



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

**Opinia Rady Przejrzystości**  
nr 380/2019 z dnia 25 listopada 2019 roku  
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,  
leku Avastin (bewacyzumb) we wskazaniu: rak szyjki macicy  
w IV stadium (ICD-10: C53.8)

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Avastin (bewacyzumb), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 25 mg/ml, we wskazaniu: rak szyjki macicy w IV stadium (ICD-10: C53.8).*

### **Uzasadnienie**

#### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Rak szyjki macicy jest czwartym najczęściej występującym rodzajem raka wśród kobiet na świecie. W Polsce rocznie diagnozuje się około 3 513 nowych przypadków raka szyjki macicy (oszacowania dla 2012 roku). Około 1 858 kobiet rocznie umiera w Polsce na raka szyjki macicy (dane na 2012 r.). Opinia dotyczy stosowania wnioskowanej technologii we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy szyjki macicy z rozsiewem do węzłów chłonnych (IV stadium, ICD-10: C53.8). Dotychczasowe leczenie obejmowało: operację, radioterapię, brachyterapię, cisplatynę oraz paklitaksel + cisplatynę.*

*Zgodnie ze wskazaniem zarejestrowanym przez EMA, produkt leczniczy Avastin jest wskazany do leczenia przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną albo paklitakselem i topotekanem (u chorych, które nie mogą być leczone związkami platyny). Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym, o ile wnioskowany lek będzie dodany do cisplatyny i paklitakselu, tj. ostatniej terapii jakiej została poddana pacjentka.*

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Wyniki metaanalizy sieciowej (Rosen 2017) sugerują, że schematy zawierające bewacyzumab (Ci+Pa+B oraz Pa+T+B) wydłużają przeżycie całkowite chorych, w porównaniu do schematów niezawierających bewacyzumabu (mediany HR w pierwszym schemacie wynosiły: 0,45-0,75, a w drugim schemacie: 0,55-0,90). W przedłużonej analizie przeżycia (Tewari 2017) schematy oparte na*



*bewacyzumabie nadal wykazywały znaczną poprawę OS w porównaniu do schematów opartych na samej chemioterapii (16,8 w porównaniu z 13,3 mies., HR: 0,77; 95% CI 0,62–0,95; p = 0,0068).*

*Wytyczne polskie, europejskie oraz amerykańskie rekomendują zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z cisplatyną i paklitakselem (dopuszcza się skojarzenie bewacyzumabu także z karbolatyną i topotekenem) w przypadku zaawansowanego (stadium IV) oraz nawracającego raka szyjki macicy. Są to zalecenia silne, oparte na dowodach wysokiej jakości.*

#### *Bezpieczeństwo stosowania*

*W badaniu klinicznym (GOG-0240) u pacjentek otrzymujących bewacyzumab (uprzednio poddawanych radioterapii) z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy zaobserwowano przetoki (dowolnego stopnia) u 14,5% (n = 32). Przetoki (w stopniu 3-5) rozwinęły się u 5,9% (n = 13) i nie spowodowały nagłej interwencji chirurgicznej, posocznicy i/lub śmierci. Według CHPL do działań niepożądanych leku Avastin 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.*

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

*Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna, można zatem założyć, że pozytywna ocena dotyczy również wskazania ocenianego w niniejszym raporcie. Nieco większa częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych oraz przetok w wyniku dodania bewacyzumabu do chemioterapii nie przeważa nad obserwowanym wzrostem mediany przeżycia o prawie 4 miesiące. Należy zaznaczyć, że podstawą rejestracji leku Avastin przez EMA były wyniki badania GOG-0240, w którym populację badaną stanowiły pacjentki z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki, w tym większość chorych w stadium IV, z typem płaskonabłonkowym (~70%), otrzymywała wcześniej chemioterapię opartą na związkach platyny (~70%) i miała przerzuty do węzłów chłonnych (~50% wg ChPL Avastin). Populacja badania rejestracyjnego odpowiada analizowanemu w niniejszym raporcie problemowi zdrowotnemu.*

### Konkurencyjność cenowa

Koszt brutto trzymiesięcznej i rocznej terapii skojarzonej z użyciem bewacyzumabu jest wysoki. W niniejszej analizie za technologię alternatywną dla ocenianej interwencji przyjęto brak aktywnego leczenia, z jednoczesnym stosowaniem najlepszej terapii wspomagającej.

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

Szacunkowy koszt brutto trzymiesięcznej oraz rocznej terapii skojarzonej (cisplatyna+paklitaksel+bewacyzumab) 1 pacjenta jest wysoki. Możliwe obciążenie płatnika publicznego związane jest z liczbą chorych z przerzutowym, przetrwałym lub nawracającym rakiem szyjki macicy, u których byłoby możliwe zastosowanie bewacyzumabu, szacowaną według ekspertów na 550-600 osób (uwzględniono odsetek chorych, u których stan sprawności, brak przeciwwskazań do chemioterapii i/lub bewacyzumabu oraz brak wskazań do leczenia innego niż chemioterapia, pozwala na zastosowanie chemioterapii w połączeniu z bewacyzumabem).

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

Postępowanie w przypadku zaawansowanego (stadium IV) oraz nawracającego raka szyjki macicy uzależnione jest od wcześniejszego leczenia, lokalizacji przerzutów oraz stanu zdrowia pacjentki. Wśród możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych wymienia się: radykalną histerektomię, egzenterację, ponowne leczenie chirurgiczne (jeśli możliwe, w zależności od lokalizacji przerzutów), chemioterapię, radioterapię, chemioradioterapię, brachyterapię oraz leczenie paliatywne i wspomagające. Schematem chemioterapii rekomendowanym przez wytyczne w analizowanym wskazaniu (obok chemioterapii w połączeniu z bewacyzumabem) jest chemioterapia oparta na związkach platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w skojarzeniu z paklitakselem. Dodatkowo, wytyczne NCCN 2019 w II linii leczenia nawrotowej choroby zalecają pembrolizumab, ale tylko dla nowotworów PD-L1+ lub MSI-H/dMMR. W analizowanym przypadku za technologię alternatywną dla ocenianej interwencji przyjęto brak aktywnego leczenia z jednoczesnym stosowaniem najlepszej terapii wspomagającej (ang. best supportive care, BSC).

### **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 późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.100.2019 „Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: rak szyjki macicy w IV stadium (ICD-10: C53.8)”. Data ukończenia: 20 listopada 2019 r.