



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 397/2019 z dnia 9 grudnia 2019 roku

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

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

#### 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 3 500 nowych przypadków raka szyjki macicy, a około 1 850 kobiet rocznie z tego powodu umiera (dane na 2012 r.).*

*Opinia dotyczy stosowania wnioskowanej technologii we wskazaniu: rozsiały gruczołowy rak szyjki macicy. Dotychczasowe leczenie obejmowało paklitaksel w połączeniu z cisplatyną. Pacjentka nie kwalifikuje się do leczenia za pomocą radioterapii i leczenia miejscowego. Planowane jest dołączenie leku Avastin, podawanego co 21 dni w postaci infuzji dożyłnej, w dawce 15 mg/kg m.c., do schematu paklitaksel+cisplatyna.*

*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 więc we wskazaniu rejestracyjnym.*

##### 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 (mediana 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 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 rozsianego oraz nawracającego raka szyjki macicy. Są to zalecenia silne, oparte na dowodach wysokiej jakości; są też pośrednim dowodem na przewagę korzyści zdrowotnych w stosunku do ryzyka.

#### 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 m.in.: 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 czy też powikłania w gojeniu się ran.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna, można więc założyć, że pozytywna ocena dotyczy także 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.

#### 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. Według

oszacowań ekspertów przewidywana liczebność populacji docelowej może wynieść 50-100 do nawet 200 osób.

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

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.422.103.2019 „Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: rozsiały gruczolakowy rak szyjki macicy (ICD-10: C53)”. Data ukończenia: 4 grudnia 2019 r.