



## Rekomendacja nr 73/2020

z dnia 9 października 2020 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)”

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)” na proponowanych warunkach.

#### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, zebrane dowody naukowe oraz zaproponowane warunki, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Avastin we wnioskowanym wskazaniu na proponowanych warunkach.

W ramach analizy skuteczności wykazano, że stosowanie bewacyzumabu może wydłużyć przeżycie całkowite o 3,5 miesiąca przy skojarzeniu ze schematem cisplatyna+paklitaksel w porównaniu do samej chemioterapii. W zakresie wydłużenia przeżycia bez progresji choroby, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w przypadku dodania bewacyzumabu do schematu cisplatyna+paklitaksel.

W zakresie porównania ze schematem topotekan+paklitaksel nie odnotowano istotnych statystycznie różnic (w zakresie analizy przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji choroby).

Ponadto wskazuje się na niekorzystny profil bezpieczeństwa terapii w porównaniu do samej chemioterapii.

Wzięto także pod uwagę, że utrudnione jest wnioskowanie na temat efektywności długookresowego stosowania bewacyzumabu ze względu na brak wiarygodnych danych. Co ważne, dużą niepewnością obarczone jest także utrzymywanie się korzystnego wpływu dodania BEV do schematu chemioterapii na przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji u pacjentów w okresie obserwacji dłuższym niż 2 lata.

Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej droższe i skuteczniejsze. Oszacowana wartość ICUR przekracza próg efektywności niezależnie od zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka.



Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją bevacyzumabu wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego [redacted] zł w 3 kolejnych latach przy zastosowaniu instrumentu dzielenia ryzyka. W przypadku braku RSS koszty dla płatnika publicznego są znacznie wyższe.

Podkreślić należy fakt, że RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie redukuje ryzyka płatnika i nie zabezpiecza w odpowiedni sposób jego budżetu na refundację wnioskowanej technologii, co wydaje się być niewłaściwe.

Należy mieć na uwadze, że dowody naukowe opublikowane po dacie rekomendacji oraz zaproponowane warunki cenowe nie stanowią argumentu za zmianą wniosku.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Avastin, Bevacizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16ml, 1 fiol. po 16 ml, kod EAN: 5909990010493, cena zbytu netto: [redacted]
- Avastin, Bevacizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4ml, 1 fiol. po 14 ml, kod EAN: 5909990010486, cena zbytu netto: [redacted]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)”. [redacted]

### **Problem zdrowotny**

Rak szyjki macicy (łac. carcinoma cervicis uteri, ang. cervical cancer) to pierwotny nowotwór złośliwy szyjki macicy. Najczęstszym typem histologicznym raka szyjki macicy jest rak płaskonabłonkowy (około 80%), a znacznie rzadziej występuje rak gruczołowy (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. Jego obecność może być potwierdzona przez badanie cytologiczne. Głównym i najważniejszym czynnikiem ryzyka raka szyjki macicy jest wirus brodawczaka ludzkiego HPV (ang. human papilloma virus).

Dane światowe wskazują, że rak szyjki macicy jest czwartym najczęściej występującym rodzajem raka wśród kobiet. W 2012 roku odnotowano 527 624 nowych przypadków i 265 625 zgonów. Na świecie śmiertelność raka szyjki macicy jest znacząco niższa niż zapadalność, ze stosunkiem śmiertelności do zapadalności wynoszącym 50,3% (dane GLOBOCAN z 2012 r.).

W Europie rak szyjki macicy znajduje się na szóstym miejscu wśród najczęściej występujących nowotworów u kobiet, zaś w grupie wiekowej 15-44 lat - na miejscu drugim. Rocznie diagnozuje się około 58 373 nowych przypadków raka szyjki macicy, zaś z jego powodu umiera około 24 404 Europejki (dane na 2012 r.). W Polsce rocznie diagnozuje się około 3 513 nowych przypadków raka szyjki macicy, natomiast z jego powodu rocznie umiera ok. 1 858 kobiet.

Rokowania pacjentek ustala się w oparciu o czynniki ryzyka wg Moore'a (obejmujące: stan sprawności > 0, wznowa miednicy, pochodzenie afroamerykańskie, czas wolny od choroby < 1 roku, wcześniejsze zastosowanie pochodnych platyny). Niekorzystnym czynnikiem rokowniczym jest także wiek > 50 r.ż. Pacjentki ze złym rokowaniem to takie, które posiadają od 4-6 czynników ryzyka.

### **Alternatywna technologia medyczna**

W leczeniu przerzutowego raka szyjki macicy (stadium IVB) wytyczne praktyki klinicznej rekomendują chemioterapię paliatywną (działania mające na celu m.in. zmniejszenie guza i łagodzenie objawów

choroby, utrzymanie lub poprawę jakości życia), udział pacjenta w badaniu klinicznym, najlepszą opiekę wspomagającą oraz radioterapię (dobrana indywidualnie do pacjentki), której celem jest złagodzenia lub kontrola objawów raka, a także innych dodatkowych chorób w obrębie miednicy.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie w leczeniu raka szyjki macicy finansowane ze środków publicznych w Polsce są: bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, irynotekan, mitomycyna, PTX, topotekan, winkrystyna, winorelbina.

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla bewacyzumabu wskazał chemioterapię z wykorzystaniem schematów cisplatyna+paklitaksel (CPT+PTX) oraz topotekan+paklitaksel (TOP+PTX). Wybór ten jest zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Bewacyzumab (BEV) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które łącząc się z ludzkim czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF – ang. vascular endothelial growth factor), hamuje rozrost nowych naczyń krwionośnych.

Produkt leczniczy Avastin jest wskazany do stosowania:

- w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami.
- w skojarzeniu z chemioterapią opartą o paklitaksel jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsianym rakiem piersi.
- w skojarzeniu z kapecytabiną jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsianym rakiem piersi, u których inny rodzaj chemioterapii, w tym taksany lub antracykliny, nie został uznany za odpowiedni. Pacjenci, którzy otrzymali taksany lub antracykliny w ramach leczenia uzupełniającego w czasie ostatnich 12 miesięcy nie powinni być leczeni produktem Avastin w skojarzeniu z kapecytabiną. W celu uzyskania dalszych informacji dotyczących statusu receptora HER2.
- w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.
- w skojarzeniu z erlotynibem w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niepłaskonabłonkowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z aktywującymi mutacjami w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR)
- w skojarzeniu z interferonem alfa-2a w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsianym rakiem nerki.
- w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stadium IIIB, IIIC i IV wg klasyfikacji FIGO Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa) rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej.
- w skojarzeniu z karboplatyną i gemcytabiną lub w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwszym nawrotem wrażliwego na związek platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF.

- w skojarzeniu z paklitakselem, topotekanem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotem opornego na związki platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, którzy otrzymali wcześniej nie więcej niż dwa schematy chemioterapii i u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF
- w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny, w skojarzeniu z paklitakselem i topotekanem, w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Ocenę skuteczności BEV w skojarzeniu z cisplatyną + paklitakselem (CIS+PAX) lub topotekanem + paklitakselem (TOP+PAX) przeprowadzono w porównaniu ze schematem obejmującym chemioterapię (CT): CIS+PAX oraz TOP+PAX. Do analizy włączono 1 randomizowane badanie GOG-240 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii w populacji pacjentek z przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy (RSM) niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego lub radioterapii lub z pierwotnie przerzutowym (stadium IVB). Liczba pacjentek włączonych do badania wynosiła 452 osoby, zaś mediana okresu obserwacji - 20,8 miesiąca. Badanie zostało ocenione jako badanie o wysokim ryzyku błędu (wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki).

Dodatkowo w ramach skuteczności praktycznej wnioskodawca przedstawił dwa badania:

- Frumovitz 2016 – retrospektywne badanie kohortowe z grupą kontrolną oceniające skuteczność BEV stosowanego z PTX i TOP względem innych schematów chemioterapii. W badaniu udział wzięło 34 pacjentów. Badanie oceniono na 9/9 punktów w skali NOS.
- Lee 2019 – retrospektywne badanie kohortowe bez grupy kontrolnej oceniające skuteczność BEV stosowanego z PTX i CPT. W badaniu udział wzięło 52 pacjentów. Badanie oceniono na 5/ punktów w skali NICE.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR (ang. *Hazard Ratio*) – iloraz hazardu określa względne prawdopodobieństwo zajścia jakiegoś zdarzenia w grupie badanej w porównaniu do grupy komparatora w określonym czasie przy założeniu, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.
- RR (ang. *Relative Risk, Risk Ratio*) - ryzyko względne określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora.

- OR (ang. *odds ratio*) – iloraz szans, stosunek szans wystąpienia danego zdarzenia w jednej grupie do szansy jego wystąpienia w innej grupie.
- RD (ang. *risk difference*) - różnica ryzyka, różnica pomiędzy ryzykiem w grupie eksperymentalnej i w grupie kontrolnej.
- NNT (ang: *number needed to treat*)- liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego
- NNH (ang. *number needed to harm*) - liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego

W celu oceny jakości życia pacjentów wykorzystano

- skalę FACT-Cx-TOI, składającą się pytań dotyczących wpływu choroby na życie codzienne w ciągu 1 tygodnia. Oceniane kategorie to: zdrowie fizyczne, samopoczucie, życie społeczne, samopoczucie, funkcjonalność w życiu codziennym oraz dodatkowe problemy. Każde pytanie oceniane jest w skali 0 (brak wpływu choroby) do 4 (bardzo duży wpływ choroby na życie pacjenta).
- Skalę FACT/GOG-Ntx - Skala oceny jakości życia dla pacjentów z neurotoksycznością, składająca się z 4 pytań dotyczących odczuwania mrowienia oraz dyskomfortu w stopach lub rękach w ciągu 1 tygodnia. Każde pytanie oceniane jest w skali 0 (brak wpływu) do 4 (bardzo duży wpływ choroby na życie pacjenta)

### Skuteczność

W badaniu GOG-240 raportowano różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej dla analizowanych punktów końcowych, obejmujących:

- Wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego (OS):
  - Analiza cząstkowa (po 271 zgonach / mediana okresu obserwacji: 20,8 mies.)
    - wydłużenie mediany OS 13,3 mies. do 17,0 mies. w porównaniu z CT ogółem, HR =0,71 (95% CI 0,54;0,95),
    - wydłużenie mediany OS z 14,3 mies. do 17,5 mies. w porównaniu z CIS + PAX, HR= 0,68 (95% CI 0,48;0,97),
  - Analiza finalna (po 346 zgonach / mediana okresu obserwacji: bd)
    - wydłużenie mediany OS z 13,3 mies. do 16,8 mies. w porównaniu z CT ogółem, HR= 0,77 (95%CI 0,62; 0,95),
    - wydłużenie mediany OS z 13,3 mies. do 16,8 mies. w porównaniu z CIS + PAX, HR= 0,73 (95%CI 0,54; 0,99),
- Wydłużenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS):
  - Analiza cząstkowa (po 271 zgonach / mediana okresu obserwacji: 20,8 mies.)
    - wydłużenie PFS z 5,9 mies. do 8,2 mies. w porównaniu z CT ogółem, HR= 0,67 (95%CI 0,54; 0,82),
  - Analiza finalna (po 346 zgonach / mediana okresu obserwacji: bd)
    - wydłużenie PFS z 6,0 mies. do 8,2 mies. w porównaniu z CT ogółem, HR= 0,68 (95%CI 0,56; 0,84),
- zwiększenie 1,39 krotnie ogólnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu z CT ogółem (RR= 1,39 (95%CI 1,11; 1,73), NNT= 8 (95%CI 5; 22) oraz 1,91 krotnie w porównaniu z TOP+PAX, RR =1,91 (95%CI, 1,32; 2,78), NNT=5 (95%CI 3;10)(analiza finalna),
- zwiększenie prawie dwukrotnie całkowitej odpowiedzi na leczenie w porównaniu z CT ogółem

RR= 1,81 (95%CI 1,03; 3,17), NNT= 17 (95%CI 9;220) (analiza finalna)

Brak istotnie statystycznych różnic odnotowano:

- w zakresie OS dla porównania ze schematem TOP+PAX (OS) zarówno dla analizy cząstkowej jak i finalnej;
- w zakresie PFS dla porównania ze schematami CIS+PAX i TOP+PAX w ramach analizy finalnej;
- w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie dla porównania ze schematem TOP+PAX i odpowiedzi całkowitej ze schematami CIS+PAX i TOP+PAX

W zakresie jakości życia (mierzona za pomocą kwestionariusza FACT-Cx-TOI) nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami (zarówno w populacji ogólnej badania, jak i podgrupach ze względu na stosowany schemat chemioterapii).

Nie odnotowano również różnic istotnych statystycznie w zakresie występowania bólu oraz jego nasilenia mierzonego w skali BPI bólu pomiędzy porównywanymi grupami (zarówno w populacji ogólnej badania, jak i podgrupach ze względu na stosowany schemat chemioterapii).

W grupach stosujących bewacyzumab w skojarzeniu z CTH (populacja ogólna) zaobserwowano istotnie statystycznie niższy odsetek pacjentek z objawami neurotoksycznymi.

### *Bezpieczeństwo*

W badaniu GOG-240 odnotowano 8 zgonów związanych ze zdarzeniami niepożądanymi (ang. adverse events, AE), po 4 w grupie badanej i kontrolnej.

Odnotowano również większe ryzyko wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych w ramieniu wnioskowanej technologii medycznej (wyniki istotne statystycznie):

- przetoka żołądkowo-jelitowa w stopniu nasilenia 3, ryzyko wystąpienia wyższe ponad 2-krotnie RR (95% CI)12,94 (1,71; 98,07);
- nadciśnienie tętnicze, ryzyko wystąpienia wyższe ponad 13-krotnie, RR (95% CI)=13,74 (5,07;37,29);
- neutropenia, ryzyko wystąpienia wyższe o 37%, RR (95% CI)= 1,37 (1,04; 1,83);
- powikłania zatorowo-zakrzepowe, ryzyko wystąpienia wyższe ponad 4-krotnie, RR (95% CI)=4,50 (1,55; 13,08).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Avastin działania niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) obejmują:

- gorączkę neutropeniczną, leukopenię, neutropenię, małopłytkowość;
- anoreksję;
- obwodową neuropatię czuciową, dyzartria, ból głowy, zaburzenie smaku;
- zaburzenie oka, zwiększone łzawienie;
- nadciśnienie, zakrzepice zatorową (żylna);
- duszność, nieżyt nosa;
- krwotok z odbytnicy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaparcia, biegunki, nudności, wymioty, ból brzucha;
- komplikacje w gojeniu ran, zapalenie skóry złuszczone, sucha skóra, przebarwienie skóry;
- bóle stawów;

- białkomocz;
- niewydolność jajników;
- zmniejszenie masy ciała;
- osłabienie, zmęczenie, gorączkę, ból, zapalenie błon śluzowych.

Odnaleziono komunikaty na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) i Europejskiej Agencji Leków (EMA) dotyczące cyklicznych uaktualnień ulotki preparatu Avastin o występowaniu zdarzeń niepożądanych oraz zawierające informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne m.in. w zakresie ryzyka wystąpienia przetok

#### *Skuteczność praktyczna*

##### *Frumovitz 2016*

Mediana PFS dla pacjentów z grupy stosującej schemat TOP + PTX + BEV (TPB) wyniosła 7,8 miesiąca (95% CI: 4,5; 21,8), a mediana PFS dla pacjentów w grupie bez TPB wyniosła 4 miesiące (95% CI: 2,5; 5,7). Wpływ TPB na PFS był istotny statystycznie (HR: 0,21, 95% CI: 0,09; 0,54, p=0,001;

Ośmiu pacjentów w grupie TBP zmarło (62%, 95% CI: 32,0; 86,0). Mediana OS dla pacjentów z grupy TPB wyniosła 9,7 miesiąca (95% CI 7,8; nie osiągnięto). Współczynnik ryzyka zgonu wśród badanych stosujących trójlekowy schemat leczenia wyniósł 0,53 (95% CI: 0,23; 1,22, p=0,13).

W momencie oceny pierwszego punktu odcięcia badania, trzech pacjentów w grupie TPB (23%, 95% CI: 5,0; 54,0) miało postępującą chorobę, dwóch pacjentów (15%, 95% CI: 2,0; 45,0) miało stabilną chorobę, a u trzech pacjentów (23%, 95% CI: 5,0; 54,0) wystąpiła częściowa odpowiedź. U wszystkich pięciu pacjentów ze stabilną chorobą lub częściową odpowiedzią doszło do progresji bez uzyskania całkowitej odpowiedzi. Dwóch pacjentów (15%, 95% CI: 2,0; 45,0) uzyskało pełną odpowiedź w klatce piersiowej, brzuchu i miednicy, ale podczas terapii TPB rozwinęły się przerzuty do mózgu. Trzech innych pacjentów (23%, 95% CI: 5,0; 54,0) uzyskało pełną odpowiedź. Odpowiedź na leczenie odnotowano u 46% pacjentek natomiast całkowitą odpowiedź na leczenie odnotowano u 23%.

##### *Lee 2019*

PFS i OS pacjentów stosujących schemat PTX+CPT+BEV (PCB), u których wystąpił nawrót w więcej niż dwóch lokalizacjach narządowych, były krótsze niż wśród pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby lub nawrót tylko w jednej lokalizacji – PFS: 6,3 miesiąca vs. 9 miesięcy, p=0,63; OS: 11,3 miesiąca vs. 18,8 miesiąca, p=0,01).

Całkowitą odpowiedź na leczenie stwierdzono u 15,4% pacjentów, podczas gdy 34,6% miało potwierdzoną częściową odpowiedź, 19,2% pacjentów miało stwierdzoną stabilną chorobę, progresja choroby wystąpiła u 30,8% badanych. Co najmniej częściową odpowiedź na leczenie skojarzeniem PTX + CPT + BEV odnotowano dla 60,2% pacjentów z nawrotem choroby.

Nawrót choroby został udokumentowany u 61,5% chorych. W sumie u tych pacjentów zostało zidentyfikowanych 46 ognisk, obejmujących: nawrót loko-regionalny (59,4%), wznowę węzłową (34,4%), wysiew dootrzewnowy (18,8%) i przerzuty w narządach odległych (31,3%). Najczęstszym miejscem pojawienia się ognisk metastatycznych było płuco (7/10, 70%). Nawrót w jednej lokalizacji obserwowano u 59,4% (19/32) chorych, u pozostałych pacjentów, występował on w więcej niż dwóch lokalizacjach.

Wśród 57 badanych, gorączka neutropeniczną jako zdarzenie niepożądane została zaraportowana przez 7,7% pacjentów (n=4), wszyscy ci pacjenci byli następnie hospitalizowani w celu zastosowania silnie działających antybiotyków oraz leczenia czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF). Po leczeniu gorączki neutropenicznej wszyscy pacjenci podczas kolejnego cyklu podania otrzymali zmniejszoną dawkę chemioterapii i profilaktyczne podanie G-CSF. Łącznie u 5,8%

pacjentów (n=3) zostało zdiagnozowane nadciśnienie 3. stopnia lub wyższego, prowadzącego do wdrożenia leczenia farmakologicznego.

U 3,8% pacjentek (n=2) rozpoznano występowanie przetok, z których jedną była przetoka odbytniczo-pochwowa, a druga - moczowo-płciowa. Jeden z tych pacjentów był wcześniej leczony CCRT.

Łącznie 30,8% pacjentów (n=16) otrzymało chemioterapię w zredukowanej dawce, 80% (13/16) z nich miało podaną zmniejszoną ilość bewacyzumabu.

#### *Ograniczenia analizy*

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest dostępność tylko jednego badania oceniającego efektywność kliniczną dodania BEV do chemioterapii w porównaniu z samą chemioterapią. W przypadku analiz OS oraz PFS w ocenianym badaniu krzywe BEV zbiegają się z krzywymi komparatora przeważnie między 24 a 30 miesiącem obserwacji, a w przypadku porównania TOP+PTX vs TOP+PTX+BEV - między 18 a 24 miesiącem od randomizacji. Powyższa obserwacja może budzić wątpliwości co do korzystnego wpływu dodania BEV do CTH na przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji u pacjentów otrzymujących terapię dłużej niż 2 lata. Należy jednak zwrócić uwagę, że w punktach czasowych przecięcia krzywych liczba pacjentów włączonych do analizy OS i PFS jest relatywnie niewielka. Brakuje również danych na temat pacjentów cenzurowanych, którzy zostali wykluczeni z analiz OS i PFS.
- Wyniki w zakresie PFS i obiektywnej odpowiedzi na leczenie były oceniane przez badacza, a próba nie była zaślepiona, co może być czynnikiem zakłócającym. W związku z powyższym, znaczenie wyników w tym zakresie jest ograniczone (EMA 2015, SMC 2016). Należy mieć jednak na uwadze, że PFS i odpowiedź na leczenie to drugorzędowe punkty końcowe.
- Brak danych w zakresie długofalowych efektów dla 21 pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie, którzy przerwali terapię w badaniu GOG-240 (PTAC 2015).
- Pomimo, że badanie GOG-240 przeprowadzono wg schematu 2x2 (factorial design), to nie oceniano w nim interakcji między poszczególnymi schematami leczenia, a jedynie efekty główne (PTAC 2015).
- Głównym ograniczeniem wyników badań retrospektywnych dla skuteczności praktycznej wnioskowanej interwencji jest stosunkowo mało liczne próby badań. Do ograniczeń należą także: odległy okres zbierania danych – modyfikacje praktyki klinicznej stanowią istotny czynnik, mogący wpływać na wyniki oraz brak szczegółowych danych demograficznych oraz klinicznych opisywanych przypadków

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**



#### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*



Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę efektywności kosztowej BEV+CT przeprowadzono względem chemioterapii standardowej (CTH), przy użyciu analizy kosztu-żyteczności w dożywotnym (30 lat) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej (pacjent +NFZ).

Zgodnie z oszacowaniami, stosowanie BEV+CTH w miejsce CTH jest w perspektywie NFZ Droższe i skuteczniejsze. Inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (ICUR) wynosi [redacted] (bez RSS 275 800 zł/QALY). Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone. [redacted]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi z perspektywy NFZ 564,65 zł dla opakowania 100 mg i 2 258,59 zł dla opakowania 400 mg. Te same ceny z perspektywy wspólnej wynoszą odpowiednio 564,35 i 2 257,42 zł.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wyników. W analizie deterministycznej uwzględniono takie parametry jak użyteczności stanów zdrowia, koszty monitorowania czy alternatywne wybory rozkładów do modelowania OS i PFS (łącznie 17 scenariuszy). [redacted]

Analiza probabilistyczna wskazuje, że prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej wynosi [redacted] i poniżej 2% bez uwzględniania RSS.

#### Ograniczenia analizy

- W celu wykonania modelu ekonomicznego (w horyzoncie 30 lat; 360 miesięcy) niezbędne było estymowanie danych na znacznie dłuższy okres obserwacji niż okres z badania klinicznego, co zwiększa niepewność oszacowań.
- Nie zidentyfikowano polskich źródeł danych pozwalających na określenie wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia. Ze względu na brak wiarygodnych danych EQ-5D dotyczących użyteczności pacjentek w stanie „PFS”, dokonano mapowania danych z kwestionariusza FACT-G z badania GOG-240 na wartości EQ-5D. Żaden z odnalezionych algorytmów mapowania nie został opracowany i zwalidowany w populacji pacjentek z rakiem szyjki macicy. Spadek użyteczności dla stanu zdrowia „Progresja” w porównaniu z „PFS” określono na podstawie badań dla raka jajnika oraz raka piersi. Nie odnaleziono wiarygodnych danych o użyteczności pacjentek z rakiem szyjki macicy, u których wystąpiła progresja.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W związku z przedstawieniem badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, analiza wpływu na budżet płatnika pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono w 3 letnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ oraz wspólnej (pacjent + NFZ). Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie BEV w po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi 187, 358, 528 osób w kolejnych latach finansowania.

Z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) we wnioskowanym wskazaniu spowodują, przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wzrost kosztów dla budżetu na poziomie

. Natomiast, przy założeniu, że proponowany instrument dzielenia ryzyka nie zostanie wprowadzony, koszt refundacji wnioskowanego leku dla budżetu państwa wzrośnie o ok. 12,2, 25, i 37 mln zł w odpowiednio pierwszym, drugim i trzecim roku refundacji. Wydatki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wydatków z perspektywy NFZ, zarówno w wariantach z RSS, jak i bez RSS.

Na podstawie wyników analizy wrażliwości określono wariant minimalny (wariant A1) i maksymalny (wariant B2) dla całkowitych wydatków inkrementalnych w latach 2021-2023 oszacowanych w analizie. W wariantach minimalnym i maksymalnym uwzględniono oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie liczby nowych zachorowań z KRN. Wariant maksymalny odpowiada przyjęciu maksymalnych wartości rozpowszechnienia BEV+CTH w populacji docelowej w pierwszych trzech latach jego refundacji

W przypadku uwzględnienia umowy podziału ryzyka w minimalnym wariantach dla wydatków inkrementalnych dodatkowe wydatki płatnika w porównaniu ze scenariuszem istniejącym oszacowano

na [REDAKTOWANE]. W maksymalnym wariacie oszacowań wydatki inkrementalne wyniosą [REDAKTOWANE]

W przypadku braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka w minimalnym wariacie dla wydatków inkrementalnych dodatkowo wydatki płatnika w porównaniu ze scenariuszem istniejącym oszacowano na 6,2 mln zł w 2021 roku, 12,5 mln zł w 2022 roku i 18,2 mln zł w roku 2023. W maksymalnym wariacie oszacowań wydatki inkrementalne wyniosą 16,2 mln zł w 2020 roku, 33,2 mln zł w 2021 roku i 48,9 mln zł w 2022 roku w roku 2023.

Wzrost wydatków całkowitych z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów w obu wariantach jest tożsamy ze wzrostem wydatków całkowitych płatnika publicznego.

#### Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- Oszacowania dotyczące populacji docelowej zostały przeprowadzone na podstawie danych odnośnie rocznej liczby zgonów pacjentek z rakiem szyjki macicy na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów. Nie odnaleziono wiarygodnych danych polskich prezentujących odsetek pacjentek z RSM z rakiem przetrwałym oraz odsetek pacjentek z rakiem nawrotowym ze względu na stadia RSM w populacji polskiej. Z tego względu skorzystano z wielośrodkowego badania Quinn 2006, w którym pacjentki z Polski stanowiły tylko niewielki odsetek. Ze względu na brak rzetelnych danych epidemiologicznych wskazujących na rozpowszechnienie poszczególnych stadiów choroby oraz typów nowotworów przeprowadzone oszacowanie może odbiegać od rzeczywistej liczby pacjentek.
- Oszacowania dotyczące rozpowszechnienia BEV oparto na dostępnych danych dotyczących stosowania BEV w leczeniu zaawansowanego raka jajnika w programie lekowym: co może odbiegać od rzeczywistego udziału w rynku bewacyzumabu w przypadku raka szyjki macicy.

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANE]

#### Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspert kliniczny wskazał propozycję zmian zapisów dot. kryteriów kwalifikacji do programu lekowego:

„ Pkt 2. niekwalifikujących się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii

Pkt 10c stężenie kreatyniny poniżej 1,5xGGN lub klirens kreatyniny powyżej 30 ml/min

Pkt 11j białkomocz poniżej 2+ w teście paskowym lub stężenie białka w moczu poniżej <1,0 g w dobowej zbiorce moczu

Pkt 11l – obecność obustronnego zwężenia moczowodów jeżeli nie zostało ono leczone przezskórnym lub cewnikiem moczowodowym”.

#### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

W ramach wyszukiwania odnaleziono rekomendacji klinicznych następujących organizacji:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020
- Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG) 2015
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013
- National Cancer Institute (NCI) 2020
- Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) 2019
- Alberta Health Service (AHS) 2015
- European Society of Medical Oncology (ESMO), 2017
- European Society of Gynecological Oncology (ESGO) 2018
- Greater Metropolitan Clinical Taskforce (GMCT) 2009
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2009
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2008

Polskie wytyczne PTG 2015 wskazują, że nawrotowy, przetrwały lub rozsiany rak szyjki macicy powinien zostać poddany leczeniu chemioterapią opartą o związki platyny lub TOP łącznie z BEV, a leczenie powinno być kontynuowane do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanych działań niepożądanych. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne rekomenduje zastosowanie kombinacji CPT (50 mg/m<sup>2</sup>) z PTX (135 mg/m<sup>2</sup>), a w przypadku niemożności podania PTX – kombinację CPT z winorelbina, gemcytabiną lub TOP.

W leczeniu nawrotowego oraz przerzutowego raka szyjki macicy amerykańskie wytyczne NCCN 2020 wskazują jednogłośnie konsensusem, w oparciu o dowody wysokiej jakości, że właściwą interwencją jest zastosowanie trójlekowych schematów leczenia: CPT/TOP+PTX+BEV, wytyczne wskazują również na możliwość zastosowania BEV w monoterapii jako opcja w II linii leczenia.

W dokumencie hiszpańskiego towarzystwa SEOM 2019 rekomendowanym sposobem postępowania jest skojarzenie CPT lub w przypadku istniejących przeciwwskazań KPT, PTX i BEV, z zastrzeżeniem, że rak nie nacieka na dystalną część jelita grubego – odbytnica lub na pęcherz moczowy.

Zgodnie z wytycznymi ESGO 2018 dodanie BEV do standardowej chemioterapii jest zalecane u pacjentów w dobrym stanie ogólnym i u których ryzyko znacznej toksyczności żołądkowo-jelitowej/moczowo-płciowej zostało dokładnie ocenione i omówione z pacjentem.

Wytyczne PTOK 2013, NCI 2020, AHS 2015, ESMO 2017, GMCT 2009, NICE 2009 i SIGN 2008 odnoszą się do chemioterapii z wykorzystaniem wnioskowanej interwencji - BEV.

Odnaleziono także 5 rekomendacji refundacyjnych, wszystkie pozytywne, z czego 3 z ograniczeniami (Scottish Medicines Consortium 2016, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2015, Pharmaceutical Management Agency. 2015, HAS 2016, PTAC 2015).

Ograniczenia pozytywnych rekomendacji dotyczyły m.in. ograniczenia do wszystkich typów histologicznych za wyjątkiem raka drobnokomórkowego (chorzy z odpowiednim stanem sprawności), stosowania BEV przez lekarzy specjalizujących się w onkologii w zaawansowanym lub przerzutowym raku szyjki macicy oraz stosowania wyłącznie w skojarzeniu z CIS i PAX.



### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zleceń z dnia 02.06.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.72.2020.22.MO, PLR.4500.71.2020.21.MO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Avastin, Bevacizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05909990010486, Avastin, Bevacizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 16 ml, kod EAN: 05909990010493, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 73/2020 z dnia 9 października 2020 roku w sprawie oceny leku Avastin (bevacizumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)”

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 73/2020 z dnia 9 października 2020 roku w sprawie oceny leku Avastin (bevacizumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)”
2. Raport nr OT.4331.22.2020. Wniosek o objęcie refundacją leku Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)” Analiza weryfikacyjna . Data ukończenia: : 30.09.2020