



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Avastin (bevacizumab)
we wskazaniu:

nawrotowy rak jajnika (ICD-10 C56)

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

Nr: OT.422.36.2020

Data ukończenia: 29.04.2020

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem „nie dotyczy” 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Roche Registration GmbH.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Registration GmbH 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Registration GmbH

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BEV	Bewacyzumab
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CT	Chemioterapia
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire C30
ESMO	European Society for Medical Oncology
FOSI	narzędzie do oceny objawów choroby przez pacjentki (ang. FACTI NCCN Ovarian Symptom Index)
GCIG CA-125	Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) – antygen nowotworowy CA125
IS	istotne statystycznie
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.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ORR	odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią
OS	przeżycie całkowite
PAC	paklitaksel
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby
PLD	pegylowana liposomalna doksorubicyna
PRO	Ocena objawów choroby przez pacjentki (ang. patient-reported outcomes)
PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
QLQ-OV28	Quality of Life Questionnaire Ovarian 28
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
TOP	Topotekan
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. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	9
2.3. Oceniana technologia.....	10
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	12
3.1. Przegląd Agencji	12
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	12
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	12
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	16
3.1.4. Dodatkowe informacje	23
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	25
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	26
6. Konkurencyjność cenowa	29
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	31
8. Piśmiennictwo	32
9. Załączniki.....	33
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji	33

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 8 kwietnia 2020 r., znak PLD.4530.384.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 8.04.2020 r.) 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 (bevacizumab) we wskazaniu: nawrotowy rak jajnika (ICD-10 C56) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Zgodnie ze zleceniem bevacizumab miałby być stosowany u pacjentki z wtórną opornością na chemioterapię opartą na związkach platyny, która dwukrotnie stosowała chemioterapię paklitakselem w skojarzeniu z karboplatiną, po których przeprowadzono operację cytoredukcyjną, a następnie doksorubicynę liposomalną (progresja w trakcie leczenia). Obecnie pacjenta stosuje bevacizumab w skojarzeniu z paklitakselem, z bardzo dobrym efektem leczenia.

Lek Avastin podlegał ocenie Agencji w 2012 r. i 2013/2014 r. we wskazaniu „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika” obejmującego leczenie pacjentów w leczeniu pierwszego rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu, pierwotnego raka otrzewnej w grupie chorych wysokiego ryzyka (tj. FIGO III po suboptymalnej cytoredukcji oraz IV po zabiegu chirurgicznym), a więc we wcześniejszej linii niż obecnie oceniania. Zarówno Rekomendacje Prezesa Agencji, jak i Stanowiska Rady Przejrzystości były pozytywne.

Problem zdrowotny

Rak jajnika stanowi heterogenną grupę patologii, które klasyfikowane są ze względu na typ histologiczny i stopień zróżnicowania. Najczęściej rozpoznawane są nowotwory nabłonkowe (ponad 95% nowotworów złośliwych jajnika), do których zaliczamy guzy wywodzące się z nabłonka pokrywającego jajnik oraz z jego podścieliska. Zachorowalność na nowotwory złośliwe jajnika w 2015 roku wynosiła 11,2/ 1 mln mieszkańców. Zgony z powodu raka jajnika w 2015 r. wynosiły 6,2%. Standaryzowany współczynnik umieralności wynosił dla nowotworów złośliwych jajnika 6,9/ 1 mln [Didkowska 2015]. Platynooporność definiowana jako nawrót choroby do 6 miesięcy od zakończenia pierwszej linii leczenia związkami platyny dotyczy 17,2% pacjentek.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

Ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny prof. Zbigniew Kojs – Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej jako skutki następstw choroby wymienił niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie i obniżenie jakości życia.

Prof. dr hab. Jan Kotarski Prezes Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej zaznaczył, że *w tym zaawansowaniu jest to choroba, której nie można wyleczyć aczkolwiek można uzyskać długotrwałe remisje. Zazwyczaj po leczeniu operacyjnym i chemioterapii następuje remisja. Czas remisji jest różny, ale zawsze należy spodziewać się nawrotu.*

Efektywność kliniczna i praktyczna

W ramach przeglądu nie odnaleziono badań, które w pełni spełniałyby kryteria włączenia w zakresie populacji tj. dotyczyłyby populacji z wtórną platynoopornością i w zakresie interwencji, tj. stosowana byłaby w nich dawka bevacizumabu wynosząca 15 mg/kg m.c. co 3 tygodnie.

Odnaleziono natomiast randomizowane badanie kliniczne AURELIA dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bevacizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentek z nawrotowym, platynoopornym (platynooporność pierwotna i wtórna) rakiem jajnika, w którym bevacizumab stosowany był w dawce 10 mg/kg m.c. raz na 2 tygodnie w skojarzeniu z paklitakselem i pegylowaną liposomalną doksorubicyną i w dawce 15 mg/kg m.c. raz na 3 tygodnie w skojarzeniu z toptekaniem. W badaniu AURELIA stosowano inną dawkę bevacizumabu w skojarzeniu z paklitakselem niż przedstawiona w zleceniu i kryteriach włączenia do analizy klinicznej, niemniej biorąc pod uwagę fakt, iż w badaniu nie przedstawiono wyników odrębnie dla zastosowanych dawek, a także fakt, iż w dokumencie EPAR dla leku Avastin wskazano, iż dawki 10 mg/kg m.c. co 2 tyg. i 15 mg/kg m.c. co 3 tyg. są ekwiwalentem dawki 5 mg/kg tydz., dawki te można uznać za tożsame.

Wyniki dla wybranych punktów końcowych badania AURELIA dla populacji w podziale na przyjmowane rodzaje chemioterapii zaprezentowano w liście Poveda 2015 oraz EPAR 2014. Ze względu na rozbieżności pomiędzy danymi przedstawionymi w wymienionych powyżej dokumentach, zdecydowano o przedstawieniu wszystkich dostępnych wyników.

W analizie przeżycia całkowitego zaprezentowanej w liście Poveda 2015 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego pacjentów stosujących bewacyzumab w skojarzeniu z paklitakselem vs paklitaksel (HR = 0,65; (95% CI: 0,42; 1,02)). Dane zaprezentowane w EPAR 2014 wskazują natomiast na istotnie statystycznie niższe o 36% ryzyko zgonu pacjentek stosujących terapię skojarzoną z bewacyzumabem niż monoterapię paklitakselem (HR = 0,64 (95% CI: 0,41; 0,99)). Stosowanie terapii skojarzonej bewacyzumabem z paklitakselem wiązało się również z istotnie statystycznie niższym ryzykiem progresji choroby (oszacowany w publikacji Poveda 2015 HR wyniósł 0,46 (95% CI: 0,30; 0,71), a według EPAR 0,47 (95% CI: 0,31; 0,72)). Również odsetek odpowiedzi na leczenie oceniany z zastosowaniem kryteriów RECIST był istotnie statystycznie wyższy w ramieniu stosującym bewacyzumab z paklitakselem niż w ramieniu stosującym jedynie paklitaksel i wynosił odpowiednio 53,5% i 30,2%. Oszacowana w badaniu różnica wyniosła 23,1% (95% CI; 1,7%; 44,5%).

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy paklitakselem a paklitakselem stosowanym w skojarzeniu z bewacyzumabem we wpływie na objawy brzuszne/żołądkowo-jelitowe oceniane z zastosowaniem kwestionariusza QLQ-OV28.

Wyższość terapii skojarzonej bewacyzumabem z chemioterapią nad stosowaniem samej chemioterapii wykazano również w podgrupie pacjentek z wtórnie platynoopornym nawrotowym rakiem jajnika w zakresie punktów końcowych: przeżycia wolnego od progresji choroby i wystąpienia odpowiedzi na leczenie.

W ramach analizy zaprezentowano również skrótowo wnioski z 7 przeglądów systematycznych. (Wang 2018, Yi 2017, Marchetti 2016, Wu 2016, Li 2015, Aravantinos 2014, Ding 2014), w których odrębnie przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu nawrotowego raka jajnika. We wszystkich odnalezionych przeglądach, próba AURELIA stanowi jedyne odnalezione badanie dla bewacyzumabu w leczeniu platynoopornej postaci nawrotowego raka jajnika.

Relacje korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Biorąc pod uwagę, że oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Avastin, stosunek korzyści do ryzyka zastosowania leku w tym wskazaniu Europejska Agencja Leków uznała za pozytywny. Wskazano, iż ogólnie rzecz biorąc, dane dotyczące pozytywnego wpływu terapii na klinicznie istotny PFS, bez niekorzystnego wpływu na OS przewyższają ryzyko związane z dodaniem bewacyzumabu do chemioterapii.

Prof. Kojs jako korzyści ze stosowania terapii skojarzonej z bewacyzumabem wskazał wydłużenie czasu wolnego od progresji i zwiększenie odsetka obiektywnych odpowiedzi. Jako ryzyko związane ze stosowaniem analizowanej terapii eksperci kliniczni wskazali: nadciśnienie tętnicze, wzrost częstości powikłań zatorowo-zakrzepowych, białkomocz i epizody perforacji przewodu pokarmowego.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Pacjentka, której dotyczy analizowane zlecenie leczona jest obecnie 4 linią terapii systemowej. W III linii leczenia zastosowano u niej bez powodzenia chemioterapię pojedynczym związkami – doksorubicyną liposomalną. Zgodnie z art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu, dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. W wytycznych terapia skojarzona bewacyzumabem z chemioterapią, w tym z paklitakselem jest wymieniana obok udziału w badaniach klinicznych, monoterapii paklitakselem, liposomalną doksorubicyną, gemcytabiną i topotekanem jako jedna z opcji leczenia nawrotowego, platynoopornego raka jajnika. Niemniej biorąc pod uwagę, iż zastosowanie technologii lekowej w ramach RDTL jest uzasadnione jedynie wyczerpaniem innych refundowanych opcji leczenia, przyjęto, iż u pacjentki nie było możliwości prowadzenia dalszej chemioterapii gemcytabiną, topotekanem lub paklitakselem w monoterapii. Podkreślić należy, iż zgodnie z ChPL Avastin bewacyzumab w skojarzeniu z paklitakselem, topotekanem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną może być zastosowany jedynie u pacjentek, które m.in. otrzymały wcześniej nie więcej niż dwa schematy chemioterapii. W analizowanym przypadku pacjentka stosowała dotychczas dwa schematy: paklitaksel z karboplatiną i liposomalną doksorubicyną. Tym samym zastosowanie u niej kolejnego schematu chemioterapii uniemożliwiłoby stosowanie bewacyzumabu na etapie zalecanym w ChPL.

Ze względu na fakt, iż wytyczne nie określają na tym etapie leczenia żadnych nierefundowanych technologii oraz biorąc pod uwagę opinię prof. Kojsa, który wskazał, iż brak jest leków stosowanych w analizowanym wskazaniu w przypadku wyczerpania wszystkich dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych, można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 mies. terapii 1 pacjenta wynosi: [REDACTED]. Koszt ten jest [REDACTED] od wyliczonego na podstawie Obwieszczenia MZ (44 294,04 PLN).

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

Oszacowania populacji mogącej stosować Avastin w analizowanym wskazaniu oparto na średniej z danych uzyskanych od ekspertów klinicznych (350 osób) oraz danych NFZ (4 816 osób). Dane te są w znacznej mierze rozbieżne. Znaczna liczebność populacji oszacowana na podstawie NFZ może być wynikiem kilkukrotnego sumowania tych samych pacjentek stosujących różne schematy chemioterapii w 1 roku.

Przyjmując cenę leku Avastin na podstawie obwieszczenia MZ w wariantcie opartym na opiniach ekspertów koszt stosowania leku przez 3 mies. wynosi 15,50 mln PLN brutto, natomiast w wariantcie opartym na danych pochodzących z NFZ 213,32 mln PLN. W przypadku przyjęcia ceny leku na podstawie zlecenia MZ koszty te są niższe i wynoszą odpowiednio [REDACTED] PLN i [REDACTED] PLN.

Należy podkreślić, iż zgodnie z art. 47i. ust. 2 Ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na finansowanie w ramach RDTL dotyczy leku, który jest już refundowany, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z instrumentem dzielenia ryzyka, jeżeli został zawarty.

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 8 kwietnia 2020 r., znak PLD.4530.384.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 8.04.2020 r.) 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 (bevacizumab) Avastin, bevacizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml,
- Avastin, bevacizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16 ml

we wskazaniu: nawrotowy rak jajnika (ICD-10 C56) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

W załączniku do zlecenia doprecyzowano, iż rozpatrywany problem zdrowotny dotyczy płatynoopornego raka jajnika (stanu po usunięciu macicy, przydatków oraz sieci większej).

Przedstawiono również szczegóły dotyczące przebiegu leczenia:

- o I rzut chemioterapii: paklitaksel z karboplatiną – wznowa, operacja cytoredukcyjna;
- o II rzut chemioterapii: paklitaksel z karboplatiną – wznowa, operacja cytoredukcyjna;
- o III rzut chemioterapii: doksorubicyna liposomalna (Caelyx) – progresja w trakcie leczenia;
- o obecnie: paklitaksel w gęstej dawce z produktem Avastin (zakupiony z funduszy własnych) – bardzo dobry efekt leczenia, spadek markerów nowotworowych.

W rozmowie z lekarzem prowadzącym uzyskano dodatkowe informacje precyzujące wskazanie do nowotworu pochodzenia nabłonkowego o III stopniu zaawansowania. Jednocześnie wskazano, iż przerzuty dotyczą jedynie jamy brzusznej (brak przerzutów odległych).

Należy zauważyć, iż u pacjentki nie wykorzystano wszystkich refundowanych opcji leczenia wymienianych w wytycznych (paklitaksel, topotekan, gemcytabina w monoterapii). Niemniej biorąc pod uwagę fakt, iż zlecenie dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowych przyjęto, iż zastosowanie u pacjentki tych terapii nie było możliwe.

Lek Avastin podlegał ocenie Agencji w 2012 r. i 2013/2014 r. we wskazaniu obejmującym wcześniejszą linię leczenia: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika” obejmującego leczenie pacjentów w leczeniu pierwszego rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu, pierwotnego raka otrzewnej w grupie chorych wysokiego ryzyka (tj. FIGO III po suboptymalnej cytoredukcji oraz IV po zabiegu chirurgicznym)

Zarówno Stanowiska Rady Przejrzystości nr 112 i 113/2012 z dnia 12 listopada 2012 r. oraz 9 i 10/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r., jak i Rekomendacje Prezesa AOTMiT nr 102 i 103/2012 z dnia 12 listopada 2012 r. i 6/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. były pozytywne. W uzasadnieniu Rekomendacji z 2012 r. wskazano m.in., że *na podstawie wyników dostępnych randomizowanych badań klinicznych oraz odnalezionych przeglądów systematycznych i wniosków z tych przeglądów można stwierdzić, że bevacizumab wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby. Ponadto, w przypadku terapii bevacizumabem w dawce 7,5 mg/kg m.c. (badanie ICON7), wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko zgonu w porównaniu do grupy pacjentek stosujących chemioterapię. W przypadku dawki 7,5 mg/kg m.c. wykazano także istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego (OS), definiowany jako czas od randomizacji pacjenta do zakończenia badania oraz wydłużenie mediany przeżycia bez progresji (PFS).*

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Rak jajnika stanowi heterogenną grupę patologii, które klasyfikowane są ze względu na typ histologiczny i stopień zróżnicowania.

Obecnie obowiązująca klasyfikacja histopatologiczna wyróżnia ponad 70 typów guzów, które mogą występować w jajniku. Można je podzielić na dwie duże grupy: nowotwory nabłonkowe i nienabłonkowe. Najczęściej rozpoznawane są nowotwory nabłonkowe (ponad 95% nowotworów złośliwych jajnika), do których zaliczamy

guzy wywodzące się z nabłonka pokrywającego jajnik oraz z jego podścieliska. Wyróżniamy nowotwory nabłonkowe: surowicze, śluzowe, endometrioidalne, jasnokomórkowe, guzy z komórek przejściowych, mieszane, niezróżnicowane, niesklasyfikowane. Do nowotworów nienabłonkowych zaliczamy guzy wywodzące się z pierwotnej komórki rozrodczej, swoiste dla gonad, mieszane i nienabłonkowe guzy przerzutowe. Nowotwory te występują znacznie rzadziej niż nowotwory nabłonkowe. [PTG 2006, PTGO 2017]

Epidemiologia

Nowotwory jajnika pod względem częstości występowania w Polsce w 2017 r. znajdowały się na 6. miejscu (około 3700 zachorowań rocznie) oraz stanowią 4. pod względem częstości przyczynę zgonów (około 2700 zgonów rocznie) kobiet. Zachorowalność na nowotwory złośliwe jajnika w 2015 roku wynosiła 11,2/ 1 mln mieszkańców. Zgony z powodu raka jajnika w 2015 r. wynosiły 6,2%. Standaryzowany współczynnik umieralności wynosił dla nowotworów złośliwych jajnika 6,9/ 1 mln [Didkowska 2015].

W tabeli poniżej zaprezentowano dane dotyczące zachorowalności i śmiertelności z powodu raka jajnika w Polsce w latach 2015-2017 r. na podstawie danych KRN.

Tabela 1 Zachorowalność i śmiertelność z powodu raka jajnika ICD-10 C56 w Polsce w latach 2015-2017

Rok	Liczba pacjentek z rozpoznaniem C56	Zgony pacjentek z rozpoznaniem C56
2015	3 735	2 768
2016	3 717	2 639
2017	3 775	2 670

Zgodnie z danymi PTGO 2017 platynooporność definiowana jako nawrót choroby do 6 miesięcy od zakończenia pierwszej linii leczenia dotyczy 17,2% pacjentek.

Rokowanie

Rokowanie pacjentek z nawrotowym, platynoopornym rakiem jajnika jest złe. Częstość występowania odpowiedzi na chemioterapię drugiej linii zazwyczaj nie jest wyższa niż 10-15%, natomiast średni okres do progresji wynosi około 3 mies. Według wytycznych PTGO 2017 chemioterapia skojarzona nie jest skuteczniejsza od monoterapii. Zachęca się, aby pacjentki na tym etapie choroby uczestniczyły w badaniach klinicznych.

Źródło: AOTM-OT-431-3/2014, PTGO 2017, Didkowska 2015, Dane KRN: <http://onkologia.org.pl/k/baza-on-line/>

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję. Przedstawione w niniejszym opracowaniu opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 2. Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według ekspertów klinicznych

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. Zbigniew Kojs Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej
Przedwczesny zgon	-
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X
Niezdolność do pracy	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X
Obniżenie jakości życia	X

Prof. Kojs jako uzasadnienie dla powyższej opinii wskazał, iż zgodnie z wynikami badania AURELIA leczenie z wykorzystaniem wyżej wymienionego schematu (przyp. analityka bewacyzumab + paklitaksel) jest bezpieczną i skuteczną opcją terapeutyczną. Nie stwierdzono wpływu na wydłużenie całkowitego czasu przeżycia chorych. *Wymieniony schemat ma wyłącznie paliatywny charakter leczenia.*

Prof. dr hab. Jan Kotarski Prezes Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej zaznaczył, że w tym zaawansowaniu jest to choroba, której nie można wyleczyć aczkolwiek można uzyskać długotrwałe remisje. Zazwyczaj po leczeniu operacyjnym i chemioterapii następuje remisja. Czas remisji jest różny, ale zawsze należy spodziewać się nawrotu. Także po ponownej chemioterapii następuje nawrót, skraca się okres remisji i z czasem może dojść do wytworzenia oporności na stosowaną chemioterapię. Połączenie terapii antyangiogennej z chemioterapią umożliwia wydłużenie remisji i przedłużenie życia. Korzystny wpływ bevacizumabu na wyniki leczenia raka jajnika obserwowano zarówno w guzach platyno-wrażliwych, jak i opornych na platynę.

2.3. Oceniana technologia

Tabela 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Avastin]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	<ul style="list-style-type: none"> • Avastin (bewacyzumab) 25 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml, • Avastin (bewacyzumab) 25 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16 ml
Wnioskowane wskazanie	Nawrotowy rak jajnika (ICD-10: C56)
Wskazania zarejestrowane	<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 (rejestracja na podstawie badania przeprowadzonego w populacji z przewagą pacjentek HER-2 ujemnych). • 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 (rejestracja na podstawie badania przeprowadzonego w populacji pacjentek HER-2 ujemnych). • 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 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 czynnika 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 paklitaksellem 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 paklitaksellem 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 paklitaksellem, 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 paklitaksellem i cisplatyną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny, w skojarzeniu z paklitaksellem i topotekanem, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.
Wnioskowane dawkowanie	15 mg/kg mc co 3 tygodnie* (8 fiolek po 400 mg/16 ml, 4 fiołki po 100 mg/4ml)
Droga podania	Do podawania dożylnego po rozcieńczeniu

Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące
--	------------

Źródło: ChPL Avastin, zlecenie MZ

*dawka 15 mg/kg m.c. co 3 tyg. nie jest zgodna z dawkowaniem opisanym w ChPL – 10 mg/kg m.c. co 2 tyg.

Komentarz Agencji

Zgodnie ze wskazaniem zarejestrowanym przez EMA, produkt leczniczy Avastin w skojarzeniu z paklitakselem, topotekanem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotem opornego na związki platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, które otrzymały 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. Ze względu na fakt, iż w przypadku opisanym we wniosku zastosowano dwa różne schematy chemioterapii: paklitaksel z karboplatiną oraz doksorubicynę liposomalną przyjęto, że wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Należy zauważyć, iż w zleceniu wskazano, iż lek Avastin w dawce 15 mg/kg m.c. co 3 tyg. jest stosowany w skojarzeniu z paklitakselem. Tymczasem zgodnie z ChPL zalecana dawka leku Avastin w tym skojarzeniu wynosi 10 mg/kg masy ciała co dwa tygodnie w postaci wlewu dożylnego. Natomiast w przypadku stosowania produktu Avastin w skojarzeniu z topotekanem (podawanym w dniach 1-5, co 3 tygodnie), zalecana dawka produktu Avastin wynosi 15 mg/kg masy ciała co 3 tygodnie w postaci wlewu dożylnego. Przyjęcie innego dawkowania niż zalecane w ChPL nie wpływa na skumulowaną dawkę przyjętego leku w okresie 3 miesięcy. Co więcej zgodnie z EPAR produktu Avastin dawki 10 mg/kg m.c. iv co 2 tyg. lub 15 mg/kg m.c. iv co 3 tyg. stanowią ekwiwalent dawki 5 mg/kg/tydz., która jest najczęściej stosowaną dawką bewacyzumabu wykazującą korzyść w badaniach klinicznych dotyczących różnych nowotworów.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania bewacyzumabu w analizowanym wskazaniu wykonano przeszukanie w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.04.2020 r.

Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 4. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z nawrotowym wtórnie platynoopornym rakiem jajnika	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	bewacyzumab w dawce 15 mg/kg m.c. podawany co 3 tygodnie w skojarzeniu z paklitakselem	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne (obejmujące co najmniej 50 pacjentów). W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania z najwyższego poziomu dowodów naukowych	niepełniające kryteriów włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście; do przeglądu kwalifikowano również abstrakty konferencyjne dotyczące dłuższych okresów obserwacji oraz analiz dodatkowych z badania pierwotnego, którego wstępne wyniki opublikowano w postaci pełnotekstowej publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu lub listu, publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W ramach przeglądu nie odnaleziono badań, które w pełni spełniałyby kryteria włączenia w zakresie populacji tj. dotyczyłyby populacji z wtórną platynoopornością i w zakresie interwencji, tj. stosowana byłaby w nich dawka bewacyzumabu wynosząca 15 mg/kg m.c. co 3 tygodnie.

Odnaleziono natomiast randomizowane badanie kliniczne AURELIA dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentek z nawrotowym, platynoopornym (platynooporność pierwotna i wtórna) rakiem jajnika, w którym bewacyzumab stosowany był w dawce 10 mg/kg m.c. raz na 2 tygodnie w skojarzeniu z paklitakselem i pegylowaną liposomalną doksorubicyną i w dawce 15 mg/kg m.c. raz na 3 tygodnie w skojarzeniu z toptekanem. Zgodnie z protokołem badania dawkowanie to było uzależnione od schematu chemioterapii, natomiast nie służyło ocenie skuteczności odmiennych dawek bewacyzumabu. Wyniki dla efektów stosowania powyższych skojarzeń były oceniane wspólnie. W związku z tym należy przypuszczać, iż różne dawkowanie bewacyzumabu było traktowane w badaniu równorzędnie. Tym samym zdecydowano o włączeniu do analizy powyższego badania.

Badanie AURELIA opisano na podstawie 3 publikacji pełnotekstowych: Pujade-Lauraine 2014 (publikacja dotycząca wpływu terapii na OS, PFS i ORR), Stockler 2014 (publikacja dotycząca jakości życia), Trillsch 2016 (publikacja dotycząca skuteczności terapii w zależności od występowania wtórnej i pierwotnej oporności

na związki platyny), EPAR z 2014 r. oraz listu do redakcji Poveda 2015 (prezentujący wyniki dotyczące skuteczności w zależności od zastosowanej chemioterapii: topotekan, paklitaksel, liposomalna doksorubicyna).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 przeglądów systematycznych (Wang 2018, Yi 2017, Marchetti 2016, Wu 2016, Li 2015, Aravantinos 2014, Ding 2014), w których odrębnie przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu nawrotowego raka jajnika. We wszystkich odnalezionych przeglądach, próba AURELIA (Pujade-Lauraine 2014) stanowi jedyne odnalezione badanie dla bewacyzumabu w leczeniu platynoopornej postaci nawrotowego raka jajnika, stąd w poniższej tabeli przedstawiono skrótową charakterystykę i wnioski opracowań wtórnych dotyczących nawrotowego raka jajnika, natomiast charakterystykę i wyniki badania AURELIA opisano szczegółowo w dalszej części analizy.

Tabela 5 Krótka charakterystyka i opis wyników przeglądów systematycznych dotyczących stosowania bewacyzumabu

Publikacja	Cel	Wnioski
Wang 2018	Przegląd systematyczny i metaanaliza wyników badań RCT oceniających skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów angiogenezy w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z rakiem jajnika.	<u>Wnioski autorów:</u> Leczenie inhibitorami angiogenezy w skojarzeniu z chemioterapią wpływało na IS poprawę PFS i OS u pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika, jednocześnie zwiększając częstość zdarzeń niepożądanych. Głównym ograniczeniem przeglądu jest heterogeniczność włączonych badań.
Yi 2017	Ocena efektywności klinicznej inhibitorów angiogenezy w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika.	<u>Wnioski autorów:</u> Wyniki metaanalizy badań wykazały, iż stosowanie inhibitorów angiogenezy w skojarzeniu z chemioterapią wpływa na IS poprawę PFS. W grupie bewacyzumabu obserwowano również wydłużenie OS. Raportowano większą częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3/4 (zdarzenia poddające się leczeniu).
Marchetti 2016	Ocena efektywności klinicznej bewacyzumabu u pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika.	<u>Wnioski autorów:</u> Stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią wpłynęło na poprawę PFS, OS oraz ORR u pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika, jednocześnie zwiększając częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3/4 (zdarzenia poddające się leczeniu).
Wu 2016	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z rakiem jajnika.	<u>Wnioski autorów:</u> Stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią wpłynęło na poprawę PFS oraz OS u pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika, jednocześnie zwiększając częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3/4 (zdarzenia poddające się leczeniu).
Li 2015	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z zaawansowanym rakiem jajnika.	<u>Wnioski autorów:</u> Stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią wpłynęło na poprawę PFS u pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika.
Ding 2014	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa bewacyzumabu u pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika.	<u>Wnioski autorów:</u> Stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią wpłynęło na wydłużenie czasu bez progresji choroby u pacjentów z nawracającym rakiem jajnika. Konieczne są dodatkowe, wysokiej jakości RCT w celu weryfikacji uzyskanych wyników.
Aravantinos 2014	Ocena efektywności klinicznej bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z zaawansowanym rakiem jajnika.	<u>Wnioski autorów:</u> Odnalezione badania RCT wykazały IS wyższą skuteczność bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z chemioterapią standardową w leczeniu nawrotowego raka jajnika. Profil oraz częstość obserwowanych zdarzeń niepożądanych były zgodne z przewidywaniami. Obiecujące, wstępne wyniki z badań III fazy opublikowano również dla wielu nowych leków antyangiogennych stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka jajnika. Konieczne są dalsze badania w celu zoptymalizowania doboru pacjentów uzyskujących jak najwyższe korzyści z leczenia bewacyzumabem. Pełne dane z badań III fazy będą wkrótce opublikowane.

Skróty: OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby; ORR – odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią; IS – istotne statystycznie.

Tabela 6. Skrócona charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>AURELIA NCT00976911</p> <p>(Pujade-Lauraine 2014, Stockler 2014, Poveda 2015 (list), Trillsch 2014, EPAR 2014)</p> <p>Źródło finansowania: Hoffmann F. – La Roche</p>	<p>Badanie III fazy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - randomizowane ze stratyfikacją pod względem stosowanej chemioterapii (pegylowana doksorubicyna liposomalna/ paklitaksel/topotekan), wcześniejszej terapii antyangiogennej, okresu wolnego od przyjmowania związków platyny (< 3 i od 3 do 6 mies. od ostatniej terapii do progresji) - wielośrodkowe (121 ośrodków w Europie) -open-label <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bewacyzumab 10 mg/kg m.c. iv co 2 tyg. lub 15 mg/kg m.c. iv co 3 tyg. (tylko pacjenci stosujący topotekan w schemacie co 3 tyg.) w skojarzeniu z chemioterapią (BV-CT): <ul style="list-style-type: none"> ○ pegylowaną doksorubicyną liposomalną (PDL) – 40 mg/m² iv co 4 tyg.; ○ paklitakselem (PAC) – 80 mg/m² iv w 1., 8., 15. i 22. dniu każdego 4 tygodniowego cyklu ○ topotekaniem (TOP) – 4 mg/m² iv w 1., 8. i 15. dniu każdego 4 tyg. cyklu lub 1,25 mg/kg dnia 1-5 każdego 3 tygodniowego cyklu. <p>Zmniejszanie dawki bewacyzumabu w badaniu nie było możliwe.</p> <p>W przypadku progresji choroby pacjenci otrzymywali standardową terapię.</p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia (CT) <ul style="list-style-type: none"> ○ pegylowana doksorubicyna liposomalna (PGD) – 40 mg/m² iv co 4 tyg.; ○ paklitaksel (PAC) – 80 mg/m² iv w 1., 8., 15. i 22. dniu każdego 4 tygodniowego cyklu ○ topotekan (TOP) – 4 mg/m² iv w 1., 8. i 15. dniu każdego 4 tyg. cyklu lub 1,25 mg/kg dnia 1-5 każdego 3 tygodniowego cyklu. <p>Pacjenci z ramienia chemioterapii w przypadku progresji choroby mogli rozpocząć monoterapię bewacyzumabem w dawce 15 mg/kg m.c. co 3 tyg. – terapię taką rozpoczęło 72 pacjentów, tj. 40%.</p> <p>Cross-over w populacji pacjentek stosujących wyjściowo paklitaksel w monoterapii wyniósł 38% i był zbliżony do obserwowanego w populacji całkowitej.</p> <p>Czas obserwacji (mediana):</p> <ul style="list-style-type: none"> • BEV-CT – 13,0 mies. • CT – 13,9 mies. <p>Mediana trwania terapii (zakres):</p> <ul style="list-style-type: none"> • BEV-CT – 6 cykli (1-24) • CT – 3 cykle (1-17) 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorosłe pacjentki (≥18 r.ż.) z histologicznie potwierdzonym nabłonkowym rakiem jajnika, jajowodów lub pierwotnym rakiem otrzewnej (ocenionym wg skali RECIST) lub poddającym się ocenie z zastosowaniem kryteriów odpowiedzi wg GCIg CA-125, który uległ progresji w okresie 6 miesięcy po zakończeniu ≥4 cykli chemioterapii opartej na związkach platyny • stan wg ECOG ≤ 2 • odpowiednia funkcja wątroby, nerek i szp ku <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjentki, u których zastosowano > dwa schematy chemioterapii lub z chorobą oporną na leczenie (progresja choroby podczas wcześniejszej terapii opartej na związkach platyny) • niedrożność jelita związana z chorobą podstawową w wywiadzie, obecność przetok, perforacja przewodu pokarmowego lub ropień w jamie brzusznej lub zajęcie zgięcia esiczo-odbytniczego stwierdzone w badaniu ginekologicznym lub przerzuty do jelit stwierdzone w tomografii komputerowej lub kliniczne objawy niedrożności jelit • dodatkowe kryteria wykluczenia: radioterapia okolic miednicy lub brzucha, operacja (również otwarta biopsja chirurgiczna) w okresie 4 tyg. przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania (w ciągu 24 godzin od drobnych zabiegów chirurgicznych) lub przewidywana konieczność przeprowadzenia poważnej operacji podczas prowadzonego badania, udział w innym badaniu klinicznym w okresie 30 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leku w badaniu, nieleczona choroba ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub objawowe przerzuty do OUN, zaburzenia zakrzepowe lub krwotoczne w okresie 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki leku, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, aktywna klinicznie choroba sercowo-naczyniowa, obecność niegojących się ran, owrzodzeń i złamania kości. <p>Liczba pacjentów</p> <p>Pacjenci poddani randomizacji: N= 361</p> <ul style="list-style-type: none"> • BEV-CT: n=179 <ul style="list-style-type: none"> ○ BEV-PLD – 62 ○ BEV-TOP – 57 ○ BEV-PAC – 60 • CT: n=182 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie badacza wg kryteriów RECIST* <p>Drugorzędowe punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią (ORR) według kryteriów RECIST (1.0) i/lub kryteriów Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg) – antygen nowotworowy CA125 • Odsetek zgonów oceniany co 8 tyg. (9 tyg. dla topotekanu) • Przeżycie całkowite (OS)** oceniane co 8 tyg. (9 tyg. dla topotekanu) • Ocena objawów choroby przez pacjentki (ang. Patient-reported outcomes, PRO)^ oceniana z zastosowaniem 3 skal objawów: <ul style="list-style-type: none"> ○ skali objawów European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire (QLQ) Ovarian (OV) 28 Abdominal/Gastrointestinal (AB/GI)^^^ ○ kwestionariusza – European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire C30 (EORTC QLQ-C30)^^^^ ○ 8 punktowego narzędzia Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian Cancer symptom index (FOSI)^^^ <p>Oceny dokonywano na początku badania oraz co 2-3 cykle (8-9 tyg.) do czasu progresji choroby – pierwszorzędowa analiza, natomiast w tygodniu 16/18 jako drugorzędowa analiza.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> ○ PLD – 64 ○ TOP – 63 ○ PAC – 55 Pacjenci leczeni: <ul style="list-style-type: none"> ● BEV-CT: n=179 ● CT: n=181 Pacjentki objęte analizą PRO: <ul style="list-style-type: none"> - wypełnienie formularza na początku badania: <ul style="list-style-type: none"> ● BEV-CT: n=155 ● CT: n=162 - wypełnienie formularza na początku badania i w 8/9 tyg.: <ul style="list-style-type: none"> ● BEV-CT: n=122 ● CT: n=84 - pacjentki, które wypełniły kwestionariusz w 16/18 tyg.: <ul style="list-style-type: none"> ● BEV-CT: n=86 ● CT: n=43 	

BEV – bewacyzumab; CT – chemioterapia, PRO – Ocena objawów choroby przez pacjentki (ang. Patient-reported outcomes)

*PFS zdefiniowano jako okres pomiędzy randomizacją a pierwszym radiologicznym udokumentowaniem progresji choroby lub zgon, w zależności, które ze zdarzeń wystąpiło jako pierwsze

**OS – czas przeżycia całkowitego definiowano jako czas od randomizacji do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny. Dane dotyczące przeżycia całkowitego ucześnień, w których nie zarejestrowano zgonu w bazie danych były cenzorowane dla ostatniego terminu, w którym potwierdzono, iż pacjent żyje

^Pierwszorzędowną hipotezą dla PRO było uzyskanie u kobiet stosujących bewacyzumab poprawy w zakresie objawów brzusznych/żołądkowo-jelitowych o $\geq 15\%$ w podskalach obejmujących pytania od 31 do 36 dla EORTC QLQ-OV28 (pytanie 37 zostało wykluczone ze względu na fakt, iż zgaga/niestrawność stanowią mniej specyficzne objawy raka jajnika) (100 punktowa skala); Drugorzędową hipotezą dla PRO było uzyskanie $\geq 15\%$ poprawy wyniku uzyskanego w kwestionariuszu FOSI (15% wzrost w całkowitej punktacji – tj.: wzrost wyników o 5 punktów na 32 punktowej skali) i w podskalach QLQ-C30 funkcjonowania fizycznego, pełnionej roli, emocjonalnej, funkcjonowania społecznego i całkowitej zależnej od zdrowia jakości życia (15 punktowa poprawa na 100 punktowej skali).

^moduł EORTC OV-28 stanowi kwestionariusz skupiający się na problemach związanych z obecnością raka jajnika. Ocena on m.in. objawy brzuszne/ żołądkowo-jelitowe. W ramach kwestionariusza pacjenci proszeni są o wskazanie stopnia, w jakim doświadczali objawów brzusznych/żołądkowo-jelitowych w tygodniu poprzedzającym ocenę. Pacjentki odpowiadają w skali od 1 do 4 (1 = wcale, 2 = trochę, 3 = dość, 4 = bardzo) na następujące pytania: Czy odczuwałaś ból brzucha? Czy masz wzdęcie brzucha? Czy miałaś problemy z odczuciem zbyt ciasnego obrania? Czy odczułaś jakiegokolwiek zmiany w pracy jelit w wyniku choroby lub leczenia? Czy niepokoją cię wzdęcia? Czy miałaś uczucie pełności zbyt szybko od rozpoczęcia posiłku? Czy zdarzyła ci się niestrawność/ zgaga? Dane te są następnie przekształcane do skali od 0 do 100. Niższe wyniki oznaczają lepszy stan zdrowia (mniej objawów). Istnienie odpowiedzi oceniano w przypadku, gdy respondentki uzyskały mniej punktów o 10 lub więcej w porównaniu z wartością wyjściową.

^^8 punktowe narzędzie Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian Cancer symptom index (FOSI). Pacjentki udzielają odpowiedzi na pytania dotyczące 8 objawów: braku energii, wymiotów, bólu, nudności, obrzęku w okolicy żołądka, obaw związanych z pogorszeniem stanu zdrowia, zadowolenia z aktualnej jakości życia i skurczów w okolicy żołądka. Wartość FOSI obliczano sumując punktację dotyczącą każdego z symptomów 932 punktowa skala).

^^W narzędziu EORTC QLQ-C30 skale oceniające jakość życia chorego dzielą się na funkcjonalne oraz objawowe. Przy pomiarze w skali funkcjonalnej za najlepszy wynik przyjmuje się 100; im wyższy wynik, tym lepsze funkcjonowanie. Przy pomiarze w skali objawowej za najlepszy wynik przyjmuje się 0.

Ograniczenia badań i analizy

- W badaniu AURELIA stosowano bewacyzumab w skojarzeniu z trzema różnymi chemioterapeutykami: pegylowaną liposomalną doksrubicyną, paklitakselem i topotekaniem. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej bewacyzumabem w publikacjach pełnotekstowych została przedstawiona wspólnie dla wszystkich rodzajów chemioterapii. Dane dotyczące analizowanego skojarzenia zostały zaprezentowane w formie analizy w podgrupach w ramach listu do redakcji Poveda 2015 i w ChPL Avastin.
- W badaniu AURELIA stosowano inną dawkę bewacyzumabu w skojarzeniu z paklitakselem niż przedstawiona w zleceniu i kryteriach włączenia do analizy klinicznej, niemniej biorąc pod uwagę fakt, iż w badaniu nie przedstawiono wyników odrębnie dla zastosowanych dawek, a także fakt, iż w dokumencie EPAR dla leku Avastin wskazano, iż dawki 10 mg/kg m.c. co 2 tyg. i 15 mg/kg m.c. co 3 tyg. są ekwiwalentem dawki 5 mg/kg tydz., dawki te można uznać za tożsame.
- Badanie AURELIA stanowiło próbę otwartą i pierwszorzędowny punkt końcowy – przeżycie wolne od progresji choroby było oceniane przez badacza, co może wpływać na istnienie ryzyka związanego z brakiem obiektywnej oceny tego punktu końcowego.

- Analizowane wskazanie obejmuje nawrotowego raka jajnika z wtórną opornością na terapię związkami platyny, tymczasem w badaniu AURELIA jedynie 99 pacjentów tj. 27,5% populacji badania charakteryzowała wtórna platynooporność. Dla części punktów końcowych: przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby i odpowiedzi na leczenie dostępne były wyniki dla tej populacji. W badaniu nie oceniono odrębnie wyników dla populacji z nawrotowym, wtórnie platynoopornym rakiem jajnika leczonej bewacyzumabem w skojarzeniu z paklitaksellem vs paklitaksel.
- Ocena realnego wpływu stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią na przeżycie całkowite w badaniu AURELIA jest utrudniona ze względu na fakt, iż badanie to nie zostało pierwotnie zaprojektowane do oceny przeżycia całkowitego, a odsetek pacjentek z ramienia chemioterapii rozpoczynających terapię bewacyzumabem w przypadku niepowodzenia leczenia (cross-over) był znaczący i wynosił 40%.
- Wyniki dla wybranych punktów końcowych badania AURELIA dla populacji w podziale na przyjmowane rodzaje chemioterapii zaprezentowano w liście Poveda 2015 oraz EPAR 2014. Ze względu na rozbieżności pomiędzy danymi przedstawionymi w wymienionych powyżej dokumentach, zdecydowano o przedstawieniu wszystkich dostępnych wyników. Należy zauważyć, iż publikacje w formie listu należy traktować jako źródło danych o ograniczonej wiarygodności.
- Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia zostały sczytane z wykresu zaprezentowanego w publikacji Pujade-Lauraine 2014.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Należy podkreślić, iż chemioterapia stosowana w ramieniu komparatora w badaniu AURELIA nie stanowi technologii alternatywnej dla bewacyzumabu. Szczegółowe wyjaśnienie dla powyższego podejścia zaprezentowano w rozdziale 5. W ramach niniejszego raportu przedstawiono jednak wyniki uzyskane przez pacjentów w ramieniu komparatora w celu przedstawienia skuteczności i bezpieczeństwa bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią względem standardowej opieki.

Ze względu na wyszczególnienie wyników dla populacji, w której stosowano paklitaksel oraz fakt stratyfikacji pacjentów pod względem stosowanej chemioterapii, tam gdzie było to uzasadnione wyniki dla populacji ogólnej badania AURELIA zaprezentowano w formie skrótowej.

SKUTECZNOŚĆ

Przeżycie całkowite

- Analiza dla populacji ogólnej

Analizę przeżycia dla populacji ogólnej przedstawiono na podstawie dwóch źródeł: publikacji Pujade-Luaraine 2014 i EPAR z 2014 r.

Data odcięcia dla ostatecznej analizy przeżycia całkowitego w badaniu AURELIA to 25 stycznia 2013 r. Autorzy badania nie zaobserwowali istotnej statystycznie różnicy w przeżyciu całkowitym pacjentów leczonych CT i BV-CT (HR = 0,85; 95% CI (0,66; 1,08), $p < 0,174$). Mediana OS w grupie stosującej BEV-CT wyniosła 16,6 mies. (95% CI (13,7; 19,0)), natomiast w grupie przyjmującej CT 13,3 mies. (95% CI (11,9; 16,4)).

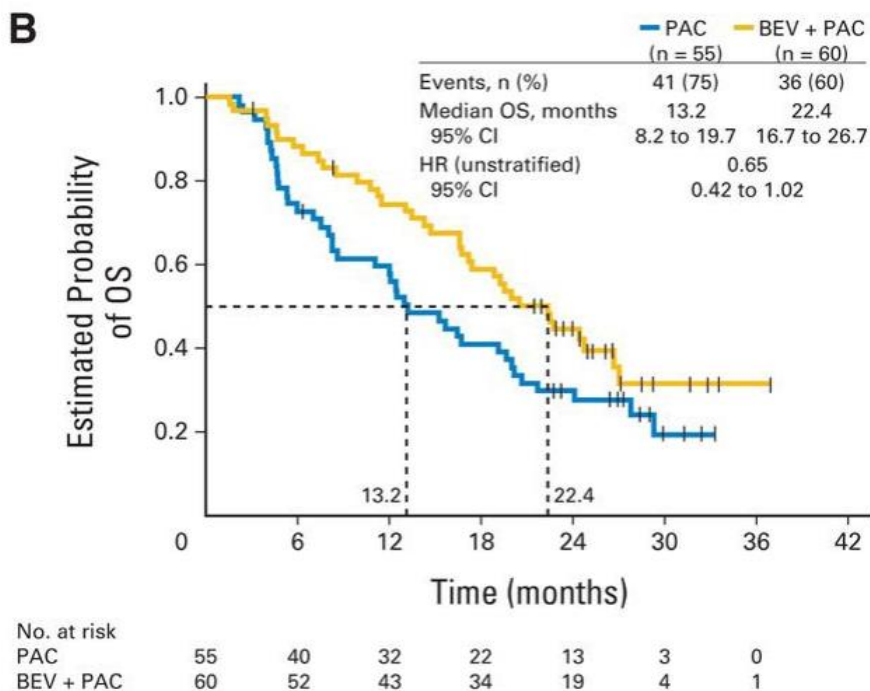
Zgodnie z EPAR z 2014 r., w którym przedstawiono wyniki analizy końcowej dla całkowitego czasu przeżycia, przeprowadzonej po wystąpieniu 266 zgonów, stanowiących 73,7% pacjentów włączonych do badania, nie stwierdzono różnicy w ryzyku zgonu w grupie BEV+CT vs CT – współczynnik ryzyka HR wyniósł 0,870 (95%CI: 0,678; 1,116), $p = 0,2711$.

- Eksploracyjna analiza w podgrupach w zależności od stosowanej chemioterapii

W badaniu AURELIA pacjentki nie były randomizowane do grup pod względem wyboru chemioterapii, ale podlegały stratyfikacji. Informacje dotyczące przeżycia całkowitego pacjentek pochodzą z dwóch źródeł: listu Puveda 2015 i EPAR z 2014 r. Wyniki te nieznacznie się różniły, jednakże wyniki pochodzące z EPAR wskazywały na istotną statystycznie przewagę BEV-PAC nad PAC. Szczegóły przedstawiono poniżej.

W analizie przeżycia całkowitego przedstawionej w EPAR z 2014 r. mediana OS wyniosła 22,4 mies. w ramieniu BEV-PAC i 13,2 mies. w ramieniu PAC. Oszacowany współczynnik HR, który wyniósł **0,64 (95% CI: 0,41; 0,99)** wskazał na istotną statystycznie przewagę terapii BEV+PAC nad stosowaniem PAC w monoterapii w zakresie poprawy przeżycia całkowitego. W przypadku innych skojarzeń stosowany w badaniu: BEV-TOP i BEV-PLD nie wykazano istotnej statystycznie korzyści w tym zakresie.

W analizie przeżycia całkowitego uwzględniającej poszczególne schematy chemioterapii przedstawionej w liście Poveda 2015 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic, co jest spójne z analizą dokonaną dla populacji całkowitej. Niedostosowany HR dla OS w populacji przyjmującej w ramach chemioterapii paklitaksel wyniósł 0,65; (95% CI: 0,42; 1,02) (dla porównania niedostosowany HR dla populacji stosującej BEV-PLD vs PLD wyniósł 0,91 (95% CI (0,62; 1,36) natomiast dla BEV-TOP vs TOP 1,09 (95% CI (0,72; 1,67)). Mediana przeżycia całkowitego w populacji BEV-PAC wyniosła 22,4 mies., natomiast dla pacjentek stosujących paklitaksel w monoterapii 13,2 mies. (dane spójne z EPAR 2014). Szczegóły dotyczące analizy przeżycia wśród pacjentek stosujących paklitaksel w skojarzeniu z bewacyzumabem i w monoterapii przedstawia rysunek poniżej.



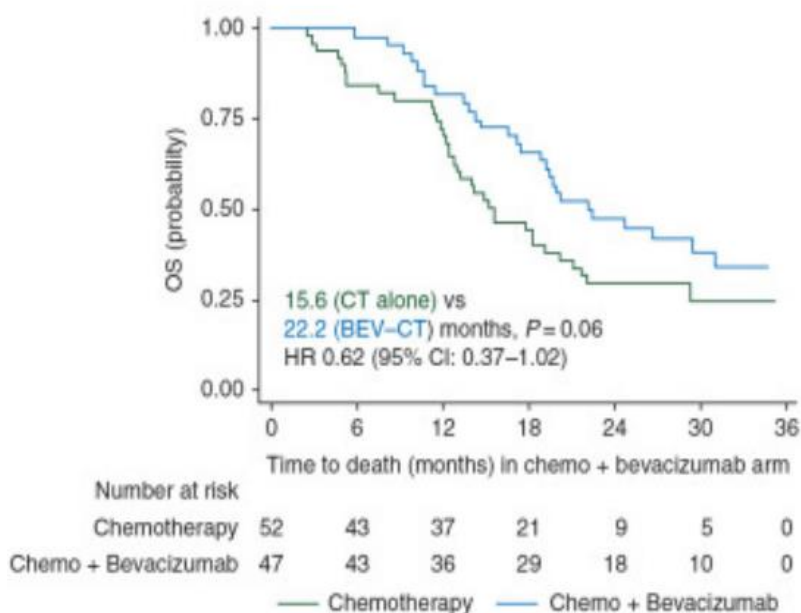
Rysunek 1 Wyniki analizy skuteczności – przeżycie całkowite (OS) w badaniu AURELIA w populacji stosującej paklitaksel w monoterapii i paklitaksel w skojarzeniu z bewacyzumabem (wg Poveda 2015)

- Eksploracyjna analiza w podgrupach – populacja pacjentek z wtórną opornością na związki platyny

W publikacji Trillsch 2016 dokonano analizy skuteczności bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w zależności od momentu wystąpienia oporności na związki platyny. Pierwotną oporność na związki platyny (PPR – ang. primary platinum resistance) definiowano jako progresja po < 6 mies. od zakończenia terapii I linii opartej na związku platyny (jednym lub dwoma schematami). Wtórna oporność na związki platyny (SPR – secondary platinum resistance) określono natomiast jako wystąpienie progresji po okresie ≥ 6 mies. od chemioterapii I linii w oparciu o związki platyny, lecz < 6 mies. po zakończeniu chemioterapii II linii z wykorzystaniem schematu zawierającego związek platyny. Analizując wyniki w podgrupie chorych SPR należy mieć na uwadze, że w ramach randomizacji pacjentów do badania AURELIA nie uwzględniono stratyfikacji pod względem SPR i PPR. Jednocześnie jednak liczebność pacjentów z SPR była podobna w obu grupach.

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w publikacji Trillsch 2016, stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w podgrupie pacjentów z SPR było związane z nieistotnie statystycznie mniejszym ryzykiem zgonu w porównaniu do chorych stosujących wyłącznie chemioterapię. Szczegóły przedstawiono na rysunku 2.

Jednocześnie warto podkreślić, że w ww. publikacji zwrócono uwagę na IS pozytywny związek SPR i OS w porównaniu do PPR wśród badanych przyjmujących bewacyzumab (mediana 22,2 mies. vs 13,7 mies.). Wartość HR dla tego porównania wyniosła 0,46 (95% CI: 0,30 – 0,70; $p < 0,001$) lub 0,49 (95% CI: 0,30 – 0,80; $p = 0,005$) w zależności od metody analitycznej (dane nie przedstawione w formie wykresu).



Rysunek 2 Wyniki analizy skuteczności – przeżycie całkowite (OS) w badaniu AURELIA w populacji stosującej paklitaksel w monoterapii i paklitaksel w skojarzeniu z bewacyzumabem w podgrupie pacjentek z wtórną opornością na związki platyny (wg Trillsch 2016)

Jakość życia – ocena wyników zdrowotnych przez pacjentki (PRO ang. patient-reported outcomes)

Ocenę objawów choroby przez pacjentki (ang. Patient-reported outcomes, PRO) z zastosowaniem 3 skal: QLQ-OV28, FOSI i EORTC QLQ-C30 zaprezentowano w publikacji Stockler 2014. Za graniczną wartość poprawy uznawano uzyskanie $\geq 15\%$ poprawy w porównaniu z wartością początkową w każdej ze skal. Wartość 15% wybrano ze względu na fakt, iż odzwierciedla ona znaczącą kliniczną poprawę.

W analizie podstawowej przypadku utraconych kwestionariuszy założono konserwatywnie, iż pacjentki, które ich nie zwróciły nie uzyskały poprawy.

- objawy brzuszne/ żołądkowo-jelitowe (ang. Abdominal/GI symptoms) (QLQ-OV28)

Pierwszorzędowną hipotezą dla PRO było uzyskanie u kobiet stosujących bewacyzumab poprawy w zakresie objawów brzusznych/żołądkowo-jelitowych o $\geq 15\%$ w podskalach obejmujących pytania dotyczące objawów brzusznych.

W 8/9 tyg. terapii istotnie statystycznie więcej pacjentek w grupie BEV-CT niż w grupie CT zgłaszało $\geq 15\%$ poprawę w zakresie objawów brzusznych/ żołądkowo-jelitowych ocenionych z zastosowaniem kwestionariusza QLQ-OV28 (poprawa wystąpiła u 12,7% pacjentek więcej). Wyniki te potwierdziła przeprowadzona analiza wrażliwości.

W 16/18 tyg. również zaobserwowano istotnie statystycznie większą poprawę w zakresie analizowanych objawów w grupie stosującej BEV-CT w porównaniu do populacji stosującej CT. Przeprowadzono przez autorów badania analiza wrażliwości potwierdziła uzyskane wyniki.

W celu podsumowania uzyskanych wyników we wszystkich punktach czasowych do progresji choroby lub śmierci (w zależności od tego, który z punktów końcowych nastąpi wcześniej) w publikacji Stockler 2014 przeprowadzono analizę z wykorzystaniem modeli mieszanych dla powtarzanych pomiarów (ang. mixed models repeated measures, MMRM). Przeprowadzona analiza była spójna z wynikiem uzyskanym w 8/9 tyg.

- Eksploracyjna analiza w podgrupach w zależności od stosowanej chemioterapii

W liście Poveda 2015 zaprezentowano wyniki uzyskane w podgrupie pacjentek stosujących różne rodzaje chemioterapii jedynie dla wyników kwestionariusza QLQ-OV28. Odsetek pacjentek uzyskujących $\geq 15\%$ poprawę w wynikach kwestionariusza QLQ-OV28 w ramieniu BEV-PAC wyniósł 25%, natomiast w ramieniu CT 13,0%. Różnica wynosząca 12% (95% CI: -4,9%; 28,9%) nie była istotna statystycznie.

- Ocena objawów z zastosowaniem Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian Cancer symptom index (FOSI)

W 8/9 tyg. terapii istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie BEV-CT niż w grupie CT zgłaszało $\geq 15\%$ poprawę w zakresie jakości życia ocenianej z zastosowaniem kwestionariusza FOSI (różnica 9,0% (95% CI: 2,9; 15,2), $p=0,003$). Wyniki te potwierdziła przeprowadzona analiza wrażliwości.

W 16/18 tyg. również zaobserwowano istotnie statystycznie większą poprawę w zakresie analizowanych objawów w grupie stosującej BEV-CT w porównaniu do populacji stosującej CT (różnica 7,7% (95% CI: 2,6; 12,9), $p=0,002$).

W celu podsumowania uzyskanych wyników we wszystkich punktach czasowych do progresji choroby lub śmierci (w zależności od tego, który punkt końcowy nastąpi wcześniej) w publikacji Stockler 2014 przeprowadzono analizę z wykorzystaniem modeli mieszanych dla powtarzanych pomiarów (ang. mixed models repeated measures, MMRM). Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnego statystycznie różnicy między grupami BEV-CT i CT.

Szczegóły dotyczące uzyskanych wyników w kwestionariuszu QLQ-OV28 i FOSI zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 7. Dane dot. skuteczności – ocena wyników zdrowotnych według kwestionariusza QLQ-OV28 i FOSI – badanie AURELIA, na podstawie Stockler 2014

Punkt końcowy	Czas oceny (tyg.)	BEV-CT n/N (%)	CT n/N (%)	Różnica % (95% CI), p
$\geq 15\%$ poprawa w zakresie objawów brzusznych/żołądkowo-jelitowych (QLQ-OV28)	8/9	34/155 (21,9)	15/162 (9,3)	12,7% (4,4; 20,9), 0,002
	16/18	13*/86 (15,5)	2*/43 (5,6)	9,9% (2,9; 17,0), 0,005
$\geq 15\%$ poprawa w zakresie punktacji FOSI	8/9	19*/155 (12,2)	5*/162 (3,1)	9,0% (2,9; 15,2), 0,003
	16/18	8*/86 (9,0)	1*/43 (1,3)	7,7% (2,6; 12,9), p=0,002

*Obliczenia własne analityków Agencji, wartości zaokrąglono do liczb całkowitych

- Ocena objawów na podstawie European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire C30 (EORTC QLQ-C30)

W analizie podstawowej, w ramach, której przyjęto, iż wszystkie brakujące kwestionariusze świadczą o braku poprawy u pacjentek, w 8/9 tyg. badania wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść terapii BEV-CT vs CT w proporcji pacjentek uzyskujących poprawę w podskalach: funkcjonowania fizycznego ($p < 0,001$), pełnionej roli ($p = 0,003$), funkcjonowania społecznego ($p=0,020$) oraz w zależnej od stanu zdrowia jakości życia ($p=0,011$). Różnice uzyskane w podskali funkcjonowania emocjonalnego nie były istotne statystycznie ($p=0,072$).

Szczegółowe wyniki i obliczenia analityków Agencji w tym zakresie przedstawiono w tabeli poniżej.

W przeprowadzonej analizie wrażliwości, w której przyjęto, iż zaginione kwestionariusze nie świadczą o braku poprawy istotny statystycznie wynik na korzyść terapii BEV-CT uzyskano jedynie dla podskali funkcjonowania fizycznego (dane nie przedstawione w tabeli).

Tabela 8. Dane dot. skuteczności – ocena wyników zdrowotnych według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w 8/9 tyg. badania – badanie AURELIA, na podstawie Stockler 2014

Punkt końcowy	BEV-CT n/N (%)	CT n/N (%)	RR (95% CI), p*
Funkcjonowanie fizyczne	20/167 (12,0)	3/170 (1,8)	6,79 (2,06; 22,41), 0,002 $p < 0,001^{\wedge}$
Pełniona rola	37/167 (22,2)	17/170 (10,0)	2,22 (1,30; 3,78), 0,003 $p=0,003^{\wedge}$
Funkcjonowanie emocjonalne	39/164 (23,8)	26/168 (15,5)	1,54 (0,98; 2,4), 0,06 $P=0,072^{\wedge}$
Funkcjonowanie społeczne	37/163 (22,7)	21/167(12,6)	1,81 (1,11; 2,95), 0,018 $p=0,020$

Punkt końcowy	BEV-CT n/N (%)	CT n/N (%)	RR (95% CI), p*
Zależna od stanu zdrowia jakość życia	40/164 (24,4)	22/169 (13,0)	1,87 (1,17; 3,01) 0,009 p=0,011

*obliczenia własne analityków Agencji

^dane pochodzące z badania

Przeżycie wolne od progresji choroby – PFS

- Analiza dla populacji ogólnej

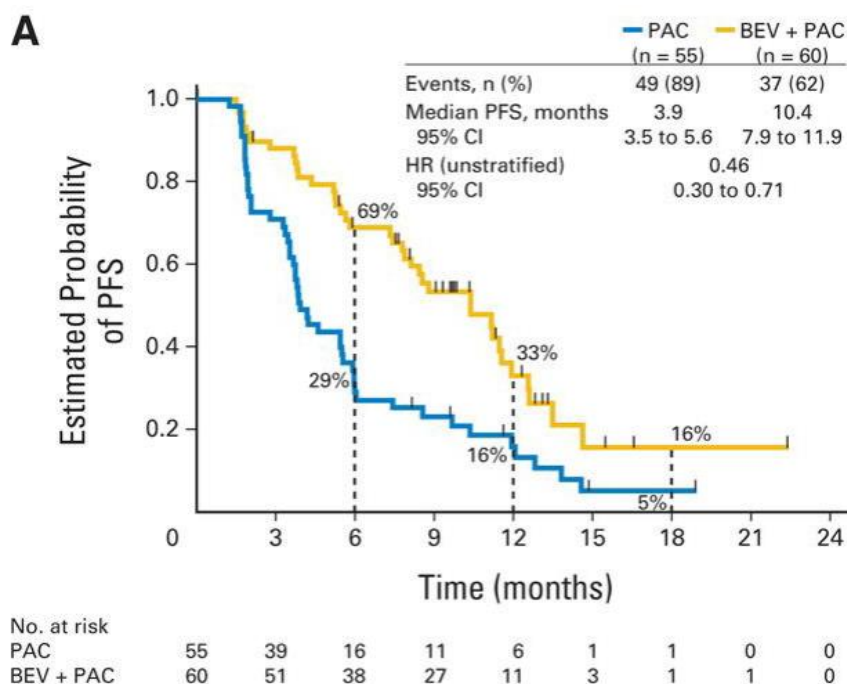
Analizę przeżycia dla populacji ogólnej przedstawiono na podstawie dwóch źródeł: Publikacji Pujade-Luaraine 2014 i EPAR z 2014 r.

W badaniu osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy, wykazując istotną statystycznie przewagę w zakresie PFS terapii skojarzonej BEV-CT nad CT (HR = 0,48 (95% CI: (0,38; 0,60), p<0.001). Mediana PFS w populacji stosującej BEV-CT wyniosła 6,7 mies. (95% CI (5,7; 7,9)), natomiast w populacji stosującej CT 3,4 mies. (95% CI (2,2; 3,7)).

W EPAR z 2014 r. również przedstawiono wyniki świadczące o istotnej statystycznie przewadze terapii skojarzonej BEV+CT nad CT w zakresie przeżycia całkowitego, a oszacowany współczynnik HR był niższy niż oszacowany w ramach publikacji Pujade-Lauraine 2014 i wyniósł 0,379 (95% CI: 0,296; 0,485); p <0,0001.

- Eksploracyjna analiza w podgrupach w zależności od stosowanej chemioterapii

W liście do redakcji Poveda 2015 przedstawiono wyniki dla PFS w podziale na zastosowaną chemioterapię. W przypadku pacjentów stosujących paklitaksel zaobserwowano istotne statystycznie wydłużenie okresu PFS w przypadku dodania do terapii bewacyzumabu HR = 0,46 (95% CI: 0,30; 0,71) (mediana PFS w ramionach BEV-PAC vs PAC wyniosła 10,4 mies. vs 3,9 mies.). szczegóły zaprezentowano na wykresie poniżej.

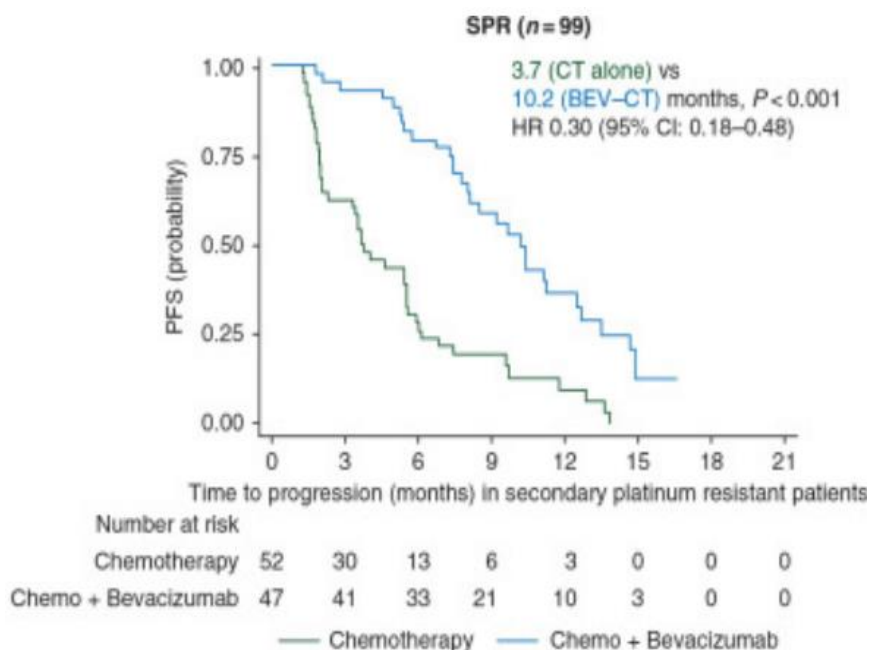


Rysunek 3 Wyniki analizy skuteczności – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu AURELIA w populacji stosującej paklitaksel w monoterapii i paklitaksel w skojarzeniu z bewacyzumabem (wg Poveda 2015)

W EPAR 2014 również przedstawiono wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od chemioterapii stosowanej w kohortach. Zgodnie z przedstawionymi danymi mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w ramieniu BEV-PAC wyniosła 9,2 mies., natomiast w ramieniu PAC była krótsza i wyniosła 3,9 mies. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby w ramieniu BEV-PAC było istotnie statystycznie wyższe niż w ramieniu PAC. Oszacowany współczynnik HR wyniósł 0,47 (95% CI: 0,31; 0,72).

- Eksploracyjna analiza w podgrupach – populacja pacjentek z wtórną opornością na związki platyny

W przypadku PFS, w podgrupie chorych z SPR zaobserwowano IS mniejsze o 70% ryzyko progresji lub zgonu w przypadku chorych stosujących terapię skojarzoną BEV-CT w porównaniu do leczonych wyłącznie CT. Szczegóły przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 4 Wyniki analizy skuteczności – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu AURELIA w populacji stosującej paklitaxel w monoterapii i paklitaxel w skojarzeniu z bewacyzumabem w podgrupie pacjentek z wtórną opornością na związki platyny (wg Trillsch 2016)

Obiektywna odpowiedź na leczenie – ORR

- Analiza dla populacji ITT – jedynie pacjenci z mierzalną chorobą na początku badania byli włączeni do analizy

Odpowiedź na leczenie w badaniu oceniana była z zastosowaniem kryterium RECIST i/lub GCIG CA-125 w grupie 350 pacjentów. Odpowiedź na leczenie wystąpiła u 30,9% pacjentów leczonych BEV-CT i 12,6% pacjentów leczonych CT (różnica istotna statystycznie – 18,3 punktów procentowych (95% CI: 9,6; 27,0); dwustronny test χ^2 z korektą Schouten $p < 0,001$).

W grupie 287 pacjentów, wśród których odpowiedź oceniono skalą RECIST również uzyskano istotną statystycznie różnicę na korzyść BEV-CT. Odsetek odpowiedzi wyniósł 27,3% w grupie BEV-CT i 11,8% w grupie CT ($p = 0,001$).

Uwzględniając populację, w której odpowiedź oceniono jedynie z zastosowaniem kryteriów GCIG CA-125 ($n = 297$) również uzyskano istotną statystycznie różnicę na korzyść BEV-CT. Odsetek odpowiedzi wyniósł 31,8% w grupie stosującej BEV-CT i 11,6% w grupie stosującej CT ($p < 0,001$).

- Eksploracyjna analiza w podgrupach w zależności od stosowanej chemioterapii

W liście Poveda 2015 zaprezentowano wyniki uzyskane w podgrupie pacjentów stosujących różne rodzaje chemioterapii. Odsetek odpowiedzi na leczenie oceniany z zastosowaniem kryteriów RECIST był istotnie statystycznie wyższy w ramieniu stosującym BEV-PAC niż w ramieniu PAC i wynosił odpowiednio 53,5% i 30,2%. Oszacowana w badaniu różnica wyniosła 23,1% (95% CI: 1,7%; 44,5%).

- Eksploracyjna analiza w podgrupach – populacja pacjentek z wtórną opornością na związki platyny

Zgodnie z informacjami podanymi w publikacji Trillsch 2016, odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg kryteriów RECIST był istotnie statystycznie wyższy w grupie pacjentek z SPR stosujących bewacyzumab (38%) niż w przypadku chorych z SPR, u których stosowano wyłącznie chemioterapię (16%) (oszacowany przez analityków Agencji współczynnik RR wyniósł 2,49; (95% CI: 1,2 – 5,18); $p = 0,015$).

BEZPIECZEŃSTWO

Analizę bezpieczeństwa terapii bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią przedstawiono dla całej dostępnej populacji badania AURELIA na podstawie publikacji Pujade-Lauraine 2014. Do analizy bezpieczeństwa włączono 360 pacjentów. Ze względu na fakt, iż jeden z pacjentów w ramieniu CT otrzymał BEV został on włączony do oceny bezpieczeństwa w ramieniu BEV-CT. Jeden z pacjentów, włączony podczas randomizacji do ramienia BEV-CT nie otrzymał żadnej dawki leku, stąd zostały wykluczone z analizy.

Zgony

Podczas trwania badania odnotowano po 5 zgonów (2,8% pacjentów), w każdym ramieniu, które nie zostały uznane za zgony związane z progresją choroby. Zgony w ramieniu CT spowodowane były: infekcją z neutropenią, niewydolnością serca, wstrząsem septycznym, zapaleniem otrzewnej i krwotokiem w obrębie przewodu pokarmowego (pacjentka, która rozpoczęła terapię bewacyzumabem z powodu progresji). W ramieniu BEV-CT zgon spowodowane były: infekcją z neutropenią, krwotokiem w obrębie przewodu pokarmowego, perforacją w obrębie przewodu pokarmowego, zatrzymaniem akcji serca i wstrząsem.

Tabela 9. Dane dot. bezpieczeństwa - zgony – badanie AURELIA, na podstawie Pujade-Lauraine 2014

Punkt końcowy	BEV-CT N=179 n (%)	CT N=181 n (%)	RR (95% CI), p
Zgon	5 (0,3)	5 (0,3)	1,1 (0,3; 3,43), 0,986

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania wystąpiły u 57,0% pacjentek w ramieniu BEV-CT i 40,3% pacjentek w ramieniu CT. Stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią wiązało się w badaniu z większą częstością występowania nadciśnienia i proteinurii stopnia ≥ 2 . Perforacja przewodu pokarmowego i obecność przetok/ropni ≥ 2 stopnia wystąpiła łącznie u 8 pacjentek z grupy BEV-CT i u żadnej z grupy stosujących CT. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania nie zaobserwowano znaczących różnic.

Tabela 10. Dane dot. bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania stopnia ≥ 3 (i wybrane zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 2) – badanie AURELIA, na podstawie Pujade-Lauraine 2014

Punkt końcowy	BEV-CT N=179 n (%)	CT N=181 n (%)
Nadciśnienie	13 (7)	2 (1)
stopień ≥ 2	36 (20)	12 (7)
Proteinuria	3 (2)	0 (0)
Perforacja układu pokarmowego	3 (2)	0 (0)
stopień ≥ 2	4 (2)	0 (0)
Przetoka/ropień	2 (1)	0 (0)
stopień ≥ 2	4 (2)	0 (0)
Krwawienie	2 (1)	2 (1)
Zdarzenie zakrzepowo-zatorowe	9 (5)	8 (4)
Tętnicze	4 (2)	0 (0)
Żylne	5 (3)	8 (4)
Zaburzenie gojenia się ran	0 (0)	0 (0)
Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii	1 (1)	0 (0)
Zastoinowa niewydolność serca	1 (1)	1 (1)
Choroby serca (z wykluczenie zastoinowej niewydolności serca)	0 (0)	0 (0)

Inne zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia

Hematologiczne zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia występowały z podobną częstością w obydwu ramionach badania. Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z wielkością nowotworu, tj.: ból w dole brzucha,

wymioty, słabość, bezdech występowały rzadziej w przypadku terapii BEV-CT. Jakkolwiek zespół ręka-stopa i obwodowa neuropatia czuciowa były częstsze w grupie pacjentek stosujących bevacizumab. Ze względu na fakt, iż efekt ten jest charakterystyczny dla skumulowanej toksyczności związanej z terapią PLD i PAC oraz biorąc pod uwagę wydłużoną ekspozycję pacjentów na chemioterapię w ramieniu BEV-CT, przeprowadzono dodatkową analizę eksploracyjną, która wykazała, iż odsetek pacjentów, u których występowały te zdarzenia niepożądane w każdym cyklu były zbliżone w obydwu ramionach badania (dane nie przedstawione w tabeli).

Tabela 11. Dane dot. bezpieczeństwa – inne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 – badanie AURELIA, na podstawie Pujade-Lauraine 2014 – dane szczytane z wykresu

Punkt końcowy	BEV-CT N=179 n (%)	CT N=181 n (%)
Neutropenia	29 (16)	31 (17)
Słabość	7 (4)	18 (10)
Leukopenia	8 (4)	12 (7)
Ból w dole brzucha	5 (3)	10 (5)
Wymioty	2 (1)	9 (5)
Obwodowa neuropatia czuciowa	8 (4)	5 (3)
HFS	8 (4)	3 (2)
Bezdech	3 (2)	8 (4)
Biegunka	5 (3)	5 (3)
Anemia	3 (2)	4 (2)
Trombocytopenia	3 (2)	4 (2)

HFS – zespół ręka-stopa (ang. hand foot syndrome)

3.1.4. Dodatkowe informacje

Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Według opinii prof. Kojasa leczenie bevacizumabem prowadzi do *wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby o 5 miesięcy oraz zwiększenia odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie o około 20%*. Profesor wskazał, iż lek nie wpływa na czas całkowitego przeżycia.

Prof. Kotarski wskazał, iż *uzupełnienie chemioterapii przez terapię antyangiogenną istotnie wydłuża okres wolny od choroby i wpływa korzystnie na OS*.

Informacje na podstawie ChPL

W ChPL Avastin podano, że sumaryczny profil bezpieczeństwa leku 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 działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: gorączka neutropeniczna, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, anoreksja, hipomagnezemia, hiponatremia, obwodowa neuropatia czuciowa, dyzartria, ból głowy, zaburzenie smaku, zaburzenie oka, zwiększone łzawienie, nadciśnienie, zakrzepica zatorowa (żylna), duszność, nieżyt nosa, krwawienie z nosa, kaszel, krwotok z odbytnicy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaparcia, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, komplikacje w gojeniu się ran, złuszczone zapalenie skóry, sucha skóra, przebarwienie skóry, bóle stawów, ból mięśni, białkomocz, niewydolność jajników, osłabienie, zmęczenie, gorączka, zapalenie błon śluzowych oraz zmniejszenie masy ciała.

Ponadto w ChPL Avastin w sekcji specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wskazano, że pacjenci leczeni produktem leczniczym Avastin narażeni są na:

- zwiększone ryzyko wystąpienia perforacji w obrębie żołądka, jelit i pęcherzyka żółciowego;

- zwiększone ryzyko powstawania przetoki pomiędzy pochwą a przewodem pokarmowym z powodu przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy;
- zwiększone ryzyko powstawania przetok (innych niż żołądkowo-jelitowe) np. tchawiczo-przełykowych;
- niekorzystny wpływ produktu Avastin na gojenie się ran. U chorych przyjmujących Avastin zgłaszano rzadkie przypadki martwiczego zapalenia powięzi, w tym zakończone zgonem;
- zwiększone ryzyko występowania nadciśnienia;
- zwiększone ryzyko rozwijania się u pacjentów objawów podmiotowych i przedmiotowych odpowiadających zespołowi tylnej odwracalnej encefalopatii;
- zwiększone ryzyko wystąpienia białkomoczu;
- zwiększone ryzyko wystąpienia zakrzepów z zatorami w obrębie tętnic, włączając w to incydenty naczyniowo-mózgowe, przemijające napady niedokrwienne mózgu i zawał mięśnia sercowego u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkt Avastin w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do pacjentów otrzymujących samą chemioterapię;
- zwiększone ryzyko żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych w tym zatorowości płucnej;
- zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoków, szczególnie krwotoków zależnych od guza;
- częstsze występowanie ciężkiej neutropenii, gorączki neutropenicznej oraz infekcji z lub bez ciężkiej neutropenii u pacjentów przyjmujących niektóre rodzaje chemii toksycznej dla szpiku jednocześnie z produktem Avastin w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko chemioterapię;
- zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości/reakcji podczas wlewu;
- zwiększone ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki lub żuchwy (większość z tych pacjentów była równocześnie leczona bisfosfonianami w postaci dożylniej).

Ponadto:

- Avastin może upośledzać płodność kobiety.

W ChPL Avastin nie przedstawiono odrębnie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika na podstawie badania AURELIA.

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

Na stronach FDA, URPL i EMA nie odnaleziono aktualnych sygnałów bezpieczeństwa odnoszących się do działań niepożądanych innych niż opisane w ChPL Avastin.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W związku z tym, że oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym leku Avastin poniżej przedstawiono opinię Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), pochodzącą z raportu oceniającego.

Istnieje kilka efektywnych opcji terapeutycznych dla pacjentek z platynoopornym rakiem jajnika. W związku z tym opóźnienie progresji choroby w zakresie wydłużenia PFS jest niezwykle ważne zarówno dla pacjentek, jak i klinicystów.

Odsetek pacjentek doświadczających zdarzeń niepożądanych 2-5 stopnia w badaniu AURELIA wyniósł 91,1% w grupie leczonych bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią i 87,3% w grupie przyjmujących jedynie chemioterapię. Dla zdarzeń niepożądanych 3-5 stopnia zaraportowane częstości wynosiły odpowiednio 59,2% i 53%.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania bewacyzumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu pacjentek z platynoopornym rakiem jajnika została uznana za pozytywną. Opóźnienie progresji choroby jest ważne dla populacji ze złą prognozą i dostępem do kilku opcji terapeutycznych. Ogólnie rzecz biorąc, dane dotyczące pozytywnego wpływu terapii na klinicznie istotny PFS, bez negatywnego wpływu na OS przewyższają ryzyko związane z dodaniem bewacyzumabu do chemioterapii [EMA Avastin 2014].

Prof. Kotarski, ankietowany przez Agencję wskazał, iż do *najczęściej spotykanych działań ubocznych bewacyzumabu należy: nadciśnienie tętnicze, perforacja przewodu pokarmowego oraz wzrost częstości powikłań zatorowo zakrzepowych.*

Prof. Kojs jako korzyści wymienił: *wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby o 5 mies. oraz zwiększenie odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie o około 20%.* W ramach przedstawienia ryzyka związanego ze stosowaniem bewacyzumabu ekspert wskazał wyniki z badania AURELIA (Pujade-Lauraine 2014): *nadciśnienie tętnicze (w stopniu G2) i białkomocz były istotnie częstsze w grupie leczonej bewacyzumabem, dodatkowo u 2% pacjentów wystąpił epizod perforacji przewodu pokarmowego.*

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 24.04.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO), <http://ptgo.pl/dla-lekarza/rekomendacje-i-zalecenia/>
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), https://ptok.pl/strona_glowna
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/guidelines>

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;">Polska Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO) 2015 (aktualizacja 2017)</p>	<p><u>Cele leczenia nawrotów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zwalczanie objawów; • poprawa jakości życia; • opóźnienie wystąpienia objawowej progresji nowotworu; • wydłużenie czasu przeżycia. <p>Uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie nie jest celem priorytetowym. Zasadniczą metodą leczenia nawrotów jest paliatywna chemioterapia, ale w określonych przypadkach należy rozważyć zabieg resekcji, który istotnie wpływa na czas przeżycia u około 10% pacjentek.</p> <p><u>Pierwotna niewrażliwość lub platynoooporność a chemioterapia II linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • udział w badaniach klinicznych • liposomalna doksorubicyna • topotekan • gemcytabina • paklitaksel w rytmie co 7 dni • pegylowana liposomalna doksorubicyna lub topotekan, lub paklitaksel w rytmie co 7 dni + bewacyzumab <p>W leczeniu nawrotów (zarówno platynowrażliwych, jak i platynooopornych) dodanie bewacyzumabu do chemioterapii z następowym podawaniem tego leku w monoterapii do progresji wydłuża PFS. Nie wykazano wydłużenia ogólnego czasu przeżycia.</p> <p><i>Brak informacji o sile zaleceń.</i></p>
<p style="text-align: center;">Polska Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013</p>	<p>Główną metodą leczenia nawrotów jest paliatywna chemioterapia, ale w określonych przypadkach należy rozważyć zabieg resekcji.</p> <p>W leczeniu nawrotów platynowrażliwych i platynooopornych dodanie bewacyzumabu do chemioterapii z następowym podawaniem tego leku w monoterapii do czasu wystąpienia progresji lub istotnej toksyczności wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby (nie wykazano wydłużenia ogólnego czasu przeżycia).</p> <p><u>Pierwotna niewrażliwość lub platynoooporność a chemioterapia II linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • udział w badaniach klinicznych • liposomalna doksorubicyna • topotekan • gemcytabina • paklitaksel w rytmie co 7 dni <p><i>Brak informacji o sile zaleceń</i></p>
<p style="text-align: center;">Europa European Society for Medical Oncology (ESMO) 2013 (aktualizacja 2019)</p>	<p><u>Leczenie pacjentów z nawrotowym, opornym na leczenie związkami platyny rakiem jajnika</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia (monoterapia) Ze względu na fakt, iż w badaniach żaden związek nie okazał się skuteczniejszy od innych, wybór terapii powinien uwzględniać toksyczność, sytuację kliniczną pacjenta i wygodę podawania. Randomizowane badania kliniczne, w których stosowano chemioterapie oparte na kilku związkach nie wykazały żadnej przewagi nad monoterapią, która jest mniej toksyczna. W związku z tym sekwencyjna terapia z zastosowaniem jednego związku jest zalecana w tej grupie pacjentów (poziom

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>dowodów I, siła zaleceń A)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewacyzumab w połączeniu z chemioterapią II lub III-linii nieopartą na związkach platyny (paklitaksel, PLD, topotekan) wykazał korzyść w odniesieniu do wskaźnika odpowiedzi guza oraz PFS, był związany z poprawą jakości życia i może być rekomendowany (poziom dowodów I, siła zaleceń A) <p><u>Zaprzestanie chemioterapii</u></p> <p>Chemioterapia nieoparta na związkach platyny powinna być kontynuowana tak długo jak występują korzyści terapeutyczne oraz jest dobrze tolerowana (poziom dowodów V, siła zaleceń B)</p> <p><u>Zaprzestanie terapii bewacyzumabem</u></p> <p>Rekomendowana długość trwania terapii bewacyzumabem pozostaje niejasna. Leczenie zazwyczaj kontynuuje się do czasu wystąpienia progresji. Nie oceniano kontynuowania terapii bewacyzumabem po wystąpieniu progresji u pacjentów z rakiem nawrotowym (poziom dowodów V, siła zaleceń B)</p> <p><u>Poziomy dowodów:</u></p> <p>I – Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności II – Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością III – Prospektywne badania kohortowe IV – Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne V – Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A – Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane B – Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane C – Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższające ryzyka lub wady (zdarzenia niepożądane, koszty itp.)</p>

Opis odnalezionych wytycznych

Odnaleziono polskie wytyczne Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (2017) oraz Towarzystwa Onkologii Klinicznej (2013). U pacjentów z nawrotowym, platynoopornym rakiem jajnika wskazują one na możliwość zastosowania chemioterapii (liposomalna doksorubicyna, topotekan, gemcytabina, paklitaksel) oraz możliwość skojarzenia chemioterapii z bewacyzumabem. W wytycznych podkreślono, że dodanie bewacyzumabu do chemioterapii z następowym podawaniem tego leku w monoterapii do progresji wydłuża PFS, natomiast nie wykazano wydłużenia ogólnego czasu przeżycia.

Europejskie wytyczne ESMO 2019 również wskazują na możliwość stosowania chemioterapii pojedynczymi związkami, a także, że bewacyzumab w połączeniu z chemioterapią nieopartą na związkach platyny (paklitaksel, PLD, topotekan) wykazuje korzyści w odniesieniu do wskaźnika odpowiedzi na leczenie oraz PFS, a także był związany z poprawą jakości życia.

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

W odnalezionych polskich wytycznych terapia skojarzona bewacyzumabem z chemioterapią, w tym z paklitaksellem jest wymieniana obok udziału w badaniach klinicznych, monoterapii paklitaksellem, liposomalną doksorubicyną, gemcytabiną i topotekaniem jako jedna z opcji leczenia nawrotowego, platynoopornego raka jajnika. Również europejskie wytyczne wskazują na możliwość sekwencyjnego stosowania różnych chemioterapeutyków w monoterapii oraz terapię skojarzoną z bewacyzumabem.

Należy zauważyć, iż u pacjentki, w ramach III linii terapii przeprowadzono nieudaną próbę stosowania monoterapii liposomalną doksorubicyną. W chwili obecnej jako IV linię leczenia pacjentka z powodzeniem stosuje terapię skojarzoną bewacyzumabem i paklitaksellem. Należy zauważyć, iż wszystkie wymienione w wytycznych związki podlegają refundacji w analizowanym wskazaniu, a tym samym, zgodnie z zapisem art. 47 d ust.1 nie mogą stanowić komparatora dla analizowanej terapii. Podkreślić należy, iż zgodnie z ChPL Avastin bewacyzumab w skojarzeniu z paklitaksellem, topotekaniem lub pegylovaną liposomalną doksorubicyną może być zastosowany jedynie u pacjentek, które m.in. otrzymały wcześniej nie więcej niż dwa schematy chemioterapii. W analizowanym przypadku pacjentka stosowała dotychczas dwa schematy: paklitaksel z karboplatiną i liposomalną doksorubicyną. Tym samym zastosowanie u niej kolejnego schematu chemioterapii uniemożliwiłoby stosowanie bewacyzumabu na etapie zalecanym w ChPL.

Dodatkowo wytyczne nie wymieniają żadnych technologii nier refundowanych, które mogłyby stanowić alternatywę dla bevacizumabu w skojarzeniu z chemioterapią.

Fakt ten znajduje potwierdzenie w opinii prof. Kojasa, który wskazał, iż brak jest leków stosowanych w analizowanym wskazaniu w przypadku wyczerpania wszystkich dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych.

Prof. Kotarski wskazał wprawdzie, iż w chwili obecnej dla pacjentów dostępne są: chemioterapia i inhibitory PARP. Należy jednak podkreślić, iż inhibitory PARP zalecane są do stosowania u pacjentów z nowotworem wrażliwym na leczenie związkami platyny.

Podsumowując, zgodnie z art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię 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.

6. Konkurencyjność cenowa

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym w niniejszym rozdziale przedstawiono jedynie dane dot. leku Avastin i stosowanej z nim w skojarzeniu substancji czynnej – paklitaksel.

Zlecenie MZ dotyczy oceny zastosowania terapii bewacyzumabem przy wykorzystaniu dwóch produktów leczniczych:

- Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml, 1 fiol. po 4 ml,
- Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16 ml, 1 fiol. po 16 ml.

W ramach zlecenia wskazano, że do przeprowadzenia 3-mies. terapii niezbędne będzie wykorzystanie 8 fiolek po 16 ml oraz 4 fiolek po 4 ml¹, natomiast łączny koszt brutto wyniesie [REDACTED]. Nie podano kosztu poszczególnych prezentacji leku Avastin. Zgodnie zaś z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. cena hurtowa brutto (CHB) opakowania 1 fiolka 4 ml wynosi 1 230,39 PLN, natomiast CHB opakowania 1 fiolka 16 ml, to 4 921,56 PLN, co przy wskazanej potrzebnej liczbie opakowań poszczególnych prezentacji daje koszt brutto 3-mies. terapii w wysokości 44 294,04 PLN.

Należy zauważyć, że zgodnie z ChPL Avastin w przypadku stosowania terapii skojarzonej z paklitakselem w platynoopornym nawrotowym raku jajnika bewacyzumab powinien być podawany w dawce 10 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie. W zleceniu MZ natomiast określono dawkowanie bewacyzumabu na 15 mg/kg masy ciała co 3 tygodnie. Niemniej w okresie 3 mies. terapii sumaryczna dawka leku niezależnie od przyjętego schematu będzie taka sama, tj. 60 mg/kg masy ciała, w związku z czym przeprowadzanie alternatywnych oszacowań w tym zakresie jest zbędne.

W poniższej tabeli zestawiono koszty terapii bewacyzumabem zgodnie z danymi ze zlecenia MZ oraz kosztem leku Avastin na podstawie Obwieszczenia MZ.

Tabela 13. Koszty 3-mies. terapii bewacyzumabem w zależności od źródła danych

Źródło danych	Prezentacja leku Avastin	Cena netto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]*	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN] ^B	Koszt 3 mies. terapii brutto [PLN]
Według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	1 fiol. po 4 ml	bd	bd	[REDACTED]
	1 fiol. po 16 ml	bd	bd	
Według obwieszczenia MZ (18.02.2020 r.)	1 fiol. po 4 ml	1 085,00	1 230,39	44 294,04
	1 fiol. po 16 ml	4 340,00	4 921,56	

*cena netto z Obwieszczenia MZ została obliczona na podstawie podanej urzędowej ceny zbytu i stanowi cenę bez podatku VAT i marży hurtowej

W niniejszym raporcie rozpatrywane jest stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z paklitakselem w gęstej dawce. Zgodnie z publikacją Pujade-Lauraine 2014 w badaniu AURELIA, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w terapii platynoopornego nawrotowego raka jajnika, paklitaksel był podawany w dawce 80 mg/m² w dniach 1., 8., 15. i 22. cyklu co 4 tygodnie. Jak podano w publikacji Lee 2018, gęsta dawka paklitakselu oznacza dawkowanie 80 mg/m² raz w tygodniu, należy więc stwierdzić, że w badaniu AURELIA stosowano gęstą dawkę tego chemioterapeutyku i takie dawkowanie przyjęto w ramach przeprowadzonych obliczeń. Ponadto przyjęto przeciętną powierzchnię ciała osoby dorosłej, tj. 1,7 m².

Koszt paklitakselu zaczerpnięto z komunikatu DGL z 2 marca 2019 r. dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w ramach chemioterapii i programów lekowych za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2019 r. – przyjęto średni koszt za 1 mg paklitakselu w okresie styczeń – grudzień 2019 r., tj. 0,37 PLN.

¹ W zleceniu MZ wskazano, że dawkowanie bewacyzumabu wynosi 15 mg/kg mc co 3 tygodnie. Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji podana liczba opakowań jest wystarczająca do przeprowadzenia 3-mies. terapii u pacjenta z maksymalną masą ciała 60 kg.

W poniższej tabeli zebrano łączne koszty 3-mies. terapii skojarzonej bewacyzumab + paklitaksel w zależności od przyjętego źródła danych dla leku Avastin.

Tabela 14. Koszty 3-mies. terapii skojarzonej bewacyzumabem i paklitakselem w zależności od źródła danych

Źródła danych	Koszt 3 mies. terapii brutto [PLN]
Według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████
Według obwieszczenia MZ (18.02.2020 r.)	44 897,88

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji, koszt brutto 3-mies. terapii skojarzonej bewacyzumabem i paklitakselem wynosi ██████████ wg danych ze zlecenia MZ oraz 44,9 tys. PLN zgodnie z kosztem leku Avastin wg Obwieszczenia MZ.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust. 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

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

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję oszacowali liczebność populacji, która mogłaby stosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Prof. Kotarski ocenił, że tę terapię będzie można zastosować u ok. 500 pacjentek w ciągu roku. Natomiast według opinii prof. Kojs terapię tę może zastosować 200 osób. W obliczeniach przyjęto średnią z ww. wartości, tj. 350 chorych.

W toku prac otrzymano również dane NFZ dotyczące liczby pacjentek z rozpoznaniem C56 wg kodu ICD-10 (nowotwór złośliwy jajnika), u których w ramach chemioterapii zastosowano paklitaksel, dokсорubicynę liposomalną pegylowaną, topotekan lub gemcytabinę po wystąpieniu oporności na związki platyny, definiowanej jako zastosowanie kolejnej chemioterapii w okresie < 6 mies. po refundacji:

- karboplatyny lub cisplatyny w skojarzeniu z paklitaksellem;
- karboplatyny lub cisplatyny w skojarzeniu z gemcytabiną;
- karboplatyny w skojarzeniu z dokсорubicyną liposomalną pegylowaną;
- karboplatyny w monoterapii.

Dane dotyczą zarówno chorych, w przypadku których jeden z następujących leków: paklitaksel, dokсорubicyna liposomalna pegylowana, topotekan lub gemcytabina zastosowano w okresie < 6 mies. od leczenia schematem zawierającym związek platyny, jak i chorych, u których jeden z leków: paklitaksel, dokсорubicyna liposomalna pegylowana, topotekan lub gemcytabina zrefundowano po wcześniejszym stosowaniu jednego z nich w okresie < 6 mies. od leczenia platyną. Oznacza to, że uzyskana liczebność populacji na podstawie bazy NFZ dotyczy pacjentek, u których zastosowano wcześniej różną liczbę linii leczenia.

Średnia liczebność populacji określonej w powyższy sposób w latach 2016-2018 wyniosła 4 816 osób i jest znacznie wyższa od liczebności populacji docelowej wskazanej przez ekspertów. Należy mieć jednak na uwadze, że uzyskane w ten sposób dane nie uwzględniają kryterium możliwości/konieczności prowadzenia dalszej terapii. Niemniej zdecydowano o przedstawieniu takiego wariantu oszacowań.

Założenia dotyczące dawkowania i przyjętych danych kosztowych są analogiczne do opisanych w rozdziale 6. Wyniki oszacowań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Oszacowanie wpływu na budżet finansowania leku Avastin w nawrotowym raku jajnika

Źródła danych	Koszt 3 mies. terapii brutto [PLN] – 350 pacjentów		Koszt 3 mies. terapii brutto [PLN] – 4 816 pacjentów	
	Bewacyzumab	Terapia skojarzona	Bewacyzumab	Terapia skojarzona
Według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	████████	████████	████████	████████
Według obwieszczenia MZ (18.02.2020 r.)	15 502 914	15 714 258	213 320 097	216 228 190

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej liczby pacjentów, istniejącej umowy podziału ryzyka, czasu leczenia.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

Poveda 2015	Poveda AM, et al., Bevacizumab combined with weekly paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin, or topotecan in platinum-resistant recurrent ovarian cancer: Analysis by chemotherapy cohort of the randomized phase III aurelia trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2015; 33(32):3836-3838.
Pujade-Lauraine 2014 (AURELIA)	Pujade-Lauraine E, et al., Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2014; 32(13):1302-1308.
Stockler 2014	Stockler MR, et al., Patient-reported outcome results from the open-label phase III AURELIA trial evaluating bevacizumab-containing therapy for platinum-resistant ovarian cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2014 May 1;32(13):1309-16.
Trillsch 2016	Trillsch F, et al., Prognostic and predictive effects of primary versus secondary platinum resistance for bevacizumab treatment for platinum-resistant ovarian cancer in the AURELIA trial. <i>Annals of Oncology</i> 2016; 27(9):1733-1739.
Aravantinos 2014	Aravantinos G: Bevacizumab in combination with chemotherapy for the treatment of advanced ovarian cancer: A systematic review. <i>Journal of Ovarian Research</i> 2014; 7(1):no
Ding 2014	Ding S-S, et al., Systematic evaluation of bevacizumab in recurrent ovarian cancer treatment. <i>Journal of B</i> 2014; U.O.N. 19(4):965-972
Li 2015	Li J, et al., Addition of bevacizumab to chemotherapy in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. <i>Clinical and Translational Oncology</i> 2015; 17(9):673-683
Yi 2017	Yi S, et al., Antiangiogenic drugs used with chemotherapy for patients with recurrent ovarian cancer: A meta-analysis. <i>Oncotargets and Therapy</i> 2017; 10(pp 973-984):17.
Wu 2017	Wu YS, et al., Bevacizumab combined with chemotherapy for ovarian cancer: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Oncotarget</i> 2017; 8(6):10703-10713
Marchetti 2016	Marchetti C, et al., Efficacy and toxicity of bevacizumab in recurrent ovarian disease: An update meta-analysis on phase III trials. <i>Oncotarget</i> 2016; 7(11):13221-13227
Wang 2018	Wang H, et al., Angiogenesis Inhibitors for the Treatment of Ovarian Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. <i>International Journal of Gynecological Cancer</i> 2018; 28(5):903-914.

Rekomendacje kliniczne

PTGO 2015	Basta A, Bidziński M, Bieńkiewicz A i wsp. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika, wersja 1.2015.
PTGO 2017	Basta A, Bidziński M, Bieńkiewicz A i wsp. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika. <i>Curr Gynecol Oncol</i> 2017; 15(1): 5-23
PTOK 2013	Kornafel J, Mądry R, red. Nowotwory kobiecego układu płciowego - Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 rok.
ESMO 2013	Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C i wsp. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 2013; 24(6): vi24–vi32. https://academic.oup.com/annonc/article/24/suppl_6/vi24/161051
ESMO 2019	Colombo N, Sessa C, du Bois A i wsp. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. <i>Annals of Oncology</i> 2019; 30: 672–705
PTGO 2015	Basta A, Bidziński M, Bieńkiewicz A i wsp. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika, wersja 1.2015.

Pozostałe publikacje

ChPL Lek Avastin	Charakterystyka Produktu Leczniczego Avastin https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_pl.pdf , data dostępu: 23.04.2020 r.
Didkowska 2015	Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P, Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie, Warszawa 2017
EPAR 2014	https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/avastin-h-c-582-ii-0063-epar-assessment-report-variation_en.pdf

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 20.04.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(Ovarian Neoplasms[Mesh] OR Neoplasm, Ovarian[Title/Abstract] OR Ovarian Neoplasm[Title/Abstract] OR Ovary Neoplasms[Title/Abstract] OR Neoplasm, Ovary[Title/Abstract] OR Neoplasms, Ovary[Title/Abstract] OR Ovary Neoplasm[Title/Abstract] OR Neoplasms, Ovarian[Title/Abstract] OR Ovary Cancer[Title/Abstract] OR Cancer, Ovary[Title/Abstract] OR Cancers, Ovary[Title/Abstract] OR Ovary Cancers[Title/Abstract] OR Ovarian Cancer[Title/Abstract] OR Cancer, Ovarian[Title/Abstract] OR Cancers, Ovarian[Title/Abstract] OR Ovarian Cancers[Title/Abstract] OR Cancer of Ovary[Title/Abstract] OR Cancer of the Ovary[Title/Abstract] OR (ovarian[Title/Abstract] AND neoplasm[Title/Abstract]) OR (ovarian[Title/Abstract] AND cancer[Title/Abstract]))	136373
2	Search (Neoplasm Recurrence, Local[Mesh] OR Local Neoplasm Recurrences[Title/Abstract] OR Locoregional Neoplasm Recurrence[Title/Abstract] OR Recurrences, Local Neoplasm[Title/Abstract] OR Neoplasm Recurrences, Local[Title/Abstract] OR Recurrence, Local Neoplasm[Title/Abstract] OR Recurrence, Locoregional Neoplasm[Title/Abstract] OR Local Neoplasm Recurrence[Title/Abstract] OR Neoplasm Recurrence, Locoregional[Title/Abstract] OR Locoregional Neoplasm Recurrences[Title/Abstract] OR Neoplasm Recurrences, Locoregional[Title/Abstract] OR Recurrences, Locoregional Neoplasm[Title/Abstract] OR recurrent[Title/Abstract] OR relapse[Title/Abstract] OR recurrence[Title/Abstract] OR recurred[Title/Abstract] OR recur[Title/Abstract])	511109
3	1 and 2	10652
4	((("Bevacizumab"[Mesh]) OR ((bevacizumab[Title/Abstract] OR Mvasi[Title/Abstract] OR Bevacizumab-awwb[Title/Abstract] OR Bevacizumab awwb[Title/Abstract] OR Avastin[Title/Abstract])))	17928
5	3 and 4	398
6	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals [mh] NOT humans [mh]))	4116167
7	(systematic[sb] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis as topic[mh] OR meta-analysis[mh] OR meta analy*[tw] OR metanaly*[tw] OR metaanaly*[tw] OR met analy*[tw] OR integrative research[tiab] OR integrative review*[tiab] OR integrative overview*[tiab] OR research integration*[tiab] OR research overview*[tiab] OR collaborative review*[tiab] OR collaborative overview*[tiab] OR systematic review*[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology overview*[tiab] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR comparative efficacy[tiab] OR comparative effectiveness[tiab] OR outcomes research[tiab] OR indirect comparison*[tiab] OR ((indirect treatment[tiab] OR mixed-treatment[tiab]) AND comparison*[tiab]) OR Embase*[tiab] OR Cinahl*[tiab] OR systematic overview*[tiab] OR methodological overview*[tiab] OR methodologic overview*[tiab] OR methodological review*[tiab] OR methodologic review*[tiab] OR quantitative review*[tiab] OR quantitative overview*[tiab] OR quantitative syntheses*[tiab] OR pooled analy*[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Medline[tiab] OR Pubmed[tiab] OR Medlars[tiab] OR handsearch*[tiab] OR hand search*[tiab])	402867
8	6 or 7	283

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 21.04.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp bevacizumab/	57155
2	(bevacizumab or bevacizumab or abp 215 or abp215 or ainex or altuzan or avastin or bevacizumab awwb or bevacizumab beta or kyomarc or mvasi or nsc or nsc704865).ab,kw,ti.	39008
3	1 or 2	67450
4	exp ovary tumor/	141317
5	(ovarian neoplasia or ovarian neoplasm or ovarian neoplasms or ovarian tumor or ovarian tumour or ovarium tumor or ovarium tumour or ovary neoplasm or ovary tumor treatment or ovary tumour or ovary tumour treatment).ab,kw,ti.	13478
6	ovarian.ab,kw,ti.	226358
7	"cancer*".ab,kw,ti.	2498483
8	"carcinom*".ab,kw,ti.	865373
9	6 and 7	106398
10	6 and 8	36903

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
11	4 or 5 or 9 or 10	169632
12	exp tumor recurrence/	56173
13	(neoplasm recurrence, local or recurrent tumor or recurrent tumour or tumour recurrence).ab,kw,ti.	10350
14	(Neoplasm Recurrence, Local or Local Neoplasm Recurrences or Locoregional Neoplasm Recurrence or Recurrences, Local Neoplasm or Neoplasm Recurrences, Local or Recurrence, Local Neoplasm or Recurrence, Locoregional Neoplasm or Local Neoplasm Recurrence or Neoplasm Recurrence, Locoregional or Locoregional Neoplasm Recurrences or Neoplasm Recurrences, Locoregional or Recurrences, Locoregional Neoplasm or recurrent or relapse or recurrence or recurred or recur).ab,kw,ti.	630251
15	12 or 13 or 14	669928
16	11 and 15	14185
17	3 and 16	1101
18	exp "systematic review"/	240594
19	(systematic* and review*).ti,ab,kw.	270281
20	18 or 19	351390
21	exp meta analysis/	185040
22	(metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ti,ab,kw.	196900
23	21 or 22	248421
24	exp randomized controlled trial/ or exp controlled clinical trial/	785625
25	(random* or mask* or blind* or control*).ti,ab,kw.	5936269
26	(trial or study or experiment).ti,ab,kw.	10536574
27	25 and 26	3217299
28	24 or 27	3479654
29	exp evidence based medicine/ or exp consensus development/ or exp diagnostic test accuracy study/ or exp outcomes research/	1213374
30	(consensus and development).ti,ab,kw.	29771
31	(outcomes and research).ti,ab,kw.	197507
32	(evidence and based and medicine).ti,ab,kw.	45049
33	29 or 30 or 31 or 32	1414719
34	20 or 23 or 28 or 33	4226634
35	17 and 34	287

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 21.04.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Bevacizumab] explode all trees	1837
#2	(Bevacizumab or Bevacizumab awwb or Bevacizumab-awwb):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5862
#3	#1 or #2	5862
#4	MeSH descriptor: [Ovarian Neoplasms] explode all trees	1915
#5	((Ovarian Neoplasms) OR (Neoplasm, Ovarian) OR (Ovarian Neoplasm) OR (Ovary Neoplasms) OR (Neoplasm, Ovary) OR (Neoplasms, Ovary) OR (Ovary Neoplasm) OR (Neoplasms, Ovarian) OR (Ovary Cancer) OR (Cancer, Ovary) OR (Cancers, Ovary) OR (Ovary Cancers) OR (Ovarian Cancer) OR (Cancer, Ovarian) OR (Cancers, Ovarian) OR (Ovarian Cancers) OR (Cancer of Ovary) OR (Cancer of the Ovary)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7255
#6	(ovarian):ti,ab,kw AND (cancer*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6410
#7	(ovarian):ti,ab,kw AND (tumor*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2059
#8	(ovarian):ti,ab,kw AND (tumour*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	453
#9	(ovarian):ti,ab,kw AND (neoplasm*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2805

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#10	(ovarian):ti,ab,kw AND (carcinoma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1799
#11	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	7722
#12	MeSH descriptor: [Neoplasm Recurrence, Local] explode all trees	4027
#13	(Recurrences, Local Neoplasm or Neoplasm Recurrences, Locoregional or Recurrence, Local Neoplasm or Locoregional Neoplasm Recurrence or Local Neoplasm Recurrence or Neoplasm Recurrences, Local or Recurrences, Locoregional Neoplasm or Neoplasm Recurrence, Locoregional or Locoregional Neoplasm Recurrences or Recurrence, Locoregional Neoplasm or Local Neoplasm Recurrences):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6208
#14	(recurrent OR relapse OR recurrence OR recurred OR recur):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	93453
#15	#12 or #13 or #14	93453
#16	#11 and #15	2137
#17	#3 and #16	212