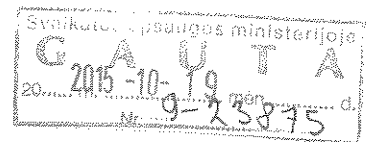


D. Pradatoraitis  
2015-10-19



PAŠTU NEBUS SIUNČIAMA



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIĖ LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

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

2015-10-19

Nr. (118) 22A-

I

Nr.

351

SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO  
TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS

1. Bendroji informacija

1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas

**AVASTIN** (bevacizumabas), koncentratas infuziniam tirpalui, 100 mg/4 ml N1; 400 mg/16 ml N1.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

- Bevacizumabo derinant su chemoterapija, kurios pagrindas - fluoropirimidino dariniai, skiriama suaugusiems pacientams, sergantiems metastazavusia gaubtinės arba tiesiosios žarnos karcinoma, gydyti.
- Bevacizumabo derinant su paklitakseliu skiriama kaip pirmojo pasirinkimo vaisto suaugusiems pacientams, sergantiems metastazavusiu krūties vėžiu, gydyti.
- Bevacizumabo derinant su kapecitabinu skiriama kaip pirmojo pasirinkimo vaisto gydyti metastazavusiu krūties vėžiu sergančius suaugusius pacientus, kuriems kiti chemoterapijos preparatai, įskaitant taksanus ir antraciklinus, laikomi netinkamais. Pacientams, kurie per pastaruosius 12 mėnesių vartojo pagalbinę taksanų ir antraciklinų darinių chemoterapiją, neturėtų būti skiriamas gydymas Avastin derinyje su kapecitabinu.
- Bevacizumabo kartu su chemoterapiniais platinos dariniais skiriama kaip pirmojo pasirinkimo vaisto suaugusiems pacientams, sergantiems neoperuojamu progresavusiu, metastazavusiu ar recidyvuojančiu nesmulkiąstelininiu plaučių vėžiu, kai histologiškai daugiausia kitokių nei plokščių ląstelių.

- Bevacizumabo derinant su interferonu alfa-2a skiriama kaip pirmojo pasirinkimo vaisto suaugusiems pacientams, sergantiems progresavusiu ir (arba) metastazavusiu inkstų ląstelių vėžiu.
- Bevacizumabo derinyje su karboplatina ir paklitakseliu skiriama suaugusioms pacientėms pirmaeiliam progresavusio (III B, III C ir IV stadijų pagal Tarptautinę ginekologų ir akušerių federacijos (FIGO) klasifikaciją) epitelinio kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminio pilvaplėvės vėžio gydymui.
- Bevacizumabo derinyje su karboplatina ir gemcitabinu skiriama suaugusioms pacientėms, kurioms nustatytas pirmasis platinos preparatams jautraus epitelinio kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminio pilvaplėvės vėžio recidyvas ir kurioms anksčiau nebuvo skirtas gydymas bevacizumabu ar kitais kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF) inhibitoriais arba į KEAF receptorių veikiančiais preparatais, gydyti.
- Bevacizumabo derinyje su paklitakseliu, topotekanu ar pegiliuotu liposominiu doksorubicinu skiriama 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.
- **Bevacizumabo derinyje su paklitakseliu ir cisplatina arba alternatyviai derinyje su paklitakseliu ir topotekanu, jeigu negalima vartoti platinos preparatų, skiriama suaugusioms pacientėms, kurioms nustatyta persistuojanti, recidyvavusi ar metastazavusi gimdos kaklelio karcinoma, gydyti.**

1.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TLK-10-AM kodai)

Gimdos kaklelio piktybinis navikas, TLK-10-AM kodas C53.

1.4. Siūlomi apribojimai

Kartu su paklitakseliu ir cisplatina arba su paklitakseliu ir topotekanu suaugusioms pacientėms, kurioms nustatyta persistuojanti, recidyvavusi ar metastazavusi gimdos kaklelio karcinoma.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

2.1. Vaistinio preparato grupė, veikimo mechanizmas ir reikšmė gydant siūlomą ligą

Farmakoterapinė grupė: antineoplastiniai ir imunomoduliuojantys preparatai, antineoplastiniai preparatai, kiti antineoplastiniai preparatai, monokloniniai antikūnai, ATC kodas - L01X C07

#### Veikimo mechanizmas

Bevacizumabas jungiasi prie kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (*angl. VEGF*), pagrindinio vaskulogenezės ir angiogenezės veiksnio, ir tuo būdu sukliudo VEGF jungtis prie jo receptorių - Flt-1 (VEGFR-1) ir KDR (VEGFR-2) – esančių ant endotelio ląstelių paviršiaus. Neutralizuodamas VEGF biologinį aktyvumą, jis sukelia navikų vaskuliarizacijos regresiją, normalizuoja likusį naviko kraujagyslių tinklą ir slopina naujų naviko kraujagyslių formavimąsi, tuo pačiu slopina naviko augimą.

#### Dozavimas

##### *Gimdos kaklelio vėžys*

Avastin skiriama kartu su viena iš toliau nurodytų chemoterapijos schemų: paklitakseliu ir cisplatina arba paklitakseliu ir topotekanu.

Rekomenduojama Avastin dozė yra po 15 mg/kg kūno svorio, kuri infuzuojama į veną kartą kas 3 savaites.

Gydymą rekomenduojama tęsti, kol liga pradės progresuoti ar pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis.

## 2.2. Farmakologinio naujoviškumo įvertinimas balais (pažymėti)

Vaistinio preparato farmakologinio naujoviškumo kriterijus	Balai
Veiklioji medžiaga jau kompensuojama, kai kita vaistinio preparato forma, norima įrašyti į Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašą (A sąrašą)	2 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 <input checked="" type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais	5 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeneziskai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

2.3. Bevacizumabas – nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu suaugusiųjų pacientų persistuojančiai, recidyvusiai ar metastazavusiai gimdos kaklelio karcinomai, gydyti.

## 3. Terapinės naudos vertinimas

3.1. Pateikti klinikiniai tyrimai ir jų kokybės vertinimas pagal Jadad kriterijus (maksimalus balų skaičius 5):

Pareiškėjas pateikia dvi to paties klinikinio tyrimo GOG 240 publikacijas:

1. *Tewari KS et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. N Engl J Med. 2014;370:734-43.*
2. *Penson RT et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: patient-reported outcomes of a randomised, phase 3 trial (NRG Oncology-Gynecologic Oncology Group protocol 240). Lancet Oncol. 2015;16:301-11.*

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai							
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas		Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*	Balų suma
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
1. <i>Tewari</i>	1	1					1	3
2. <i>Penson</i>	1	1					1	3

## 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

**Vaisto terapinei vertei nustatyti buvo pateiktos dvi to paties tyrimo GOG 240 publikacijos.** Taip pat duomenys papildyti pagal EVA vertinimo protokolą.

- *Tewari:*

Randomizuotas 3 fazės tyrimas lyginantis įprastinės chemoterapijos ir chemoterapijos derinio su bevacizumabu efektyvumą ir saugumą pacientėms, sergančioms gimdos kaklelio vėžiu. Tyrime dalyvavo ne jaunesnės nei 18 m. pacientės, kurioms nustatyta pirminė IV B stadijos, persistuojanti, recidyvavusi ar metastazavusi gimdos kaklelio karcinoma; kurių GOG įvertį 0-1 (0- pacientė pilnai aktyvi; 1- pacientė su ribotu fiziniu aktyvumu, tačiau gydoma ambulatoriškai), kurių inkstų, kepenų ir kaulų čiulpų funkcija buvo patenkinama. 452 pacientės randomizuotos į 4 grupes, visoms skirtas intraveninis gydymas, kartojamas kas 21 dieną. Sudarytos 2 kontrolinės grupės su cisplatinos preparatais ir 2 grupės su alternatyvia chemoterapija be platinos preparatų. Kontrolinėms grupėms skirta cisplatinos (50 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto 1 ar 2 ciklo dieną) + paklitakselio (135 mg/m<sup>2</sup> per 24 h ar 175 mg/m<sup>2</sup> per 3 h 1-ą ciklo dieną), vienai kontrolinei grupei papildomai skirta bevacizumabo. Kitoms 2 grupėms (be platinos junginių) buvo skirta topotekano (0,75 mg/m<sup>2</sup> 1, 2 ir 3 ciklo dieną) ir paklitakselio (175 mg/m<sup>2</sup> per 3 h 1 dieną), vienai iš šių grupių papildomai skirta bevacizumabo. Bevacizumabo dozė abiem grupėms (su platina ir be jos) buvo 15 mg/kg 1 ar 2 ciklo dieną. Pacienčių pasiskirstymas grupėse buvo po 25 % nuo visų tiriamųjų kiekvienoje grupėje. Gydymas buvo tęsiamas iki ligos progresavimo ar nepriimtinių toksinių reiškinių išsivystymo. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo sudėtinė: bendras išgyvenamumas ir saugumas. Antrinės vertinamosios baigtys buvo išgyvenamumas be progresijos ir atsako dažnis.

Bevacizumabo grupių bendro išgyvenamumo mediana buvo ilgesnė negu vien su chemoterapijos: 16,8 mėn. vs 12,9 mėn.; skirtumas 3,9 mėn., mirties rizikos santykis 0,71 (98% PI nuo 0,54 iki 0,95). Išgyvenamumas be ligos progresijos taip pat buvo ilgesnis bevacizumabo grupėse: 8,2 mėn. vs 5,9 mėn.; ligos progresijos rizikos santykis 0,67 (95 % PI nuo 0,54 iki 0,82). Atsako dažnis buvo statistiškai reikšmingai didesnis bevacizumabo grupėse (48 % vs 36 %). Pilną atsaką pasiekė 28 pacientės bevacizumabo grupėse ir 14 pacienčių, gydytų vien chemoterapija (p=0,03).

Cisplatinos+paklitakselio+bevacizumabo (CPB) derinio grupės mirties rizikos santykis palyginus su cisplatinos+paklitakselio (CP) derinio grupe buvo 0,68 (95 % PI nuo 0,48 iki 0,97). CPB grupės atsako dažnis buvo 50 % palyginus su 45 % CP grupėje (p=0,51). CPB grupėje visišką atsaką pasiekusių pacienčių buvo daugiau nei CP grupėje (17 pacienčių vs 9 pacientės). Bendrojo išgyvenamumo mediana CPB grupėje buvo 17,5 mėn. palyginus su 14,3 mėn. CP grupėje (skirtumas 3,2 mėn. p=0,0609)

Topotekano+paklitakselio+bevacizumabo (TPB) derinio grupės mirties rizikos santykis palyginus su topotekano+paklitakselio (TP) derinio grupe buvo 0,74 (95 % PI nuo 0,53 iki 1,05). TPB grupės atsako dažnis buvo 47 % palyginus su 27 % TP grupėje (p=0,002). TPB grupėje visišką atsaką pasiekė daugiau pacienčių nei TP grupėje (11 pacienčių vs 5 pacientės). Bendrojo išgyvenamumo mediana TPB grupėje buvo 14,9 mėn. palyginus su 11,9 mėn. TP grupėje (skirtumas 3 mėn. p=0,1061). Palyginus TPB ir CPB grupių išgyvenamumą patikimo skirtumo nerasta: CPB 15,5 mėn. TPB 13,3 mėn.; skirtumas 2,2 mėn., p=0,2326.

Gyvenimo kokybei įvertinti buvo naudotos 3 skalės: fizinei ir funkicinei būklei įvertinti naudota Vėžio terapijos funkcinio įvertinimo anketa (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Cervix Trial Outcome Index- FACT-Cx TOI*), skausmo vertinimui – trumpa skausmo intensyvumo skalė (*Brief Pain Inventory- BPI*) ir neurotoksiškumo vertinimui – speciali neurotoksiškumo skalė (*FACT/GOG-NTX*). Grupių, kuriose papildomai skirtas bevacizumabas, gyvenimo kokybė statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo grupių, kuriose bevacizumabo skirta nebuvo.

- *Penson:*

Šio klinikinio tyrimo publikacijoje aprašomi bevacizumabo terapinio efektyvumo rezultatai nesiskiria nuo jau įvertintos to paties klinikinio tyrimo (GOG 240) publikacijos (*Tewari*).

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

- *Tewari:*

97 % pacienčių nutraukė gydymą. Dažniausia nutraukimo priežastis buvo ligos progresavimas : 51 % gydomų chemoterapija (su platina, ar be jos) ir 38 % gydomų bevacizumabu. Dėl nepageidaujimų reiškinų gydymas dažniau buvo nutrauktas chemoterapijos+ bevacizumabo grupėse (25 % vs 16 %). Po 20,8 mėn. 60 % tiriamųjų populiacijos buvo mirę.  $\geq 2$  laipsnio hipertenzija dažniau pasireiškė grupėse, kuriose prie įprastos chemoterapijos papildomai pridėta bevacizumabo, palyginus su grupėmis, kuriose bevacizumabo nebuvo skirta : atitinkamai 25 % vs 2 %;  $p < 0,001$ . Pacienčių, nutraukusių gydymą dėl hipertenzijos nebuvo. Taip pat grupėse, kurioms papildomai buvo skirta bevacizumabo dažniau pasireiškė gastrointestininės ir genitourinarinės fistulės , palyginus su grupėmis, kuriose bevacizumabo nebuvo skirta: 6 % vs 0 %,  $p = 0,002$ ), taip pat bevacizumabo grupėse dažniau pasitaikė  $\geq 3$  laipsnio tromboembolinių įvykių: 8 % vs 1 %,  $p = 0,001$ ). Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp  $\geq 4$  laipsnio neutropenijos,  $\geq 3$  laipsnio febrilios neutropenijos ir  $\geq 2$  laipsnio skausmo dažnių, grupėse nebuvo.

- *Penson*

Šio klinikinio tyrimo publikacijoje aprašomi duomenys, skirti bevacizumabo saugumo vertinimui nesiskiria nuo jau aprašytos to paties klinikinio tyrimo (GOG 240) publikacijos (*Tewari*).

### 3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui	3 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda	6 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui	7 <input checked="" type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui***	9 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 <input type="checkbox"/>

\*Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukiamas papildomas teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidaujamas poveikis.

\*\*Reikšminga pridėtinė terapinė nauda – ligos išgydymas, sergamumo rodiklių mažėjimas, mirtingumo rodiklių mažėjimas, neįgalumo sumažinimas, darbingumo atkūrimas ir pan.

\*\*\*Pacientų pogrupis – tam tikra liga sergančių pacientų dalis (kai vaisto indikacijai taikomi tam tikri apribojimai, pvz., lydinčios ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

## 2. Išvada


Terapinė vertė: 11 balų.

Bevacizumabas – rekombinacinis monokloninis antikūnas, prisijungiantis prie kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (VEGF) ir taip blokuojantis jo prisijungimą prie receptorių (VEGFR-1 ir VEGFR-2) – nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu suaugusiųjų pacienčių persistuojančiai, recidyvavusiai ar metastazavusiai gimdos kaklelio karcinomai, gydyti.

Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, bevacizumabas derinyje su cisplatina ir paklitakseliu arba derinyje su topotekanu ir paklitakseliu, pacienčių, sergančių persistuojančia, recidyvavusia ar

6  
metastazavusia gimdos kaklelio karcinoma, bendrojo išgyvenamumo medianą pailgino  
3,9 mėn. lyginant su vien chemoterapija.

Viršininkas

 Gintautas Barcys

M. Kobzevaitė, tel: 8 5 212 4059; el.p. MartaKobzevaite@vvkt.lt

J. Gulbinovič, tel: 8 673 06653; el.p. JolantaGulbinovic@vvkt.lt