



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Biuro Prezesa

Avastin (bewacyzumab)
we wskazaniu:
rak jelita grubego (ICD10: C18)

Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: BP.422.11.2020

Data ukończenia: 19.02.2020

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 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).

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AEs	działania niepożądane (adverse events)
BEV	bevacizumab
DpR	głębokość odpowiedzi (Depth of Response)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
FOLFOXIRI	schemat chemioterapii - oksaliplatyna, folinian wapnia, fluorouracyl, irynotekan
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
LLD	choroba ograniczona do wątroby (Liver Limited Disease)
m	miesiące
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ORR	całkowity odsetek odpowiedzi (Overall Response Rate)
OS	przeżycie całkowite (Overall Survival)
PFS	przeżycie wolne od progresji (Progression-Free Survival)
PN	neuropatia obwodowa
R0RR	odsetek resekcji R0 (R0 Resection Rate)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
SR0RR	drugorzędowy odsetek resekcji R0 (Secondary R0 Resection Rate)
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
SRR	drugorzędowy odsetek resekcji (Secondary Resection Rate)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
1 Podstawowe informacje o zleceniu	5
2 Podsumowanie	6
3 Problem decyzyjny	7
3.1 Problem zdrowotny.....	7
3.2 Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek.....	9
3.3 Oceniana technologia.....	10
4 Efektywność kliniczna i praktyczna	12
4.1 Opis metodyki przeglądu.....	12
4.2 Opis badań włączonych do przeglądu	12
4.3 Ograniczenia analizy klinicznej:	13
4.4 Wyniki badań włączonych do przeglądu	13
4.5 Bezpieczeństwo	14
4.6 Dodatkowe informacje.....	14
4.6.1 Informacje na podstawie ChPL.....	14
4.6.2 Informacje ze stron URPL, EMA i FDA.....	15
5 Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	16
6 Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna	17
7 Konkurencyjność cenowa	21
8 Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	21
9 Opinie ekspertów	21
10 Piśmiennictwo	23
11 Załączniki	24
11.1 Strategie wyszukiwania publikacji	24

1 Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

30 stycznia 2020 r., PLD.46434.7515.2019.3.AB

Wnioskowana technologia:

Produkt leczniczy:

- Avastin (bewacyzumab) koncentrant do sporządzania roztworu do infuzji

Wnioskowane wskazanie:

- Rak jelita grubego (ICD-10: C18) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej
-

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz.U. z 2000 r. nr 114 poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. nr 98 poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
 - art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
-

Wartość netto wnioskowanej terapii:

- Wartość terapii we wniosku podana brutto:

████████ zł brutto

2 Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu Avastin (bewacyzumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, we wskazaniu: rak jelita grubego (ICD-10: C18) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Problem zdrowotny

Rak jelita grubego (ang. *colorectal cancer* – CRC) 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 blaszkę właściwą błony śluzowej). [AWA OT.4331.10.2017]

Około 85% wszystkich CRC stanowią gruczolakoraki, a ponad 90% z nich rozwija się z gruczolaków.

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

Efektywność kliniczna i praktyczna

Przegląd Garcia-Afonso 2019 przedstawia dane dla 10 badań, w których w leczeniu raka jelita grubego zastosowano Bev+FOLFOXIRI. Wartość mediany OS wynosi w badaniach klinicznych od 28 do 34 miesięcy. Podanie Bev+FOLFOXIRI w pierwszej linii leczenia prowadzi do uzyskania mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS) przekraczającej 9 miesięcy.

W przeglądzie Garcia-Alfonso 2019 udało się pozyskać informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania Bev+FOLFOXIRI w 9 z 10 badań klinicznych (w badaniu TRIBE2 nie opublikowano danych dotyczących bezpieczeństwa). We wszystkich badaniach odnotowano wystąpienie działań niepożądanych stopnia 3 lub wyższego. We wszystkich 9 badaniach wystąpiła neutropenia (20-73% pacjentów), w 8 biegunka (11-30% pacjentów), w 4 gorączka neutropeniczna (5-22% pacjentów) i w 3 nadciśnienie tętnicze (22-35%). Inne działania niepożądane stopnia 3 lub wyższego sprawozdawane w badaniach to: zakrzepowe zapalenie żył, nudności, wymioty, leukopenia, neuropatia obwodowa i zapalenie jamy ustnej.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Z uwagi na fakt, że produkt leczniczy Avastin (bewacyzumab) posiada centralną rejestrację EMA wskazaniu szerszym niż wnioskowane można przyjąć, że relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została pozytywnie oceniona przez EMA.

W opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej „korzyści nie przewyższają zasadniczo toksyczności.”

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności klinicznej

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

W toku procesu analitycznego nie zidentyfikowano alternatywnej technologii lekowej dla produktu leczniczego Avastin.

Konkurencyjność cenowa

Zgodnie ze złożonym wnioskiem koszt trzech miesięcy terapii lekiem Avastin 6 podań po 240 mg co 2 tygodnie; 6 fiolek po 4 ml, 12 fiolek po 10 ml, 10 mg/ml) wyniesie 24 337,64 zł brutto.

Uwzględniając cenę za opakowanie leku Avastin z aktualnego obwieszczenia MZ, koszt 3 miesięcznej terapii wynosi 32 810,40 zł brutto (28 fiolek).

Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Koszt trzech miesięcy terapii lekiem Avastin 400 pacjentów wyniesie w zależności od źródła oszacowanego kosztu 9 735 056 zł (koszt ze zlecenia MZ)/13 124 160 zł (koszt na podstawie Obwieszczenia MZ)

3 Problem decyzyjny

Pismem z dnia 30.01.2020, znak PLD.46434.7515.2019.3.AB (data wpływu do Agencji 30.01.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, we wskazaniu: rak jelita grubego (ICD10: C18) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano dodatkowe informacje dot. wskazania (rozsiew do wątroby, obecność mutacji KRAS), wcześniejszych terapii (leczenie operacyjne) oraz planowane dalsze leczenie (schemat FOLFOXIRI z bewacyzumabem).

Na przełomie 2017 i 2018 roku w Agencji oceniano produkt leczniczy **Avastin, bewacyzumab, w szerszym wskazaniu niż aktualnie analizowane**, tj. w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20) w ramach programu lekowego. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za **niezasadne** [SRP 12/2018, RPA 11/2018]. Ocena dotyczyła rozszerzenia populacji docelowej funkcjonującego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)” (załącznik B.4. do wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2018-01-01). Zmiany obejmowały następujące aspekty:

- 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. [AWA OT.4331.10.2017]

3.1 Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: C18 - rak okrężnicy

Rak jelita grubego (ang *colorectal cancer* – CRC) 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 blaszkę właściwą błony śluzowej).

Około 85% wszystkich CRC stanowią gruczolakoraki, a ponad 90% z nich rozwija się z gruczolaków.

Powstanie i rozwój raka jelita grubego (CRC) warunkuje wiele czynników, z których najważniejsze są czynniki genetyczne i środowiskowe. Do uznanych stanów przedrakowych w jelicie grubym należą pojedyncze gruczolaki, zespoły polipowatości rodzinnej oraz nieswoiste choroby zapalne jelit. Olbrzymia większość (85%) raków sporadycznych rozwija się w wyniku nabytych, nakładających się mutacji genów supresorowych prowadzących do rozrostu nabłonka gruczolowego i uformowanie gruczolaka, a następnie przemiany złośliwej w wyniku aktywacji onkogenów. Inna droga karcynogenezy w jelicie grubym polega na unieczynnieniu genów naprawczych

warunkujących stabilność genetyczną komórek – mutacje tych genów lub ich „wyłączenie” powodują niekontrolowany rozrost komórek nabłonka. Trzecią drogą jest mechanizm epigenetyczny prowadzący do funkcjonalnego „wyłączenia” genów w następstwie hipermetylacji DNA.

Działaniem czynników środowiskowych tłumaczy się różnice w epidemiologii CRC, a najważniejszym z tych czynników jest sposób odżywiania (dieta bogata w tłuszcze zwierzęce i czerwone mięso a uboga w warzywa, owoce, wapń i selen, jest kojarzona z rakiem jelita grubego).

Źródło: Szczeklik 2018

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. [AWA OT.4331.10.2017]

Źródło: Szczeklik 2018

W opinii eksperta liczebność populacji docelowej, która przyjmowałaby wnioskowany lek wynosi 400 pacjentów rocznie.

Etiologia i patogenez

Powstanie i rozwój raka jelita grubego warunkuje wiele czynników, z których najważniejsze są czynniki genetyczne i środowiskowe.

Do uznanych stanów przedrakowych w jelicie grubym należą jedynie pojedyncze gruczolaki, zespoły polipowatości rodzinnej oraz nieswoiste choroby zapalne jelit. Olbrzymia większość (85%) raków sporadycznych rozwija się w wyniku nabytych, nakładających się mutacji genów supresorowych (APC, DCC, p53) prowadzących do rozrostu nabłonka gruczolowego i uformowania gruczolaka, a następnie do przemiany złośliwej w wyniku aktywacji onkogenów (m.in. KRAS).

Inna droga karcynogenezy w jelicie grubym, której modelem jest zespół Lyncha, polega na unieczynnieniu genów naprawczych (mutatorowych) warunkujących stabilność genetyczną komórek. Mutacje tych genów lub ich „wyłączenie” powodują niekontrolowany rozrost komórek nabłonka. Wyrazem tych zaburzeń jest niestabilność mikrosatelitarna stwierdzana prawie we wszystkich przypadkach zespołu Lyncha i w 15% przypadków raka sporadycznego. Trzecią drogą jest mechanizm epigenetyczny prowadzący do funkcjonalnego „wyłączenia” genów w następstwie hipermetylacji DNA w regionach promotorowych genów hMLH1, APC i p16.

Działaniem czynników środowiskowych tłumaczy się różnice w epidemiologii raka jelita grubego. Najważniejszym z tych czynników jest sposób odżywiania, który niekorzystnie wpływa na florę bakteryjną jelit, indukując syntezę prekursorów związków rakotwórczych oraz wydłużając czas ich pasażu przez jelito grube.

Około 85% wszystkich raków jelita grubego stanowią gruczolakoraki (*adenocarcinoma*), a ponad 90% z nich rozwija się z gruczolaków.

Źródło: Szczeklik 2018

Obraz kliniczny

Objawy raka jelita grubego zależą od jego lokalizacji i stopnia zaawansowania. Rak prawej połowy okrężnicy zwykle powoduje utajone krwawienie do jelita, z postępującą niedokrwistością. Do najczęstszych objawów raka lewej połowy okrężnicy i odbytnicy należą jawne krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego i zmiana rytmu wypróżnień – biegunka z domieszką śluzu lub zaparcie. Niedrożność jest pierwszym objawem w 6% przypadków raka jelita grubego. Masywny krwotok lub perforacja jelita zdarzają się rzadko.

Źródło: Szczeklik 2018

Rozpoznanie

1. Badania laboratoryjne

- 1) niedokrwistość niedobarwliwa – częstsza zwłaszcza w raku kątnicy i wstępnicy;
- 2) zwiększone stężenie antygenu rakowo – płodowego (CEA) w surowicy; ma niewielkie znaczenie w wykrywaniu pierwotnego ogniska raka jelita grubego ze względu na małą czułość i swoistość, odgrywa natomiast rolę w kontroli po leczeniu;
- 3) dodatni wynik testu na obecność krwi utajonej w kale.

2. Endoskopia

Najważniejszym badaniem diagnostycznym jest kolonoskopia, która umożliwia wykrycie guza, pobranie wycinków i obejrzenie całego jelita w poszukiwaniu zmian synchronicznych (drugie ognisko raka występuje u 1-3% chorych, ale synchroniczne polipy w innej części jelita u 30%).

3. Badania obrazowe

USG jamy brzusznej oraz TK i MR są przydatne w wykrywaniu przerzutów do wątroby i węzłów chłonnych. Do oceny miejscowego i regionalnego zaawansowania raka odbytnicy przydatna jest endosonografia.

4. Badania morfologiczne

W 85% przypadków gruczolakorak o różnym stopniu zróżnicowania. Około 20% z nich to raki słabo zróżnicowane lub niezróżnicowane o gorszym rokowaniu.

Źródło: Szczeklik 2018

Kryteria rozpoznania

Badania histologiczne wycinka pobranego podczas endoskopii, a następnie całego wyciętego guza, jest podstawą rozpoznania, określenia jego zróżnicowania oraz klasyfikacji.

Tabela 1. Uproszczona ocena stopnia zaawansowania raków odbytnicy i okrężnicy oraz odsetki 5-letnich przeżyć

Stopień	Klasyfikacja Dukeasa/Astlera i Collera	Klasyfikacja TMN	Opis	5-letnie przeżycie
0	-	Tis, N0, M0	Rak ograniczony do błony śluzowej	100%
I	A/A i B1	T1-T2, N0, M0	Guz nieprzekraczający błony mięśniowej	85-100%
II	B/B2 i B3	T3-T4, N0, M0	Guz przekraczający ścianę jelita	50-80%
III	C/C1, C2 i C3	T1-T4, N1-N2, M0	Przerzuty w węzłach chłonnych	30-60%
IV	D	T1-T4, N0-N2, M1	Przerzuty odległe	Do 25%

Źródło: Szczeklik 2018

Rokowanie

Rokowanie w CRC zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie operacji. Ponieważ aż 80% wszystkich raków jelita znajduje się w chwili rozpoznania w stadiach B (guz przekraczający ścianę jelita), C (przerzuty w węzłach chłonnych) i D (przerzuty odległe), przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 50-60% (w Polsce ~40%).

Źródło: Szczeklik 2018

3.2 Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję.

Tabela 2 Opinie ekspertów – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia

Ekspert/uzyskany stan	prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	dr n.med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej

		Stan przed leczeniem	Stan po leczeniu	Stan przed leczeniem	Stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem		X	X	X
	Jakieś problemy z chodzeniem	X			
	Brak możliwości chodzenia				
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką	X	X	X	X
	Jakieś problemy z samoopieką				
	Brak możliwości mycia lub ubierania się				
Zwykle czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności	X	X	X	X
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności życiowych				
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności życiowych				
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu			X	X
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	X	X		
	Krańcowy ból lub dyskomfort				
Niepokój/przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia			X	X
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie	X	X		
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie				

Tabela 3. Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według eksperta klinicznego

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	dr n.med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii kliniczne
Przedwczesny zgon	X	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X	X
Niezdolność do pracy	X	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X	X
Obniżenie jakości życia	X	X
Uzasadnienie	Wszystkie wymienione sytuacje mogą być następstwem zaawansowanego raka jelita grubego.	

Tabela 4. Opinie ekspertów – Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Ekspert/Istotność wnioskowanej technologii medycznej	prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	dr n.med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii kliniczne
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia		
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia		
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	X	X
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość		X
Uzasadnienie	Zastosowanie chemioterapii z bewacyzumabem może w omawianej grupie chorych jedynie wydłużyć czas przeżycia	

3.3 Oceniana technologia

Tabela 5. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Avastin]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, EAN 5909990010486
Wnioskowane wskazanie	rak jelita grubego (ICD10: C18),

Wskazania zarejestrowane	<ol style="list-style-type: none"> 1) Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami. 2) Terapia skojarzona bewacyzumabem z chemioterapią opartą o paklitaksel jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi. W celu uzyskania dalszych informacji dotyczących statusu receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2). 3) 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. W celu uzyskania dalszych informacji dotyczących statusu receptora HER2. 4) 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. 5) 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 czynnika wzrostu (EGFR). 6) Bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem alfa-2a jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsiałym rakiem nerki. 7) 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. 8) 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. 9) Bewacyzumab w skojarzeniu z paklitakselem, topotekaniem 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. 10) Bewacyzumab, w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny, w skojarzeniu z paklitakselem i topotekaniem, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.
Wnioskowane dawkowanie	5 mg/kg masy ciała co 14 dni, cykl 21-dniowy
Droga podania	we wlewie dożylnym
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

Avastin (bewacyzumab) został zarejestrowany przez FDA 26 lutego 2004 r. w leczeniu pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami, które stanowią anatomiczne struktury jelita grubego.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2020 r. bewacyzumab jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.4. „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)” w skojarzeniu z chemioterapią: FOLFIRI – pierwsza linia leczenia; FOLFOX-4 – druga linia leczenia.

Oceniane wskazanie jest zbliżone do wskazania zarejestrowanego (pozycja pierwsza), przy czym należy wskazać, że zlecenie MZ wskazuje konkretną część jelita grubego zajęłą nowotworem (okrężnica), natomiast nie odnosi się do wieku pacjentów. Dodatkowo w zleceniu MZ wskazano, że wskazanie dotyczy pacjentów z rozsiewem do wątroby, a planowane leczenie obejmuje skojarzenie bewacyzumabu ze schematem FOLFOXIRI. Mając na uwadze zapisy ze zlecenia oraz informacje otrzymane z MZ, pacjenci z wnioskowym wskazaniem nie kwalifikują się do leczenia bewacyzumabem w ramach obecnego programu lekowego (ze względu na brak wcześniejszego leczenia oksaliplatyną).

Źródło: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2004/125085ltr.pdf [data dostępu 31.01.2020 r.]

4 Efektywność kliniczna i praktyczna

4.1 Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących leczenia raka jelita grubego (ICD-10: C18) wykonano przeszukanie w następujących bazach informacji medycznej: Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 07.02.2020. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 6. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	rak jelita grubego (ICD-10: C18) z przerzutami brak wcześniejszej farmakoterapii pacjent po leczeniu operacyjnym mutacja w genie KRAS	-
Interwencja (I)	bewacyzumab + schemat FOLFOXIRI	-
Komparator (C)	BSC – najlepsza terapia wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i>) (w strategii wyszukiwania nie ograniczono)	monoterapia bewacyzumab monoterapia FOLFOXIRI bewacyzumab + FOLFOX bewacyzumab + FOLFIRI cetuximab panitumumab
Punkty końcowe (O)	PFS – przeżycie wolne od progresji OS – przeżycie całkowite (w strategii wyszukiwania nie ograniczono)	-
Rodzaj badania (S)	w strategii wyszukiwania nie ograniczono	doniesienia konferencyjne
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w języku angielskim lub polskim publikacja nie dawniej niż 10 lat temu 	-

4.2 Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku wyszukiwania systematycznego dla ocenianego schematu terapeutycznego bewacyzumab+FOLFOXIRI we wskazaniu rak jelita grubego zidentyfikowano następujące publikacje i badania:

- przeгляд Garcia-Alfonso 2019 omawiający 10 badań zawierających ramię zgodne z przedmiotem analizy:
 - OPAL (Stein 2015) – jednoramienne badanie II fazy analizujące Bev+FOLFOXIRI jako pierwszą linię leczenia u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (NCT00940303)
 - FOIB (Masi 2010, Cremolini 2017) – jednoramienne badanie II fazy analizujące Bev+FOLFOXIRI jako pierwszą linię leczenia u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (NCT01163396)
 - JACCRO CC-11 (Satake 2018) – badanie II fazy analizujące Bev+mFOLFOXIRI (schemat zmodyfikowany) jako pierwszą linię leczenia u pacjentów z mutacją RAS z nieoperacyjnym rakiem jelita grubego z przerzutami (nie zarejestrowano w ClinicalTrials)
 - QUATTRO (Oki 2018) – badanie II fazy analizujące Bev+FOLFOXIRI jako pierwszą linię leczenia u pacjentów z populacji japońskiej z rakiem jelita grubego z przerzutami (NCT02246049)
 - OLIVIA (Gruenberger 2015) – dwuramienne badanie II fazy porównujące Bev+FOLFOXIRI z Bev+mFOLFOX-6 (zmodyfikowany schemat FOLFOX) jako pierwszą linię leczenia u pacjentów z nieoperacyjnym rakiem jelita grubego z przerzutami (NCT00778102)
 - MOMA (Cremolini 2017) – dwuramienne badanie II fazy porównujące dwie strategie leczenia podtrzymującego po pierwszej linii leczenia Bev+FOLFOXIRI u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (NCT02271464)

- CHARTA (Stein 2012) – dwuramienne badanie II fazy porównujące Bev+FOLFOXIRI z Bev+FOLFOX jako pierwszą linię leczenia u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (NCT01321957)
- STEAM (Hurwitz 2019) – badanie II fazy porównujące jednoczesowe lub przemienne podawanie Bev+FOLFOXIRI z podawaniem Bev+FOLFOX jako pierwszą linię leczenia u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (NCT01765582)
- TRIBE (Loupakis 2014, 2016; Cremolini 2015, 2016, 2017) – badanie III fazy obejmujące Bev+FOLFOXIRI w populacji nieleczonych wcześniej pacjentów z mCRC (NCT00719797)
- TRIBE2 (Cremolini 2017) – dwuramienne badanie II fazy porównujące Bev+FOLFOXIRI z Bev+FOLFOX jako pierwszą linię leczenia u pacjentów z nieoperacyjnym rakiem jelita grubego z przerzutami (NCT02339116).

W ramach wyszukiwania odnaleziono również badania pierwotne, jednak wszystkie zostały uwzględnione w przegląd Garcia-Alfonso 2019, w związku z czym odstąpiono od ich szczegółowego przedstawiania w opracowaniu.

4.3 Ograniczenia analizy klinicznej:

- Oceniane wskazanie dotyczy pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego, u których zastosowano leczenie operacyjne, stwierdzono mutację w genie KRAS oraz zaobserwowano przerzuty do wątroby. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono niesystematyczny przegląd literatury (tylko 1 baza danych: PubMed) opisujący wyniki 10 badań randomizowanych fazy II i III, w których oceniano leczenie schematem FOLFOXIRI+bewacyzumab w zaawansowanym raku jelita grubego. W przeglądzie nie przeprowadzono metaanalizy wyników.
- Włączone do przeglądu badania oceniały skuteczność analizowanej terapii w porównaniu do komparatorów, które w problemie decyzyjnym nie mogą zostać zastosowane. W związku z powyższym przedstawiono wyniki tylko dla ramienia ocenianej technologii.
- W referowanych badaniach mediana wieku populacji docelowej wyniosła około 60 lat. W dodatkowych informacjach do zlecenia MZ nie podano wieku pacjentów, u których wnioskowana technologia mogłaby zostać zastosowana. W związku z powyższym niepewne jest czy populacja z badania jest zbieżna z wnioskowaną pod kątem wieku.
- W przeglądzie nie wskazano, czy pacjenci leczeni wnioskowanym schematem poddani zostali wcześniej leczeniu operacyjnemu oraz nie przeprowadzono analizy wyników dla subpopulacji zbieżnej z opisanym w zleceniu stanem klinicznym wnioskowanej populacji.

4.4 Wyniki badań włączonych do przeglądu

Przegląd Garcia-Afonso 2019 przedstawia dane dla 10 badań, w których w leczeniu raka jelita grubego zastosowano Bev+FOLFOXIRI.

Przy podaniu Bev+FOLFOXIRI wartość mediany OS wynosi w badaniach klinicznych od 28 do 34 miesięcy. Podanie Bev+FOLFOXIRI w pierwszej linii leczenia prowadzi do uzyskania mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS) przekraczającej 9 miesięcy.

Tabela 7. Badania obejmujące bewacyzumab+FOLFOXIRI. Źródło: na podstawie Garcia-Alfonso 2019.

Nazwa badania, faza, liczba pacjentów	Populacja	Ramiona	Główny punkt końcowy	Dodatkowe punkty końcowe	Toksyczność (działania niepożądane stopnia ≥ 3)
OPAL II fazy N = 97	≤ 70 lat; ECOG ≤ 1 ;	FOLFOXIRI-Bev + fluoropyrimidina-Bev (utrzymanie)	PFS: 11,1 m	OS: 32,2 m; ORR: 64%; RORR: 18%;	Neutropenia (26%), biegunka (11%), nudności (9%), wymioty (8%), choroba zakrzepowo- zatorowa (6%)
Masi et al. II fazy N = 57	< 75 lat;	FOLFOXIRI-Bev	PFS w 10 m: 74%	-	Neutropenia (49%), biegunka (14%)

Nazwa badania, faza, liczba pacjentów	Populacja	Ramiona	Główny punkt końcowy	Dodatkowe punkty końcowe	Toksyczność (działania niepożądane stopnia ≥ 3)
JACCRO CC-11 II fazy N = 62	ECOG ≤ 1 (≤ 70 years) lub ECOG=0 (71-75 years); mutacja RAS;	FOLFOXIRI-Bev	ORR: 76%	PFS: 11,5 m; DpR: 49%;	Neutropenia (54%), nadciśnienie (32%), biegunka (13%), gorączka neutropeniczna (5%)
QUATTRO II fazy N = 69	ECOG ≤ 1 (20-70 lat) lub ECOG=0 (71-75 lat); LLD: 32%;	FOLFOXIRI-Bev a następnie fluorouracil-levofofinate-Bev	PFS w 10 m: 75%	PFS: 13,3 m; ORR: 72%; OS: nie osiągnięto; R0RR: 25%;	Neutropenia (73%), nadciśnienie (35%), leukopenia (33%), gorączka neutropeniczna (22%)
OLIVIA II fazy N = 80	ECOG ≤ 1 ; LLD: 100%;	FOLFOXIRI-Bev vs mFOLFOX6-Bev (zmodyfikowany schemat FOLFOX)	SRR: 61% vs 49%	SR0RR: 49% vs 23%; ORR: 81% vs 62%; PFS: 18,6 vs 11,5 m;	Neutropenia (50% vs 35%), biegunka (30% vs 14%), gorączka neutropeniczna (13% vs 8%)
MOMA II fazy N = 232	ECOG ≤ 1 (<71 lat) lub ECOG=0 (71-75 lat); LLD: 27%/35%;	FOLFOXIRI-Bev a następnie Bev lub metronomiczne podawanie cyklofosfamid z kapecytabiną	PFS: 9,4 (Bev) vs 10,3 m	ORR: 68% vs 57%; OS: 28 vs 22,5 m;	Faza indukcji: Neutropenia (51%), gorączka neutropeniczna (11%), biegunka (13%)
CHARTA II fazy N = 241	ECOG ≤ 2 ;	FOLFOXIRI-Bev vs FOLFOX-Bev	PFS w 9 m: 68% vs 56%	PFS: 12,0 vs 9,8 m; ORR: 70% vs 60%; OS: 28 vs 24 m;	Biegunka (16% vs 12%), neutropenia (20% vs 14%)
STEAM II fazy N = 280	ECOG ≤ 1 (<71 lat) lub ECOG=0; (71-75 lat);	FOLFOXIRI-Bev vs sFOLFOXIRI-Bev vs FOLFOX-Bev	PFS: 12 vs 11 vs 10 m	ORR: 72% vs 73% vs 62%; OS: 34 vs 28 vs 31 m;	Neutropenia (57% vs 41% vs 36%), nadciśnienie (22% vs 22% vs 16%), biegunka (22% vs 10% vs 12%)
TRIBE III fazy N = 508	ECOG ≤ 2 ; (jeśli >70 lat: ECOG=0); LLD: 21%;	FOLFOXIRI-Bev vs FOLFIRI-Bev	ORR: 65% vs 53%	PFS: 12,3 vs 9,7 m; OS: 29,8 vs 25,8 m; R0RR: 15% vs 12%;	Neutropenia (50% vs 21%), biegunka (19% vs 11%), zapalenie jamy ustnej (9% vs 4%) oraz neuropatia obwodowa (5% vs 0%) były istotnie częstsze w ramieniu FOLFOXIRI-Bev
TRIBE2 III fazy N = 679	ECOG ≤ 2 ; (jeśli >70 lat: ECOG=0); LLD: 29/32%;	FOLFOX-Bev a następnie FOLFIRI-Bev po progresji vs FOLFOXIRI-Bev ponownie podane po progresji	PFS (po pierwszej progresji): 16,2 vs 18,9 m	PFS (do pierwszej progresji): 9,9 vs 12,0 m; ORR (do pierwszej progresji): 61% vs 50%	Nie sprawozdano

4.5 Bezpieczeństwo

W przeglądzie Garcia-Alfonso 2019 udało się pozyskać informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania Bev+FOLFOXIRI w 9 z 10 badań klinicznych (w badaniu TRIBE2 nie opublikowano danych dotyczących bezpieczeństwa). We wszystkich badaniach odnotowano wystąpienie działań niepożądanych stopnia 3 lub wyższego. We wszystkich 9 badaniach wystąpiła neutropenia (20-73% pacjentów), w 8 biegunka (11-30% pacjentów), w 4 gorączka neutropeniczna (5-22% pacjentów) i w 3 nadciśnienie tętnicze (22-35%). Inne działania niepożądane stopnia 3 lub wyższego sprawozdane w badaniach to: zakrzepowe zapalenie żył, nudności, wymioty, leukopenia, neuropatia obwodowa i zapalenie jamy ustnej.

4.6 Dodatkowe informacje

4.6.1 Informacje na podstawie ChPL

Działania niepożądane wymienione w tym punkcie zostały uporządkowane wg następujących kategorii częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 8. Działania niepożądane na podstawie ChPL Avastin

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Posocznica, Ropień, Zapalenie tkanki łącznej, Zakażenie, Zakażenie dróg moczowych	Często
	Martwicze zapalenie powięzi	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Gorączka neutropeniczna, Leukopenia, Neutropenia, Małopłytkowość	Bardzo często
	Niedokrwistość, Limfopenia	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość, reakcje związane z wlewem	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Anoreksja Hipomagnezemia Hiponatremia	Bardzo często
	Odwodnienie	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa, Dyzartria, Ból głowy, Zaburzenie smaku	Bardzo często
	Udar mózgu, Omdlenie, Senność	Często
	Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii	Rzadko
	Encefalopatia nadciśnieniowa	Bardzo rzadko
Zaburzenia oka	Zaburzenie oka, Zwiększone łzawieni	Bardzo często
Zaburzenia serca	Zastoinowa niewydolność serca, Częstoskurcz nadkomorowy	Często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie, Zakrzepica zatorowa (żylna)	Bardzo często
	Zakrzepica zatorowa (tętnicza), Krwotok, Zakrzepica żył głębokich	Często
	Mikroangiopatia zakrzepowa nerek, tętniak i rozwarstwienie tętnicy	Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność, Nieżyt nosa Krwawienie z nosa Kaszel	Bardzo często
	Krwotok płucny/ Krwiopłucie, Zatorowość płucna, Niedotlenienie, Zaburzenie mowy	Często
	Nadciśnienie płucne, Perforacja przegrody nosowej	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Krwotok z odbytnicy, Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, Zaparcia, Biegunka, Nudności, Wymioty, Ból brzucha	Bardzo często
	Perforacje żołądkowo-jelitowe, Perforacja jelita, Niedrożność jelita, Niedrożność jelit, Przetoki odbytniczno-pochwowe. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, Ból odbytu	Często
	Owrzodzenie żołądka i jelita	Częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Perforacja pęcherzyka żółciowego	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Komplikacje w gojeniu ran, Zapalenie skóry złuszczone, Sucha skóra, Przebarwienie skór	Bardzo często
	Zespół erytrodyzestezji dłoniowopodeszwowej	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów, ból mięśni	Bardzo często
	Przetoka, Osłabienie mięśni, Ból pleców	Często
	Martwica kości szczęki, Martwica kości innych niż szczęki lub żuchwy	Częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Białkomocz	Bardzo często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niewydolność jajników	Bardzo często
	Ból miednicy	Często
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	Wady rozwojowe płodu	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Osłabienie, Zmęczenie Gorączka, Ból, Zapalenie błon śluzowych	Bardzo często
	Ospałość	Często
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała	Bardzo często

4.6.2 Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

Odnaleziono komunikat EMA z 12.11.2019r. w którym wskazano, że do najczęściej występujących działań niepożądanych po zastosowaniu bewacyzumabu należą nadciśnienie, zmęczenie lub osłabienie, biegunka i ból brzucha. Najpoważniejsze działania niepożądane to perforacja przewodu pokarmowego (dziura w ścianie jelita), krwotok i tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa.

[źródło: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/avastin> , dostęp: 10.02.2020, g. 11.13]

5 Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Z uwagi na fakt, że produkt leczniczy Avastin (bewacyzumab) posiada centralną rejestrację EMA wskazaniu szerszym niż wnioskowane można przyjąć, że relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została pozytywnie oceniona przez EMA.

W opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej „korzyści nie przewyższają zasadniczo toksyczności.”

6 Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 12.02.20 przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) <https://ptok.pl/>
- European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <https://www.nccn.org/>

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok	Zalecane postępowanie terapeutyczne
<p>PTOK 2015 (Polska) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia przerzutowego raka jelita grubego</p> <p><u>Klasyczna chemioterapia:</u></p> <p>W przypadku chorych z dobrym stanem sprawności terapią preferowaną w I linii leczenia są schematy zawierające fluoropirymidynę oraz irynotekan (np. FOLFIRI) lub oksaliplatynę (np. FOLFOX-4 lub CAPOX). Ze względu na złą tolerancję, nie poleca się skojarzenia kapecytabiny i irynotekanu. Wybór schematu zależy od obecności przeciwwskazań do zastosowania poszczególnych chemioterapeutyków wynikających z ich toksyczności lub zaplanowanej strategii leczenia sekwencyjnego.</p> <p>W wytycznych wskazano, że <i>wydaje się także, że CTH (chemioterapia – przypis analityków Agencji) nie musi być kontynuowana aż do momentu progresji lub nieakceptowanej toksyczności — racjonalnym postępowaniem w przypadku braku dynamiki zmian nowotworowych może być przerwanie leczenia i jego ponowienie w momencie progresji.</i></p> <p>W przypadku stosowania chemioterapii wielolekowej w I linii leczenia zasadnicze znaczenie ma terapia sekwencyjna złożona z przynajmniej 2 rzutów leczenia. <i>Stosowanie programu z irynotekaniem w pierwszej, a z oksaliplatyną w drugiej linii, lub odwrotnie, jest standardowym sposobem postępowania pozwalającym na uzyskanie mediany czasu przeżycia chorych wynoszącej około 21 miesięcy. Oksaliplatynę należy zawsze skojarzyć z fluoropirymidyną, natomiast w drugiej linii dopuszczalna jest monoterapia irynotekaniem. Chorzy w nieco gorszym stanie sprawności lub z przeciwwskazaniami do podania irynotekanu bądź oksaliplatyny mogą być leczeni FU z folinianem wapniowym lub samą kapecytabiną. Taka opcja może też być preferowana u chorych, u których dynamika choroby jest niewielka, objawy skąpe, a radykalne leczenie chirurgiczne, niezależnie od odpowiedzi na chemioterapię, niemożliwe.</i></p> <p><u>Terapia ukierunkowana molekularnie</u></p> <p>W ramach terapii zaawansowanego raka jelita grubego dostępne są następujące opcje terapeutyczne: bewacyzumab (antagonista VEGF), cetuksymab i panitumumab (antagoniści EGFR), aflibercept (tzw. pułapka dla VEGF) i regorafen b (inh bitor wielokinazowy). <i>Dla bewacyzumabu, afliberceptu i regorafenibu 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).</i></p> <p><u>Leczenie I linii</u></p> <p>Do chemioterapii można dołączyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bewacyzumab – brak wyraźnych zaleceń dot. stosowania, dane z badań nie wskazują na wpływ dołączenia bewacyzumabu do chemioterapii na OS, który mógłby być obserwowany w praktyce; • cetuksymab – dostępne są sprzeczne dane odnośnie skuteczności cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią I linii; • panitumumab – stwierdzono wpływ panitumumabu dołączonego do schematu FOLFOX na wydłużenie PFS i OS. <p>Nie wskazano wyraźnych zaleceń odnośnie ww. terapii. W przypadku bewacyzumabu wskazano jedynie, że jeśli lek ten jest stosowany, należy kojarzyć go ze schematem FOLFIRI.</p> <p><i>W wytycznych wskazano, że w pierwszej linii leczenia bewacyzumab dodany do programów CTH zawierających oksaliplatynę, stosowanych w pierwszej linii leczenia, nie wydłuża czasu przeżycia całkowitego oraz nie wpływa na zwiększenie odsetka odpowiedzi bezpośrednich. Przeciwnie 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.</i></p> <p><i>Wartość bewacyzumabu w pierwszej linii leczenia jest przedmiotem kontrowersji, zwłaszcza że z leczeniem wiążą się często istotne objawy niepożądane (np. zwiększone ryzyko krwawień, zwwyżki ciśnienia tętniczego, białkomocz, udary mózgu). Jeśli lek ten jest stosowany, należy kojarzyć go ze schematem FOLFIRI.</i></p> <p><i>Brak informacji o źródle finansowania i sile zaleceń.</i></p>

<p>NCCN 2020 (Stany Zjednoczone) <i>Konflikt interesów: część autorów zadeklarowała konflikt interesów</i></p>	<p>Wytyczne w ramach terapii systemowej dla zaawansowanego lub przerzutowego raka jelita grubego w przypadku pacjentów leczonych w ramach intensywnej terapii zalecają podanie schematu FOLFOXIRI w połączeniu z bewacizumabem (siła zaleceń 2A).</p> <p>Pozostałymi możliwymi do zastosowania terapiami są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFOX ± bewacizumab • CAPEOX ± bewacizumab • FOLFOX + cetuksymab/panitumumab • FOLFIRI ± bewacizumab • FOLFIRI + cetuksymab/panitumumab <p>W przypadku pacjentów u których nie ma konieczności leczenia w ramach intensywnej terapii zalecanymi terapiami są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-FU + leucovorin ± bewacizumab • Kapecytabina ± bewacizumab • cetuksymab/panitumumab • niwolumab • ipilimumab • niwolumab + ipilimumab • trastuzumab + (pertuzumab lub lapatinib) <p>Wskazano, że cetuksymab oraz panitumumab może być zastosowany jedynie u pacjentów bez mutacji KRAS, NRAS oraz BRAS.</p> <p>Niwolumab, pembrolizumab oraz ipilimumab może zostać zastosowany w przypadku identyfikacji mutacji dMMR/MSI-H.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>1 – jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o wysokiej jakości dowody</p> <p>2A – jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości</p> <p>2B – konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości</p>
<p>ESMO 2016 (Europa) <i>Konflikt interesów: część autorów zadeklarowała konflikt interesów</i></p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w przerzutowym raku jelita grubego</p> <p><u>I linia leczenia systemowego przerzutowego raka jelita grubego – w oparciu o leki celowane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • celowane terapie biologiczne jeśli nie są przeciwwskazane (I,A), • przeciwciała anty-VEGF – bewacizumab powinien być stosowany w skojarzeniu z: <ul style="list-style-type: none"> ○ podwójnymi schematami cytotoksycznymi: FOLFOX/CAPOX/FOLFIRI, ○ potrójnym schematem cytotoksycznym FOLFOXIRI w przypadku wybranych pacjentów, u których można zastosować intensywne leczenie, są zmotywowani do leczenia, a celem jest zmniejszenie guza, możliwe również potencjalne zastosowanie w przypadku pacjentów z mutacją BRAF, u których można zastosować intensywne leczenie (II, B), ○ monoterapię fluoropirymidyną w przypadku chorych nietolerujących bardziej agresywnego leczenia (I, B), ○ przeciwciała anty-EGFR należy stosować w skojarzeniu z schematem FOLFOX lub FOLFIRI (I, A), nie należy stosować skojarzenia ze schematami opartymi o kapecytabinę lub 5-fluorouracyl w bolusie (I, E). <p><u>Terapia podtrzymująca:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku pacjentów otrzymujących w ramach indukcji FOLFOX lub CAPOX łącznie z terapią opartą o bewacizumab powinno rozważyć się terapię podtrzymującą po 6 cyklach CAPOX lub 8 cyklach FOLFOX – optymalną terapią podtrzymującą jest skojarzenie oparte o fluoropirymidynę oraz bewacizumab. Monoterapia bewacizumabem nie jest zalecana (I, B), • w przypadku chorych otrzymujących w ramach indukcji FOLFIRI można kontynuować terapię (jako minimum) tak długo, jak postępuje cytoredukcja (zmniejszanie się guza) i leczenie jest tolerowane (V, B), • w przypadku pacjentów leczonych w ramach początkowej terapii schematem FOLFOXIRI ± bewacizumab, jako terapię podtrzymującą można rozważyć terapię fluoropirymidyna + bewacizumab, • w przypadku chorych, u których w ramach indukcji stosowano pojedynczą terapię fluoropirymidyną (+bewacizumab), należy utrzymać tą terapię w ramach podtrzymania (V, A). Kluczowe jest podejście zindywidualizowane i dyskusja z pacjentem (V, A), • należy wprowadzić ponownie terapię indukcyjną lub terapię drugiej linii w przypadku objawów progresji. Jeżeli zostanie podjęta decyzja o wprowadzeniu terapii II linii, ponowne zastosowanie terapii indukcyjnej powinno być częścią postępowania, pod warunkiem, że nie występują objawy toksyczności (III, B). <p><u>II linia leczenia systemowego przerzutowego raka jelita grubego – skojarzenia z leczeniem celowanym:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku pacjentów, u których dotychczas nie stosowano bewacizumabu należy rozważyć leczenie lekiem antyangiogennym (bewacizumabem lub afliberceptem) (I, A). Stosowanie

	<p>afliberceptu powinno być ograniczone do skojarzenia ze schematem FOLFIRI w przypadku chorych, u których doszło do progresji podczas leczenia schematem zawierającym oksaliplatynę (I, A),</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku chorych, u których bewacyzumab zastosowano w I linii leczenia należy rozważyć: <ul style="list-style-type: none"> ○ bewacyzumab (I, A), ○ aflibercept lub ramucyrumab (w skojarzeniu z FOLFIRI), jeżeli w I linii stosowano oksaliplatynę (I, A), ○ przeciwciała anti-EGFR w skojarzeniu z FOLFIRI/irynotekaniem u chorych z RAS WT i BRAF WT – względna korzyść z zastosowania przeciwciał anti-EGFR jest podobna w II i dalszych liniach leczenia (II, A), ○ w przypadku chorych z szybką progresją w trakcie leczenia schematem zawierającym bewacyzumab w I linii należy rozważyć leczenie afliberceptem lub ramucyrumabem (jedynie w skojarzeniu z FOLFIRI) (II, B), a u chorych RAS WT, u których nie stosowano wcześniej terapii anti-EGFR – terapię przeciwciałem anti-EGFR, preferowane skojarzenie z chemioterapią (II, B). <p><u>Rekomendacje w oparciu o konsensus ekspercki dotyczące zastosowania leków cytotoksycznych i terapii celowanej w I i kolejnych liniach leczenia przerzutowego raka jelita grubego</u></p> <p>Jeżeli celem leczenia jest cytoredukcja umożliwiająca leczenie lokalne i/lub lokalna ablacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku chorych RAS WT leczeniem z wyboru powinien być schemat złożony z dwóch leków cytotoksycznych i przeciwciała anti-EGFR; • jeśli nie zaobserwowano odpowiedzi w ramach pierwszej kontroli postępów leczenia, sugerowana jest zmiana dwuskładnikowego schematu cytotoksycznego w celu zmaksymalizowania szansy na resekcję; • jeżeli w ramach kontroli zaobserwowano zjawisko cytoredukcji, ale chory wciąż nie kwalifikuje się do operacji, należy kontynuować chemioterapię i dołączyć odpowiedni lek biologiczny w zależności od statusu mutacji RAS i BRAF; • w przypadku progresji choroby należy rozpocząć leczenie II linii. <p>Chorzy, u których cytoredukcja jest potrzebna ze względu na agresywny charakter choroby i/lub ryzyko rozwoju/obecność ciężkich objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku pacjentów RAS WT preferowane jest zastosowanie dwuskładnikowego schematu cytotoksycznego w skojarzeniu z przeciwciałem anti-EGFR, chociaż równie uzasadnione jest stosowanie skojarzenia z bewacyzumabem. Trójskładnikowy schemat cytotoksyczny ± bewacyzumab może stanowić alternatywę w przypadku wybranych zmotywowanych pacjentów, u których można zastosować intensywne leczenie; • nie powinno się dokonywać zmiany leczenia u chorych bez progresji, u których nie stwierdzono znacznej toksyczności leczenia. <p>Chorzy, u których celem leczenia jest kontrola choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rekomenduje się dwuskładnikowy schemat cytotoksyczny w skojarzeniu z bewacyzumabem lub w przypadku chorych RAS WT – w skojarzeniu z przeciwciałem anti-EGFR; • w przypadku chorych z odpowiedzią na leczenie lub co najmniej kontrolą choroby, należy rozważyć aktywną terapię podtrzymującą. Jeśli terapię rozpoczęto dwuskładnikowym schematem cytotoksycznym w skojarzeniu z bewacyzumabem, preferowaną opcją jest fluoropirymidyna + bewacyzumab; • w przypadku progresji należy rozpocząć terapię II linii. <p><i>Siła dowodów:</i></p> <p><i>I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności;</i></p> <p><i>II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność;</i></p> <p><i>III – prospektywne badania kohortowe;</i></p> <p><i>IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne;</i></p> <p><i>V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><i>Stopnie rekomendacji:</i></p> <p><i>A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane;</i></p> <p><i>B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane;</i></p> <p><i>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad opcjonalne;</i></p> <p><i>D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie nie zalecane;</i></p> <p><i>E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy nie zalecane</i></p> <p><i>Źródło finansowania: ESMO</i></p>
--	--

BRAF – kinaza seroninowo-treoninowa B-Raf; EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu;

Polskie wytyczne PTOK 2015 wskazują na brak wyraźnych zaleceń do stosowania bewacyzumabu w ramach I linii leczenia. Dodatkowo wskazano, że należy go kojarzyć ze schematem FOLFIRI. Europejskie wytyczne ESMO 2016 w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego w oparciu o terapię celowaną, wskazuje na możliwość zastosowania bewacyzumabu ze schematem FOLFIXIRI w przypadku wybranych pacjentów, u których można zastosować intensywne leczenie, są zmotywowani do leczenia, a celem jest zmniejszenie guza. Możliwe jest również zastosowanie powyższego skojarzenia w przypadku pacjentów z mutacją BRAF, u których można

zastosować intensywne leczenie. Wytyczne NCCN 2020 w ramach terapii systemowej dla zaawansowanego lub przerzutowego raka jelita grubego w przypadku pacjentów leczonych w ramach intensywnej terapii zalecają podanie schematu FOLFOXIRI w połączeniu z bewacyzumabem.

Wytyczne jako potencjalne alternatywne technologie do zastosowania bewacyzumabu wskazują na cetuksymab, panitumumabu, nivolumab lub pembrolizumab, aflibercept czy regorafenib. Niemniej jednak w ocenianym wskazaniu, żadna ze wskazanych technologii nie może zostać zastosowana, co wyjaśniono poniżej:

- cetuksymab, panitumumab – zgodnie z wytycznymi są możliwe do zastosowania wyłącznie u pacjentów bez mutacji w genie KRAS (, PTOK 2015, ESMO 2016, NCCN 1.2020);
- nivolumab lub pembrolizumab - możliwe zastosowanie tylko u pacjentów bez mutacji z dMMR/MSI-H (NCCN 1.2020);
- aflibercept – zalecany w II linii leczenia jedynie z skojarzeniu ze schematem FOLFIRI (ESMO 2016);
- regorafenib – może być zastosowany jako dodatkowa linia terapii dla pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego opornym na chemioterapię (ESMO 2016, NCCN 1.2020).

W wytycznych wskazuje się również inne terapie, które są obecnie dostępne w ramach finansowania ze środków publicznych w Polsce.

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję, jako terapię alternatywną, którą można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, wskazali chemioterapię (schemat FOLFIRI, FOLFOX, FOLFOXIRI).

Warto jednak zauważyć, że wskazane przez eksperta klinicznego technologie są aktualnie finansowane ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

7 Konkurencyjność cenowa

Poniżej zamieszczono dane o kosztach wnioskowanej technologii (zgodnie z art. 47 e ust. 1 pkt 12 ustawy o świadczeniach), tj. wartościach netto wnioskowanych terapii albo cykli leczenia wskazanych we wniosku świadczeniodawcy.

W oszacowaniach przyjęto dane wskazane w zleceniu, tj. zużycie 28 fiolek po 100mg/4ml na 21 dniowy cykl terapii (3 miesiące)

Tabela 10. Koszty technologii wnioskowanej zgodnie ze zleceniem MZ [zł]

Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	Opakowanie	Koszt brutto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia
3 miesiące (5 mg/kg masy ciała co 14 dni we wlewie dożylnym, cykl 21 dniowy)	28 fiolek, 100 mg	██████████

Zgodnie ze złożonym wnioskiem koszt trzech miesięcy terapii lekiem Avastin wyniesie ██████████ zł brutto.

Uwzględniając cenę za opakowanie leku Avastin z aktualnego obwieszczenia MZ, koszt 3 miesięcznej terapii wynosi 32 810,40 zł brutto (28 fiolek, 100 mg).

Koszt 12 miesięcznej terapii 1 pacjenta wynosi w zależności od źródła danych kosztowych (zlecenie MZ/ obwieszczenie MZ) wynosi ██████████ zł /131 241,60 zł.

8 Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

W opinii ekspertów klinicznych liczebność populacji docelowej z wnioskowanym wskazaniem może wynosić ok. 400 osób rocznie.

Tabela 11. Porównanie kosztów terapii ponoszonych przez NFZ w przeliczeniu na liczbę pacjentów oszacowanych przez eksperta.

Produkt leczniczy	Źródło danych kosztowych	Liczba pacjentów	Koszt NFZ	
			3 miesiące	12 miesięcy
Avastin (bewacyzumab)	zlecenie MZ/ obwieszczenie MZ	400	██████████ zł/ 13 124 160 zł	██████████ zł/ 52 496 640 zł

Powyższe oszacowanie nie uwzględnia ewentualnych RSS.

Należy mieć na uwadze, że powyższe oszacowanie opiera się na oszacowaniu eksperckim, zaś nie odnaleziono danych umożliwiających zweryfikowanie liczebności populacji.

9 Opinie ekspertów

W toku przygotowywania niniejszego opracowania wystąpiono do 9 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano dwie odpowiedzi, które przedstawiono poniżej.

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie eksperckie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 12. Opinie ekspertów dotyczące finansowania ocenianej technologii

Ekspert	prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	dr n.med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii kliniczne
Technologie medyczne obecnie stosowane w Polsce	„Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z mutacją w genie BRAF polega obecnie na chemioterapii (najczęściej schemat FOLFOXIRI lub FOLFIRI)”	„Aktualnie chorzy z mutacją BRAF mogą być kwalifikowani do chemioterapii opartej o FOLFIRI lub FOLFOX zgodnie z katalogiem chemioterapii”
Technologia najtańsza	„Najtańszą technologią jest chemioterapia według schematu FOLFIRI”.	„Najtańszą technologią jest chemioterapia oparta o monoterapię 5-fluorouracylem, ale jest to wówczas najmniej skuteczna terapia”
Technologia najskuteczniejsza	„Najskuteczniejszą – spośród technologii stosowanych obecnie w Polsce – jest chemioterapia według schematu FOLFIRI”	„Bardziej skuteczną terapią jest terapia oparta o FOLFIRI z bewacyzumabem w ramach PL (przy potwierdzonej mutacji KRAS). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w noto torach złośliwych –PUO PTOK”
Technologia rekomendowana	„Najwyższy poziom dowodów naukowych posiada chemioterapia według schematu FOLFOXIRI (Montagnani i wsp. (...)). Wartość dodania bewacyzumabu do chemioterapii pierwszej linii u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z mutacją w genie BRAF nie została ostatecznie udowodniona (Macedo i wsp. (...)) – obiecujące wyniki badania II fazy nie zostały potwierdzone w badaniach III fazy, w których różnica w zakresie czasu przeżycia całkowitego nie osiągnęła poziomu znaczącości.”	„Na podstawie badania TRIBE2 (...): przeanalizowano dwie grupy chorych w ramieniu z tripletem FOLFOXIRI/bevacyczumab oraz z ramieniem FOLFIRI/bevacyczumab i uzyskano wyższą odpowiedź w ramieniu z tripletem 65% vs. 53%, dłuższy czas do progresji PFS 12,1 m vs. 9,7m oraz dłuższy czas przeżycia OS 29,8m vs 25,8 m. Istotnym założeniem badania było, zwłaszcza w grupie chorych w wieku 70+ z dobrym stanem wydolności ECOG = 0. Na podstawie analizy badania klinicznego TRIBE chorzy w ramieniu z tripletem+bevacyczumab z przerzutami tylko w wątrobie uzyskali większy odsetek operacji R0-metastektomia po pierwotnym leczeniu 32% vs 28% w ramieniu FOLFIRI/bevacyczumab. W rekomendacjach ESMO zaleca się dla pacjentów z mutacją BRAF zastosowanie tripletu+bevacyczumab w I-szej linii leczenia.”
Rokowania pacjentów	„Rokowanie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z mutacją w genie BRAF jest złe (wspomniana mutacja – występująca u około 10% chorych - jest czynnikiem niekorzystnym rokowniczo) – mediana czasu przeżycia całkowitego wynosi około 12 miesięcy”	„Chorzy nie rokują wyleczenia, ale mają szansę na wydłużenie PFS do ok. 12,1 m i OS ok. 29.8 m w sytuacji umożliwiającej w kolejnym etapie R0-metastektomia z wątroby.”
Najbardziej dotkliwe objawy, konsekwencje choroby	„Ból w jamie brzusznej, objawy niewydolności wątroby”.	„Pogorszenie komfortu życia, pogłębienie się niewydolności narządowych, pogłębienie bólu-wszystko na skutek postępu choroby.”
Skuteczność praktyczna ocenianej technologii	„Wartość chemioterapii według schematu FOLFOXIRI stosowanej w skojarzeniu z bewacyzumabem nie została jednoznacznie potwierdzona.”	„Na podstawie badania TRIBE2 (...): przeanalizowano dwie grupy chorych w ramieniu z tripletem FOLFOXIRI/bevacyczumab oraz z ramieniem FOLFIRI/bevacyczumab i uzyskano wyższą odpowiedź w ramieniu z tripletem 65% vs. 53%, dłuższy czas do progresji PFS 12,1 m vs. 9,7m oraz dłuższy czas przeżycia OS 29,8m vs 25,8 m. Istotnym założeniem badania było, zwłaszcza w grupie chorych w wieku 70+ z dobrym stanem wydolności ECOG = 0. Na podstawie analizy badania klinicznego TRIBE chorzy6 w ramieniu z tripletem+bevacyczumab z przerzutami tylko w wątrobie uzyskali większy odsetek operacji R0-metastektomia po pierwotnym leczeniu 32% vs 28% w ramieniu FOLFIRI/bevacyczumab. W rekomendacjach ESMO zaleca się dla pacjentów z mutacją BRAF zastosowanie tripletu+bevacyczumab w I-szej linii leczenia.

10 Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

Cremolini 2015	Cremolini, C. et al. (2015). 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> 16, 1306-1315
Cremolini 2016	Cremolini, C. et al. (2016). 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> 27, 843-849
Cremolini 2017	Cremolini, C. et al. (2017). Efficacy of FOLFOXIRI plus bevacizumab in liver-limited metastatic colorectal cancer: A pooled analysis of clinical studies by Gruppo Oncologico del Nord Ovest. <i>Eur.J.Cancer</i> 73, 74-84
Garcia-Alfonso 2019	Garcia-Alfonso, P. et al. (2019). FOLFOXIRI plus biologics in advanced colorectal cancer. <i>Expert Opin.Biol.Ther.</i> 19, 411-422.
Gruenberger 2015	Gruenberger, T., Bridgewater, J., Chau, I., García Alfonso, P., Rivoire, M., Mudan, S., ... & Adam, R. (2015). Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. <i>Annals of Oncology</i> , 26(4), 702-708.
Hurwitz 2019	Hurwitz, H. I., Tan, B. R., Reeves, J. A., Xiong, H., Somer, B., Lenz, H. J., ... & Lee, J. J. (2019). Phase II Randomized Trial of Sequential or Concurrent FOLFOXIRI-Bevacizumab Versus FOLFOX-Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer (STEAM). <i>The oncologist</i> , 24(7), 921-932.
Loupakis 2014	Loupakis, F. et al. (2014). Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. <i>N.Engl.J.Med.</i> 371, 1609-1618
Loupakis 2016	Loupakis, F. et al. (2016). A Review of Clinical Studies and Practical Guide for the Administration of Triplet Chemotherapy Regimens with Bevacizumab in First-line Metastatic Colorectal Cancer. <i>Target Oncol.</i> 11, 293-308
Oki 2018	Oki, E. et al. (2018). A Multicenter Clinical Phase II Study of FOLFOXIRI Plus Bevacizumab as First-line Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: QUATTRO Study. <i>Clin.Colorectal Cancer</i> 17, 147-155.
Satake 2018	Satake, H. et al. (2018). A phase II trial of 1st-line modified-FOLFOXIRI plus bevacizumab treatment for metastatic colorectal cancer harboring RAS mutation: JACCRO CC-11. <i>Oncotarget</i> 9, 18811-18820
Stein 2012	Stein, A., Glockzin, G., Wienke, A., Arnold, D., Edelmann, T., Hildebrandt, B., ... & Schlitt, H. J. (2012). Treatment with bevacizumab and FOLFOXIRI in patients with advanced colorectal cancer: presentation of two novel trials (CHARTA and PERIMAX) and review of the literature. <i>BMC cancer</i> , 12(1), 356.
Stein 2015	Stein, A. et al. (2015). Upfront FOLFOXIRI+bevacizumab followed by fluoropyrimidin and bevacizumab maintenance in patients with molecularly unselected metastatic colorectal cancer. <i>Br.J.Cancer</i> 113, 872-877.

Rekomendacje kliniczne

PTOK 2015	Potemski P. et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 r. Nowotwory układu pokarmowego 2015 rok
ESMO 2016	Cutsem E. et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer, <i>Annals of Oncology</i> 27: 1386–1422, 2016, doi:10.1093/annonc/mdw235 Published online 5 July 2016
NCCN 1.2020	National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer, ver. 1.2020 – december 19, 2020

Pozostałe publikacje

ChPL Avastin (bewacyzumab)	Charakterystyka Produktu Leczniczego Avastin (bewacyzumab)
----------------------------	--

11 Załączniki

11.1 Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 07.02.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#45	Search (#22 AND #39 AND #44)	80
#44	Search (#42 AND #43)	10200758
#43	Search "2010"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]	10698566
#42	Search (#40 OR #41)	26089420
#41	Search "polish"[Language]	172797
#40	Search "english"[Language]	25918176
#39	Search (#35 AND #38)	101
#38	Search (#36 OR #37)	193
#37	Search "FOLFOXIRI"[Title/Abstract]	150
#36	Search "FOLFOXIRI protocol"[Supplementary Concept]	102
#35	Search (#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34)	17701
#34	Search "rhuMAb-VEGF"[Title/Abstract]	18
#33	Search "rhuMAbVEGF"[Title/Abstract]	2
#32	Search "RG-435"[Title/Abstract]	0
#31	Search "R-435"[Title/Abstract]	15
#30	Search "PF-06439535"[Title/Abstract]	5
#29	Search "Mvasi"[Title/Abstract]	4
#28	Search "Bevacizumab"[Title/Abstract]	15494
#27	Search "Avastin"[Title/Abstract]	1508
#26	Search "ABP215"[Title/Abstract]	1
#25	Search "ABP 215"[Title/Abstract]	9
#24	Search "2S9ZZM9Q9V"[Title/Abstract]	1
#23	Search "Bevacizumab"[MeSH Terms]	11188
#22	Search (#16 AND #21)	53864
#21	Search (#17 OR #18 OR #19 OR #20)	547343
#20	Search "metastatic"[Title/Abstract]	219764
#19	Search "metastasis"[Title/Abstract]	228257
#18	Search "metastases"[Title/Abstract]	158835
#17	Search "Neoplasm Metastasis"[MeSH Terms]	199656
#16	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15)	231427
#15	Search "Colorectal Tumors"[Title/Abstract]	3316
#14	Search "Colorectal Tumor"[Title/Abstract]	1960
#13	Search "Colorectal Neoplasms"[Title/Abstract]	2302
#12	Search "Colorectal Neoplasm"[Title/Abstract]	621

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#11	Search "Colorectal Carcinomas"[Title/Abstract]	3983
#10	Search "Colorectal Carcinoma"[Title/Abstract]	13726
#9	Search "Colorectal Cancers"[Title/Abstract]	8801
#8	Search "Colorectal Cancer"[Title/Abstract]	96788
#7	Search "Colorectal Neoplasms"[MeSH Terms]	196351
#6	Search "Cancer of the Cecum"[Title/Abstract]	57
#5	Search "Cancer of Cecum"[Title/Abstract]	1
#4	Search "Cecal Neoplasms"[Title/Abstract]	100
#3	Search "Cecal Neoplasm"[Title/Abstract]	11
#2	Search "Cecal Cancer"[Title/Abstract]	147
#1	Search "Cecal Neoplasms"[MeSH Terms]	5460

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 07.02.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	cecum tumor/	831
2	Cecal Cancer.ab,kw,ti.	182
3	Cecal Neoplasm.ab,kw,ti.	6
4	Cecal Neoplasms.ab,kw,ti.	5
5	Cancer of Cecum.ab,kw,ti.	19
6	Cancer of the Cecum.ab,kw,ti.	55
7	colorectal tumor/	22912
8	Colorectal Cancer.ab,kw,ti.	145394
9	Colorectal Cancers.ab,kw,ti.	12776
10	Colorectal Carcinoma.ab,kw,ti.	18237
11	Colorectal Carcinomas.ab,kw,ti.	4826
12	Colorectal Neoplasm.ab,kw,ti.	1262
13	Colorectal Neoplasms.ab,kw,ti.	4876
14	Colorectal Tumor.ab,kw,ti.	2831
15	Colorectal Tumors.ab,kw,ti.	4474
16	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	173518
17	metastasis/	248495
18	metastases.ab,kw,ti.	210491
19	metastasis.ab,kw,ti.	317539
20	metastatic.ab,kw,ti.	322340
21	17 or 18 or 19 or 20	696440
22	16 and 21	51991
23	bevacizumab/	56184
24	2S9ZZM9Q9V.ab,kw,ti.	0

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
25	ABP 215.ab,kw,ti.	20
26	ABP215.ab,kw,ti.	1
27	Avastin.ab,kw,ti.	2499
28	Bevacizumab.ab,kw,ti.	28975
29	Mvasi.ab,kw,ti.	5
30	PF-06439535.ab,kw,ti.	14
31	R-435.ab,kw,ti.	29
32	RG-435.ab,kw,ti.	1
33	rhuMAbVEGF.ab,kw,ti.	2
34	rhuMAb-VEGF.ab,kw,ti.	27
35	23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34	57829
36	FOLFOXIRI.ab,kw,ti.	414
37	35 and 36	273
38	english.lg.	25408866
39	polish.lg.	87675
40	38 or 39	25489334
41	2010:2020.(sa_year).	14669174
42	40 and 41	13887838
43	22 and 37 and 42	210

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 07.02.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cecal Neoplasms] explode all trees	19
#2	Cecal Cancer	159
#3	Cecal Neoplasm	21
#4	Cecal Neoplasms	90
#5	Cancer of Cecum	263
#6	Cancer of the Cecum	258
#7	MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees	7953
#8	Colorectal Cancer	15843
#9	Colorectal Cancers	1698
#10	Colorectal Carcinoma	2387
#11	Colorectal Carcinomas	297
#12	Colorectal Neoplasm	2431
#13	Colorectal Neoplasms	6878
#14	Colorectal Tumor	4908
#15	Colorectal Tumors	1923
#16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	19087

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#17	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	5050
#18	metastases	10868
#19	metastasis	20725
#20	metastatic	26577
#21	#17 OR #18 OR #19 OR #20	42382
#22	#16 AND #21	6267
#23	MeSH descriptor: [Bevacizumab] explode all trees	1825
#24	2S9ZZM9Q9V	0
#25	ABP 215	21
#26	ABP215	0
#27	Avastin	870
#28	Bevacizumab	6114
#29	Mvasi	0
#30	PF-06439535	9
#31	R-435	2
#32	RG-435	0
#33	rhuMAbVEGF	9
#34	rhuMAb-VEGF	60
#35	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	6179
#36	FOLFOXIRI	200
#37	#35 AND #36	138
#38	#22 AND #37	116
#39	#38 with Cochrane Library publication date from Jan 2010 to present, in Cochrane Reviews, Trials, Clinical Answers	116