Tak | Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym | Nie |
| Islandia | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Liechtenstein | Tak | Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym | Nie |
| Litwa | Tak | Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym | Nie |
| Luksemburg | Tak | Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym | Nie |
| Łotwa | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Malta | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Niemcy | Tak | Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym | Nie |
| Norwegia | Tak | Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym | Nie |
| Portugalia | Tak | Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym | Nie |
| Rumunia | Tak | Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym | Nie |
| Słowacja | Tak | Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym | Nie |
| Słowenia | Tak | Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym | Nie |
| Szwajcaria | Tak | Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym | Nie |
| Szwecja | Tak | Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym | Nie |
| Węgry | Tak | Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym | Nie |

| Państwo | Czy jest refundowany? | Warunki i ograniczenia refundacji | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|-----------------|-----------------------|---|------------------------------|
| Wielka Brytania | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Włochy | Tak | Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym | Nie |

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita. <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en> [data dostępu 29.12.2017 r.]. Źródło: wnioski refundacyjne [18.08.2017 r.]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Avastin (zarówno opak. po 4 ml jak i po 16 ml) jest finansowany w 26 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). We wniosku refundacyjnym nie przedstawiono informacji odnośnie poziomu refundacji ze środków publicznych w krajach UE i EFTA. W 26 krajach finansowanie produktów leczniczych Avastin jest nieograniczone w leczeniu szpitalnym. We wszystkich rozpatrywanych krajach nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 16.11.2017 r., znak PLR.4600.902.2017.12.PP oraz PLR.4600.901.2017.9.PP (data wpłynięcia do AOTMiT 16.11.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych **Avastin (bewacyzumab)** w ramach programu lekowego „**Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18 – C 20)**”.

Problem zdrowotny

Rak jelita grubego zajmuje w Polsce 2 miejsce wśród przyczyn zgonów na nowotwory złośliwe. Zapadalność i umieralność na ten nowotwór nadal rosną. W 2014 roku w Polsce zachorowało łącznie 17 700 osób (standaryzowane współczynniki zachorowalności wynosiły 17,6/100 000/rok dla kobiet i 30/100 000/rok dla mężczyzn). Raki odbytnicy i okrężnicy rzadko występują u osób poniżej 40 roku życia. Po przekroczeniu tej granicy ryzyko zachorowania zwiększa się i osiąga szczyt w 8 dekadzie życia. Zarówno u kobiet jak i u mężczyzn rak okrężnicy jest nieco częstszy niż rak odbytnicy.

Rokowanie w przypadku raka jelita grubego zależy głównie od stopnia zaawansowania nowotworu w chwili operacji. Ponieważ aż 80% wszystkich raków jelita w chwili rozpoznania jest w stadium B, C i D, przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 50-60% (w Polsce ok. 40%). W przypadku nowotworów najbardziej zaawansowanych odsetek przeżyć 5-letnich wynosi jedynie ok. kilka procent.

Alternatywne technologie medyczne

- W populacji pacjentów bez mutacji aktywującej w genach KRAS lub NRAS – CET + FOLFIRI.
- W populacji pacjentów z mutacją aktywującą w genie BRAF - FOLFOXIRI, FOLFIRI lub inny schemat chemioterapeutyczny (FOLFOX-4, FOLFOX-6, CAPEOX, XELIRI, IFL, LF4, LVFU2, kapecytabina w monoterapii).

Skuteczność

Populacja pacjentów bez mutacji NRAS i KRAS (RAS WT) stosująca bewacyzumab w skojarzeniu z FOLFIRI

Skuteczność w tej populacji została oceniona na podstawie dwóch badań RCT: badania FIRE-3 i badania CALGB/SWOG 80405. Mimo różnych punktów końcowych ocenianych we włączonych badaniach jako pierwszorzędowe, z uwagi na brak znamiennej heterogeniczności klinicznej i metodologicznej eksperymentów przeprowadzono metaanalizę wyników dla zbieżnych punktów końcowych skuteczności (PFS i OS), których wyniki dostępne były dla porównywanych w raporcie interwencji BEW+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI (podgrupa badania CALGB/SWOG 80405). W przypadku braku takich danych przedstawiono wyniki jedynie z badania FIRE-3, z uwagi na nieadekwatną interwencję w badaniu CALGB/SWOG 80405 (mieszany schemat CT: mFOLFOX6/FOLFIRI).

W oparciu o wyniki metaanalizy dwóch badań: FIRE-3 i CALGB/SWOG 80405 nie wykazano istotnej statystycznie przewagi żadnej z ocenianych interwencji (BEW+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI) stosowanych w I linii leczenia pacjentów zarówno z populacji KRAS WT mCRC (HR=1,13 (0,84; 1,52)), jak i RAS WT mCRC (HR=1,18 (0,76; 1,82)) w ocenie przeżycia całkowitego (OS) odpowiednio dla okresów obserwacji 33-47 miesięcy i 40-47 miesięcy (heterogeniczność statystyczna), ale zaobserwowano trend na niekorzyść **bewacyzumabu**. Wyniki badania CALGB/SWOG 80405 pochodzą też z materiałów konferencyjnych, a badanie FIRE-3 wskazuje, że bewacyzumab w skojarzeniu z FOLFIRI jest istotnie statystycznie **gorszy** od cetuksymabu w skojarzeniu z FOLFIRI.

Podobnie, w przypadku analizy hazardu względnego przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniki metaanalizy dwóch włączonych badań wskazują na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy BEW+FOLFIRI i CET+FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów z populacji RAS WT mCRC (HR=1,00 (95% CI: 0,83; 1,21)).

Populacja pacjentów z obecną mutacją BRAF, stosująca bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFOXIRI

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy dla tej populacji. Spośród badań RCT III fazy odnaleziono jedynie 1 randomizowane badanie fazy III bezpośrednio porównujące bewacyzumab + FOLFOXIRI z bewacyzumabem + FOLFIRI (TRIBE: Loupakis 2014, Cremolini 2015, Cremolini 2015_abstrakt, Loupakis 2015_abstrakt) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z mCRC.

Na potrzeby niniejszej analizy przedstawiono jedynie wyniki dla ramienia BEW+FOLFOXIRI, w tym dane dla bardzo niewielkiej grupy chorych dotyczące pacjentów z mutacją BRAF (n=16).

Przeżycie całkowite (OS) wynosiło odpowiednio 41,7 miesięcy dla populacji RAS i BRAF WT oraz zaledwie **19 miesięcy w populacji BRAF-mutation-positive, a więc wnioskowanej** (dla okresu obserwacji 48,1 miesiąca). W populacji ITT, wartości przeżycia całkowitego notowano na poziomie 31 i 29,8 miesięcy odpowiednio dla dwu analizowanych okresów obserwacji: 32,2 miesiące i 48,1 miesiąca. Zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFOXIRI w analizowanej populacji pacjentów prowadziło w badaniu TRIBE do uzyskania przeżycia wolnego od progresji choroby na poziomie 12,1 i 12,3 miesięcy (dla populacji ITT) dla odpowiednio 32,2 oraz 48,1-miesięcznego okresu obserwacji. Odmiennie wyniki dostępne dla dłuższego z tych okresów follow-up raportowano w podgrupach, tj. RAS and BRAF wild-type (13,7 miesięcy) oraz BRAF-mutation positive (**7,5 miesięcy**).

W analizie uwzględniono też wyniki badania niższej jakości Cremolini 2016, **ponieważ to jedyne źródło danych dla oceny efektywności BEW+FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI w I linii leczenia pacjentów z mCRC i jedynie te dane stanowią podstawę analizy ekonomicznej.**

Publikacja Cremolini 2016 nie spełnia kryteriów włączenia do analizy i stanowi analizę **retrospektywną** z badań randomizowanych TRIBE oraz Falcone 2007 (NCT01219920), której celem było porównanie BEW+FOLFOXIRI ze schematem FOLFOXIRI w I linii leczenia pacjentów z mCRC.

Badanie uwzględnia populację ogólną, a nie populację z mutacją BRAF – co chociażby ze względu na wyniki badania TRIBE, wskazującego na odmienność uzyskiwanych efektów w subpopulacji BRAF+, czyni je bardzo słabym, jeśli w ogóle dopuszczalnym źródłem danych o skuteczności BEW+FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI w analizowanej populacji pacjentów.

W publikacji zostały przedstawione krzywe OS i PFS pochodzące z dwóch różnych badań (TRIBE i Falcone 2007), dopasowanych metodą propensity score-adjusted model, dla BEW + FOLFOXIRI i FOLFOXIRI w szerszej od wnioskowanej populacji pacjentów. W związku z dodaniem BEW mediana OS wydłużyła się o 6,2 miesiąca, a mediana PFS o 2,3 miesiąca.

Bezpieczeństwo

BEW+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI w I linii leczenia dorosłych z mCRC

W ramach porównania bezpośredniego bewacyzumabu podawanego ze schematem FOLFIRI (BEW+FOLFIRI) z cetuksymabem w skojarzeniu z FOLFIRI (CET+FOLFIRI) w I linii leczenia pacjentów z mCRC (populacja RAS WT) analizowano wyniki badania randomizowanego FIRE-3 (w drugim włączonym badaniu [CALGB/SWOG 80405] nie odnaleziono danych dla podgrupy pacjentów stosujących FOLFIRI jako schemat chemioterapii w połączeniu z porównywanymi terapiami).

Choć ogółem profil bezpieczeństwa jest porównywalny (brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie występowania AEs stopnia ≥ 3 oraz przerywania leczenia w związku z AEs), jednak stosowanie bewacyzumabu wiązało się z wyższym ryzykiem wystąpienia zgonu związanego z AEs (różnica istotna statystycznie przy wzięciu pod uwagę parametru RD, natomiast przy parametrze RR różnica nie osiąga poziomu istotności statystycznej). Z odnotowanych 5 zgonów w grupie BEW+FOLFIRI 2 (spowodowane arytmia i infekcją z neutropenią) uznano za zależne od zastosowanego leczenia.

B+FOLFOXIRI w I linii leczenia pacjentów z mCRC i mutacją aktywującą w genie BRAF

U co piątego pacjenta, leczonego B+FOLFOXIRI w badaniu TRIBE, notowano poważne zdarzenia niepożądane. Najczęściej raportowanym AEs była neutropenia (u połowy pacjentów). W 32 miesięcznym okresie obserwacji ponad 50% pacjentów zmarło, a przyczyną większości zgonów była progresja choroby. Z powodu zdarzeń niepożądanych zmarło 2,4% pacjentów.

Zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia nasilenia) odnotowano u wszystkich pacjentów włączonych do badania randomizowanego OLIVIA, z czego większość była w ≥ 3 . stopniu nasilenia (95%). Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi, zarówno ogółem jak i ≥ 3 . stopniu nasilenia, były biegunka i neutropenia, natomiast wśród AEs związanych z bewacyzumabem – biegunka. Co piąty pacjent został wycofany z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

CMA

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że interwencja wnioskowana jest tańsza od komparatora, tj. CET + FOLFIRI o [redacted] / [redacted] odpowiednio w wariancie bez i z RSS.

Po korekcie związanej ze zmianami w obowiązującym programie lekowym (zmiana schematu dawkowania cetuksymabu, zmiana ceny panitumumabu), wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że interwencja wnioskowana jest tańsza od komparatora, tj. CET + FOLFIRI o [] w wariacie bez RSS i o [] zł w wariacie z RSS.

Wątpliwe jest jednak wykonywanie analizy minimalizacji kosztów, ponieważ nie można jednoznacznie rozstrzygnąć czy porównywane interwencje są równorzędne (wyniki badania FIRE-3 sugerują, że pod względem przeżycia całkowitego bewacyzumab w skojarzeniu z FOLFIRI jest istotnie statystycznie **gorszy** od cetuksymabu skojarzonego z FOLFIRI w analizowanej populacji pacjentów. Na brak istotnych statystycznie różnic wskazują wyniki badania CALGB/SWOG 80405 (z materiałów konferencyjnych) oraz metaanaliza tego badania i badania FIRE-3).

CUA

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie BEW + FOLFOXIRI w miejsce chemioterapii FOLFOXIRI jest **droższe** (o ok. 95 tys. zł w wariacie bez RSS oraz [] zł w wariacie z RSS) i przynosi **większe korzyści zdrowotne** wyrażone w jednostkach QALY (o 0,6034). Oszacowany ICUR dla porównania BEW + FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI wyniósł ok. 157 tys. zł/QALY w wariacie bez RSS i [] zł w wariacie z RSS. Oznacza to, że BEW + FOLFOXIRI nie jest terapią kosztowo-użyteczną w wariacie bez RSS, ale jest terapią kosztowo-użyteczną w wariacie z RSS. Wyniki tej analizy budzą wątpliwości, ponieważ wygenerowany dodatkowy efekt zdrowotny opiera się na badaniu niskiej jakości - Cremolini 2016.

Analiza wrażliwości

BEW + FOLFIRI jest tańszy od CET + FOLFIRI w każdym wariacie analizy wrażliwości.

Dla porównania BEW + FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI w wariacie bez RSS zmiana wnioskowania (ICUR spada minimalnie poniżej progu opłacalności) występuje w 2 przypadkach – przy przyjęciu minimalnej masy ciała pacjentów (60,9 kg) i zerowej stopy dyskontowej dla kosztów i efektów. Najwyższa wartość współczynnika ICUR wiąże się z wariantem, w którym horyzont czasowy skracany jest do 5 lat – ICUR rośnie wtedy aż do ok. 267 tys. zł.

W wariacie z RSS zmiana wnioskowania (BEW + FOLFOXIRI przestaje być interwencją kosztowo-użyteczną w porównaniu z FOLFOXIRI) w wariacie polegającym na skróceniu horyzontu czasowego do 5 lat. Dostępne dane kliniczne z publikacji Cremolini 2016 (słabej jakości) dotyczą jeszcze krótszego okresu. ICUR wynosi wtedy ok. [] tys. zł. W pozostałych przypadkach wnioskowanie nie ulega zmianie.

Probabilistyczną analizę wrażliwości wykonano dla porównania BEW + FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI. Dla tego porównania BEW + FOLFOXIRI jest terapią kosztowo-użyteczną z prawdopodobieństwem ok. [].

Cena progowa

W przypadku analizy minimalizacji kosztów nie jest wyznaczana cena progowa, tylko cena zrównująca koszty porównywanych interwencji – dla porównania BEW + FOLFIRI vs CET + FOLFIRI cena tak wyznaczona wynosi 1861 zł/[] zł za opakowanie 100 mg/4 ml oraz 7 444 zł/[] zł za opakowanie 400 mg/4 ml odpowiednio w wariacie bez i z RSS.

W przypadku analizy kosztów-użyteczności, przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności (134 514 zł), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- 982,85 zł/[] zł w wariacie odpowiednio bez i z RSS w przypadku opakowania 100 mg/4 ml;
- 3 931,40 zł/[] zł w wariacie odpowiednio bez i z RSS w przypadku opakowania 400 mg/4 ml.

Natomiast proponowana cena zbytu netto to [] zł/[] zł odpowiednio dla opakowania 100 mg/4 ml i 400 mg/4 ml, a zatem cena proponowana jest **wyższa** od progowej.

Wykonano też obliczenia własne ze względu na zachodzenie okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Brak danych o skuteczności komparatorów dla BEW + FOLFOXIRI powoduje, że nie jest możliwe wykonanie poprawnego rankingu CURów i wskazanie terapii o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Jedyne przedstawione przez wnioskodawcę dane dotyczą porównania BEW + FOLFOXIRI z FOLFOXIRI (ale ponieważ nie pochodzą one z randomizowanego badania klinicznego, zachodzi właśnie art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, gdyż nie udowodniono wyższości terapii wnioskowanej nad już

refundowaną w rozumieniu tego artykułu). Ze względu na fakt, że we wskazanym przypadku bewacyzumab stanowi terapię dodaną do chemioterapii FOLFOXIRI, jego cena wyznaczona zgodnie z art. 13 ust. 4 ustawy o refundacji musiałaby wynosić 0 zł (dla porównania z FOLFOXIRI, które rozważa wnioskodawca). Z kolei w przypadku zrównania kosztów terapii ocenianej z najtańszą terapią refundowaną w analizowanym wskazaniu rozważaną jako komparator (LF4 - fluorouracyl w postaci długotrwałych wlewów dożylnych z folinianem wapnia) cena bewacyzumabu musiałaby być ujemna.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem jelita grubego (rakiem okrężnicy lub odbytnicy), spełniający kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”, zdefiniowane zgodnie z wnioskowanymi zmianami dla funkcjonującego obecnie programu lekowego.

W przypadku rozszerzenia refundacji bewacyzumabu (Avastin) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego w ramach programu lekowego roczne wydatki płatnika publicznego zwiększyłyby się o ██████████ w 2018 r. oraz o ██████████ w 2019 r. (odpowiednio w wariantach bez i z RSS) w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Patrz Rozdział 8.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje negatywne i trzy rekomendacje pozytywne warunkowo (jedna z tych rekomendacji, tj. rekomendacja HAS, wskazuje na korzyść ze stosowania bewacyzumabu tylko w populacji z mutacją RAS, w której bewacyzumab jest już refundowany, ale już nie w populacji RAS WT, a więc wnioskowanej). Rekomendacje dotyczą też często populacji szerszej niż wnioskowana. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się uwagę na korzyść ze stosowania bewacyzumabu. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na wysoki stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych oraz małą korzyść w porównaniu do standardowej chemioterapii.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|--|-----------------------------|--|
| Analiza kliniczna | | |
| - brak jest współczynnika rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku (§ 4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). | TAK | |
| - analiza nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych, rozumianego jako „badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych , jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań” (§ 4 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia). Wnioskodawca własnych kryteriów włączenia do przeglądu nie zastosował konsekwentnie, decydując się, na podstawie „uwag” do nich, na odstępstwa od predefiniowanych kryteriów włączenia badań do analizy (§ 4 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia). | TAK | |
| - przegląd badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Analizy wnioskodawcy nie uwzględniają licznych zmian populacji docelowej wprowadzonych na etapie uzgadniania programu lekowego, o którym mowa w art. 31 ust. 11 ustawy o refundacji i wyszczególnionych w załączniku 1 do pisma PLR.4600.901.2017.8.PP, PLR.4600.902.2017.9.PP. Ponadto, wnioskodawca włączył do przeglądu badania uwzględniające populację szerszą niż wnioskowana, np. bez wymaganej mutacji aktywującej w genie BRAF dla populacji, która ma stosować bewacyzumab w skojarzeniu z FOLFOXIRI. | NIE | Wnioskodawca uważa wprowadzone zmiany za doprecyzowanie pozostające bez wpływu na analizy. |
| - przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną (§ 4 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia). W ramach wnioskowanego programu lekowego bewacyzumab ma być stosowany w skojarzeniu z FOLFIRI podawanym w schemacie: a) irynotekan 180 mg/m ² dożylnie we wlewie trwającym 30-90 minut – dzień 1.; b) folinian wapniowy w postaci racemicznej 200 mg/m ² lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce (50% dawki racematu) we wlewie trwającym 2 godziny – dzień 1. i 2.; c) fluorouracyl 400 mg/m ² dożylnie we wstrzyknięciu i następnie 600 mg/m ² we wlewie trwającym 22 godziny – dzień 1. i 2. natomiast w badaniach włączonych do analizy chemioterapia FOLFIRI skojarzona z bewacyzumabem była podawana w schemacie: a) irynotekan 180 mg/m ² dożylnie w infuzji trwającej 60-90 minut (w badaniu FIRE-3) lub 90 minut (w badaniu CALGB/SWOG) - dzień 1.; b) 120-minutowa infuzja racemicznego kwasu folinowego (400 mg/m ²) lub leukoworyny (400 mg/m ²) w dniu 1.; | NIE | |

| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|---|-----------------------------|--|
| c) bolus fluorouracylu 400 mg/m ² w dniu 1., a następnie 46-godzinny wlew fluorouracylu (2400 mg/m ²). | | |
| - przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia) w przypadku populacji z mutacją w genie BRAF – jedyne dane porównawcze odnośnie porównania bewacyzumabu + FOLFOXIRI z FOLFOXIRI (a więc tylko jednej z ki ku chemioterapii dobranych jako komparator) pochodzą z badania o niskiej jakości Cremolini 2016, które nie spełnia kryteriów włączenia do analizy. | NIE | |
| Analiza ekonomiczna | | |
| - w odniesieniu do analizy ekonomicznej, analiza wnioskodawcy nie spełnia § 5 Rozporządzenia w całości, ponieważ analiza została przeprowadzona dla populacji niezgodnej z wnioskowaną. Ponadto, w szczególności, analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej ponieważ dla populacji bez mutacji aktywującej w genach KRAS lub NRAS niezasadne jest zastosowanie techniki analitycznej jaką jest minimalizacja kosztów ze względu na wyniki badania FIRE-3, z którego wynika, że pod względem przeżycia całkowitego bewacyzumab w skojarzeniu z FOLFIRI jest istotnie statystycznie gorszy od cetuksymabu skojarzonego z FOLFIRI w analizowanej populacji pacjentów. Dodatkowo, wątpliwe jest przy wykonywaniu metaanalizy zastosowanie modelu efektów losowych przy wyliczaniu hazardu względnego OS a modelu efektów stałych przy wyliczaniu hazardu względnego PFS (interesujące byłoby zestawienie wyników z obu tych modeli). Zaś dla populacji z mutacją aktywującą w genie BRAF również brak analizy podstawowej, ponieważ analizę kosztów-użyteczności przeprowadzono w tym przypadku w oparciu o dane z badania o niskiej jakości Cremolini 2016, które nie spełnia kryteriów włączenia do analizy. W tej sytuacji, nie sposób uznać, że wykazano wyższość bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią nad chemioterapiami dobranymi jako komparator w tym wskazaniu. Co więcej, należy zauważyć, że w rozpatrywanej sytuacji zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, a analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowań (§ 5 ust. 6 pkt 1 oraz pkt 2 Rozporządzenia) ani kalkulacji (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia) z tym związanych. | NIE | |
| Analiza wpływu na budżet | | |
| - w odniesieniu do analizy wpływu na budżet, analiza wnioskodawcy nie spełnia § 6 Rozporządzenia w całości, ponieważ analiza została przeprowadzona dla populacji innej niż wnioskowana (tj. nie uwzględnia zmian wprowadzonych na etapie uzgadniania treści wnioskowanego programu lekowego). Ponadto, w BIA odnotowano liczne nieścisłości i niekonsekwencje obliczeniowe, takie jak m. in.: a) w tabeli 14 na str. 22 BIA podano nieprawidłowy odsetek pacjentów z nieobecną mutacją w genach KRAS, NRAS, BRAF – powinno to być 36% zamiast 64%. Dodatkowo, populacja P1 w analizie wnioskodawcy uwzględnia grupę chorych z obecną mutacją w genie BRAF, u których wcześniej stosowano chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną (zgodnie z uzgodnionym programem lekowym powinno być chemioterapię uzupełniającą lub przedoperacyjną z oksaliplatyną przy niestosowaniu chemioterapii z irynotekanem) i która miałyby stosować bewacyzumab w skojarzeniu z FOLFIRI, podczas gdy w analizie klinicznej i ekonomicznej nie przedstawiono danych dla takiej grupy chorych, a jedynie zakłada się, że bewacyzumab u chorych z mutacją V600 w genie BRAF ma być stosowany z chemioterapią wg schematu FOLFOXIRI, która z kolei ma być stosowana u chorych wcześniej niestosujących chemioterapii | ? | Wnioskodawca częściowo uwzględnił zgłoszone uwagi. |

| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|---|-----------------------------|------------------------|
| <p>uzupełniającej lub przedoperacyjnej z oksaliplatiną lub irynotekanem;</p> <p>b) w tabeli 13 na str. 21 podano, że odsetek pacjentów z mutacją w genie BRAF wynosi 8,1%, z obecną mutacją w genach KRAS lub NRAS wynosi 55,9%, czyli odsetek pacjentów z nieobecną mutacją KRAS, NRAS, BRAF wynosi 36%; natomiast przy szacowaniu udziałów w rynku przy uwzględnieniu podziału na chorych z obecnością mutacji KRAS, NRAS czy BRAF w rozdziale 1.4.3. <i>Udziały w rynku: populacja wnioskowana</i> przyjęto inne odsetki, tj. uznano, że 50% chorych nie ma mutacji BRAF, KRAS, NRAS, 8% ma mutację BRAF i 42% ma mutację KRAS lub NRAS;</p> <p>c) w tabeli 9 na str. 16 BIA wyniki podane w ostatnim wierszu nie zgadzają się z treścią tabeli, co ma wpływ na ostatecznie oszacowaną wielkość populacji, w której technologia może być zastosowana w tabeli 11 na str. 17;</p> <p>d) dane przedstawione w tabeli 3 na str. 13 nie są spójne z danymi w tabeli 4 na str. 14 BIA. Również tytuł tabeli 3 jest sprzeczny z jej treścią (liczba nowych zachorowań vs liczba pacjentów z diagnozą).</p> | | |

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Niezasadnie przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów dla porównania BEW + FOLFIRI vs CET + FOLFIRI, podczas gdy nie udowodniono ekwiwalentności porównywanych interwencji (pkt 4.4.3. Wytycznych).

14. Źródła

| Badania pierwotne | | |
|-------------------|--------------------------------|--|
| FIRE-3 | FIRE-3 (Heinemann 2014) | Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE et al.: FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2014, 15: 1065-1075. |
| | Stintzing 2016 | Stintzing S, Modest DP, Rossius L, Lerch MM, von Weikersthal LF, Decker T et al.: FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2016, 17: 1426-1434. |
| | Stintzing 2017 | Stintzing S, Miller-Phillips L, Modest DP, Fischer von WL, Decker T, Kiani A et al.: Impact of BRAF and RAS mutations on first-line efficacy of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab: analysis of the FIRE-3 (AIO KRK-0306) study. <i>Eur J Cancer</i> 2017, 79: 50-60. |
| CALGB/SWOG 80405 | CALGB/SWOG 80405 (Venook 2017) | Venook A, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA</i> 2017; 317(23): 2392-2401. |
| | Venook 2005 | Venook AP, Blanke CD, Niedzwiecki D. et al. Cancer and Leukemia Group B/Southwest Oncology Group Trial 80405: A Phase III Trial of Chemotherapy and Biologics for Patients with Untreated Advanced Colorectal Adenocarcinoma. <i>Clinical Colorectal Cancer</i> 2005; 5(4): 292-294. |
| | Lenz 2014 (prezentacja) | Lenz H-J, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of Irinotecan/5-FU/Leucovorin (FOLFIRI) or Oxaliplatin/5-FU/Leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (PTS) with untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC): Expanded ras analyses. ESMO 2014 (materiały konferencyjne). |
| TRIBE | TRIBE (Loupakis 2014a) | Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L et al.: Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. <i>N Engl J Med</i> 2014, 371: 1609-1618 |
| | Loupakis 2014c_abstrakt | Loupakis F, Cremolini C, Lonardi S, Tomasello G, Ronzoni M, Zaniboni A et al.: Subgroup analyses in RAS mutant, BRAF mutant and all wt mCRC pts treated with folfoxiri plus bevacizumab (BEV) or folfiri plus BEV in the tribe study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2014 32(15), 3519. |
| | Cremolini 2015a | Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S et al.: FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. <i>Lancet Oncol</i> 2015, 16: 1306-1315 |
| OLIVIA | Cremolini 2015b_abstrakt | Cremolini C, Loupakis F, Masi G, Zagonel V, Bergamo F, Salvatore L et al.: FOLFOXIRI plus bevacizumab (bev) versus FOLFIRI plus bev as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): Updated survival results of the phase III TRIBE trial by the GONO group. <i>J Clin Oncol</i> 2015, 33. |
| | OLIVIA (Gruenberger 2015) | Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, Garcia AP, Rivoire M, Mudan S et al.: Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. <i>Ann Oncol</i> 2015, 26: 702-708. |
| Loupakis 2014b | Loupakis 2014b | Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, Masi G, Sensi E, Schirripa M, Michelucci A, Pfanner E, Brunetti I, Lupi C, Antoniotti C, Bergamo F, Lonardi S, Zagonel V, Simi P, Fontanini G, Falcone A. FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment in BRAF mutant metastatic colorectal cancer. <i>European Journal of Cancer</i> 2014; 50:57-63. |

| | | |
|---|----------------|--|
| Masi 2010 | Masi 2010 | Masi G, Loupakis F, Salvatore L, Fornaro L, Cremolini C, Cupini S, et al. Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: A phase 2 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2010;11(9):845-852 (pierwotna analiza) |
| Cremolini 2016 | Cremolini 2016 | Cremolini C, Loupakis F, Masi G, Lonardi S, Granetto C, Mancini ML et al.: FOLFOXIRI or FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: a propensity score-adjusted analysis from two randomized clinical trials. <i>Ann Oncol</i> 2016, 27: 843-849. |
| Analiza skuteczności praktycznej | | |
| BICC-C RCT | | 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 |
| FNCLCC ACCORD 13/0503 RCT | | Ducieux M, Adenis A, Pignon JP, François E, Chauffert B, Ichanté JL, Boucher E, 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. |
| Souglakos 2012 RCT | | Souglakos J, Ziras N, Kakolyris S, Boukovinas I, Kentepozidis N, Makrantonakis P et al. Randomised phase-II trial of CAPIRI (capecitabine, irinotecan) plus bevacizumab vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, irinotecan) plus bevacizumab as first-line treatment of patients with unresectable/metastatic colorectal cancer (mCRC). <i>Br J Cancer</i> 2012; 106(3):453-459. |
| Pectasides 2012 RCT | | 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. <i>BMC Cancer</i> 2012, 12: 271. |
| 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. |
| BRITE | | 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. |
| AVIRI | | Kozloff M, Yood MU, Berlin J, Flynn PJ, Kabbinavar 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. |
| BEAT | | 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 |
| JACCRO CC-03 | | Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, Kretschmar 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. |
| Kopetz 2010 | | Kochi M, Akiyama Y, Aoki T, Hagiwara K, Takahashi T, Hironaka K, Teranishi F, Osuka F, Takeuchi M, Fujii M, Nakajima T. FOLFIRI plus bevacizumab as a first-line treatment for Japanese patients with metastatic colorectal cancer: a JACCRO CC-03 multicenter phase II study. <i>Cancer Chemother Pharmacol</i> . 2013 Sep 22. [Epub ahead of print] |
| Loupakis 2013 | | Kopetz S, Hoff PM, Morris JS, Wolff RA, Eng C, Glover KY et al.: Phase II trial of infusional fluorouracil, irinotecan, and bevacizumab for metastatic colorectal cancer: Efficacy and circulating angiogenic biomarkers associated with therapeutic resistance. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2010, 28: 453-459. |
| | | Loupakis F, Cremolini C, Yang D, Salvatore L, Zhang W.. Prospective Validation of Candidate SNPs of VEGF/VEGFR Pathway in Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated with First-Line FOLFIRI Plus bevacizumab <i>PLoS ONE</i> (2013) 8:7 Article Number: e66774. |

CONCERT Bennouna J, Phelip JM, Andre T, Asselain B, Sebastien K, Ducreux M: Observational Cohort Study of Patients With Metastatic Colorectal Cancer Initiating Chemotherapy in Combination With Bevacizumab (CONCERT). Clin Colorectal Cancer 2017, 16: 129-140.

Stein 2015 Stein A, Petersen V, Schulze M, Seraphin J, Hoeffkes HG, Valdix AR, Schroeder J, Herrenberger J, Boxberger F, Leutgeb B, Hinke A, Kutcheidt A, Arnold D, Bevacizumab plus chemotherapy as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer: Results from a large German community-based observational cohort study, Acta Oncologica, 2015; 54: 171-178.

Problem zdrowotny

KRN 2017 Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/nawotwory-jelita-grubego/> [data dostępu 02.01.2018 r.]

KRN 2017a Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/nawotwory-zlosliwe-jelita-grubego-c18-21/>, [data dostępu 02.01.2018 r.]

Potemski 2010 Potemski P., Epidemiologia, badania przesiewowe i klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka jelita grubego, Onkologia w Praktyce Klinicznej 2010, tom 6, nr 6, 283–289

Szczeklik 2017 Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2017, Medycyna Praktyczna, 2017

Rekomendacje kliniczne

NCCN 2017 Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Colon Cancer. Version 2.2017. March 13, 2017.

Clinical Practice Guidelines in Oncology: (NCCN Guidelines): Rectal Cancer. Version 3.2017. March 13, 2017.

NICE 2017 National Institute for Health and Care Excellence. Colorectal cancer pathway. Managing advanced and metastatic colorectal cancer. Pathway last updated: 25 September 2017. <https://pathways.nice.org.uk/pathways/colorectal-cancer/managing-advanced-and-metastatic-colorectal-cancer.pdf> [data dostępu 02.01.2018 r.]

ESMO 2016 Schmoll HJ., Van Cutsem E., Stein A., ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making, Annals of Oncology 2012; 23(10): 2479-2516.

PTOK 2015 Nowotwory układu pokarmowego, Aktualizacja na dzień 02.12.2015, Redakcja: Piotr Potemski, Wojciech Polkowski. http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_04_Nawotwory%20ukladu%20pokarmowego.pdf [data dostępu 28.12.2017 r.]

SEOM 2015 Aranda E, Aparicio J, Alonso V, Garcia-Albeniz X, Garcia-Alfonso P, Salazar R, Valladares M, Vera R, Vieitez JM, Garcia-Carbonero R. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer 2015. Clin Transl Oncol. 2015; 17:972–81. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5707107/pdf/oncotarget-08-96373.pdf> [data dostępu 28.12.2017 r.]

Rekomendacje refundacyjne

CADTH 2015 CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). pCODR Expert review committee (pERC). Final Recommendation. Avastin (with capecitabine) for Metastatic Colorectal Cancer. July 21, 2015. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_avastin_capecitabine_mcrn_fn_rec.pdf [data dostępu 28.12.2017 r.]

HAS 2016 Haute Autorité de Santé (HAS). Transparency Committee Opinion of 20 April 2016. AVASTIN (bevacizumab), anticorps monoclonal - (colorectal 1ère ligne). https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-12/avastin_summary_ct14663.pdf [data dostępu 28.12.2017 r.]

NICE 2007 National Institute for Health and Care Excellence. Bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. Technology appraisal guidance. 24 January 2007. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta118/resources/bevacizumab-and-cetuximab-for-the-treatment-of-metastatic-colorectal-cancer-pdf-82598079597253> [data dostępu 28.12.2017 r.]

NICE 2010 National Institute for Health and Care Excellence. Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine for the treatment of metastatic colorectal cancer. Technology appraisal guidance. 15 December 2010. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta212/resources/bevacizumab-in-combination-with-oxaliplatin-and-either-fluorouracil-plus-folinic-acid-or-capecitabine-for-the-treatment-of-metastatic-colorectal-cancer-pdf-82600246301893> [data dostępu 28.12.2017 r.]

- PBAC
Lipiec 2008** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public summary document for Bevacizumab, solution for I.V. infusion, 100 mg in 4 mL, 400 mg in 16 mL, Avastin®, July 2008. http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2008-07/Bevacizumab_Final_PSD_Roche.pdf;jsessionid=kon95ccgxtmk11uqjsi8cvly/ [data dostępu 28.12.2017 r.]
- PBAC
Marzec 2008** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public summary document for Bevacizumab, solution for I.V. infusion, 100 mg in 4 mL, 400 mg in 16 mL, Avastin, March 2008. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2008-03/pbac-psd-bevacizumab-mar08.pdf> [data dostępu 28.12.2017 r.]
- SMC 2008** Scottish Medicines Consortium. bevacizumab, 100mg and 400mg vials (Avastin) No (469/08) Roche 09 May 2008. https://www.scottishmedicines.org.uk/files/bevacizumab_Avastin_FINAL_May_2008_for_website.pdf [data dostępu 28.12.2017 r.]

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Avastin (bewacyzumab) stosowanego w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego, [REDACTED], Kraków, 2017;
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Avastin (bewacyzumab) stosowanego w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego, [REDACTED], Kraków, 2017;
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Avastin (bewacyzumab) stosowanego w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego, [REDACTED], Kraków, 2017;
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Avastin (bewacyzumab) stosowanego w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego, [REDACTED], Kraków, 2017;
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Avastin (bewacyzumab) stosowanego w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego, [REDACTED], Kraków, 2017;
- Zał. 6. Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Avastin oraz odpowiedzi na uwagi prezesa AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.10.2017.AZa.3.