



Rada **Przejrzystości**

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 298/2019 z dnia 16 września 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: rozsiały platynooporny neuroendokryny rak szyjki macicy (ICD-10: C53)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka 25 mg/ml, we wskazaniu: rozsiały platynooporny neuroendokryny rak szyjki macicy (ICD-10: C53).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Neuroendokryny rak szyjki macicy występuje niezwykle rzadko (poniżej 2% raków szyjki macicy) i rakuje znacznie gorzej niż rak płaskonabłonkowy. Średnie przeżycie pacjentek z neuroendokrynym rakiem szyjki macicy wynosi 22-25 miesięcy, zaś 5-letnie przeżycia kobiet z późnymi stadiami choroby (II - IV) wynoszą 0-7%. Optymalny schemat leczenia drobnokomórkowego raka szyjki macicy (najczęstszy nowotwór neuroendokryny szyjki macicy) nie został określony; najczęściej stosuje się chemioterapię paliatywną.

Wniosek dotyczy stosowania bewacyzumabu, stosowanego w skojarzeniu z paklitakselem oraz topotekanem (TPB) u pacjentki z rozsiałym platynoopornym neuroendokrynym rakiem szyjki macicy. W 2016 r. Prezes Agencji, pomimo pozytywnego stanowiska Rady Przejrzystości, wydał negatywną rekomendację odnośnie do refundacji bewacyzumabu w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C 53)”. Obecnie w Polsce realizowany jest program lekowy MZ pt. „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika”, dotyczący I linii leczenia schematem bevacyzumab + karboplatyna + paklitaksel.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Nie odnaleziono badań klinicznych dla bewacyzumabu, stosowanego w skojarzeniu z paklitakselem oraz topotekanem (TPB) w populacji pacjentek z rozsiałym platynoopornym neuroendokrynym rakiem szyjki macicy.



Odnaleziono natomiast jedno retrospektywne badanie obserwacyjne (Frumovitz 2016), obejmujące 13 pacjentek przyjmujących terapię TPB i 21 kobiet otrzymujących terapię inną niż TPB (non-TPB). Rodzaj terapii w grupie kontrolnej zależał od decyzji lekarza. Do najczęściej stosowanych schematów należała terapia karboplatiną + paklitakselem (14%), karboplatiną w monoterapii (14%) oraz paklitakselem w monoterapii (14%). Z uwagi na liczne różnice w charakterystyce populacji biorącej udział w badaniu Frumovitz 2016 oraz populacji docelowej, stopień w jakim można odnieść wyniki ww. badania do rozpatrywanego problemu decyzyjnego jest bardzo ograniczony. Terapia stosowana w grupie kontrolnej nie odpowiada komparatorowi obranemu w analizie (brak aktywnego leczenia z jednoczesnym stosowaniem najlepszej terapii wspomagającej).

Mediana przeżycia całkowitego (OS) w grupie TPB wyniosła 9,7 mies. (95% CI: 7,8; nie osiągnięto) vs 9,4 mies. (95% CI: 6,9; 10,9). Ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu w grupie badanej było o 79% mniejsze w porównaniu do grupy kontrolnej (HR=0,21, 95% CI: 0,09; 0,54, p=0,001). Mediana PFS w grupie badanej wyniosła 7,8 mies. (95% CI: 4,5; 21,8), natomiast w grupie kontrolnej – 4,0 mies. (95% CI: 2,5; 5,7). Odsetek odpowiedzi na leczenie oceniono jedynie w grupie badanej (TPB). W publikacji nie określono zastosowanych kryteriów, nie podano również kiedy dokonywano oceny odpowiedzi. Trzy pacjentki (23%) uzyskały odpowiedź całkowitą. Odsetek pacjentek, które osiągnęły całkowitą odpowiedź w zakresie zmian w klatce piersiowej, brzuchu i miednicy z jednoczesnym stwierdzeniem przerzutów do mózgu wyniósł 15%. Odpowiedź częściową uzyskało 23% pacjentek, natomiast odpowiedź w postaci stabilnej choroby osiągnęło 15% pacjentek.

Wnioskowane leczenie jest zgodne z ChPL Avastin. Podstawą rejestracji bewacyzumabu we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatiną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny, w skojarzeniu z paklitakselem i topotekaniem są wyniki badania GOG 240. Badanie to dotyczyło chorych z nawrotowym, przetrwałym lub przerzutowym płaskonabłonkowym, gruczołowo-płaskonabłonkowym lub gruczołowym rakiem szyjki macicy, czyli typami histologicznymi raka szyjki macicy traktowanymi przez wytyczne odrębnie względem nowotworu neuroendokrynnego. Do badania nie włączano chorych, u których uprzednio zastosowano samodzielnie chemioterapię (bez radioterapii), tymczasem zgodnie z informacjami ze zlecenia MZ niniejsze opracowanie dotyczy takich chorych. Populacja w badaniu GOG 240 nie została również zdefiniowana pod względem platynooporności. Dodatkowo, pacjenci w zaawansowanym stadium choroby stanowili <20% badanej grupy. W związku z powyższym, badanie rejestracyjne leku Avastin w raku szyjki macicy odbiega pod względem

wskazania od aktualnie ocenianego, dlatego nie może stanowić źródła informacji w tym temacie.

Bezpieczeństwo stosowania

W publikacji Frumovitz 2016 nie przedstawiono szczegółowych informacji dot. oceny bezpieczeństwa. Wskazano natomiast, że w przypadku jednej pacjentki konieczne było przerwanie leczenia ocenianym schematem, spowodowane toksycznością terapii. Nie stwierdzono innych działań niepożądanych niż raportowane w badaniu rejestracyjnym leku Avastin. Na podstawie danych z ChPL, do działań niepożądanych Avastinu, występujących bardzo często ($\geq 1/10$), należą m.in.: gorączka neutropeniczna, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, anoreksja, hipomagnezemia, hiponatremia, obwodowa neuropatia czuciowa, dyzartria, ból głowy i zaburzenie smaku. Dodatkowo, na stronie URPL są 2 komunikaty o możliwości występowania martwicy kości szczęki/żuchwy, w większości u pacjentów przyjmujących równocześnie lub w przeszłości bisfosfoniany, oraz o przypadkach martwiczego zapalenia powięzi (niektórych zakończonych zgonem). Ponadto, na stronie EMA zidentyfikowano komunikaty bezpieczeństwa, dotyczące występowania: rozwarstwienia tętnic i tętniaków, szoku anafilaktycznego, drgawek toniczno-klonicznych oraz zawału śledziony. Komunikaty FDA wskazują na możliwość występowania: przetok w ścianie żołądka lub jelita, spowolnienia gojenia się ran, a także ciężkich, zagrażających życiu pacjentów, krwawień.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Brak jest danych do oszacowania takiej relacji.

Konkurencyjność cenowa

Nie ma porównawczych danych, ale lek jest znacznie droższy niż chemioterapia i terapia paliatywna.

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

Na podstawie uzyskanych opinii eksperckich określono, że liczebność populacji docelowej wyniesie 10 – 50 pacjentek. Koszt refundacji 1 cyklu terapii skojarzonej bewacyzumabem z topotekanem i paklitakselem u pojedynczej pacjentki przyjęto w wysokości 15 111 PLN, zgodnie z ceną leku Avastin wg Obwieszczenia MZ, gdzie koszt bewacyzumabu wynosi 14 765 PLN.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Alternatywnym leczeniem jest chemioterapia paliatywna, bez stosowania karboplatyny.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.74.2019 „Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: rozsiały płatynooporny neuroendokryny rak szyjki macicy (ICD-10: C53)”. Data ukończenia: 10 września 2019 r.