



PAŠTU NEBUS SIUNČIAMA

VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos
priemonių kompensavimo komisijai

2017-05-31 Nr. 11/11/KA-1606
I 2017-02-13 Nr. (1.2.10.3-
25)10-1304

DĖL VAISTINIO PREPARATO AVASTIN (BEVACIZUMABAS)

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) gavo Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių kompensavimo komisijos (toliau – Komisija) raštą ir UAB „Roche Lietuva“ (toliau – Pareiškėjas) pateiktą papildomą medžiagą vaistinio preparato Avastin terapinei vertei peržiūrėti.

Komisija savo rašte prašo įvertinti papildomą medžiagą ir pateikti nuomonę dėl bevacizumabo, skirto kiaušidžių vėžiui gydyti terapinės vertės, taikant Pareiškėjo siūlomas skyrimo sąlygas:

- „skiriant derinyje su karboplatina ir paklitakseliu pirmos eilės IV stadijos epitelinio kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminio pilvaplėvės vėžio gydymui (klinikinis tyrimas GOG-0218)“;
- „skiriant derinyje su paklitakseliu platinai atsparaus kiaušidžių vėžio gydymui (klinikinis tyrimas AURELIA)“.

Bevacizumabo terapinei vertei peržiūrėti Pareiškėjas pateikė šią papildomą medžiagą:

- Skiriant derinyje su karboplatina ir paklitakseliu pirmos eilės IV stadijos epitelinio kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminio pilvaplėvės vėžio gydymui:
 1. Burger R, Brady MF, Bookman MA et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *N Eng J Med* 2011; 365:2473-83
 2. Monk BJ, Huang HQ, Burger RA, et al. Patient reported outcomes of a randomized, placebo-controlled trial of bevacizumab in the front-line treatment of ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 128:573-578, 2013
 3. Clinical study report addendum: A phase III trial of carboplatin and paclitaxel plus placebo versus carboplatin and paclitaxel plus concurrent bevacizumab followed by placebo, versus carboplatin and paclitaxel plus concurrent and extended bevacizumab, in women with newly diagnosed, previously untreated, stage III or IV, epithelial ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer.
 4. Scottish Medicines Consortium. New Product Assessment Form (October 2014) In patients with FIGO stage IV disease
- Skiriant derinyje su paklitakseliu platinai atsparaus kiaušidžių vėžio gydymui:
 5. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open label randomised Phase III trial. *J Clin Oncol*. 2014 May 1;32(13):1302-8.

6. Stockler M, Hilpert F, Friedlander M et al. Patient-Reported Outcome Results From the Open Label Phase III AURELIA Trial Evaluating Bevacizumab-Containing Therapy for Platinum Resistant Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2014 May 1;32(13):1309-16.
7. Proveda AM, Selle F, Hilpert F et al. Bevacizumab Combined With Weekly Paclitaxel, Pegylated Liposomal Doxorubicin, or Topotecan in Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: Analysis by Chemotherapy Cohort of the Randomized Phase III AURELIA Trial. *J Clin Oncol.* 2015 Nov 10;33(32):3836-8.
8. Clinical study report. A multi centre, open label, randomised, two-arm Phase III trial of bevacizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with platinum resistant, epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer. Report No. 1054737, August 2013.
9. Scottish Medicines Consortium. New Product Assessment Form (October 2014) PR OC to use in combination with paclitaxel

Skiriant derinyje su karboplatina ir paklitakseliu pirmos eilės IV stadijos epitelinio kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminio pilvaplėvės vėžio gydymui

Siekdamas, kad būtų peržiūrėta bevacizumabo terapinė vertė, skiriant jį pirmos eilės gydymui derinyje su karboplatina ir paklitakseliu IV stadijos epitelinio kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminio pilvaplėvės vėžio gydymui, Pareiškėjas pateikė jau vertinto klinikinio tyrimo GOG-0218 duomenis [1]. Šio tyrimo metu nustatyta, kad išgyvenamumo be ligos progresijos mediana bevacizumabo tęstinio gydymo grupėje buvo ilgesnė 4 mėnesiais negu kontrolinėje grupėje, tačiau bendras išgyvenamumas nesiskyrė. Būtina pažymėti, kad tyrime dalyvavo pacientės, sergančios progresavusiu, III B, III C ir IV stadijų pagal FIGO klasifikaciją, epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminiu pilvaplėvės vėžiu, taip pat, kad dalis kontrolinės grupės pacienčių po ligos progresavimo gavo bevacizumabo.

Pareiškėjas peržiūrėjo vaisto skyrimo sąlygas ir siūlo vaistą kompensuoti tik pacientėms, sergančioms IV stadijos (pagal FIGO klasifikaciją) progresavusiu epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminiu pilvaplėvės vėžiu. Tam kad būtų nustatyta bevacizumabo terapinė vertė nurodytai pacienčių grupei, Pareiškėjas pateikė klinikinio tyrimo ataskaitos papildymą [3], kuriame pateikta pogrupių analizė. Analizės metu nustatytas tęstinio bevacizumabo gydymo privalumas pacientėms, sergančioms IV stadijos (pagal FIGO klasifikaciją) progresavusiu epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminiu pilvaplėvės vėžiu: bendrasis išgyvenamumas tęstinio bevacizumabo grupėje buvo 40.6 mėn., o chemoterapijos grupėje – 32.8 mėn.; rizikos santykis 0.72 (0.53 - 0.97).

Atsižvelgiant į papildomai pateiktą medžiagą, galima teigti, kad tęstinis gydymas bevacizumabu, skiriamu pagal toliau nurodytą dozavimą derinyje su karboplatina ir paklitakseliu IV stadijos epitelinio kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminio pilvaplėvės vėžiu sergančioms pacientėms, suteikia pridėtinę terapinę naudą daliai pacienčių. Rekomenduojama Avastin dozė – po 15 mg/kg kūno svorio, kuri infuzuojama į veną kartą kas 3 savaites. Bevacizumabo skiriama kartu su karboplatina ir paklitakseliu iki 6 gydymo ciklų, toliau skiriama vien bevacizumabo iki liga pradeda progresuoti arba daugiausia 15 mėnesių, arba kol pasireiškia netoleruojamas toksinis poveikis [kas pasireiškia pirmiau].

Bevacizumabo terapinė nauda pagal siūlomą skyrimo sąlygą – 7 balai, terapinė vertė – 11 balų.

Skiriant derinyje su paklitakseliu platinai atsparaus kiaušidžių vėžio gydymui

Siekdamas, kad būtų peržiūrėta bevacizumabo terapinė vertė, skiriant jį derinyje su paklitakseliu suaugusioms pacientėms, kurioms nustatytas platinos preparatams atsparus recidyvavęs epitelinis kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminis pilvaplėvės vėžys, kurioms skirti ne daugiau kaip du chemoterapijos deriniai ir kurioms anksčiau nebuvo skirtas gydymas bevacizumabu ar kitais KEAF

inhibitoriais arba į KEAF receptorių veikiančiais preparatais, gydyti, Pareiškėjas pateikė jau vertinto klinikinio tyrimo AURELIA duomenis [6, 7].

Klinikinio tyrimo AURELIA metu nustatyta, kad bevacizumabas, papildomai skirtas su standartinė monochemoterapija paklitakseliu, pegiliuotu liposominiu doksorubicinu ar topotekanu pacientėms, kurioms nustatytas platinos preparatams atsparus recidyvavęs epitelinis kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminis pilvaplėvės vėžys, kurioms skirti ne daugiau kaip du chemoterapijos deriniai ir kurioms anksčiau nebuvo skirtas gydymas bevacizumabu ar kitais KEAF inhibitoriais arba į KEAF receptorių veikiančiais preparatais, pailgino laiką iki ligos progresijos, tačiau bendrajam išgyvenamumui įtakos neturėjo.

Pareiškėjas peržiūrėjo vaisto skyrimo sąlygas ir siūlo vaistą kompensuoti bevacizumabą, skiriamą derinyje su paklitakseliu suaugusioms pacientėms, kurioms nustatytas platinos preparatams atsparus recidyvavęs epitelinis kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminis pilvaplėvės vėžys, kurioms skirti ne daugiau kaip du chemoterapijos deriniai ir kurioms anksčiau nebuvo skirtas gydymas bevacizumabu ar kitais KEAF inhibitoriais arba į KEAF receptorių veikiančiais preparatais, gydyti. Tam kad būtų nustatyta bevacizumabo terapinė vertė nurodytai pacienčių grupei, Pareiškėjas pateikė klinikinio tyrimo ataskaitą [8], kurioje pateikta galutinė efektyvumo analizė bei pogrupių analizė. Pogrupių analizė parodė, kad didžiausia bevacizumabo pridėtinė vertė buvo pacientėms, kurios buvo gydytos derinyje su paklitakseliu. Galutinė bendrojo išgyvenamumo analizė parodė, kad pacienčių, kurios buvo gydytos bevacizumabu kartu su paklitakseliu, išgyvenamumo be ligos progresijos mediana buvo 5,7 mėn. ilgesnė negu tų, kurios gavo vien paklitakselį (atitinkamai 9,6 mėn. ir 3,9 mėn.; rizikos santykis 0,46 [0,30-0,71]), bendrojo išgyvenamumo mediana buvo 9,2 mėnesio ilgesnė negu tų, kurios gavo vien paklitakselį (atitinkamai 22,4 mėn. ir 13,2 mėn., rizikos santykis 0,65 [0,42-1,02]).

Atsižvelgiant į papildomai pateiktą medžiagą, galima teigti, kad gydymas bevacizumabu, skiriamu pagal toliau nurodytą dozavimą derinyje su paklitakseliu suaugusioms pacientėms, kurioms nustatytas platinos preparatams atsparus recidyvavęs epitelinis kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminis pilvaplėvės vėžys, kurioms skirti ne daugiau kaip du chemoterapijos deriniai ir kurioms anksčiau nebuvo skirtas gydymas bevacizumabu ar kitais KEAF inhibitoriais arba į KEAF receptorių veikiančiais preparatais, gydyti, suteikia pridėtinę terapinę naudą daliai pacienčių. Rekomenduojama bevacizumabo dozė – yra 10 mg/kg kūno svorio, kuri infuzuojama į veną kartą kas 2 savaites. Gydymą rekomenduojama tęsti, kol liga pradės progresuoti ar pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis.

Bevacizumabo terapinė nauda pagal siūloma skyrimo sąlygą – 7 balai, terapinė vertė – 11 balų.

Viršininkas

 Gintautas Barcys