



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: BEVACIZUMABUM

INDICATIA: in asociere cu paclitaxel si cisplatina sau, in mod alternativ, cu paclitaxel si topotecan la pacientele cărora nu li se poate administra chimioterapie cu săruri de platina este indicat pentru tratamentul pacientelor adulte cu carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat

Data depunerii dosarului

04.04.2018

Număr dosar

23724

Punctaj: 85/77



1. DATE GENERALE

- 1.1 DCI: Bevacizumab
1.2 DC: Avastin 25mg/ml concentrate pentru soluție perfuzabilă
1.3 Cod ATC: L01XC07
1.4 Data eliberării APP: 12 ianuarie 2005
1.5 Deținătorul de APP: Roche Registration GmbH reprezentat prin Roche Romania S.R.L.
1.6 Tip DCI: cunoscută
1.7 Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrația	25 mg/ml 4 ml
Calea de administrare	Administrare intravenoasă
Mărimea ambalajului	4 ml soluție într-un flacon (sticlă tip I) închis cu un dop (din cauciuc butilic), care conține 100 mg de bevacizumab. Cutie x 1 flacon.

Forma farmaceutică	Concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrația	25 mg/ml 16 ml
Calea de administrare	Administrare intravenoasă
Mărimea ambalajului	16 ml soluție într-un flacon (sticlă tip I) închis cu un dop (din cauciuc butilic), care conține 400 mg de bevacizumab. Cutie x 1 flacon

1.8 Preț (lei) conform 1468/2018:

Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Avastin 25 mg/ml 4 ml	1270,82 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Avastin 25 mg/ml 4 ml	1270,82 RON
Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Avastin 25 mg/ml 16 ml	4804,67 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Avastin 25 mg/ml 16 ml	4804,67 RON

1.9 Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP-ului Avastin 25 mg/ml

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Bevacizumab administrat în asociere cu paclitaxel și cisplatina sau, în mod alternativ, cu paclitaxel și topotecan la pacienții cărora nu li se poate administra chimioterapie cu saruri de platina, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat.	15 mg/kg greutate corporală, administrate o dată la interval de 3 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă - Administrat în asociere cu una din următoarele scheme terapeutice: paclitaxel și cisplatina sau paclitaxel și topotecan	Se recomandă continuarea tratamentului până la progresia bolii existente sau până la toxicitate inacceptabilă

Grupe speciale de pacienți:

Pacienți varstnici: nu este necesară ajustarea dozei la varstnici

Pacienți cu insuficiență renală: siguranța și eficacitatea nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență renală.

Pacienți cu insuficiență hepatică: siguranța și eficacitatea nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică, deoarece ficatul nu este organul principal pentru metabolizarea sau eliminarea bevacizumab.

Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea bevacizumab la copii și adolescenți cu vârstă sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

2. EVALUARI HTA INTERNATIONALE

2.1 ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) – HAS

Avastin a fost evaluat de către Comisia de Transparență din cadrul HAS, raportul de evaluare fiind publicat în data de 6 iulie 2016.

- Comisia a concluzionat că beneficiul terapeutic estimat (SMR) al medicamentului Avastin este **important** în indicația: "Avastin administrat în asociere cu paclitaxel și cisplatina sau, în mod alternativ, cu paclitaxel și topotecan la pacienții cărora nu li se poate administra chimioterapie cu saruri de platina este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat".
- Totodată, Comisia consideră că adăugarea Avastin la chimioterapie cu paclitaxel și cisplatina (sau paclitaxel și topotecan în cazul în care nu se poate face tratamentul cu saruri de platina) aduce un beneficiu terapeutic adițional minor (ASMR IV) comparativ cu chimioterapia în discuție în tratamentul pacienților adulți cu carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat.

Conform raportului, comparatorul clinic relevant pentru adăugarea de AVASTIN la chimioterapie prin paclitaxel și cisplatin, sau paclitaxel și topotecan, este aceeași chimioterapie (paclitaxel + cisplatină sau topotecan) utilizat singur. Comisia dă un aviz favorabil asupra includerii în lista de medicamente compensate.

Populația țintă:

Populația țintă a AVASTIN în această extensie de indicație este reprezentată de pacientele cu cancer de col uterin persistent și recidivat sau metastatic de la început (IVB de novo), sub tratament chimioterapeutic, ce nu mai pot beneficia de un tratament curativ prin intervenție chirurgicală și / sau radioterapie.

Dintre cele aproximativ 2797 paciente diagnosticate pe an cu cancer de col uterin, 52,3% se afla în stadiu incipient, 28,2% și 12,1% prezintă tumori cervicale în stadiile II sau III, respectiv, iar 7,4% se afla în etapa IV a bolii. Conform procentelor de recidivă pentru fiecare etapă, în total între 677 și 750 paciente prezintă boala persistentă sau recidivă. 53% dintre acestea ar putea fi tratate cu chimioterapie, pacientele eligibile pentru tratamentul cu Avastin fiind între 359 și 397 pe an.

Aproximativ 3,5% dintre paciente (98) sunt diagnosticate de la bun început cu boala metastatică (etapa IVB), iar aproximativ 47% (46 paciente) pot fi tratate cu chimioterapie.

Astfel, populația aproximativă ce ar putea fi tratată pentru cancerul de col uterin ajunge la aproximativ 400-450 paciente pe an.

Poziția în strategia terapeutică

Tratamentul cancerului de col uterin se bazează pe radioterapie cu sensibilizare la cisplatina, pentru stadiile avansate (II-IV), dar mai mult de jumătate din pacienți dezvoltă recurențe considerate incurabile.

Cu toate că tratamentul cu chimioterapie optim nu este definit, combinațiile conținând cisplatina sunt considerate tratament standard în Europa. Tratamentele cu paclitaxel și topotecan reprezintă opțiuni terapeutice pentru pacienții cărora nu li se pot administra saruri de platina.

Pe baza datelor disponibile, Avastin în combinație cu chimioterapia cu paclitaxel și cisplatina sau paclitaxel și topotecan reprezintă o opțiune terapeutică pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat.

2.2 ETM bazată pe cost-eficacitate – SMC

Avastin a fost evaluat de către Scottish Medicines Consortium, raportul 1135/16 fiind publicat în data de 09 mai 2016.

Medicamentul cu DCI bevacizumab a fost **acceptat pentru uz restricționat** în cadrul NHS Scoția pentru indicația *“Avastin administrat în asociere cu paclitaxel și cisplatina sau, în mod alternativ, cu paclitaxel și topotecan la pacientele cărora nu li se poate administra chimioterapie cu saruri de platina este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat”*, cu restricția *“pentru utilizare în combinație cu cisplatin și paclitaxel”*.

Conform unui studiu randomizat de fază III ce a inclus 452 paciente, supraviețuirea mediană a fost de 16,8 luni la pacientele tratate cu chimioterapie+ bevacizumab și 12,9 luni la pacientele ce au primit numai chimioterapie. Astfel, bevacizumab a crescut mediana supraviețuirii globale cu 3,9 luni, rezultatul fiind considerat relevant din punct de vedere statistic.

Din punct de vedere al rentabilității, Comisia a concluzionat că au fost satisfăcute criteriile de îmbunătățire substanțială a speranței de viață pentru populația țintă și de medicament ultra-orfan, acceptând astfel incertitudinea economică.

Având în vedere că medicamentul ar fi adăugat la chimioterapie, experții au concluzionat că nu există comparatori relevanți pentru practica clinică în Scoția.

2.3 ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Raportul de evaluare pentru DCI Bevacizumab cu indicația: “în asociere cu paclitaxel și cisplatina sau paclitaxel și topotecan la pacienții cărora nu li se poate administra chimioterapie cu saruri de platina, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat” nu a fost publicat de NICE.

2.4 ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWiG/G-BA

Raportul de evaluare pentru DCI Bevacizumab cu indicația: “în asociere cu paclitaxel și cisplatina sau paclitaxel și topotecan la pacienții cărora nu li se poate administra chimioterapie cu saruri de platina, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat” nu a fost publicat de IQWiG sau G-BA din Germania.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE EUROPENE

Solicitantul declară pe propria răspundere că bevacizumab este rambursat în 14 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Bulgaria, Republica Cehă, Croația, Danemarca, Finlanda, Germania, Grecia, Irlanda, Luxemburg, Olanda, Slovenia, Spania.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Compania care deține autorizația de punere pe piață pentru medicamentul Avastin a solicitat evaluarea acestei tehnologii medicale conform criteriilor aprobate pentru DCI-urile utilizate în tratamentul bolilor rare sau a stadiilor evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, publicate conform OMS 487/2017.

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni

Conform Ordinului Ministrului Sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008, actualizat, sunt rambursate următoarele medicamente pentru tratamentul pacienților diagnosticați cu carcinom de col uterin persistent recurent, sau metastatic. Aceste medicamente sunt compensate în regim de 100% și sunt menționate în programul de oncologie listat în Hotărârea de Guvern nr. 720/2008 actualizată. Medicamentele destinate tratării afecțiunii amintite sunt:

- *Topotecan cu indicatia* "Topotecan în asociere cu cisplatina este indicat pentru tratamentul pacientelor cu carcinom de col uterin recidivant după radioterapie și al pacientelor cu stadiul IVB de boală."
- *Cisplatina cu indicatia* "Cisplatina este indicată în asociere cu alte chimioterapice sau cu radioterapie în tratamentul carcinomului de col uterin."

Conform unui articol publicat în revista Gynecologic Oncology, în anul 2016 de către E.Trudeanu și colaboratorii (Overall Survival of women with locally advanced cervical cancer(Stage IIb-IVa) is adversely affected by treatment delays measurable in days), se precizează că pacienții cu cancer de col uterin stadiul IVa care încep tratamentul la 30,5 zile după diagnosticare au o supraviețuire globală de 29,8 săptămâni iar cei care încep tratamentul la 14 zile după diagnosticare au o supraviețuire globală de 49,7 săptămâni.

Se apreciază că pentru pacienții cu carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat, speranța medie de supraviețuire este sub 12 luni, iar medicamentul bevacizumab, raportat la alternativele terapeutice rambursate actual în România, este singura alternativă terapeutică țintită.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni.

Având în vedere studiul randomizat de faza III GOG 0240 multicentric, deschis, cu patru brațe (Gynecology Oncology Group) a urmărit supraviețuirea mediană care a fost de 16,8 luni la pacientele tratate cu chimioterapie+ bevacizumab și 12,9 luni la pacientele ce au primit numai chimioterapie. Astfel, bevacizumab a crescut mediana supraviețuirii globale cu 3,9 luni, iar Bevacizumab este singura alternativă terapeutică țintită, indicată în asociere cu chimioterapia pentru tratamentul pacientelor adulte cu carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului

Conform site-ului Orphanet, cancerul de col uterin este clasificat ca boala rară (codul ORPHA 213761)
[https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=18769&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=cervical-cancer&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Rare-cancer-of-cervix-uteri&title=Rare%20cancer%20of%20cervix%20uteri&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=18769&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=cervical-cancer&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Rare-cancer-of-cervix-uteri&title=Rare%20cancer%20of%20cervix%20uteri&search=Disease_Search_Simple)

5. PUNCTAJ OBTINUT

Avastin administrat în asociere cu paclitaxel și cisplatina este indicat pentru tratamentul pacientelor adulte cu carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat

CRITERII DE EVALUARE		PUNCTAJ
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic		
1.1. HAS – conform raportului publicat, DCI Bevacizumabum a primit clasificarea BT1-major/important din partea autorității franceze		15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate		



2.1. NICE/SMC – aviz pozitiv, recomandă rambursarea fără restricții față de RCP	15
2.2. IQWiG-raport nepublicat; G-BA – raport nepublicat;	0
3. Statutul de compensare în statele membre ale UE	
Statutul de compensare al DCI Bevacizumabum în statele membre ale UE – 14 state	25
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni	10
4.2. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului	10
TOTAL PUNCTAJ	85 de puncte

Avastin administrat în asociere cu paclitaxel și topotecan la pacientele cărora nu li se poate administra chimioterapie cu săruri de platina este indicat pentru tratamentul pacientelor adulte cu carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic	
1.1. HAS – conform raportului publicat, DCI Bevacizumabum a primit clasificarea BT1-major/important din partea autorității franceze	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE/SMC – aviz pozitiv, recomandă rambursarea cu restricții față de RCP	7
2.2. IQWiG-raport nepublicat; G-BA – raport nepublicat;	0
3. Statutul de compensare în statele membre ale UE	
Statutul de compensare al DCI Bevacizumabum în statele membre ale UE – 14 state	25
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni	10
4.2. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului	10
TOTAL PUNCTAJ	77 de puncte

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Bevacizumab** pentru indicația: “ *în asociere cu paclitaxel și cisplatina este indicat pentru tratamentul pacientelor adulte cu carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat*”, **întrunește punctajul de admitere necondiționată** și pentru indicația : “



in asociere cu paclitaxel si topotecan la pacientele carora nu li se poate administra chimioterapie cu saruri de platina, este indicat pentru tratamentul pacientelor adulte cu carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat”,
întrunește punctajul de admitere condiționată în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Bevacizumab pentru indicația:
“ in asociere cu paclitaxel si cisplatina sau paclitaxel si topotecan la pacientele cărora nu li se poate administra chimioterapie cu săruri de platina, este indicat pentru tratamentul pacientelor adulte cu carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat”.

Raport finalizat la data de: 29.10.2019

Director Directie Evaluare Tehnologii Medicale
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu