



Opinia nr 105/2019
z dnia 27 listopada 2019 r.
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku
Avastin (bewacyzumab), we wskazaniu: rak szyjki macicy w IV
stadium (ICD-10: C53.8), 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: rak szyjki macicy w IV stadium (ICD-10: C53.8), 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) we wskazaniu: rak szyjki macicy w IV stadium (ICD-10: C53.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową: publikacja Rosen 2017. Dodatkowo do analizy włączono ostateczne wyniki badania rejestracyjnego GOG-0240 (Tewari 2017), opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego przez autorów przeglądu Rosen 2017.

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują, że schematy zawierające bewacyzumab tj. cisplatyna + paklitaksel + bewacyzumab (Ci+Pa+B) oraz paklitaksel + topotekan + bewacyzumab (Pa+T+B) istotnie statystycznie wydłużają przeżycie całkowite chorych w porównaniu do schematów niezawierających bewacyzumabu. Według rankingu terapii schemat Ci+Pa+B uzyskał najwyższe prawdopodobieństwo bycia najbardziej skutecznym (68%) w porównaniu do pozostałych schematów.

Zgodnie z wynikami badania GOG-0240 (Tewari 2017) w przedłużonej analizie przeżycia, schematy oparte na bewacyzumabie nadal wykazywały istotną statystycznie poprawę przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia bez progresji choroby (PFS) w porównaniu do schematów opartych na samej chemioterapii.

Odnosząc się do profilu bezpieczeństwa należy wskazać, że w ramach przeglądu systematycznego z metaanalizą Rosen 2017 nie analizowano bezpieczeństwa terapii.



Natomiast wyniki badania GOG-0240 (Tewari 2017) wskazują większe ryzyko powstania przetok, zakażeń (24% vs. 13%) oraz krwawień. 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 rekomendują zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z cisplatyną i paklitakselem w analizowanym 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, fiolka á 25 mg/m, we wskazaniu: rak szyjki macicy w IV stadium (ICD-10: C53.8), 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 (wewnętrzznabłonkową) neoplazją szyjki macicy (ang. *cervical intraepithelial neoplasia*, CIN). Najczęstszym typem histologicznym raka szyjki macicy jest rak płaskonabłonkowy (około 80%), a znacznie rzadziej występuje rak gruczolowy (około 10%). Bardzo rzadkimi typami histologicznymi są: rak drobnokomórkowy, pierwotny chłoniak i mięsak szyjki macicy. Jest to nowotwór złośliwy o wolnym przebiegu, często nie dający objawów. Głównym i najważniejszym czynnikiem ryzyka raka szyjki macicy jest wirus brodawczaka ludzkiego HPV (ang. *human papilloma virus*).

Rak szyjki macicy stanowi około 4% zachorowań i zgonów nowotworowych u kobiet. Nowotwory szyjki macicy w 2011 roku w Polsce rozpoznano u ponad 3400 kobiet i zanotowano 1650 zgonów. Wskaźnik 5-letnich przeżyć wynosił 54% dla kobiet z rozpoznaniem ustalonym w latach 2000-2005. Wśród młodych kobiet rak szyjki macicy stanowi jeden z najczęstszych nowotworów (8% zachorowań i 12% zgonów).

Alternatywne technologie medyczne

W odnalezionych wytycznych klinicznych wskazuje się, że w przypadku zaawansowanego (stadium IV) oraz nawracającego raka szyjki macicy, postępowanie uzależnione jest od wcześniejszego leczenia, lokalizacji przerzutów oraz stanu zdrowia pacjentki. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, 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 jest chemioterapia oparta na związkach platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w skojarzeniu z paklitakselem. W II linii leczenia nawrotowej choroby wytyczne amerykańskie zalecają także pembrolizumab, ale tylko dla nowotworów PD-L1+ lub MSI-H/dMMR oraz gemcytabinę jako opcję do zastosowania w skojarzeniu z cisplatyną. Wytyczne polskie, europejskie oraz amerykańskie rekomendują również zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z cisplatyną i paklitakselem (dopuszcza się skojarzenie bewacyzumabu także z karboplatyną i topotekaniem).

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 23 października 2019 r., we wskazaniu nowotwór złośliwy szyjki macicy (C53.8 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.

Wśród opcji wymienianych przez wytyczne jedynie gemcytabina oraz pembrolizumab nie są aktualnie finansowane w analizowanym wskazaniu. Należy jednak zaznaczyć, że polskie wytyczne wskazują na gemcytabinę w przypadku niemożności zastosowania paklitakselu, zaś amerykańskie opierają swoją rekomendację na badaniu wśród pacjentek z niepłaskonabłonkowym RSM. Natomiast analizowany wniosek dotyczy populacji, u której stosowano paklitaksel i nie wskazano, że występują przeciwwskazania do jego stosowania. Ponadto oceniany wniosek dotyczy typu płaskonabłonkowego RSM. Mając na uwadze powyższe gemcytabina w tym przypadku nie stanowi technologii alternatywnej. Z kolei pembrolizumab jest rekomendowany jedynie przez amerykańskie wytyczne i tylko w przypadku obecności ekspresji PD-L1 lub defektów genetycznych MSI-H/dMMR. W związku z tym, że w ramach niniejszego wniosku nie wskazano na występowanie takich mutacji, przyjęto, że pembrolizumab również nie stanowi technologii alternatywnej.

Zgodnie z wnioskiem, populacja wnioskowana dotyczy pacjentów poddanych: leczeniu operacyjnemu, radioterapii, brachyterapii, terapii cisplatyną oraz terapii skojarzonej paklitaksel + cisplatyna. Warto także podkreślić, że w ocenianym wskazaniu, nie doprecyzowano, czy bewacyzumab będzie stosowany w monoterapii czy w skojarzeniu z paklitakselem i topotekaniem, a zatem zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym wg Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Avastin. Mając jednak na uwadze wskazanie rejestracyjne ocenianej technologii, rekomendacje kliniczne oraz fakt, że w dotychczasowej terapii stosowano cisplatynę wraz z paklitakselem przyjęto, że wnioskowany lek będzie dodany do cisplatyny i paklitakselu.

Zatem biorąc pod uwagę powyższe przyjęto, iż alternatywną technologią medyczną dla ocenianej technologii 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 topotekaniem, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.

Wnioskowane wskazanie dotyczy raka płaskonabłonkowego szyjki macicy w IV stadium z rozsiewem do węzłów chłonnych.

Reasumując, oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (Rosen 2017). Celem przeglądu i metaanalizy było porównanie bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią względem schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanego, nawrotowego lub przetrwałego raka szyjki macicy. Do przeglądu systematycznego włączono 23 publikacje, opisujące łącznie 19 badań. Ostatecznie do metaanalizy włączono 11 różnych schematów leczenia (7 dwulekowych, 3 trójlekowe oraz 1 czterolekowy) z 5 badań klinicznych, opisanych w 6 publikacjach:

- GOG179 (Long 2005): cisplatyna vs cisplatyna + topotekan (Ci vs Ci+T) oraz (Long 2006): cisplatyna vs cisplatyna + topotekan (Ci vs Ci+T), cisplatyna + metotreksat + winblastyna + doksorubicyna (Ci+M+Vb+D);
- GOG204 (Monk 2009): cisplatyna + paklitaksel (Ci+Pa) vs cisplatyna + winblastyna (Ci+Vr) vs cisplatyna + gemcytabina (Ci+G) vs cisplatyna + topotekan (Ci+T);
- JCOG0505 (Kitagawa 2015): paklitaksel + karboplatyna (Pa+Ca) vs cisplatyna + paklitaksel (Ci+Pa);
- CIRCCa (Symonds 2014): paklitaksel + karboplatyna (Pa+Ca) vs paklitaksel + karboplatyna + cedyranib (Pa+Ca+Ce);
- GOG240 (Tewari 2014): cisplatyna + paklitaksel (Ci+Pa) vs cisplatyna + paklitaksel + bewacyzumab (Ci+Pa+B), paklitaksel + topotekan (Pa+T) vs paklitaksel + topotekan + bewacyzumab (Pa+T+B).

W analizowanych badaniach zakres wielkości badanych prób wynosił od 69 do 452 osób, a mediana wieku od 45 do 53 lat. Najmniejszy odsetek chorych nieleczonych wcześniej schematem opartym na związkach platyny odnotowano w badaniu GOG240 (25%), zaś największy w badaniu GOG179 oraz JCOG0505 (42%-53%). Większość pacjentów miała nawrotową postać choroby (68%-81%).

W ramach wyszukiwania odnaleziono także badanie rejestracyjne GOG-0240 (Tewari 2014, Penson 2015), które spełniało kryteria włączenia do przeglądu. Badanie GOG-0240 było randomizowanym, czteroramiennym, otwartym, wieloośrodkowym badaniem fazy III, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią (paklitaksel z cisplatyną lub paklitaksel z topotekaniem) w leczeniu pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy. Jednakże w związku z faktem, że badanie to zostało włączone do przeglądu Rosen 2017, odstąpiono od przedstawiania jego wyników.

Ponadto, w ramach dodatkowych informacji odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii przedstawiono ostateczne wyniki badania RCT GOG-0240 (Tewari 2017), opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego przez autorów przeglądu Rosen 2017.

Kryterium włączenia do badania GOG-0240 był przetrwały, nawrotowy lub przerzutowy rak szyjki macicy: płaskonabłonkowy, gruczołowo-płaskonabłonkowy lub gruczolakorak, który nie kwalifikował się do leczenia operacyjnego i (lub) radioterapii. Do badania kwalifikowały się chore, które nie były wcześniej leczone bewacyzumabem ani innym inhibitorem VEGF lub lekiem działającym na receptor VEGF. Z 452 pacjentek zrandomizowanych w chwili rozpoczęcia badania, większość pacjentek miała rozpoznanego raka płaskonabłonkowego (67,1% w grupie otrzymującej samą chemioterapię i 69,6% w grupie otrzymującej chemioterapię+Avastin). Pacjentki zrandomizowano do następujących czterech schematów leczenia: Grupa A: cisplatyna (50 mg/m²) + paklitaksel (135 lub 175 mg/m² w dniu 1); Grupa B: topotekan (0,75 mg/m² w dniach 1-3) i paklitaksel (175 mg/m²); Grupa C: cisplatyna (50 mg/m²) + paklitaksel (135 lub 175 mg/m²) + bewacyzumab (15 mg/kg); Grupa D: topotekan (0,75 mg/m² w dniach 1-3) i paklitaksel (175 mg/m²) + bewacyzumabu (15 mg/kg). Publikacje Tewari 2014 i Penson 2015 przedstawiały pierwotną analizę wyników badania GOG-0240, przeprowadzoną z datą odcięcia danych w dniu 12 grudnia 2012. W publikacji Tewari 2017 przedstawiono wyniki z badania GOG-0240 po dłuższym okresie obserwacji z datą odcięcia danych w dniu 7 marca 2014.

Jakość badania GOG-0240 oceniono wg Cochrane i odnotowano wysokie ryzyko w domenach: zaślepienie pacjentów i personelu oraz zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe, zaś w pozostałych domenach ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie.

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

Rosen 2017 – przegląd systematyczny

Przeżycie całkowite

Zgodnie z wynikami metaanalizy sieciowej schematy zawierające bewacyzumab (Ci+Pa+B oraz Pa+T+B) istotnie statystycznie wydłużają przeżycie całkowite chorych w porównaniu do schematów niezawierających bewacyzumabu:

- Ci+Pa+B
 - ✓ Ci+Pa+B vs Ci – prawdopodobieństwo wydłużenia przeżycia było o 55% większe w grupie Ci+Pa+B vs Ci; HR=0,45 95%CI (0,26-0,78);
 - ✓ Ci+Pa+B vs Pa+T – prawdopodobieństwo wydłużenia przeżycia było o 31% większe w grupie Ci+Pa+B vs Pa+T; HR=0,69 95%CI (0,51-0,93);
 - ✓ Ci+Pa+B vs Ci+T – prawdopodobieństwo wydłużenia przeżycia było o 40% większe w grupie Ci+Pa+B vs Ci+T; HR=0,60 95%CI (0,37-0,97);
 - ✓ Ci+Pa+B vs Ci+G – prawdopodobieństwo wydłużenia przeżycia było o 44% większe w grupie Ci+Pa+B vs Pa+T; HR=0,56 95%CI (0,35-0,91);
- Pa+T+B
 - ✓ Pa+T+B vs Ci – prawdopodobieństwo wydłużenia przeżycia było o 45% większe w grupie Pa+T+B vs Ci; HR=0,55 95%CI (0,32-0,94).

W przypadku porównań dla pozostałych schematów, wyniki HR nie uzyskały istotności statystycznej.

Według rankingu terapii schemat Ci+Pa+B uzyskał najwyższe prawdopodobieństwo bycia najbardziej skutecznym (68%) w porównaniu do pozostałych schematów.

Zgodnie z wnioskami autorów przeglądu, wyniki wskazują, że schemat cisplatyna + paklitaksel + bewacyzumab oraz topotekan + paklitaksel + bewacyzumab mają najwyższe prawdopodobieństwo bycia najbardziej skutecznym oraz wykazują tendencję do wydłużenia przeżycia całkowitego względem pozostałych analizowanych schematów chemioterapii.

Tewari 2017 – badanie rejestracyjne GOG-0240

Przeżycie całkowite

Zgodnie z wynikami badania w przedłużonej analizie przeżycia odnotowano istotne statystycznie wydłużenie OS po zastosowaniu schematu chemioterapia + bewacyzumab w porównaniu z samą chemioterapią:

- Mediana OS wynosiła 16,8 mies. w grupie chemioterapia ogółem + bewacyzumab vs 13,3 mies. w grupie chemioterapii. Prawdopodobieństwo wydłużenia przeżycia całkowitego było o 23% wyższe w grupie chemioterapia ogółem + bewacyzumab vs chemioterapia; HR=0,77 95%CI (0,62-0,95);
- Mediana OS wynosiła 17,5 mies. w grupie Ci+Pa+B vs 15 mies. w grupie Ci+Pa. Prawdopodobieństwo wydłużenia przeżycia całkowitego było o 27% wyższe w grupie Ci+Pa+B vs Ci+Pa; HR=0,73 95%CI (0,54-0,99).

Przeżycie wolne od progresji

Zgodnie z wynikami badania w przedłużonej analizie przeżycia odnotowano istotne statystycznie wydłużenie PFS po zastosowaniu schematu chemioterapia + bewacyzumab w porównaniu z samą chemioterapią:

- Mediana PFS wynosiła 8,2 mies. w grupie chemioterapia ogółem + bewacyzumab vs 6,0 mies. w grupie chemioterapii. Prawdopodobieństwo wydłużenia przeżycia całkowitego było o 32% wyższe w grupie chemioterapia ogółem + bewacyzumab vs chemioterapia; HR=0,68 95%CI (0,56-0,84).

Bezpieczeństwo

W ramach przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową Rosen 2017 nie analizowano bezpieczeństwa porównywanych terapii. Na potrzeby niniejszego raportu analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o ostateczne wyniki badania rejestracyjnego GOG-0240 (Tewari 2017).

W publikacji Tewari 2017 przedstawiono wyniki z badania GOG-0240 po dłuższym okresie obserwacji z datą odcięcia danych w dniu 7 marca 2014.

W badaniu klinicznym (GOG-0240) u pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, przetoki (dowolnego stopnia) wystąpiły u 14,5% (n = 32) otrzymujących bewacyzumab (wszystkie pacjentki były uprzednio poddawane radioterapii). Przetoki (w stopniu 3-5) rozwinęły się u 5,9% (n = 13) i nie spowodowały nagłej interwencji chirurgicznej, posocznicy i/ lub śmierci. Analiza *post-hoc* wskazuje, że wśród osób leczonych bewacyzumabem występowanie neutropenii stopnia 2 lub wyższego może być związane z poprawą OS. I odwrotnie, rozwój choroby zakrzepowo-zatorowej (w stopniu 3 lub wyższym) i przetok (w stopniu 3 lub wyższym) może niekorzystnie wpływać na przeżycie.

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/zuchwy,
- 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 podstawie 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 topotekaniem. Wnioskowane wskazanie dotyczy rak szyjki macicy w IV stadium o typie płaskonabłonkowym z rozsiewem do węzłów chłonnych. Jednocześnie wskazanie rejestracyjne produktu Avastin nie określa typów histologicznych raka szyjki macicy, stadium choroby oraz wcześniejszego leczenia. Należy jednak zaznaczyć, że podstawą rejestracji leku Avastin przez EMA były wyniki badania GOG-0240. Populację stanowiły pacjentki z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki, w tym większość chorych w stadium IV, z typem płaskonabłonkowym (~70%), otrzymujące wcześniej chemioterapię opartą na związkach platyny (~70%) i mające przerzuty do węzłów chłonnych (~50% wg ChPL Avastin). W związku z powyższym można przyjąć, że populacja badania rejestracyjnego odpowiada analizowanemu problemowi zdrowotnemu, a wnioskowane wskazanie zwiiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

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.

Ograniczenia analizy

Do najważniejszych ograniczeń wpływających na wiarygodność wnioskowania należą następujące kwestie:

- Wnioskowane wskazanie dotyczy populacji z rakiem szyjki macicy w IV stadium z rozsiewem do węzłów chłonnych, przy czym brak jest danych nt. obecności oraz liczby nawrotów. Natomiast populacja analizowana w ramach przeglądu systematycznego Rosen 2017 oraz włączona do badania GOG-0240 obejmowała pacjentki zaawansowanym (IVB), przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy, przy czym większość badanych stanowiły chore z nawrotową postacią choroby. Zatem nie jest możliwe stwierdzenie, czy populacja wnioskowana jest w pełni zgodna z populacją uwzględnioną w analizowanych badaniach;
- Wniosek dotyczy populacji pacjentek z rozsianym rakiem szyjki macicy o typie płaskonabłonkowym. Natomiast wśród badań włączonych do przeglądu systematycznego i metaanalizy Rosen 2017 nie przedstawiono danych na temat typu histologicznego chorych. Warto jednak podkreślić, że według danych epidemiologicznych rak płaskonabłonkowy jest najczęstszym typem histologicznym raka szyjki macicy (około 80%). Z kolei w badaniu rejestracyjnym GOG-0240 rak płaskonabłonkowy stanowił ok. 70% przypadków;
- We wnioskowanej populacji stosowano wcześniej m.in. cisplatynę w monoterapii oraz w skojarzeniu z paklitakselem. Natomiast w przypadku przeglądu Rosen 2017 oraz badania GOG-0240 nie wszyscy chorzy otrzymywali wcześniej chemioterapię opartą na związkach platyny, przy czym stanowili oni większość (47%-75%).
- Do przeglądu systematycznego Rosen 2017 włączono małą liczbę badań w porównaniu do ilości schematów leczenia. Ponadto wiele badań odnalezionych w przeglądzie nie raportowało OS lub nie uwzględniało wspólnych schematów, które można by powiązać z innymi badaniami. W związku z powyższym, jak wskazano w przeglądzie, ze względu na to, że każde porównanie możliwe było tylko poprzez 1 badanie kliniczne, nie można było przeprowadzić pełnej analizy heterogeniczności;

- W ramach przeglądu systematycznego Rosen 2017 nie analizowano przeżycia wolnego od progresji oraz bezpieczeństwa porównywanych terapii.
- Zarówno w przeglądzie systematycznym Rosen 2017 jak i w badaniu GOG-0240 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 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 w skojarzeniu z cisplatyną i paklitaksellem, także koszt terapii skojarzonej Ci+Pa+B.

Cena hurtowa brutto (CHB) leku Avastin: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 100 mg/4ml (25mg/ml) zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ wynosi 1 230,39 PLN za fiolkę i jest [REDAKTOWANE] od CHB obliczonej na podstawie danych w zleceniu MZ, która wynosi [REDAKTOWANE] PLN. Cena ocenianej prezentacji leku wg komunikatu Departamentu Gospodarki lekami (DGL) NFZ za okres styczeń-marzec 2019 r. jest zbliżona do kosztu podanego w zleceniu i wynosi [REDAKTOWANE] PLN, z tego względu zrezygnowano z oszacowań opartych o dane DGL.

Zgodnie z wnioskiem 3-miesięczna terapia wiązać się ma z podaniem pacjentowi łącznie 32 fiolek. Według ChPL Avastin lek należy podawać 1. dnia 21-dniowego cyklu w dawce 15 mg/kg m.c. Zatem na 3 miesięczny okres terapii składa się 12,9 tygodni, a pacjent może otrzymać 4 podania leku (w 1. 4. 7. i 10. tygodniu), czyli 32 fioleki łącznie (8 fiolek na jedno podanie). Schemat dawkowania paklitakselu i cisplatyny przyjęto na podstawie badania GOG-0240. W celu obliczenia kosztu podania cisplatyny i paklitakselu niezbędna jest znajomość powierzchni ciała, którą przyjęto wg AWA nr OT.4351.17.2016. Koszty stosowania paklitakselu i cisplatyny przyjęto na podstawie komunikatu DGL.

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

- Koszt 1 cyklu terapii brutto:
 - ✓ koszt terapii skojarzonej wg cen z Obwieszczenia MZ – 10 006,95 zł, w tym koszt bewacyzumabu 9 843,12 zł;
 - ✓ koszt terapii skojarzonej wg danych z wniosku i DGL – [REDAKTOWANE] zł, w tym koszt bewacyzumabu [REDAKTOWANE] zł;
- Koszt 3 miesięcznej terapii (4 podań) brutto:
 - ✓ koszt terapii skojarzonej wg cen z Obwieszczenia MZ – 40 027,80 zł, w tym koszt bewacyzumabu 39 372,48 zł;
 - ✓ koszt terapii skojarzonej wg danych z wniosku i DGL – [REDAKTOWANE] zł, w tym koszt bewacyzumabu [REDAKTOWANE] zł;
- Koszt rocznej terapii brutto:

- ✓ koszt terapii skojarzonej wg cen z Obwieszczenia MZ – 170 118,15 zł, w tym koszt bewacyzumabu 167 333,04 zł;
- ✓ koszt terapii skojarzonej wg danych z wniosku i DGL – ██████████ zł, w tym koszt bewacyzumabu ██████████ zł.

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

Z uwagi na brak danych nt. liczby pacjentek z analizowanym wskazaniem oraz opinii ekspertów w tym zakresie odstąpiono od oszacowania wielkości populacji docelowej. Tym samym nie była możliwa ocena wpływu finansowania ocenianej technologii na budżet płatnika publicznego.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 7 wytycznych klinicznych odnoszących się do ocenianego problemu zdrowotnego, w tym 3 polskie:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019, amerykańskie;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018, brytyjskie;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017, europejskie;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2016, amerykańskie;
- Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO) 2017, polskie;
- Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG) 2015, polskie;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013, polskie.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, 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, egzcentrację, 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 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. Wytyczne polskie, europejskie oraz amerykańskie (PTG 2015, ESMO 2017, NCCN 2019, ASCO 2016) rekomendują również zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z cisplatyną i paklitakselem (dopuszcza się skojarzenie bewacyzumabu także z karboplatyną i topotekaniem).

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 29.10.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.5929.2019.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Avastin (bewacyzumb), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 25 mg/ml, we wskazaniu: rak szyjki macicy w IV stadium (ICD-10: C53.8), 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 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) oraz raportu nr OT.422.100.2019 „Avastin (bewacyzumb) we wskazaniu: rak szyjki macicy w IV stadium (ICD-10: C53.8)”. Data ukończenia: 20 listopada 2019 r.