

SAMENVATTING

BEVACIZUMAB BIJ DE BEHANDELING VAN OVARIUMKANKER



SAMENVATTING

BEVACIZUMAB BIJ DE BEHANDELING VAN OVARIUMKANKER

MATTIAS NEYT, STEPHAN DEVRIESE, CÉCILE CAMBERLIN, JOAN VLAYEN



■ VOORWOORD

Je hoort het wel vaker: met deze behandeling of deze preventieve maatregel kunnen we minstens zoveel levens redden. Ook wij op het KCE hebben ons zeker al aan dit soort uitspraken bezondigd. Want, eerlijkheid gebiedt ons: tot nader orde is een zogenaamd 'gered' leven niets anders dan het uitstellen van het onontkoombare einde. We kunnen dus hoogstens jaren aan het leven toevoegen, en, als het wat meezit, ook een duwtje geven om er 'leefbare' jaren van te maken.

Voor patiënten bij wie een ovariumkanker in een laattijdig stadium wordt ontdekt, spreken we zelfs niet altijd van jaren, maar van maanden. Zelfs niet altijd van levensverlenging, maar van enkele maanden meer respijt tot de ziekte weer ongenadig de bovenhand neemt.

Wat zich dan ontspint, is een fundamentele discussie tussen de clinicus en zijn patiënt, de gezondheidseconoom, de epidemioloog en de beleidsmaker – zeg maar de ziekteverzekering. Elk met hun eigen waarden, vertrekkend vanuit eigen streef- of levensdoelen, vanuit een eigen ethisch kader ook. Het gaat over het geven van alle kansen aan de patiënt die voor ons zit, ...of het maximum aantal patiënten proberen te helpen met de beperkte middelen van de ziekteverzekering. Gaan we voor maximale levensverlenging, of voor maximale levenskwaliteit? Of gewoon voor wat er nog te halen valt, hoe beperkt ook.

Het is geen comfortabele discussie, want kiezen is ook altijd verliezen. Zeker als voor de beperkte winst die we kunnen boeken een hoge prijs moet worden betaald. Geld dat bijvoorbeeld zinvol aan een versterking van het palliatief aanbod had kunnen worden besteed, of aan ondersteuning voor de mantelzorgers. Maar dit is niet de plaats om het debat te heropenen over de geneesmiddelenprijs. In dit rapport beperken we ons tot het weergeven van de wetenschappelijke bevindingen over werkzaamheid en veiligheid, en over de economische consequenties van de verschillende opties. Want vermits er in de ziekteverzekering toch altijd keuzes moeten gemaakt worden, gebeuren deze best op basis van een zo volledig en transparant mogelijke informatie. De patiënt, de burger heeft hier recht op.

Christian LÉONARD
Adjunct Algemeen directeur

Raf Mertens
Algemeen directeur



■ **SAMENVATTING**

INHOUDSOPGAVE

■	VOORWOORD	1
■	SAMENVATTING	2
1.	INLEIDING	3
2.	HOE VERLIEP DE STUDIE?	4
2.1.	KLINISCHE DOELTREFFENDHEID EN VEILIGHEID.....	4
2.2.	KOSTENEFFECTIVITEIT.....	5
	2.2.1. Literatuuronderzoek.....	5
	2.2.2. Economisch model.....	5
3.	KLINISCHE WERKZAAMHEID EN VEILIGHEID VAN BEVACIZUMAB	5
3.1.	EFFECT VAN EERSTELIJNS BEVACIZUMAB OP TOTALE OVERLEVING EN KWALITEIT VAN LEVEN NIET BEWEZEN, MAAR BEPAALDE PATIËNTENGROEPEN KUNNEN ER WEL BAAT BIJ HEBBEN.....	5
3.2.	POSITIEF EFFECT VAN BEVACIZUMAB IN TWEEDE LIJN OP PROGRESSIEVRIJE OVERLEVING EN OP ÉÉN ASPECT VAN KWALITEIT VAN LEVEN, MAAR NIET OP TOTALE OVERLEVING.....	7
3.3.	AANVAARDBARE BIJWERKINGEN.....	7
3.4.	LEVENSKWALITEIT EN TOTALE OVERLEVING VERSUS PROGRESSIEVRIJE OVERLEVING?..	8
3.5.	VERGELIJKING VAN DE KLINISCHE EVIDENTIE MET DE HUIDIGE TERUGBETALING.....	9
4.	KOSTENEFFECTIVITEIT	13
4.1.	KOSTENEFFECTIVITEIT IN EEN BELGISCHE CONTEXT.....	13
4.2.	WAT ZEGGEN ANDERE ECONOMISCHE EVALUATIES?.....	13
4.3.	ALGEMENE LEVENSKWALITEIT.....	14
4.4.	ECONOMISCHE EVALUATIES IN HET KADER VAN HET VERZOEK OM TERUGBETALING BIJ HET RIZIV.....	14
4.5.	FOCUS OP DE STADIUM IV-SUBGROEP IN DE EERSTE LIJN.....	15
4.6.	VERTROUWELIJKE CONTRACTEN EN VERANDERENDE TERUGBETALINGSVOORWAARDEN.....	15
■	AANBEVELINGEN	16



1. INLEIDING

In België is ovariumkanker de achtste meest voorkomende kanker bij vrouwen, en als oorzaak van kankersterfte bij de vrouw staat hij op de vijfde plaats. In 2014 kregen 848 vrouwen de diagnose van ovariumkanker (ICD-O C56). Doordat de patiënte vrij laat klachten krijgt, worden 71,7% van alle ovariumkankers in een gevorderd stadium gediagnosticeerd. De tumor heeft zich dan al vaak buiten het bekken, de retroperitoneale lymfeklieren of buiten het peritoneum verspreid (stadium III-IV).

In 2016 publiceerde het KCE een praktijkrichtlijn over de diagnose, eerstelijnsbehandeling en follow-up van ovariumkanker. In een gevorderd stadium wordt de kanker behandeld met cytoreductieve chirurgie en chemotherapie. Als standaard eerstelijnschemotherapie wordt de combinatie carboplatinum-paclitaxel toegediend. Deze combinatie kan als tweedelijns chemotherapie worden gebruikt bij platinum-sensitieve patiënten, waarbij carboplatinum kan worden vervangen door cisplatinum. Bij allergie voor platinum-gebaseerde combinaties, bij niet-respons van de tumor op platinum-gebaseerde chemotherapie (platinum-refractaire tumor) of bij recidief binnen de 6 maanden na een dergelijke chemotherapie (platinum-resistente tumor) zijn paclitaxel alleen, gepegyleerd liposomaal doxorubicinehydrochloride (PLDH), topotecan of gemcitabine de mogelijke opties.

Bij de ontwikkeling van de richtlijn uit 2016 werd besloten om de rol van bevacizumab bij de behandeling van ovariumkanker in een afzonderlijk HTA-project te onderzoeken. Op dit moment wordt bevacizumab in België terugbetaald voor patiënten met ovariumkanker in de volgende drie situaties:

1. Eerstelijnsbehandeling van FIGO stadium IV epitheliale ovarium-, eileider- of primitieve peritoneale kanker, in combinatie met carboplatinum en paclitaxel voor maximaal 6 behandelingscycli. Vervolgens in monotherapie tot maximaal 15 maanden in totaal, tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

2. Eerste recidief van epitheliale ovarium-, eileider- of primitieve peritoneale kanker bij volwassen patiënten die gevoelig zijn voor platinazouten, die nog niet werden behandeld met bevacizumab, andere VEGF-inhibitoren of andere op de VEGF-receptor gerichte agentia, in combinatie met carboplatinum en gemcitabine gedurende 6 tot maximaal 10 cycli. Vervolgens in monotherapie tot ziekteprogressie.
3. Tweedelijnsbehandeling van epitheliale ovarium-, eileider- of primitieve peritoneale kanker, bij volwassen patiënten die resistent zijn voor platinazouten, die niet meer dan 2 chemotherapielijnen hebben gekregen en niet werden behandeld met bevacizumab of andere VEGF-inhibitoren of andere op de VEGF-receptor gerichte agentia, in combinatie met paclitaxel, topotecan of PLDH tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Het doel van het huidige HTA-rapport is het onderzoeken van de veiligheid, de klinische doeltreffendheid en de kosteneffectiviteit van bevacizumab in de volgende situaties: (1) in aanvulling op eerstelijnschemotherapie; (2) bij de behandeling van recidiverende ovariumkanker (platinum-sensitief of platinum-resistent).

Wanneer in deze synthese gesproken wordt over ovariumkanker, worden vanaf hier ook eileider- en primitieve peritoneale kanker bedoeld.



Tekstkader 1 – Wat is een Health Technology Assessment (HTA)?

Het doel van een HTA is de beleidsmakers te informeren bij de besluitvorming rond de uitbouw van een toegankelijk, kwalitatief en duurzaam gezondheidszorgsysteem. Een HTA is een multidisciplinair, wetenschappelijk onderzoeksproces waarbij de veiligheid, de werkzaamheid, maar ook de economische, maatschappelijke en ethische aanvaardbaarheid van een technologie of product worden nagegaan. Deze verschillende aspecten worden niet noodzakelijk in elke HTA (even diepgaand) belicht. In de praktijk ligt de focus in eerste instantie op de medische aspecten van veiligheid en werkzaamheid. In functie van deze medische resultaten wordt vervolgens de kosteneffectiviteit bekeken: welke meerwaarde wordt geboden, tegen welke prijs? Dit kan nuttig zijn bij het streven naar een zo efficiënt mogelijk aanwenden van de beschikbare middelen.

2. HOE VERLIEP DE STUDIE?

2.1. Klinische doeltreffendheid en veiligheid

We evalueerden de klinische doeltreffendheid en veiligheid van bevacizumab bij ovariumkanker op basis van een systematische review van de medische literatuur. We doorzochten de Cochrane Library, Medline en Embase op (systematische reviews en meta-analyses van) gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's). Daarnaast bekeken we websites van HTA-agentschappen en controleerden we de literatuurlijsten van de opgenomen artikelen op relevante publicaties. Aan klinische experts en fabrikanten vroegen we vervolgens om alle informatie over niet-gepubliceerde studies en/of resultaten te verschaffen. Ook de FDA-website (Food and Drug Administration, VS) en klinische studieregisters werden doorzocht.

De studietoetsing en de evaluatie van de methodologische kwaliteit werden gedaan door één onderzoeker. De kwaliteit van de systematische reviews werd beoordeeld met behulp van de AMSTAR-checklist (http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php). Voor de RCT's werd de tool van de Cochrane Collaboration gebruikt, om het risico op bias te bepalen.

We voerden de meta-analyses uit volgens de richtlijnen van het *Cochrane Handbook* en met behulp van *Review Manager* software (RevMan 5.3).

Voor elke kritische en belangrijke uitkomst werd GRADE (voor systematische reviews) gebruikt om de sterkte van bewijskracht te bepalen (zie Tekstkader 3).

Een meer gedetailleerde beschrijving van de algemene methodologie is te vinden in het [KCE process book](#).



2.2. Kosteneffectiviteit

2.2.1. Literatuuronderzoek

We voerden een systematische zoektocht uit naar economische literatuur over de kosteneffectiviteit van bevacizumab voor de behandeling van ovariumkanker en raadpleegden daarbij de volgende databases en bronnen: de HTA-database van het CRD^a, websites van HTA-agentschappen, de POP-database (Planned and Ongoing Projects) van de EUnetHTA-partners^b, NHS EED^c, Medline (OVID) en EMBASE.

2.2.2. Economisch model

Op basis van de KCE-richtlijnen voor economische evaluaties^d ontwikkelden we een gezondheidseconomisch model voor de Belgische situatie.

Het model berekende de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) voor zowel de eerste- als de tweedelijnsbehandeling met bevacizumab, uitgedrukt als de extra kosten per kwaliteitsvol levensjaar (QALY) (zie tekstkader 4). We baseerden ons hiervoor op de resultaten van vier internationale RCT's, met inbegrip van twee subgroepanalyses met de meest optimistische resultaten. Met behulp van sensitiviteitsanalyses konden we rekening houden met de invloed van de onzekerheid rond de inputvariabelen, de robuustheid van de resultaten controleren en de impact van het veranderen van bepaalde veronderstellingen nagaan (bv. prijskortingen, extrapolatie en QoL-Quality of Life-scenario's). De resultaten van het economische model werden gevalideerd door een visuele controle van de gemodelleerde overlevingscurves tegenover de originele Kaplan Meier-curves, en door de resultaten van het model te vergelijken met reeds gepubliceerde economische evaluaties.

^a Centre for Reviews and Dissemination

^b European Network for Health Technology Assessment

3. KLINISCHE WERKZAAMHEID EN VEILIGHEID VAN BEVACIZUMAB

3.1. Effect van eerstelijns bevacizumab op totale overleving en kwaliteit van leven niet bewezen, maar bepaalde patiëntengroepen kunnen er wel baat bij hebben

Voor de eerstelijnsbehandeling met bevacizumab vonden we twee internationale RCT's: de GOG-0218 en de ICON7.

Progressievrije overleving

Enkel de GOG-0218-studie vertoonde een significant effect op de progressievrije overleving bij patiënten met niet eerder behandelde en gevorderde ovariumkanker, de ICON7-studie niet. De toename in progressievrije overleving bedroeg 2.4 maanden in de ICON7 studie, maar werd niet gerapporteerd in de meest recente analyse van de GOG-0218 studie. Op basis van de primaire analyse van de GOG-0218 studie werd de toename in progressievrije overleving geschat op 3.8 maanden. Door methodologische tekortkomingen zijn deze geschatte effecten volgens GRADE (zie tekstkader 3) matig betrouwbaar.

Pooling van de twee studies was niet aangewezen omwille van verschillende redenen. Zo verschilden de dosis en de duur van de behandeling, net als het ziektestadium en de residuele ziekte na de ingreep. Beide studies hanteerden ook een andere definitie van progressievrije overleving.

^c CRD's Economic Evaluation Database

^d KCE-rapport 183



Tekstkader 2 – Verschillen tussen de GOG-0218 en ICON7 studies

GOG-0218

Gebruikte doses en duur van de onderhoudsbehandeling: bevacizumab 15 mg/kg om de 3 weken gedurende maximaal 21 cycli.

Stadia van de ziekte: alle patiëntes bevonden zich in stadium III of IV; 54% van de patiëntes was in stadium IV na chirurgische resectie of in stadium III met een resterende tumor > 1 cm.

Definitie van progressievrije overleving: gebaseerd op de RECIST criteria, de algemene klinische achteruitgang of de CA-125 merker.

ICON 7

Gebruikte doses en duur van de onderhoudsbehandeling: 7,5 mg/kg om de 3 weken gedurende 5-6 cycli en mogelijke voortzetting gedurende 12 bijkomende cycli.

Stadia van de ziekte: 81 % van de patiëntes bevond zich in stadium III of IV en 31 % van de patiëntes was in stadium IV na chirurgische resectie of in stadium III met een resterende tumor > 1 cm.

Definitie van progressievrije overleving: gebaseerd op de RECIST criteria of de klinische of symptomatische progressie. De CA-125 merker werd niet gebruikt om de progressie van de ziekte na te gaan.

Totale overleving

Voor de totale overleving vonden we evenmin een significant effect.

Omwille van methodologische gebreken is het geschatte effect volgens GRADE matig betrouwbaar. Belangrijk om te vermelden is dat in beide individuele studies de totale overleving een secundaire uitkomst was, en dat ze onvoldoende statistische power hadden om een significant effect te detecteren.

Levenskwaliteit

De resultaten vertonen een **vroege (op 18 weken) verslechtering van de levenskwaliteit. Dit negatieve effect verdwijnt echter op langere termijn in de GOG-0218 trial (60 weken), maar niet in de ICON7 trial (54 weken).** Door methodologische tekortkomingen is dit geschatte effect volgens GRADE matig betrouwbaar.

Subgroep-analyses in de individuele studies

De GOG-0218-studie stelde significante effecten vast op progressievrije overleving in alle subgroepen^e die bevacizumab als onderhoudsbehandeling kregen. Alleen voor de subgroep met **stadium IV werd er ook een positief effect op de totale overleving gevonden.**

De ICON7-studie vond alleen significante effecten op de progressievrije overleving voor twee van de drie vooraf gedefinieerde subgroepen: patiënten met FIGO stadia I-III en > 1 cm van residuele ziekte, en patiënten met FIGO stadium III (inoperabel) of IV. Er was geen significant effect op de totale overleving. Voor **patiënten met een hoog risico op progressie** (FIGO stadium IV of FIGO stadium III en > 1 cm residuele ziekte na debulkingoperatie) stelde de ICON7-studie **een significant betere progressievrije en totale overleving** vast. Deze subgroep kan worden beschouwd als het meest gelijkend op de GOG-0218-populatie. Hoewel de subgroepanalyse vooraf was gedefinieerd, was de randomisatie niet gestratificeerd, waardoor er nog steeds een risico op een prognostisch onevenwicht bestaat tussen de ICON7-behandelingsgroepen.

Tot slot is het opmerkelijk dat in het beoordelingsrapport van het Britse NICE^f ook EQ-5D scores werden gegeven voor kwaliteit van leven, maar deze werden nooit gepubliceerd in een peer-reviewed artikel. Bovendien werden ze niet opgegeven per behandelingsgroep, maar onmiddellijk per progressievrije of gevorderde ziekte-toestand. Toch zouden deze uitkomsten transparant per behandelingsgroep moeten worden gepubliceerd, zonder enige aggregatie, zodat onderzoekers ook de niet-gecorrigeerde impact op levenskwaliteit per behandelingsgroep kunnen berekenen.

^e stadium III met een maximaal residueel letsel ≤ 1 cm, stadium III met een maximaal residueel letsel >1 cm, en stadium IV.

^f National Institute for Health and Care Excellence, UK, TA284



Tekstkader 3 – Wat is GRADE?

GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation) is een systeem om de kwaliteit van wetenschappelijk bewijs na te gaan, o.a. in systematische reviews. Voor meer informatie, zie de website van GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>) en het KCE Process book (<http://processbook.kce.fgov.be/node/51>).

3.2. Positief effect van bevacizumab in tweede lijn op progressievrije overleving en op één aspect van kwaliteit van leven, maar niet op totale overleving

Voor de behandeling met bevacizumab in de tweede lijn vonden we twee andere gepubliceerde internationale RCT's, de AURELIA- en de OCEANS-studies, en één niet-gepubliceerde internationale RCT, de GOG-0213-studie.

Progressievrije en totale overleving

We stelden vast dat bij patiënten met recidiverende ovariumkanker bevacizumab **een positief effect heeft op de progressievrije overleving, maar geen op de totale overleving**. Omwille van methodologische gebreken is dit geschatte effect volgens GRADE matig betrouwbaar. In absolute termen is de winst in (mediane) progressievrije overleving 3,3 maanden (AURELIA-studie) en 4,0 maanden (OCEANS-studie). Ook hier is het belangrijk om te vermelden dat in beide individuele studies totale overleving een secundaire uitkomst was, en dat ze onvoldoende statistische power hadden om een significant effect vast te stellen.

Subgroep-analyses in de individuele studies

Hogervermelde bevindingen zijn ook van toepassing op specifieke subgroepen, nl. de platinum-sensitieve patiënten (OCEANS- en GOG-0213-studies), de platinum-resistente patiënten (AURELIA-studie), en de patiënten die gelijktijdig verschillende types van chemotherapie kregen (vooraf bepaalde subgroepen van de AURELIA-studie).

Levenskwaliteit

Bij bevacizumab in tweede lijn rapporteerden minder patiënten abdominale/gastrointestinale symptomen (pijn, ascites, ...) tijdens de chemotherapie, gemeten met EORTC QLQ-OV28. Met andere tools (FOSI, EORTC QLQ-C30 en FACT-O-TOI) konden er echter geen significante verschillen in **kwaliteit van leven** worden vastgesteld. Volgens GRADE is dit geschatte effect zeer weinig betrouwbaar, voornamelijk omwille van methodologische beperkingen en de onnauwkeurigheid van de schatting.

3.3. Aanvaardbare bijwerkingen

Bevacizumab is geassocieerd met typische bijwerkingen, zoals hypertensie, bloeding, trombo-embolie en darmporotie, en sommige kunnen levensbedreigend zijn. De meta-analyses (met resultaten uit de vier RCT's) hebben dit duidelijk bevestigd. In absolute termen is de impact van de meer ernstige bijwerkingen echter eerder beperkt. Een relatief risico van 2,9 (95% BI 1,44-5,82) voor graad ≥ 2 gastro-intestinale perforatie komt bijvoorbeeld neer op 11 extra gevallen per 1000 patiënten (95% BI 2-27)⁹. De toxiciteit van bevacizumab kan daarom als aanvaardbaar worden beschouwd.

⁹ zie GRADE-tabellen in appendix



3.4. Levenskwaliteit en totale overleving versus progressievrije overleving?

Of een interventie een toegevoegde waarde heeft (of niet), hangt af van het belang dat aan de verschillende uitkomsten van een interventie wordt gehecht. Dit belang kan cultureel bepaald zijn en hangt ook af van het standpunt van de betrokkenen (bv. patiënten, artsen, of beleidsmakers).

Zo vindt de beroepsvereniging 'Society of Gynecologic Oncology' de totale én progressievrije overleving klinisch belangrijk. Toch erkent ze dat de totale overleving het meest objectieve en aanvaarde eindpunt is, omdat dit het minst gevoelig is voor bias.

Ter voorbereiding van de praktijkrichtlijn over ovariumkanker vroeg het KCE aan de betrokken werkgroep van klinici om voor 11 onderzoeksvragen een lijst van uitkomsten te scoren, op basis van hun belang. Voor de meeste onderzoeksvragen over gevorderde kanker kregen totale overleving en levenskwaliteit een groter gewicht dan progressievrije overleving.

Uit patiëntbevestigingen^{h,i} blijkt dat vrouwen met ovariumkanker bereid zijn een deel van hun progressievrije overleving op te offeren voor een lagere toxiciteit van de behandeling. Voor een langere totale overleving zouden ze wel bereid zijn om meer toxiciteit te aanvaarden. Patiënten met ovariumkanker vinden een nieuw geneesmiddel pas nuttig als het de progressievrije en totale overleving met minstens vijf maanden verlengt.

In een HTA-onderzoek worden de resultaten in de gezondheidseconomische analyse uitgedrukt in extra kosten per gewonnen levensjaar, al dan niet aangepast voor levenskwaliteit. Ook hier wordt er voorrang gegeven aan de twee uitkomsten die de patiënt het belangrijkste vindt: aantal extra levensjaren en kwaliteit van leven. Progressievrije overleving is daarentegen een moeilijk te interpreteren uitkomst, omdat het

niet altijd gepaard gaat met een verbetering van de levenskwaliteit of met een langere overleving. Het voorbeeld van de betere progressievrije overleving in de GOG-0218 studie, terwijl op korte termijn de levenskwaliteit verslechtert, illustreert dit.

Ook de EUnetHTA-richtlijnen over het gebruik van klinische eindpunten geven aan dat bij gemetastaseerde kanker een analyse die zich beperkt tot progressievrije overleving niet voldoende is, en dat ook levenskwaliteit en overleving moeten worden nagegaan. Deze aanpak wordt ondersteund door een systematische review^j van acht meta-analyses bij gemetastaseerde kanker, waarbij in zes studies een lage correlatie werd vastgesteld tussen progressievrije en totale overleving.

Het nagaan van de totale overleving bij ovariumkanker is echter niet vanzelfsprekend, omdat daarvoor een grote steekproef van patiënten vereist is, net als een voldoende lange observatieduur vóór de definitieve analyse. Bovendien is er kans op maskering van het behandelingseffect door verschillen in behandelingen na progressie. Deze redenen worden, zowel in klinische studies als in beleidsmaatregelen, vaak aangevoerd om progressievrije overleving als primair eindpunt te nemen, i.p.v. totale overleving. In de gezondheidseconomische analyses wordt dit opgevangen door de onzekerheid omtrent de impact op de overleving te includeren door het gepubliceerde betrouwbaarheidsinterval uit de RCT's te modelleren.

Tenslotte publiceerde het KCE in 2016 een rapport over het gebruik van multi-criteria decision analysis (MCDA) voor het vaststellen van de lijst van onbeantwoorde medische behoeften.^k Bij deze beoordeling krijgt de impact van de ziekte op de levenskwaliteit en de ongemakken van de huidige behandeling een prominente plaats, gezien het belang dat burgers hieraan hechten, meer dan aan de impact van de behandeling op de levensduur alleen.

^h Havrilesky LJ, Alvarez Secord A, Ehrisman JA, Berchuck A, Valea FA, Lee PS, et al. Patient preferences in advanced or recurrent ovarian cancer. *Cancer*. 2014;120(23):3651-9.

ⁱ Minion LE, Coleman RL, Alvarez RD, Herzog TJ. Endpoints in clinical trials: What do patients consider important? A survey of the Ovarian Cancer National Alliance. *Gynecol Oncol*. 2016;140(2):193-8.

^j Prasad V, Kim C, Burotto M, Vandross A. The Strength of Association Between Surrogate End Points and Survival in Oncology: A Systematic Review of Trial-Level Meta-analyses. *JAMA Intern Med*. 2015;175(8):1389-98.

^k KCE-rapport 272



3.5. Vergelijking van de klinische evidentie met de huidige terugbetaling

Bevacizumab wordt in ons land momenteel terugbetaald voor de behandeling van ovariumkanker in drie omstandigheden (zie inleiding).

In Tabel 1 wordt de klinische evidentie naast de huidige terugbetalingscriteria geplaatst.

Wat betreft **de terugbetaling van bevacizumab in eerste lijn voor stadium IV-kanker**, toont de subgroepanalyse uit de GOG-0218-studie een significant effect op de totale en progressievrije overleving.

Bij de **terugbetaalde indicaties voor tweedelijnsbehandeling** was het effect op de totale overleving statistisch niet significant (noch bij de platinum-sensitieve, noch bij de platinum-resistente patiënten). Wel werd een significante verbetering in progressievrije overleving geobserveerd. Deze ging niet gepaard met een verbetering van de algemene levenskwaliteit.


Tabel 1 – Een overzicht van de klinische evidentie en economische resultaten voor bevacizumab bij de behandeling van ovariumkanker

Huidige terugbetaling	Klinische resultaten						Economische resultaten		
	Progressievrije overleving (PFS)		Totale overleving (OS)		Levenskwaliteit (QoL)		ICER	Budget-impact	
	Geschatte effect	Conclusie	Geschatte effect	Conclusie	Geschatte effect	Conclusie			
Eerstelijnsbehandeling									
Totale populatie (patiënten met een niet eerder behandelde gevorderde epitheliale ovarium-, eileider- of primitieve peritoneale kanker)									
Bevacizumab 15 mg, 'throughout' groep (GOG-0218)		Hazard Ratio 0.77 (CI: 0.68 - 0.87) Mediane PFS: niet gerapporteerd voor meest recente analyse	Significant effect op PFS. (Betrouwbaarheid [GRADE]: MATIG)	Hazard Ratio 0.89 (CI: 0.75 - 1.04) Mediane OS: niet gerapporteerd voor meest recente analyse	Geen significant effect op OS. OPMERKING: Beide studies rapporteerden totale overleving als een secundaire uitkomst, en hadden onvoldoende statistische power om een significant effect te detecteren. (Betrouwbaarheid [GRADE]: MATIG)	FACT-O TOI 18 weken: Mediaan -2.2 (CI: -3.75 tot -0.65) 60 weken: Mediaan 1.0 (CI: -0.93 tot 2.93)	vroege verslechtering van de levenskwaliteit. Geen effect op 60 weken in de GOG-0218 trial. Slechtere QoL op 54 weken in de ICON7 trial. (Betrouwbaarheid [GRADE]: MATIG)	Gemiddeld €158000/ QALY.	Geen resultaten
Bevacizumab 7.5 mg (ICON7)		Hazard Ratio 0.93 (CI: 0.83 - 1.05) Mediane PFS: 19.9 maanden (CI: 19.1 - 22.0) vs. 17.5 maanden (CI: 15.7 - 18.7)	Geen significant effect on PFS. (Betrouwbaarheid [GRADE]: MATIG)	Hazard Ratio 0.99 (CI: 0.85 - 1.14) Mediane OS: 58.0 maanden (CI: 52.4 - 66.9) vs. 58.6 maanden (CI: 53.5 - 67.5)		EORTC QLQ-C30 18 weken: Mediaan -5.2 (CI: -7.32 tot -3.08) 54 weken: Mediaan -6.4 (CI: -8.86 tot -3.94)		Gemiddeld €443000/ QALY.	Geen resultaten
Subgroepen									
Bevacizumab 15 mg, 'throughout' groep, stadium IV (GOG-0218)	FIGO stadium IV, in combinatie met carboplatinum en paclitaxel voor max. 6 behandelingscycli. Vervolgens in monotherapie tot max. 15 maanden in totaal, tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.	Hazard Ratio 0.64 (CI: 0.49 - 0.82) Mediane PFS: 12.8 maanden (CI: niet gerapporteerd) vs. 9.5 maanden (CI: niet gerapporteerd)	Significant betere PFS (Betrouwbaarheid [GRADE]: LAAG)	Hazard Ratio 0.72 (CI: 0.53 - 0.97) Mediane OS: 40.6 maanden (CI: niet gerapporteerd) vs. 32.8 maanden (CI: niet gerapporteerd)	Significant effect op OS. (Betrouwbaarheid [GRADE]: LAAG, gepubliceerd als abstract)	Geen resultaten		Dit levert de beste ICER van gemiddeld €52000/ QALY (in een eerder optimistisch scenario)	Circa €6 mio/ jaar
Bevacizumab 7.5mg, hoog risico op progressie		Hazard Ratio 0.73 (CI: 0.60 - 0.93)	Significant betere PFS (Betrouw-	Hazard Ratio 0.78 (CI: 0.63 - 0.97)	Significant betere OS. (Betrouwbaar-	Geen resultaten		Gemiddeld €82000/ QALY.	Geen resultaten



(FIGO stadium IV of FIGO stadium III en >1cm residuele ziekte na debulkingoperatie) (ICON7)	Mediane PFS: 16.0 maanden (CI: 14.2 - 17.8) vs. 10.5 maanden (CI: 9.3 - 12.0)	baarheid [GRADE]: LAAG	Mediane OS: 39.7 maanden (CI: 36.0 - 44.2) vs. 30.2 maanden (CI: 27.0 - 34.3)	heid [GRADE]: LAAG)
---	---	------------------------	---	---------------------

Tweedelijnsbehandeling

Totale populatie (patiënten met recidiverende epitheliale ovarium-, eileider- of primitieve peritoneale kanker)

Gepoolde resultaten	Hazard Ratio 0.48 (CI: 0.41 - 0.57)	Significant betere PFS (Betrouwbaarheid [GRADE]: MATIG)	Hazard Ratio 0.93 (CI: 0.77 - 1.12)	Geen significant effect op OS.OPMERKING: Beide studies (OCEANS en AURELIA trial) rapporteerden totale overleving als een sec. uitkomst, en hadden onvoldoende stat. power om een significant effect te detecteren (Betrouwbaarheid [GRADE]: MATIG)	Geen resultaten	/	Geen resultaten
----------------------------	-------------------------------------	---	-------------------------------------	--	-----------------	---	-----------------

Subgroepen

Platinum-sensitief (OCEANS)	Eerste recidief, in combinatie met carboplatinum en gemcitabine, gedurende 6 tot max. 10 cycli. Vervolgens in monotherapie tot ziekteprogressie.	Hazard Ratio 0.48 (CI: 0.39 - 0.61) Mediane PFS: 12.4 maanden (CI: 11.4 - 12.7) vs. 8.4 maanden (CI: 8.3 - 9.7)	Significant betere PFS	Hazard Ratio 1.03 (CI: 0.79 - 1.33) Mediane OS: 33.3 maanden (CI: 29.8 - 35.5) vs. 35.2 maanden (CI: 29.9 - 40.3)	Geen significant effect op OS.	Geen resultaten	Gemiddeld €587000/QALY.	Geen resultaten	
Platinum-resistent (AURELIA)	Tweedelijnsbehandeling, in combinatie met paclitaxel, topotecan of	Hazard Ratio 0.48 (CI: 0.38 - 0.60) Mediane PFS: 6.7 maanden	Significant betere PFS	Hazard Ratio 0.85 (CI: 0.66 - 1.08) Mediane OS:	Geen significant effect op OS.	EORTC QLQ-OV28, proportie met ≥15% verbetering	Toegenomen aandeel patiënten met 15% verbetering in patiënt	Gemiddeld €172000/QALY.	Geen resultaten



PLDH tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.	(CI: 5.7 - 7.9) vs. 3.4 maanden (CI: 2.2 - 3.7)	16.6 maanden (CI: 13.7 - 19.0) vs. 13.3 maanden (CI: 11.9 - 16.4)	8/9 weken: Verschil 12.7% (CI: 4.4 - 20.9%) 16/18 weken: Verschil 9.9% (CI: 2.9 - 17.0%)	gerapporteerde buik / gastro-intestinale symptomen (gemeten met EORTC QLQ-OV28) tijdens chemotherapie, bij patiënten met terugkerende platinum-resistente kanker. Dit behandelingseffect strekt zich uit tot 30 weken. Er wordt geen verschil in QoL gevonden met andere instrumenten (FOSI en EORTC QLQ-C30). (Betrouwbaarheid [GRADE]: HEEL LAAG)
---	---	---	---	---



4. KOSTENEFFECTIVITEIT

4.1. Kosteneffectiviteit in een Belgische context

Vanuit gezondheidseconomisch oogpunt zijn de door ons berekende ICERs (zie tekstkader 4) voor de **eerstelingsbehandeling** relatief hoog, zowel voor de populatie van de GOG-0218-studie als deze van de ICON7-studie, en bedragen respectievelijk €158 000 en €443 000/QALY (Tabel 1). Zelfs in ons meest optimistische scenario,¹ gebaseerd op de stadium IV-subgroep van de GOG-0218-studie, bedraagt de gemiddelde ICER nog steeds €52 000/QALY. Scenario's waarbij de levenskwaliteit wordt gemodelleerd zoals in de modellen die de fabrikant bij NICE indiende, hebben geen grote impact op bovenstaande resultaten. De parameters die de ICER het sterkst beïnvloeden zijn de prijs van bevacizumab en de extrapolatieperiode.

Indien in het hoger vermelde meest optimistische scenario een prijskorting van 25% wordt gemodelleerd, leidt dit tot een ICER van ongeveer €40 000/QALY, en met een korting van 50% komt men tot een gemiddelde ICER van ongeveer €27 000/QALY.

Voor een **tweedelijnsbehandeling** met bevacizumab zijn de berekende ICERs ook relatief hoog: de gemiddelde ICER op basis van de OCEANS- en AURELIA-studies bedraagt respectievelijk €587 000 en €172 000/QALY. Met een prijskorting van 90% zou de ICER nog steeds ongeveer €89 000/QALY bedragen (op basis van de OCEANS-studie) of ongeveer €26 000/QALY (op basis van de AURELIA-studie).

Tekstkader 4 – Hoe wordt kosteneffectiviteit berekend? Over ICER's en QALY's

Een kosteneffectiviteitsanalyse drukt de voordelen van een interventie uit in 'gewonnen levensjaren' of in 'gewonnen levensjaren gecorrigeerd voor levenskwaliteit' (QALY – Quality-Adjusted Life-Year) voor de patiënt. Wanneer een interventie minder kost en meer voordelen oplevert voor de patiënt dan de huidige standaardpraktijk, ligt de beslissing voor de hand. Maar vaak verbetert een interventie de gezondheid, maar kost ze ook meer dan de klassieke behandeling. In dat geval wordt de verhouding berekend tussen de meerkost van de interventie t.o.v. de gewonnen levensduur (al dan niet aangepast voor de levenskwaliteit). Dit is de zogenaamde ICER (incremental cost-effectiveness ratio).

4.2. Wat zeggen andere economische evaluaties?

Ook in de 11 weerhouden gepubliceerde economische evaluaties was de inschatting dat de gezondheidswinst met bevacizumab voor de behandeling van ovariumkanker relatief klein was t.o.v. de extra kosten voor zulke behandeling, met zeer hoge ICERs als gevolg. De meeste resultaten en conclusies van de auteurs zijn dan ook niet in het voordeel van bevacizumab. Zelfs in het dossier dat de fabrikant bij NICE indiende, bleef de ICER, zowel in de eerste als in de tweede lijn, met de geregistreerde dosering, ruim boven de door NICE gehanteerde drempelwaarde van £20 000 - £30 000 per QALY. In deze dossiers van de fabrikant bedroeg de probabilistische ICER namelijk gemiddeld £145 000 per QALY op basis van de GOG-0218 studie (eerste lijn) en £222 000 per QALY op basis van de OCEANS studie (tweede lijn).

¹ een optimistisch scenario met o.a. geen afname van de levenskwaliteit, extrapolatie van de resultaten naar een levenslange tijdshorizon met een constante sterfte, geen inclusie van alle kosten voor bijwerkingen.



Deze resultaten werden kritisch beoordeeld door een *Evidence Review Group*: deze stelde vast dat de resultaten van de economische evaluaties nog slechter worden als de gerapporteerde behandelingsduur uit de onderliggende RCT ook in het model wordt opgenomen (TA284 – eerstelijns bevacizumab) of als de meest recent gepubliceerde resultaten worden gemodelleerd (TA285 – tweedelijns bevacizumab).

De beste resultaten werden bereikt bij een subgroepanalyse van de ICON7 studie. Het rapport van de fabrikant vermeldt een gemiddelde ICER van £33 000 per QALY. Aangezien in deze studie een niet-geregistreerde (i.e. halve) dosis gebruikt werd, werden deze resultaten door NICE niet verder in aanmerking genomen. In onze studie waren de resultaten voor de stadium IV subgroep beter dan voor de ICON7 hoog-risico subgroep. De stadium IV subgroepanalyse werd nog in geen enkele voorgaande studie gemodelleerd.

De gepubliceerde studies bevestigen dat de prijs van bevacizumab één van de variabelen met de grootste impact is.

4.3. Algemene levenskwaliteit

In de gepubliceerde economische evaluaties konden we noch voor de controlegroep noch voor de bevacizumab-behandelingsgroep goede schattingen voor levenskwaliteit terugvinden. Er werden wel veel verschillende veronderstellingen gemaakt over de impact op de kwaliteit van leven, zowel in het voordeel als in het nadeel van het geneesmiddel. Sommige auteurs gingen uit van een afname in levenskwaliteit door meer bijwerkingen, anderen modelleerden een verbetering vanwege de verbeterde progressievrije overleving. In de geïdentificeerde RCT's werden er geen waarden gepubliceerd voor de algemene levenskwaliteit per behandelingsarm die bruikbaar zijn voor de economische evaluaties. De gebruikte waarden in de economische evaluaties zijn o.a. gebaseerd op expert opinie of op studies met gelijkaardige populaties, wat voor onzekerheid zorgt.

Om dergelijke assumpties te vermijden raadt de EUnetHTA-richtlijn voor gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) aan om, naast de ziekte-specifieke instrumenten, ook een standaardtool (bv. EQ-5D) te gebruiken voor het meten van de algemene levenskwaliteit, waarbij de

resultaten kunnen worden uitgedrukt op een schaal van 0 (= dood) tot 1 (= perfecte gezondheid). Zo kunnen de levensjaren worden omgezet naar QALY's.

In ons basisscenario hebben we geen verbetering of verslechtering van de kwaliteit van leven gemodelleerd. Scenarioanalyses tonen immers aan dat het integreren van waarden voor levenskwaliteit, zoals weergegeven in het NICE dossier van de fabrikant, geen sterke wijziging van de ICER-waarden teweegbrengt. Een daling op korte termijn van de levenskwaliteit, zoals vastgesteld in de eerstelijnsstudies met bevacizumab, zou zeker geen positieve impact hebben op onze resultaten. Daarom zijn onze gemodelleerde resultaten vrij voorzichtig.

4.4. Economische evaluaties in het kader van het verzoek om terugbetaling bij het RIZIV

Het dossier dat de fabrikant bij het RIZIV indiende voor de terugbetaling van bevacizumab bij ovariumkanker bevatte geen economische evaluatie. Ook de resultaten van de economische evaluatie die de fabrikant voor NICE had voorbereid, ontbraken. Dit komt omdat een economische evaluatie enkel vereist is voor klasse I-geneesmiddelen (waarvoor een toegevoegde waarde wordt geclaimd) in de eerste indicatie waarvoor een terugbetaling wordt aangevraagd. Bevacizumab werd immers reeds gebruikt voor andere indicaties, zoals voor borst- en dikke darmkanker. Toch kan de kosteneffectiviteit van hetzelfde geneesmiddel voor verschillende indicaties sterk uiteenlopen, door verschillen in werkzaamheid/doeltreffendheid, bijwerkingen, invloed op de levenskwaliteit, gemiddelde behandelingsduur, enz. Ook voor een uitbreiding van de terugbetaling naar andere indicaties zouden economische evaluaties een belangrijke toegevoegde waarde hebben om rationele beleidsbeslissingen te ondersteunen.



4.5. Focus op de stadium IV-subgroep in de eerste lijn

Indien de globale resultaten in studies niet overtuigend positief zijn, worden vaak subgroepanalyses uitgevoerd, maar het gevaar bestaat dat deze eerder een vorm van 'data dredging' vertegenwoordigen dan een methodologisch gewettigde aanpak. Daarom werden internationaal een aantal criteria uitgewerkt om te bepalen wanneer subgroepanalyses redelijk zijn en hoe ze moeten worden uitgevoerd en gerapporteerd. Aan een aantal van deze criteria is voldaan in de GOG-0218-studie; zo werden de factoren die de subgroepen bepalen en de reden voor de subgroepanalyse vooraf gespecificeerd in het protocol, en werden de factoren die de subgroepen bepalen, beoordeeld vóór randomisatie. Resultaten van subgroepanalyses moeten echter altijd met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

Voor NICE waren de resultaten van de stadium IV subgroepanalyse niet voldoende om een update te rechtvaardigen van de richtlijn.

Momenteel wordt bevacizumab in eerste lijn terugbetaald voor de stadium IV-subgroep. Daarom voerden we, ondanks het gevaar van dergelijke subgroepanalyses, toch een economische evaluatie uit voor deze subgroep (zie sectie 4.1). Zoals gesteld door NICE, zijn echter bevestigende studies nodig om de conclusie van deze subgroepanalyse te ondersteunen. Momenteel worden minstens drie studies in de eerste lijn uitgevoerd met stadium IV-patiënten. We raden aan om de langere follow-up resultaten van bestaande en nieuwe studies bij stadium-IV patiënten verder op te volgen. Zo kan worden nagegaan of de positieve impact op de algemene overleving op lange termijn behouden blijft, vooral omdat de geëxtrapoleerde overlevingscurve in ons model nogal optimistisch is, met een 10% overleving na 10 jaar voor patiënten met ovariumkanker in stadium IV. Zoals aangegeven in onze gevoeligheidsanalyses, is de impact van het inkorten van de extrapolatieperiode van levenslang tot tien of vijf jaar op de ICER zeer aanzienlijk voor deze meest optimistische subgroepanalyse.

Voor deze subgroep werd de budgetimpact geschat op €6 miljoen, uitgaande van een kost van €40 000 per patiënt en 150 patiënten per jaar (Tabel 1) (zie het wetenschappelijk rapport voor verantwoording van deze cijfers). Hierbij werd geen rekening gehouden met eventuele confidentieel onderhandelde prijskortingen.

4.6. Vertrouwelijke contracten en veranderende terugbetalingsvoorwaarden

De terugbetaling van bevacizumab voor de behandeling van ovariumkanker is gebaseerd op een overeenkomst tussen de Minister en de fabrikant (artikel 81 van het KB van 21 december 2001). Op 1 maart 2014 werd een eerste 3-jaarcontract afgesloten voor de eerstelijnsbehandeling van fase IV en de behandeling van het eerste recidief bij platina-sensitieve patiënten. Op 1 juli 2015 werd een tweede 3-jaarcontract afgesloten voor de behandeling van platina-resistente patiënten. Extra wetenschappelijke informatie in het publieke deel van deze contracten werd door het RIZIV aan het onderzoeksteam bezorgd.

We hebben echter geen toegang tot de vertrouwelijke bijlagen van deze overeenkomst, en weten dus niet of het contract bvb. alleen prijs-volumeovereenkomsten omvat. Daardoor kan er niet worden gemodelleerd met de werkelijke kostprijs voor de overheid, alleen met de officiële marktprijs. Om dit op te vangen voerden we voor alle studies gevoeligheidsanalyses uit, met prijskortingen tussen 0% en 100%. De resultaten werden per studie transparant gepresenteerd in een figuur (zie details in het wetenschappelijk rapport).

De herziening van de terugbetaling van een product, bv. bij de afloop van een overeenkomst, is vanuit klinisch standpunt vaak moeilijk te aanvaarden. Het vraagt minstens dat de aangepaste terugbetalingsregels worden toegelicht aan alle betrokken partijen, waaronder patiënten, artsen en de fabrikant. Bij een dergelijke wijziging van de terugbetaling is het evident dat bij patiënten die reeds een behandeling met bevacizumab aan het volgen zijn, deze behandeling niet onderbroken wordt.



■ AANBEVELINGEN

Aan de minister van Volksgezondheid en de bevoegde instanties op het RIZIV

- Het KCE beveelt aan om de verschillende klinische en gezondheidseconomische bevindingen, zoals samengevat in tabel 1, in rekening te brengen bij het beslissingsproces m.b.t. (verdere) terugbetaling van bevacizumab.
- Voor stadium IV patiënten moeten de resultaten van de lopende studies opgevolgd worden.
- Er worden momenteel geen economische evaluaties gevraagd bij aanvragen voor terugbetaling voor indicatie-uitbreidingen van klasse-1 geneesmiddelen. Omdat de kosteneffectiviteit van hetzelfde geneesmiddel in een andere indicatie heel verschillend kan zijn, bevelen wij aan om ook voor een indicatie-uitbreiding een economische evaluatie te vragen.

Aan de producenten van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen

- Bij de design van toekomstige klinische studies raden we aan om van bij aanvang naast progressie-vrije overleving ook totale overleving en levenskwaliteit als eindpunten op te nemen.
- Voor het meten van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven raden de EUnetHTA-richtlijnen aan om naast ziekte-specifieke steeds ook generieke utiliteitsinstrumenten (zoals EQ-5D) op te nemen in het onderzoeksprotocol. Wij bevelen aan om deze richtlijnen te volgen en de resultaten op een transparante wijze te rapporteren.



COLOFON

Titel:	Bevacizumab bij de behandeling van ovariumkanker – Samenvatting
Auteurs:	Mattias Neyt (KCE), Stephan Devriese (KCE), Cécile Camberlin (KCE), Joan Vlayen (KCE)
Projectcoördinator:	Sabine Stordeur (KCE)
Redactie synthese:	Gudrun Briat (KCE), Karin Rondia (KCE), Sabine Stordeur (KCE)
Reviewers:	Raf Mertens (KCE), Caroline Obyn (KCE), Leen Verleye (KCE)
Externe experts:	Joseph Kerger (Institut Jules Bordet, Bruxelles), Frédéric Kridelka (CHU Liège), Ignace Vergote (UZ Leuven), Peter Vuylsteke (Clinique et Maternité Sainte-Elisabeth Namur)
Stakeholders:	Caroline Lebbe (Landsbond der Christelijke Mutualiteiten – Alliance Nationale des Mutualités Chrétiennes), Ward Rommel (Kom op tegen kanker), Didier Vander Steichel (Fondation contre le cancer), Chris Van Hul (Landsbond van de Onafhankelijke Ziekenfondsen – Union Nationale des Mutualités Libres), Anne Vergison (Union Nationale des Mutualités Socialistes – Nationaal Verbond van Socialistische Mutualiteiten), Anouk Waeytens (RIZIV – INAMI)
Externe validatoren:	Keith Cooper (Southampton Health Technology Assessments Centre, UK), Isabelle Ray-Coquard (Université Claude Bernard Lyon, France), Nicholas Reed (Beatson Oncology Centre-Gartnavel General Hospital, UK)
Acknowledgements:	eHealth-platform – plate-forme eHealth: Nicolas Donnez Stichting KankerRegister – Fondation Registre du Cancer: Liesbet Van Eycken, Lien Asselman, Harlinde De Schutter, Nancy Van Damme InterMutualistisch Agentschap – Agence InterMutualiste: Ann Ceuppens, Dirk De Kesel, Carine Pochet, Birgit Gielen Technische Cel – Cellule Technique: Pascal Meeus, Ingrid Mertens, Yves Parmentier FOD Volksgezondheid – SPF Santé Publique: Albert Pirongs, Joelle Carton
Andere gemelde belangen:	Lidmaatschap van een belangengroep op wie de resultaten van dit rapport een impact kunnen hebben: Anne Vergison (Member of Solidaris – Mutualités Socialistes), Ignace Vergote (KULeuven), Peter Vuylsteke (Investigator of AURELIA trial), Isabelle Ray-Coquard (GINECO Group, GCIG, ENGOT) Eigenaar van geplaatst kapitaal, opties, aandelen of andere financiële instrumenten: Ignace Vergote (KULeuven) Eigenaar van de intellectuele eigendomsrechten (patent, productontwikkelaar, auteursrechten, handelsmerken, enz.): Ignace Vergote (KULeuven) Honoraria of een andere compensatie voor het schrijven van een publicatie of het deelnemen aan de ontwikkeling ervan: Ignace Vergote (KULeuven)



Deelname aan wetenschappelijke of experimenteel onderzoek als initiator, hoofdonderzoeker of onderzoeker: Joseph Kerger (deelname aan studies met betrekking tot gynaecologische tumoren), Frédéric Kridelka (BGOG studies), Nicholas Reed (ICON7 onderzoeker), Ignace Vergote (KULeuven), Peter Vuylsteke (onderzoeker van de AURELIA-studie), Isabelle Ray-Coquard (onderzoeker van de AURELIA-studie en ICON7 studie)

Subsidies, kosten of fondsen voor een lid van het personeel of een andere vorm van compensatie voor de uitvoering van het onderzoek: Nicholas Reed (subsidies gekregen door zijn departement voor klinische studie), Ignace Vergote (KULeuven)

Consultancy of werk voor een onderneming, vereniging of organisatie die financieel kan winnen of verliezen als gevolg van de resultaten van dit rapport: Ignace Vergote (KULeuven), Peter Vuylsteke (consultancy voor Roche)

Betalingen om te spreken, opleidingsvergoedingen, reisondersteuning of betaling voor deelname aan een symposium: Frédéric Kridelka (ASCO meetings), Nicholas Reed (vergoedingen voor reizen, symposia en adviesraad), Ignace Vergote (KULeuven), Peter Vuylsteke (reizen vergoed door Roche), Isabelle Ray-Coquard (Astra Zeneca, Pharmamar, Tesaro, Roche, Amgen)

Voorzitterschap of verantwoordelijke functie binnen een instelling, vereniging, afdeling of andere entiteit waarop de resultaten van dit rapport een impact zouden kunnen hebben: Chris Van Hul (lid van de werkgroep 'Artikel 81'), Ignace Vergote (KULeuven), Anouk Waeytens (intern expert voor Reimbursement Commission for Drugs [CTG – RIZIV] lid van de werkgroep 'Artikel 81')

Andere mogelijke belangen die kunnen leiden tot een potentieel of reëel belangenconflict: Caroline Lebbe (lid van de Reimbursement Commission for Drugs [CTG – RIZIV]), Ignace Vergote (KULeuven)

Layout:

Joyce Grijseels, Ine Verhulst

Disclaimer:

- De externe experts werden geraadpleegd over een (preliminaire) versie van het wetenschappelijke rapport. Hun opmerkingen werden tijdens vergaderingen besproken. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk akkoord met de inhoud ervan.
- Vervolgens werd een (finale) versie aan de validatoren voorgelegd. De validatie van het rapport volgt uit een consensus of een meerderheidsstem tussen de validatoren. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk alle drie akkoord met de inhoud ervan.
- Tot slot werd dit rapport unaniem goedgekeurd door de Raad van Bestuur (zie <http://kce.fgov.be/nl/content/de-raad-van-bestuur>).
- Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de eventuele resterende vergissingen of onvolledigheden. De beleidsaanbevelingen zijn ook onder de volledige verantwoordelijkheid van het KCE.

Publicatiedatum:

9 mei 2017



Domein: Health Technology Assessment (HTA)
MeSH: Ovarian Neoplasms; Bevacizumab; Cost-Benefit Analysis
NLM-classificatie: WP 322
Taal: Nederlands
Formaat: Adobe® PDF™ (A4)
Wettelijk depot: D/2017/10.273/21
ISSN: 2466-6459
Copyright: De KCE-rapporten worden gepubliceerd onder de Licentie Creative Commons "by/nc/nd"
<http://kce.fgov.be/content/about-copyrights-for-kce-publications>.



Hoe refereren naar dit document?

Neyt M, Devriese S, Camberlin C, Vlayen J. Bevacizumab bij de behandeling van ovariumkanker – Samenvatting. Health Technology Assessment (HTA) Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2017. KCE Reports 285As. D/2017/10.273/21.

Dit document is beschikbaar op de website van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg.