



## Ansøgningskema til Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS)

Der kan ansøges til KRIS, når lægemidlet er godkendt af det europæiske lægemiddelagentur (EMA). Derudover skal lægemidlet være optaget i Sundhedsstyrelsens lægemiddeltakst inden den dag, hvor det bliver behandlet på KRIS' møde.

Lægemiddel/behandling: Der ansøges om tilladelse til at anvende bevacizumab i kombination med cisplatin og paclitaxel eller paclitaxel og topotecan i behandlingen af persisterende, recidiverende eller primært metastatisk cervix cancer.

Anmodning fremsendt af: Ansøgningen er udfærdiget på vegne af Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe af;

Overlæge Ph.D Lars Fokdal, onkologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital

Overlæge Ph.D Trine Juhler Nøttrup, onkologisk afdeling, Herlev Hospital

Overlæge Dr. Med. Henrik Roed, onkologisk afdeling, Rigshospitalet

Overlæge Gitte-Bettina Nyvang, onkologisk afdeling, Odense Universitetshospital.

Bilag\*:

Mini-MTV	Der er vedlagt mini-MTV med referencer med denne ansøgning.
MTV	<input type="checkbox"/> [Skriv titel på MTV]
Andet	<input type="checkbox"/> [Skriv titler på evt. andet bilagt materiale]  EMA assessment rapport  Produktresume

Beskrivelse af lægemidlets/behandlingens anvendelse: Der anmodes om godkendelse til at anvende bevacizumab i kombination med cisplatin/paclitaxel eller paclitaxel/topotecan hos patienter med persisterende, recidiverende eller primært metastatisk cervix cancer. Behandlingen skal tilbydes som første linie behandling med bevacizumab givet intravenøst 15 mg/kg hver 3 uge indtil progression eller uacceptabel toksicitet.

x 1. linie behandling

2. linie behandling

3. linie behandling

Kort begrundelse for anmodningen: Der foreligger et 4-armet randomiseret multicenter fase 3 studie (GOG-0240) med inklusion af 452 patienter hvor bevacizumab i kombination med kemoterapi er sammenlignet med kemoterapi alene. I studiet blev der fundet en overlevelsesgevinst på 3,7 måneder hos gruppen af patienter, der blev randomiseret til bevacizumab og kemoterapi (median general overlevelse 17,0 måneder vs. 1,3 måneder; hazard ratio for død 0,71 [95% CI 0,54 - 0,98] for gruppen der modtog bevacizumab og kemoterapi vs. gruppen der modtog kemoterapi alene.)

Sammenlignet med kemoterapi alene er behandlingen med kemoterapi og bevacizumab forbundet med øget risiko for blødning ( $\geq$  grad 3); 6,9% vs. 4,5%, Ikke gastro-intestinal fisteldannelse; 4,1% vs. 2,3%, gastro-intestinal perforation (inkl. gastro-intestinale fistler); 10,1% vs. 0,5%, hypertension ( $\geq$  grad 3); 11,5% vs. 0,5%, proteinuri ( $\geq$  grad 3); 1,8% vs. 0% venøs tromboemboli; 8,3% vs. 3,2%.

Sammenlignet med andre studier med bevacizumab, er incidensen af gastro-intestinal perforation og fisteldannelse i det aktuelle studie højere hos patienter, som fik behandling med bevacizumab. Derudover blev det vist, at tidligere strålebehandling imod bækkenet, var den eneste prediktor for gastro-intestinal perforation og fisteldannelse (tabel S17 supp. appendix).

Udover registrering af effekt og bivirkninger blev der i GOG 240 foretaget livskvalitetsmålinger med scoring i henhold til "Functional assessment of cancer therapy-cervix trial outcome index (FACT-Cx-TOI), der er valideret til måling af livskvalitet. I studiet blev der ikke fundet nogen signifikant forringelse af livskvaliteten under og efter behandling med bevacizumab. Bevacizumab er aktuelt godkendt af det europæiske lægemiddelagentur (EMA) til behandling af patienter med persisterende, recidiverende eller primært metastatisk cervix cancer. Der anmodes nu om tilladelse til ibrugtagning i Danmark.

Anmodningen er drøftet med relevante faglige fora: Behandlingen med bevacizumab i kombination med kemoterapi til persisterende, recidiverende eller primært metastatisk cervix cancer er diskuteret i cervixcancergruppen under Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe (DGCG)

Indstilling fra de faglige fora: DGCG

Lægemidlets ibrugtagning: Bevacizumab anvendes allerede i Danmark til patienter med recidiverende, tilbagevendende eller primært metastatisk cervix cancer på baggrund af individuel godkendelse fra second opinion udvalget.

Kort resumé af mini-MTV: Cervixcancer (livmoderhalskræft) rammer knap 400 kvinder i Danmark om året. Mange kvinder kureres for kræftsygdommen med strålebehandling eller operation men til trods herfor dør ca. 100 kvinder af sygdommen om året.

De kvinder, der får tilbagefald efter operation og strålebehandling eller bliver diagnosticeret med primært dissemineret sygdom, er indtil nu blevet behandlet med kemoterapi. Der anvendes fortrinsvist et kombinationsregime med platin og andet kemoterapeutika.

Til trods for kemoterapi har patienterne overordnet en dårlig prognose og man har derfor undersøgt, om der kunne være gavn af andre typer medicin end gængs kemoterapi. Et af de stoffer der er undersøgt i flere studier er bevacizumab. Dette stof er et antistof, der hører til gruppen af stoffer, der hæmmer karydannelse og har dermed en effekt på en lang række kræftsygdomme. I februar 2014 blev der publiceret data fra et amerikansk fase 3 studie (GOG-0240), hvor 452 kvinder med tilbagefald af cervixcancer eller primært dissemineret cervixcancer blev randomiseret til bevacizumab i kombination med kemoterapi eller standardbehandling med kemoterapi alene. I studiet blev der fundet en overlevelsesgevinst på 3,7 måneder i gruppen af kvinder, der modtog bevacizumab og kemoterapi sammenlignet med gruppen af kvinder, der alene modtog kemoterapi. Der var flere af de kvinder, der modtog bevacizumab og kemoterapi, der fik konstateret forhøjet blodtryk (25% vs. 2%,  $P < 0,001$ ), hul på

tarmen (6% vs. 0%,  $P=0,002$ ), og blodpropper (8% vs. 1%,  $P=0,002$ ) sammenlignet med gruppen af kvinder, der modtog kemoterapi alene. Der blev rapporteret 4 dødsfald (1,8%) under behandlingen i gruppen, der modtog bevacizumab og kemoterapi. Det tilsvarende tal i gruppen af kvinder, der modtog kemoterapi alene var ligeledes 4 patienter (1,8%).

På daggrund GOG-0240 er bevacizumab i dag godkendt af FDA og ligeledes godkendt af det europæiske lægemiddelagentur (EMA) til behandling af kvinder med tilbagefald af eller primært dissemineret cervixcancer. Der ansøges nu om ibrugtagning af bevacizumab til behandling af tilbagefald af eller primært dissemineret cervixcancer i Danmark.

Øvrige bemærkninger:

\*) Såfremt der ikke er udarbejdet MTV for det pågældende lægemiddel/behandling, skal der fremsendes mini-MTV med anmodningen.