



PAŠTU NĖBUS SIUNČIAMA



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos  
Vertinimo komisijai

2015-02-02 Nr. 11.11/ARL-44  
Nr.



euras.lt

SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į LIGŲ IR KOMPENSUOJAMŲJŲ VAISTINIŲ PREPARATŲ JOMS  
GYDYTI SĄRAŠĄ VAISTINIO PREPARATO AVASTIN (BEVACIZUMABAS)  
TERAPINĖS VERTĖS GYDANT RECIDYVAVUSĮ KIAUŠIDŽIŲ VĖŽĮ NUSTATYMO  
PROTOKOLAS

1. Bendroji informacija

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

Avastin (bevacizumabas) 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

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 nesmulkiąstelinio 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 pirmajam 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 jautrus 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 liposomų 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.

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

Kiaušidės piktybinis navikas C56, kiaušintakio piktybinis navikas C57.0.

### 1.4. Siūlomi apribojimai

Bevacizumabo derinyje su karboplatina ir gemcitabinu skiriama suaugusioms pacientėms, kurioms nustatytas pirmasis platinos preparatams jautrus 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 liposomų 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.

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

## Dozavimas

### Epitelinis kiaušidžių, kiaušintakių ir pirminis pilvaplėvės ertmės vėžys

Pirmaeilis gydymas. Avastin skiriama kartu su karboplatina ir paklitakseliu iki 6 gydymo ciklu, toliau skiriama vien Avastin iki liga pradeda progresuoti arba daugiausia 15 mėnesių, arba kol pasireiškia netoleruojamas toksinis poveikis (priklausomai nuo to, kas pasireiškia pirmiau).

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

Platinos preparatams jautrios recidyvavusios ligos gydymas. Avastin skiriama kartu su karboplatina ir gemcitabinu 6 gydymo ciklus ir iki 10 ciklų, o toliau skiriama vien Avastin iki liga pradeda progresuoti. Rekomenduojama Avastin dozė – po 15 mg/kg kūno svorio, kuri infuzuojama į veną kartą kas 3 savaites.

Platinos preparatams atsparios recidyvavusios ligos gydymas. Avastin skiriama kartu su vienu iš toliau nurodytų preparatų: paklitakseliu, topotekanu (vartojamu kartą per savaitę) ar pegiliuotu liposomų doksorubicinu. Rekomenduojama Avastin dozė yra po 10 mg/kg kūno svorio, kuri infuzuojama į veną kartą kas 2 savaites. Kai Avastin skiriama kartu su topotekanu (vartojamu 1-5-ąją dienomis kiekvieno 3 savaičių trukmės ciklo metu), 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. Paaiškinimai

Bevacizumabas – nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu kiaušidžių vėžiui, kuriam vaistiniai preparatai jau kompensuojami, gydyti.

## 3. Terapinės naudos vertinimas

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

**Tyrimas OCEANS** (ClinicalTrials.gov Nr. NCT00434642):

- Aghajanian C et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. J Clin Oncol. 2012 Jun 10;30(17):2039-45.

Tyrimas AURELIJA (ClinicalTrials.gov Nr. NCT00976911):

- Pujade-Lauraine E et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2014 May 1;32(13):1302-8.
- Stockler MR 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.

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?*	Baigtų suma
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
OCEANS	1	1		1			1	4
AURELIJA	1	neaprašyta		0	atviras		1	2

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

OCEANS; randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas III fazės tyrimas, kurio metu buvo lyginamas gemcitabino ir karboplatinos (GC) bei bevacizumabo (BV) derinio (BV grupė) efektyvumas ir saugumas lyginant su GC ir placebo (PL grupė) pacientėms, kurioms buvo platinai jautrus recidyvavęs kiaušidžių vėžys (RKV). Į tyrimą buvo įtrauktos  $\geq 18$  metų pacientės, kurioms buvo histologiškai patvirtintas RKV ir liga progresavo praėjus 6 mėn. ar daugiau pabaigus pirmos eilės platiną grįžtą chemoterapiją. Pacienčių būklė pagal ECOG turėjo būti 0 ar 1, ir numatoma gyvenimo trukmė ne mažiau 12 sav.

484 pacientės buvo randomizuotos santykiu 1:1 į BV grupę (242) ar PL grupę (242). Pacientėms buvo skirta G – 1000 mg/m<sup>2</sup> 1-ą ir 8-ą dieną, C – 4 mg/ml/min 1-ą dieną. Ciklas kartotas kas 21 dieną. Pagal protokolą pacientės turėjo gauti 6 ciklus, tačiau buvo galima pratęsti iki 10 ciklų. Taip pat pacientėms buvo skirta BV ar PL 15 mg/kg į veną kiekvieną 1-ą ciklo dieną prie GC. Baigus gydymą GC, BV ar PL buvo tęsiamas iki ligos progresijos. Atsižvelgiant į kraujo tyrimus, ciklą galima buvo atidėti arba G dozę mažinti pagal protokolą.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo tyrėjo nustatytas išgyvenamumas be progresijos (IBP). Antrinės vertinamosios baigtys buvo bendras atsako dažnis (BAD), bendras išgyvenamumas (BI), atsako trukmė (AT).

Galutinė IBP analizė parodė, kad BV skiriamas kartu su GC statistiškai patikimai pailgino laiką iki ligos progresijos. Išgyvenamumo be progresijos mediana BV grupėje buvo 12,4 mėn. PL grupėje – 8,4 mėn. (HR 0,484; 95% PI – 0,388 – 0,605, log-rank P<0,001). Taip pat stebėtas 21,1% pagerėjęs BAD BV grupėje (78,5% vs. 57,4%, P<0,001). Didžiajai daliai pacienčių, kurioms stebėtas atsakas, jis buvo dalinis. Atsako trukmė PL grupėje buvo 7,4 mėn., o BV grupėje – 10,4 mėn. Bendrojo išgyvenamumo analizė (įvykus 235 mirtims, 48,6%) parodė, kad bendrojo išgyvenamumo mediana BV grupėje buvo 33,3 mėn., o PL grupėje 35,2 mėn., nors publikacijoje nurodoma, kad duomenys nebrandūs.

Pagal EVA EPAR duomenis, galutinė BI analizė buvo pateikta 2013 liepos 19 d., po 34 stebėjimo savaitių (įvykus 353 mirtims, 72,9%). Analizė parodė, kad BI abiejose grupėse nesiskyrė (HR 0,952; 95% PI: 0,771 – 1,176, log rank  $p = 0,6479$ ).

AURELIA – atviras, randomizuotas III fazės tyrimas, kurio metu buvo lyginamas BV derinio su monochemoterapija [pegifliuotu liposominiu doksorubicinu (PLD) ar paklitaxeliu (PX), ar topotekanu (TP)] ir monochemoterapijos efektyvumas, saugumas ir gyvenimo kokybė pacientams, kurioms buvo recidyvavęs platinai atsparus kiaušidžių vėžys (RKV). Į tyrimą buvo įtrauktos  $\geq 18$  metų pacientės, kurioms buvo histologiškai patvirtintas RKV ir liga progresavo per 6 mėn. po mažiausiai 4 platinos preparatais grįstų chemoterapijos kursų. Pacienčių būklė pagal ECOG turėjo būti  $\leq 2$ , jų inkstų, kepenų ir kaulų čiulpu būklė turėjo būti adekvati. Pacientės buvo randomizuotos santykiu 1:1 į bevacizumabo ir chemoterapijos (BV-CT) grupę ar vien chemoterapijos (CT) grupę.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be progresijos (IBP). Antrinės vertinamosios baigtys buvo bendras atsakas (BA), bendrasis išgyvenamumas (BI), saugumas, toleravimas ir gyvenimo kokybė.

Į tyrimą buvo įtraukta 361 pacientė (182 CT grupėje, 179 BV-CT grupėje). CT grupės pacientės gavo vieną šių vaistų: PX – 80 mg/m<sup>2</sup> į veną 1, 8, 15 ir 22 dieną kas 4 savaites; PLD – 40 mg/m<sup>2</sup> 1-ą dieną kas 4 sav.; TP – 4 mg/m<sup>2</sup> į veną 1, 8 ir 15 dieną kas 4 savaites arba 1,25 mg/m<sup>2</sup> 1 ir 5 dieną kas 3 savaitės.

Galutinė IBP analizė parodė, kad BV skiriamas kartu su CT statistiškai patikimai pailgino laiką iki ligos progresijos. Išgyvenamumo be- 0,6, log-rank  $P < 0,001$ ). Taip pat stebėtas 18,3% pagerėjęs BAD BV-CT grupėje (30,9% vs. 12,6%,  $P < 0,001$ ). Galutinė bendrojo išgyvenamumo analizė (2013 sausio 25 d) parodė, kad bendrais išgyvenamumas abiejose grupėse statistiškai patikimai nesiskyrė [BI mediana BV-CT grupėje buvo 16,6 mėn. (95% PI 13,7 – 19,0), o CT grupėje 13,3 mėn. (95% PI 11,9 – 16,4); HR 0,85; 95% PI 0,66 – 1,08;  $p < 0,174$ ].

Gyvenimo kokybė buvo vertinama pagal EORTC QLQ-OV28, FOSI (*Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Cancer Symptom Index*) ir QLQ-C30 klausimynus. Vertinimai pateikti pagal EVA EPAR.

Bendra sveikatos būklė/gyvenimo kokybė (EORTC QLQ-C30): analizuoti atsakiusiųjų atsakymai, atrinkti tie, kurie įvertino, kad jų bendra būklė/gyvenimo kokybė pagerėjo  $\geq 10$  balų nuo pradinio lygmens. BV-CT grupės respondentai visais tyrimo laikotarpiais nurodė geresnį atsaką negu CT pacientai.

EORTC QLQ-OV28 ir QLQ-C30 funkcinės skalės: vidutinis fizinių funkcijų pokytis nuo pradinio lygmens BV-CT grupėje blogėjo lyginant su pradiniu lygmeniu, tačiau nepastoviai blogiau negu CT grupėje. Kognityvinės funkcijos buvo pastoviai blogesnės BV-CT grupėje negu CT grupėje vertinant pagal atsako dažnį. Abiejose grupėse kognityvinės funkcijos ilgainiui blogėjo lyginant su pradiniu lygmeniu, kas rodo, kad kognityvinių funkcijų blogėjimas nepriklauso nuo gydymo.

EORTC QLQ-OV28 ir QLQ-C30 simptomų skalės: BV-CT grupėje stebėtas privalumas prieš CT grupę vertinant šiuos simptomus: dažną šlapinimąsi, nuovargį ir periferinę neuropatiją, o viduriavimas ir klausa buvo blogesni BV-CT grupėje. Kiti simptomai nesiskyrė tarp grupių, tačiau buvo reikšmingų simptomų pokyčių - abiejose grupėse pagerėjo miegas, bet pablogėjo odos problemos, skonio sutrikimai ir plaukų slinkimas.

FOSI ir HADS klausimynas

Planuota analizė buvo atlikta pagal FOSI ir HADS. Šiais instrumentais nenustatyta jokio gydymo poveikio.

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

OCEANS klinikinio tyrimo metu kiekvienam pacientui stebėta nepageidaujamų poveikių. Sunkius padarinius sukėlusių reakcijų buvo 24,9% PI grupėje ir 34,8% BV grupėje; 3-5 laipsnio VRV buvo atitinkamai 82,4% ir 89,5%. Hipertenzija (3 laipsnio ar didesnė) buvo stebėta 17,4% BV

pacientų ir 0,4% PL pacientų, 3,6% pacientų BV grupėje dėl hipertenzijos nutraukė gydymą. Dėl proteinurijos 2,4% BV pacientų turėjo nutraukti gydymą. Trys grįžtamo užpakalinės leukoencefalopatijos sinfromo atvejai stebėti BV pacientams. BV vartojusiems pacientams stebėti du virškinimo trakto perforacijos atvejai. Neutropenijos ir febrilios neutropenijos dažnis abiejose grupėse buvo toks pat.

AURELIA klinikinio tyrimo metu dominantis nepageidaujamas poveikis (anksčiau stebėtas BV klinikinių tyrimų metu) stabėtas 40,3% CT grupės pacientų ir 57,0% BV-CT grupės pacientų. BV-CT pacientams dažniau pasireiškė  $\geq 2$  laipsnio hipertenzija (7% vs. 1%) ir proteinurija (2% vs. 0), virškinimo trakto perforacija (2,2% vs. 0). Hematotoksinis poveikio ( $\geq 3$  laipsnio) dažnis buvo panašus abiejose grupėse, o delnų ir pėdų sindromas bei periferinė neuropatija buvo dažnesnė BV-CT grupėje.

### 3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

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

\*Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukeliamas 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., lėtinės ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

### 4. Išvada

Terapinė vertė balais: 7 balai

Bevacizumabas – nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu kiaušidžių vėžiui gydyti. Klinikinio tyrimo OCEANS metu nustatyta, kad bevacizumabas papildomai skirtas su standartiniu gydymu gemcitabinu ir karboplatina pacientėms, kurioms nustatytas pirmasis platinos preparatams jautrus 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, pailgino laiką iki ligos progresavimo, tačiau bendrajam išgyvenamumui įtakos neturėjo. 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.

Viršūninkas



Gintautas Barcys

