



Opinia nr 78/2019

z dnia 20 września 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Avastin (bewacyzumab), we wskazaniu: rozsiały platynooporny neuroendokryny rak szyjki macicy (ICD-10: C53), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784, z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Avastin (bewacyzumab), we wskazaniu: rozsiały platynooporny neuroendokryny rak szyjki macicy (ICD-10: C53), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 25 mg/m, we wskazaniu: rozsiały platynooporny neuroendokryny rak szyjki macicy (ICD-10: C53) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań klinicznych dla bewacyzumabu stosowanego w skojarzeniu z paklitakselem oraz topotekanem (TPB) przeprowadzonych w populacji pacjentek z rozsiałym platynoopornym neuroendokrynym rakiem szyjki macicy. Odnaleziono natomiast jedno retrospektywne badanie obserwacyjne, dotyczące zastosowania ww. leczenia skojarzonego (TPB) u pacjentek z nawrotowym neuroendokrynym rakiem szyjki macicy – Frumovitz 2016. Należy podkreślić, iż z uwagi na różnice w charakterystyce populacji biorącej udział w badaniu Frumovitz 2016 w odniesieniu do populacji wnioskowanej, stopień, w jakim można odnieść wyniki ww. badania do rozpatrywanego problemu decyzyjnego jest ograniczony. Ponadto, terapia stosowana w grupie kontrolnej (non-TPB, terapia zależna od decyzji lekarza) nie odpowiada komparatorowi obranemu w analizie (brak aktywnego leczenia z jednoczesnym stosowaniem najlepszej terapii wspomagającej).

Zgodnie z wynikami badania nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w długości przeżycia całkowitego pomiędzy grupą leczoną TPB vs non-TPB. Mediana przeżycia w grupie TPB



wyniosła 9,7 mies., a w grupie non-TPB 9,4 mies. Natomiast odnotowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu w grupie TPB vs w grupie non-TPB. Mediana PFS w grupie badanej wyniosła 7,8 mies., natomiast w grupie kontrolnej – 4,0 mies. Odsetek odpowiedzi na leczenie oceniono jedynie w grupie TPB. 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. Jednak w badaniu nie określono zastosowanych kryteriów oraz nie wskazano, kiedy dokonywano oceny odpowiedzi.

W badaniu nie przedstawiono szczegółowych informacji w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa. Wskazano natomiast, że w przypadku jednej pacjentki (ok. 8%) konieczne było przerwanie leczenia ocenianym schematem spowodowane toksycznością terapii. Nie stwierdzono innych działań niepożądanych niż raportowane w badaniu rejestracyjnym leku Avastin. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Avastin do działań niepożądanych występujących bardzo często należą m.in. gorączka neutropeniczna, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, anoreksja, hipomagnezemia, hiponatremia, obwodowa neuropatia czuciowa, dyzartria, ból głowy czy zaburzenie smaku.

Odnalezione wytyczne nie odnoszą się w sposób bezpośredni do ocenianego wskazania, tj. platynoopornego neuroendokrynnego raka szyjki macicy w stadium rozsiewu. Zgodnie z zapisami wytycznych, podstawą leczenia chorych z przerzutowym nowotworem neuroendokrynnym zlokalizowanym w drogach rodnych/o lokalizacji pozapłucnej, jak również z przerzutowym rakiem szyjki macicy jest chemioterapia. Wskazywane schematy lub ich składowe nie mogą jednak stanowić technologii opcjonalnej we wnioskowanym wskazaniu ze względu na zawartość związku platyny, wykorzystanie wszystkich refundowanych opcji terapeutycznych lub brak rejestracji w ocenianym wskazaniu. Tym samym brak jest opcji aktywnego leczenia we wnioskowanym wskazaniu.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 25 mg/m, we wskazaniu: rozsiany platynooporny neuroendokrynnny rak szyjki macicy (ICD-10: C53), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1372, z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Rak szyjki macicy (ang. *cervical cancer*), kod ICD-10 C53 to pierwotny nowotwór złośliwy szyjki macicy. Raka szyjki macicy poprzedza stan zwany śródnabłonkową (wewnątrznabłonkową) neoplazją szyjki macicy (ang. *cervical intraepithelial neoplasia*, CIN). Nowotwory neuroendokrynnne wywodzą się z komórek pochodzących z neuroektodermy, wykazujących cechy immunohistochemiczne podobne do komórek gruczołów endokrynnnych. Wyróżnia się raki neuroendokrynnne szyjki macicy o małej złośliwości (rakowiak, rakowiak atypowy) i dużej złośliwości (drobno- i wielkokomórkowe raki neuroendokrynnne). Rak drobnokomórkowy szyjki macicy z reguły ma agresywny przebieg i wymaga wysokospecjalistycznego podejścia.

Neuroendokrynnny rak szyjki macicy występuje niezwykle rzadko (poniżej 2% raków szyjki macicy), zwykle u kobiet w wieku 55-69 lat. Jego powstanie powiązane jest najczęściej z infekcją wirusem HPV

typu 18 i/lub 16. Późniejsze stadia choroby mogą dawać objawy niespecyficzne, takie jak: upławy, krwawienia z dróg rodnych lub bóle w okolicy podbrzusza, okolicy krzyżowej.

Raki neuroendokrynne szyjki macicy wiążą się ze znacznie gorszym rokowaniem niż rak płaskonabłonkowy. Średnie przeżycie pacjentek z neuroendokrynnym rakiem szyjki macicy wynosi 22-25 miesięcy, zaś 5-letnie przeżycia kobiet z późnymi stadiami choroby (II - IV) wynoszą 0-7%.

Alternatywne technologie medyczne

W odnalezionych wytycznych klinicznych nie wskazano bezpośrednio postępowania zalecanego w II linii leczenia neuroendokrynnego raka szyjki macicy w stadium rozsiewu. Zgodnie z zapisami wytycznych, podstawą leczenia chorych z przerzutowym nowotworem neuroendokrynnym zlokalizowanym w drogach rodnych/o lokalizacji pozapłucnej, jak również z przerzutowym rakiem szyjki macicy jest chemioterapia.

Zgodnie z wytycznymi NCCN 2019 w przerzutowych nowotworach neuroendokrynnych o lokalizacji pozapłucnej można zastosować temozolomid w skojarzeniu z kapecytabiną lub w monoterapii. Jednak żaden z produktów zawierających temozolomid dopuszczonych do obrotu centralnie (Temomedac, Temodal, Temozolomide Teva, Temozolomide Hexal, Temozolomide Sandoz, Temozolomide Accord, Temozolomide Sun) lub wg procedury zdecentralizowanej (Temozolomide FAIR-MED, Blastomat) nie posiada rejestracji w ocenianym wskazaniu. Inny zalecany schemat – FOLFIRI składa się z substancji refundowanych w ocenianym wskazaniu. Ze względu na fakt, że tryb ratunkowego dostępu do technologii lekowych zakłada wyczerpanie wszystkich refundowanych opcji terapeutycznych, uznano, że schemat FOLFIRI nie może stanowić technologii alternatywnej. Terapia pembrolizumabem wg wytycznych NCCN 2019 stanowi dodatkową opcję i dotyczy tylko wybranej grupy chorych, przede wszystkim jednak pembrolizumab również nie jest zarejestrowany w leczeniu raka szyjki macicy, ani nowotworów neuroendokrynnych.

W opinii eksperta klinicznego w ocenianym wskazaniu stosuje się chemioterapię pojedynczą substancją – paklitakselem lub topotekanem. Oba leki są refundowane we wskazaniu określonym kodem ICD-10 C53, w związku z czym nie mogłyby zostać zastosowane w niniejszym wskazaniu biorąc pod uwagę charakter zlecenia (ew. zostały wykorzystane na wcześniejszym etapie leczenia) i nie mogą stanowić komparatora w rozpatrywanym problemie decyzyjnym.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 30 sierpnia 2019 r., we wskazaniu nowotwór złośliwy szyjki macicy (C53 wg kodów ICD-10) refundowane są następujące substancje czynne z katalogu chemioterapii: siarczan bleomycyny, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, irynotekan, mitomycyna, paklitaksel, topotekan, winkrystyna i winorelbina.

Jak wskazano w zleceniu, w przypadku wnioskowanej populacji, dotychczasowe leczenie obejmowało: histerektomię i radioterapię, metastazektomię płuca, chemioterapię (cisplatyna+etopozyd), a zastosowanie bewacyzumabu ma obejmować skojarzenie z topotekanem i paklitakselem.

Zatem biorąc pod uwagę powyższe przyjęto, iż alternatywną technologią medyczną dla zastosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią paklitaksel + topotekan w ocenianym wskazaniu jest brak aktywnego leczenia z jednoczesnym stosowaniem najlepszej terapii wspomagającej (ang. *Best supportive care* BSC).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Bewacyzumab wiąże się z czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF), kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonna. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa nowopowstałe unaczynienie guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje wzrost guza.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Avastin, bewacyzumab, w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny, w skojarzeniu z paklitakselem i topotekanem, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.

Należy zaznaczyć, iż podstawą rejestracji bewacyzumabu w ww. wskazaniu było badanie GOG 240, które dotyczyło chorych z nawrotowym, przetrwałym lub przerzutowym płaskonabłonkowym, gruczołowo-płaskonabłonkowym lub gruczołowym rakiem szyjki macicy. Ww. typy histologiczne raka szyjki macicy wytyczne kliniczne traktują odrębnie względem nowotworu neuroendokrynnego. Ponadto, do badania nie włączano chorych, u których uprzednio zastosowano samodzielną (brak skojarzenia z radioterapią) chemioterapię. Populacja w badaniu GOG 240 nie została również zdefiniowana pod względem platynooporności. Dodatkowo, pacjenci w zaawansowanym stadium choroby stanowili <20% badanej grupy. Reasumując, wnioskowane wskazanie nie jest w pełni zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Produkt leczniczy Avastin był oceniany przez Agencję w 2016 r. w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C 53)”. Analizowany wówczas program lekowy nie zawierał zapisów wykluczających możliwość terapii chorych z ocenianym obecnie wskazaniem. Należy zaznaczyć, że wytyczne kliniczne i dane literaturowe wskazują, iż typ neuroendokrynnego raka szyjki macicy powinien być traktowany odrębnie względem pozostałych typów histologicznych. Ponadto, eksperci kliniczni wskazywali na konieczność uzupełnienia proponowanych wówczas zapisów programu lekowego o kryteria, które uniemożliwiłyby włączenie chorych stosujących wcześniej samodzielną chemioterapię, co dotyczy ocenianej aktualnie populacji docelowej.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań dla bewacyzumabu w skojarzeniu z paklitakselem i topotekanem (TPB) uwzględniających pacjentki z rozsiałym platynoopornym neuroendokrynnym rakiem szyjki macicy.

Odnaleziono natomiast jedno retrospektywne badanie obserwacyjne dotyczące zastosowania ww. leczenia skojarzonego (TPB) u pacjentek z nawrotowym neuroendokrynnym rakiem szyjki macicy – Frumovitz 2016.

Jednym z kryteriów włączenia pacjentek do powyższego badania było występowanie histologicznie potwierdzonego drobnokomórkowego raka szyjki macicy. Do badania włączano pacjentki w każdym stopniu zaawansowania choroby i nie wyodrębniono wyników dla poszczególnych stadiów rozwoju choroby. Oceniana populacja tj. pacjentki z rozsiałym platynoopornym neuroendokrynnym rakiem szyjki macicy stanowi więc subpopulację pacjentek włączonych do badania.

W badaniu Frumovitz 2016 porównano terapię TPB z chemioterapią obejmującą różne schematy leczenia w zależności od decyzji lekarza (non-TPB). W ramieniu kontrolnym najczęściej pacjentek otrzymywało karboplatynę w skojarzeniu z paklitakselem (14%), karboplatynę w monoterapii (14%) oraz paklitaksel w monoterapii (14%). Wśród zastosowanych schematów leczenia jest również bewacyzumab, który zastosowano w skojarzeniu z chemioterapią pojedynczą substancją, tj. topotekanem (2 chore), paklitakselem (1 chora) oraz docetakselem (1 chora) łącznie u 4 pacjentek (19%).

Zastosowana chemioterapia w ramieniu komparatora w badaniu Frumovitz 2016 nie stanowi technologii alternatywnej dla terapii skojarzonej bewacyzumab + topotekan + paklitaksel w ocenianym problemie decyzyjnym. Zatem przedstawiono wyniki uzyskane przez pacjentów w ramieniu kontrolnym jedynie w celach poglądowych.

W badaniu maksymalny osiągnięty okres obserwacji wynosił 25 miesięcy w ramieniu TPB oraz 31 miesięcy w ramieniu non-TPB. Do grupy TPB włączono 13, a do grupy non-TPB – 21 pacjentek. W grupie

TPB 31% pacjentów stanowiły pacjentki z IV stopniem zaawansowania choroby (4 pacjentki). W grupie non-TPB nie było pacjentek w IV stopniu zaawansowania choroby. Pacjenci z nieznanym stadium rozwoju choroby w grupie kontrolnej stanowili 10% (2 pacjentki), a w grupie badanej nie było pacjentek w nieznanym stadium rozwoju choroby.

Jakość badania Frumovitz 2016 oceniono za pomocą skali NOS (ang. Newcastle-Ottawa Scale), służącej ocenie badań kohortowych. W zakresie doboru próby przyznano trzy gwiazdki, dla porównywalności – jedną gwiazdkę, a dla domeny „punkt końcowy” – dwie gwiazdki (łącznie badanie oceniono na 6 gwiazdek, maksymalna liczba gwiazdek wg skali NOS wynosi 9).

W badaniach włączonych do analizy oceniano punkty końcowe:

- OS (ang. *overall survival*) – przeżycie całkowite
- PFS (ang. *progression free survival*) – przeżycie wolne od progresji

W ocenie zastosowano następujące parametry statystyczne:

- RR – ryzyko względne (ang. *risk ratio*);
- HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*).

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite

Zgodnie z wynikami badania Frumovitz 2016 w momencie oceny zgon nastąpił u 62% pacjentek, u których zastosowano bewacyzumab w skojarzeniu z topotekaniem oraz paklitakselem (TPB). Mediana przeżycia w grupie TPB wyniosła 9,7 mies. (95% CI: 7,8 mies.; nie osiągnięto), a w grupie non-TPB 9,4 mies. (95% CI: 6,9; 10,9). W grupie kontrolnej (non-TPB) odsetek zgonów wyniósł 100%. Różnica między grupami w zakresie ryzyka zgonu była nieistotna statystycznie.

Przeżycie wolne od progresji

Odsetek pacjentek w grupie TPB, które osiągnęły zdarzenie związane z PFS (zgon lub progresja) w momencie oceny wyniósł 85%, natomiast odsetek pacjentek, które osiągnęły ww. zdarzenie w grupie non-TPB wyniósł 100%. Wyniki analizy wskazują, że ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu w grupie badanej było istotnie statystycznie o 79% mniejsze w porównaniu do grupy kontrolnej (HR=0,21, 95% CI: 0,09; 0,54).

Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie została oceniona jedynie w grupie pacjentów stosujących terapię skojarzoną TPB. W publikacji nie określono zastosowanych kryteriów, nie podano również kiedy dokonywano oceny odpowiedzi. Dwie pacjentki (15%) uzyskały odpowiedź w postaci stabilnej choroby, a 3 pacjentki (23%) uzyskały częściową odpowiedź, jednak do momentu ukończenia publikacji u ww. pacjentek wystąpiła progresja choroby. Dwie pacjentki (15%) osiągnęły odpowiedź całkowitą w zakresie zmian w klatce piersiowej, brzuchu i miednicy, jednak doszło u nich do rozsiania przerzutów do mózgu. Trzy inne pacjentki (23%) uzyskały całkowitą odpowiedź – do momentu opublikowania danych jedna pacjentka nie doświadczyła progresji do 8. miesiąca terapii, druga pacjentka nie doświadczyła progresji do 27. miesiąca terapii (pacjentka ta pozostała wyłącznie na leczeniu bewacyzumabem), a kolejna pacjentka, która przerwała leczenie po 12 cyklach z powodu toksycznych działań niepożądanych doświadczyła ostatecznie progresji choroby.

Bezpieczeństwo

W publikacji Frumovitz 2016 nie przedstawiono szczegółowych informacji dot. oceny bezpieczeństwa. Wskazano natomiast, że w przypadku jednej pacjentki (ok. 8%) konieczne było przerwanie leczenia

ocenianym schematem spowodowane toksycznością terapii. Nie stwierdzono innych działań niepożądanych niż raportowane w badaniu rejestracyjnym leku Avastin (GOG 240).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Według 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 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.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. *European Medicines Agency* - EMA; Agencja ds. Żywności i Leków ang. *Food and Drug Administration* - FDA) odnaleziono następujące informacje/komunikaty dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii:

URPL - odnaleziono dwa komunikaty bezpieczeństwa związane ze stosowaniem produktu leczniczego Avastin:

- Komunikat z 30 listopada 2010 r. dotyczył występowania martwicy kości szczęki/żuchwy,
- Komunikat z 15 maja 2013 r. dotyczył zgłaszanych przypadków martwiczego zapalenia powięzi.

Charakterystyka Produktu Leczniczego Avastin została zaktualizowana o powyższe zdarzenia.

EMA - odnaleziono łącznie 5 komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu Avastin:

- raport ze spotkania Komisji PRAC (ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) z dnia 26-29 listopada 2018 r. dotyczący występowania rozwarstwienia tętnic i tętniaków po zastosowaniu produktu Avastin. Komisja PRAC wskazuje, że informacje o produkcie Avastin powinny zostać zaktualizowane o dane działanie niepożądane tj. zespół wieńcowy (w tym zawał mięśnia sercowego i skurcz tętnic wieńcowych oraz dusznica bolesna u pacjentów leczonych oksaliplatyną w skojarzeniu z 5-FU i bewacyzumabem) wraz z podaniem informacji o częstości oraz nasileniu występujących zdarzeń,
- raport ze spotkania Komisji PRAC z 13-16 maja 2013 wskazuje, iż zastosowanie leku Avastin wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia szoku anafilaktycznego (zdarzenie wystąpiło łącznie u 88 pacjentów). Komisja PRAC wskazuje, że podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest do przedłożenia danych z badań klinicznych na temat bezpieczeństwa w zakresie ww. działania.
- raport ze spotkania Komisji PRAC z 4-7 listopada 2013 odnosi się do przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny danych z badań klinicznych związanych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia szoku anafilaktycznego. Komisja PRAC wskazuje, że informacje o reakcjach anafilaktycznych na bewacyzumab są zgodne z aktualnymi informacjami o produkcie w ChPL i nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa; dlatego Komisja nie zleca dalszych działań regulacyjnych. Jednocześnie Komisja PRAC podnosi, że podmiot odpowiedzialny powinien nadal monitorować wszelkie reakcje nadwrażliwości, które mogą być zgłaszane podczas stosowania bewacyzumabu,

- raport ze spotkania Komisji PRAC z 3-6 listopada 2015 roku odnosi się do zgłoszenia występowania drgawek toniczno-klonicznych po zastosowaniu bewacyzumabu. Komisja PRAC wskazuje, iż podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć EMA w następnym okresowym raporcie o bezpieczeństwie PSUR (ang. *periodic safety update report* – PSUR) łączny przegląd zdarzeń niepożądanych związanych z bewacyzumabem ze szczególnym uwzględnieniem napadów drgawek kliniczno-tonicznych,
- raport ze spotkania Komisji PRAC z dnia 11-14 lutego 2019, w którym podano informację o nowym sygnale dotyczącym występowania zawału śledziony u pacjentów stosujących produkt Avastin.

FDA - odnaleziono rekomendowaną przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków informację dla pacjentów (MedlinePlus), w której wskazuje się, że zastosowanie produktu Avastin może powodować powstanie przetok w ścianie żołądka lub jelita, spowolnienie gojenia się ran, a także ciężkie krwawienia, które mogą zagrażać życiu pacjentów.

Zgodnie z informacjami Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization* WHO) na podstawię bazy VigiAccess najczęściej zgłaszane podejrzewane działania niepożądane to:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (20 212 przypadków), w tym najczęściej raportowano: śmierć (6 724 przypadków), progresję choroby (3 348 przypadków) i zmęczenie (3 100 przypadków);
- zaburzenia żołądka i jelit (15 560 przypadków), w tym najczęściej raportowano: biegunkę, nudności i wymioty (kolejno: 3 543, 3 543, 2 573 przypadków);
- zaburzenia naczyniowe (8 532 przypadków), w tym najczęściej raportowano: nadciśnienie (3 802 przypadków), zakrzepicę żył głębokich (1 012 przypadków) i niedociśnienie (541 przypadków).

Zgodnie z danymi odnalezionymi w Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRR) do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą:

- zaburzenia żołądka i jelit (7 456 przypadków);
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (6 781 przypadków);
- zaburzenie naczyniowe (4 213 pacjentów).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie rejestracyjne dla leku Avastin obejmuje leczenie dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub w przypadku pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny, w skojarzeniu z paklitakselem i topotekanem. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna.

Jednakże należy podkreślić, że wnioskowane wskazanie dotyczy rozsiańego platynoopornego neuroendokrynnego raka szyjki macicy. Jednocześnie wskazania rejestracyjne produktu Avastin nie określa typów histologicznych raka szyjki macicy. Zatem relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania w analizowanym wskazaniu nie jest możliwa do określenia na podstawie dostępnych danych.

Ograniczenia analizy

Do najważniejszych ograniczeń wpływających na wiarygodność wnioskowania należą następujące kwestie:

- Nie odnaleziono badań dla bewacyzumabu w skojarzeniu z paklitakselem i topotecanem (TPB) uwzględniających pacjentki z rozsiałym platynoopornym neuroendokrynnym rakiem szyjki macicy. Odnalezione badanie Frumovitz 2016 obejmowało pacjentki z histologicznie potwierdzonym drobnokomórkowym rakiem szyjki macicy, który jest jednym z podtypów neuroendokrynnego raka szyjki macicy. Jednakże populacja objęta badaniem nie jest w pełni zgodna z wnioskowanym wskazaniem. Warto podkreślić, na podstawie danych epidemiologicznych z publikacji Kuc-Rajca 2011, że drobnokomórkowy rak szyjki macicy stanowi ok. 80% wszystkich neuroendokrynnych nowotworów szyjki macicy,
- Wniosek dotyczy populacji pacjentek z rozsiałym rakiem szyjki macicy, czyli pacjentek w stadium IVB rozwoju choroby wg klasyfikacji FIGO. Badanie Frumovitz 2016 obejmuje pacjentki w każdym stadium rozwoju choroby. Pacjentki w IV stadium stanowiły jedynie 31% populacji badania w ramieniu interwencji, natomiast w ramieniu kontrolnym nie było pacjentek w IV stadium zaawansowania choroby,
- Nie odnaleziono dowodów z najwyższego poziomu wiarygodności, a retrospektywny charakter badania może mieć wpływ na jakość zebranych danych,
- Badanie Frumovitz 2016 przeprowadzono na nielicznej próbie. Przy czym należy mieć na uwadze, że neuroendokrynnny rak szyjki macicy występuje stosunkowo rzadko i stanowi ok. jedynie 1,41% wszystkich nowotworów szyjki macicy (Tempfer 2018),
- Wnioskowana populacja obejmuje pacjentki z platynoopornym rakiem szyjki macicy. Natomiast w badaniu Frumovitz 2016 nie przedstawiono danych na temat stosowanych wcześniej typów chemioterapii, nie określono również czasu jaki upłynął od terapii do wystąpienia nawrotu, co uniemożliwia wnioskowanie w tym zakresie,
- Badanie Frumovitz 2016 dotyczy chorych z pierwszym nawrotem drobnokomórkowego raka szyjki macicy, natomiast informacje przedsatwione we wniosku nie pozwalają na dokładne określenie liczby nawrotów u rozpatrywanej populacji. Zatem jest możliwe, że w ramach rozpatrywanej populacji znajdują się chorzy >1. nawrotu choroby,
- Autorzy badania wskazują, że bezpieczeństwo stosowania bewacyzumabu było przedmiotem oceny. Jednak w publikacji Frumovitz 2016 nie podano szczegółowych danych w tym zakresie. W badaniu nie oceniano jakości życia.

Efektywność technologii alternatywnych

Na podstawie odnalezionych dowodów naukowych przyjęto, że technologią alternatywną dla ocenianej interwencji jest brak aktywnego leczenia z jednoczesnym stosowaniem najlepszej terapii wspomagającej (ang. *best supportive care* BSC).

Ocena konkurencyjności cenowej

Na podstawie odnalezionych rekomendacji klinicznych, opinii eksperta oraz mając na uwadze fakt, iż zlecenie dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (założenie, że wykorzystano wszystkie dostępne refundowane terapie) jako komparator dla ocenianej interwencji przyjęto brak aktywnego leczenia z jednoczesnym stosowaniem najlepszej terapii wspomagającej. Przy czym, z uwagi na brak możliwości zdefiniowania składowych takiego postępowania, odstąpiono od oszacowań w tym zakresie.

Natomiast przedstawiono koszt stosowania bewacyzumabu, jak również z uwagi na możliwość stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z topotecanem i paklitakselem (TPB), także koszt terapii skojarzonej TPB.

Cena hurtowa brutto (CHB) leku Avastin: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 400 mg/16 ml zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ wynosi 4 921,56 PLN za fiolkę i jest [REDAKTOWANE] od CHB

obliczonej na podstawie danych w zleceniu MZ, która wynosi [REDAKTOWANE]. Cena ocenianej prezentacji leku wg komunikatu Departamentu Gospodarki lekami (DGL) NFZ za okres styczeń-marzec 2019 r. jest [REDAKTOWANE] kosztu podanego w zleceniu i wynosi [REDAKTOWANE], z tego względu zrezygnowano z oszacowań opartych o dane DGL.

Dawkowanie bewacyzumabu przyjęto na podstawie ChPL Avastin, zgodnie z wnioskiem – na 3 miesięczny cykl terapii składa się 13 tygodni, co wiąże się łącznie z 5 podaniami leku i wykorzystaniem 3 fiolek leku na 1 podanie. W celu obliczenia kosztu podania topotekanu i paklitakselu niezbędna jest znajomość powierzchni ciała. Przyjęto założenie, że powierzchnia ciała pacjenta wynosi 1,8 m². Schemat dawkowania paklitakselu i topotekanu przyjęto na podstawie badania Frumovitz 2016.

Zgodnie z oszacowaniami całkowity koszt zastosowania schematu bewacyzumab + paklitaksel + topotekan:

- Koszt 1 cyklu terapii brutto:
 - ✓ cena bewacyzumabu wg Obwieszczenia MZ – 15 111,00 zł;
 - ✓ cena bewacyzumabu wg wniosku – [REDAKTOWANE] zł;
- Koszt 3 miesięcznej terapii (5 cykli) brutto:
 - ✓ cena bewacyzumabu wg Obwieszczenia MZ – 75 555,02 zł;
 - ✓ cena bewacyzumabu wg wniosku – [REDAKTOWANE] zł.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Zgodnie z danymi NZF dotyczącymi liczba pacjentek z rozpoznaniem wg kodu ICD-10: C53 nowotwór złośliwy szyjki macicy w 2018 r. wyniosła 22 700. Przy czym należy podkreślić, iż populacja jest szersza niż wnioskowana i obejmuje wszystkie typy histologiczne nowotworu złośliwego szyjki macicy. W publikacji Tempfer 2018 wskazano, że odsetek pacjentek z neuroendokrynnym rakiem szyjki macicy wśród wszystkich chorych na raka szyjki macicy wynosi 1,41%. Zatem przyjęto, że liczba pacjentek z neuroendokrynnym rakiem szyjki macicy w 2018 r. w Polsce wyniosła ok. 320. Jednakże nie odnaleziono danych epidemiologicznych pozwalających na dokładniejsze oszacowanie analizowanej populacji docelowej, w związku z czym w oszacowaniach odstąpiono od wykorzystania danych NFZ. Opinie ekspertów dotyczące liczebności populacji docelowej były rozbieżne. Jeden z ekspertów wskazał, że liczba pacjentek może wynosić 10-15 chorych rocznie, natomiast drugi ekspert oszacował liczebność populacji docelowej na 30-50 pacjentek rocznie.

Mając na uwadze powyższe przyjęto 3 warianty oszacowań, zakładające liczebność populacji: w wariantcie minimalnym 10, w wariantcie pośrednim – 30 oraz w wariantcie maksymalnym – 50 pacjentek.

Ponadto założono, że na roczną terapię składa się 18 podań leku (18. podanie rozpoczyna cykl, który zakończy się w kolejnym roku).

Koszty leków oszacowano odpowiednio na podstawie wniosku MZ / obwieszczenia MZ (dla bewacyzumabu) i komunikatu DGL (dla paklitakselu i topotekanu). Nie uwzględniono kosztów podania leków.

Przy założeniu, że pacjenci z populacji docelowej będą leczeni przez 3 miesiące koszt terapii skojarzonej topotekan, paklitaksel, bewacyzumab (TPB) dla płatnika publicznego wyniesie:

- w wariantcie minimalnym
 - ✓ wg ceny bewacyzumabu z Obwieszczenia MZ – 755 550 zł, w tym koszt bewacyzumabu 738 234 zł;

- ✓ wg ceny wskazanej we wniosku MZ – ██████████, w tym koszt bewacyzumabu ██████████;
- w wariantcie pośrednim
 - ✓ wg ceny bewacyzumabu z Obwieszczenia MZ – 2,27 mln zł, w tym koszt bewacyzumabu 2,21 mln zł;
 - ✓ wg ceny wskazanej we wniosku MZ – ██████████, w tym koszt bewacyzumabu ██████████;
- w wariantcie maksymalnym
 - ✓ wg ceny bewacyzumabu z Obwieszczenia MZ – 3,78 mln zł, w tym koszt bewacyzumabu 3,69 mln zł;
 - ✓ wg ceny wskazanej we wniosku MZ – ██████████, w tym koszt bewacyzumabu ██████████.

Koszt 12 miesięcznej terapii skojarzonej TPB dla płatnika publicznego wyniesie:

- w wariantcie minimalnym
 - ✓ wg ceny bewacyzumabu z Obwieszczenia MZ – 2,72 mln zł, w tym koszt bewacyzumabu 2,66 mln zł;
 - ✓ wg ceny wskazanej we wniosku MZ – ██████████, w tym koszt bewacyzumabu ██████████;
- w wariantcie pośrednim
 - ✓ wg ceny bewacyzumabu z Obwieszczenia MZ – 8,16 mln zł, w tym koszt bewacyzumabu 7,97 mln zł;
 - ✓ wg ceny wskazanej we wniosku MZ – ██████████, w tym koszt bewacyzumabu ██████████;
- w wariantcie maksymalnym
 - ✓ wg ceny bewacyzumabu z Obwieszczenia MZ – 13,60 mln zł, w tym koszt bewacyzumabu 13,29 mln zł;
 - ✓ wg ceny wskazanej we wniosku MZ – ██████████, w tym koszt bewacyzumabu ██████████.

Zastosowanie mają tutaj ograniczenia wskazane w ramach oceny konkurencyjności cenowej odnoszące się do przyjętych założeń nt. powierzchni ciała pacjenta i dawkowania leków. Ponadto powyższe oszacowania obarczone są niepewnością dotyczącą liczebności populacji docelowej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 wytycznych klinicznych odnoszących się do ocenianego problemu zdrowotnego, w tym 1 polskie:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019, amerykańskie;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017, europejskie;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2016, amerykańskie;
- Society of Gynecologic Oncology (SGO) 2011, międzynarodowe;
- Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTU) 2015, polskie.

W żadnych z odnalezionych wytycznych nie odniesiono się w sposób bezpośredni do ocenianego wskazania, tj. platynoopornego neuroendokrynnego raka szyjki macicy w stadium rozsiewu. Zgodnie

z zapisami wytycznych, podstawą leczenia chorych z przerzutowym nowotworem neuroendokrynnym zlokalizowanym w drogach rodnych/o lokalizacji pozapłucnej, jak również z przerzutowym rakiem szyjki macicy jest chemioterapia. Jako możliwe do zastosowania schematy wskazano: w wytycznych NCCN 2019 – FOLFIRI (kwas folinowy, 5-fluorouracyl, irynotekan), temozolomid ± kapecytabina. Pozostałe wymieniane schematy obejmują związki platyny, które ze względu na stwierdzoną platynoooporność nie mają zastosowania w ocenianym wskazaniu. W żadnych z wytycznych nie zdefiniowano linii leczenia.

Wytyczne NCCN 2019 wskazują na możliwość zastosowania pembrolizumabu w przypadku wybranych chorych z nowotworem neuroendokrynnym o lokalizacji pozapłucnej.

Jedynie wytyczne polskie PTG 2015 i amerykańskie ASCO 2016 odnoszą się do stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w przypadku raka szyjki macicy bez wskazania typów histologicznych nowotworu, przy czym w obu przypadkach rekomendacje wydano na podstawie wyników badania GOG 240, które obejmowało chorych z płaskonabłonkowym, gruczołowo-płaskonabłonkowym lub gruczołowym rakiem szyjki macicy, czyli odmiennymi typami histologicznymi w porównaniu do nowotworu neuroendokrynnego. Należy zaznaczyć, że część wytycznych dot. postępowania w raku szyjki macicy ogranicza się jedynie do typów: płaskonabłonkowego, gruczołowo-płaskonabłonkowego lub gruczołowego, co wskazuje, że charakterystyka histologiczna nowotworu ma wpływ na postępowanie terapeutyczne.

W wytycznych NCCN 2019 wskazano ponadto postępowanie w przypadku guzów neuroendokrynnych w postaci zwojaków. Jednak dodatkowe informacje podane w zleceniu MZ dot. dotychczasowego leczenia (histerektomia + radioterapia, metastazektomia, chemioterapia) w porównaniu z zaleceniami odnośnie postępowania w przypadku zwojaków opisanymi w publikacji NCCN 2019 sugeruje, że zlecenie nie dotyczy tego typu nowotworu. Z tego względu zrezygnowano z uwzględniania ww. zaleceń jako możliwości terapeutycznych w ocenianym wskazaniu.

Zarówno wytyczne ESMO 2017, jak i rekomendacje SGO 2011 wskazują na możliwość wzorowania schematów terapeutycznych wykorzystywanych w leczeniu drobnokomórkowego raka szyjki macicy na tych zalecanych w drobnokomórkowym raku płuca.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22.08.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.4419.2019.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 25 mg/ml, we wskazaniu: rozsiany platynoooporny neuroendokrynnny rak szyjki macicy (ICD-10: C53), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), na podstawie Opinii 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: rozsiany platynoooporny neuroendokrynnny rak szyjki macicy (ICD-10: C53) oraz raportu nr OT.422.74.2019 „Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: rozsiany platynoooporny neuroendokrynnny rak szyjki macicy (ICD-10: C53)”. Data ukończenia: 10 września 2019 r.