



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Tivdak (tisotumab wedotyny)
we wskazaniu:**

**w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub
przerzutowym rakiem szyjki macicy, u których
podczas wcześniejszego leczenia
ogólnoustrojowego lub po jego zakończeniu
nastąpiła progresja choroby**

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2026

Nr: OTLI.425.1.2025.6
Data ukończenia: 20.02.2026

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy - nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (t.j. Dz. U. 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (t.j. Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

ADC	koniugat przeciwciało-lek (ang. <i>antibody-drug conjugate</i>)
AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AESI	działania niepożądanych szczególnego znaczenia (ang. <i>adverse events of special interest</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	(ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>)
ATT	pula wszystkich typów nowotworów (ang. <i>all tumour types pool</i>)
CC	rak szyjki macicy (ang. <i>cervical cancer</i>)
CEA	analiza kosztu-efektywności (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CHEM	Chemioterapia
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
DCR	wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>)
DoR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
ECOG	(ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC QLQ-C30	kwestionariusz jakości życia EORTC QLQ-C30
EORTC QLQ-CX24	kwestionariusz jakości życia grupy EORTC specyficzny dla pacjentów z rakiem szyjki macicy
EPAR	(ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
EQ-5D-5L	kwestionariusz EuroQol-5 Dimensions-5 Levels
ESGO/ESTRO/ESP	(ang. <i>European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
FAERS	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HPV	wirus brodawczaka ludzkiego (ang. <i>Human Papilloma Virus</i>)
HR	współczynnik hazardu (ang. <i>hazard ratio</i>)
ICER	(ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
LY	lata życia (ang. <i>Life Years</i>)
MMAE	monometyloaurystatyna E (ang. <i>monomethyl auristatin E</i>)
NCCN	(ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NR	nie osiągnięto (ang. <i>not reached</i>)
ORR	ogólny wskaźnik odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>)
OS	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>)
PD	choroba progresywna (ang. <i>progressive disease</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PR	częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i>)
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life year</i>)

r/m CC	nawrotowy lub przerzutowy rak szyjki macicy (ang. <i>recurrent or metastatic cervical cancer</i>)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized clinical trials</i>)
RoB	ang. <i>Risk of Bias</i>
RSS	mechanizmy dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SCAR	ciężkie reakcje skórne (ang. <i>severe cutaneous adverse reactions</i>)
TF	czynnik tkankowy (ang. <i>tissue factor</i>)
TIV, TV	tisotumab wedotyny
TRAE	działania niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse events</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)
WTP	próg akceptowalności (ang. <i>willingness-to-pay</i>)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	5
Podsumowanie	7
1. Przedmiot analizy	8
1.1. Informacje podstawowe	8
1.2. Szczegółowe warunki stosowania.....	9
1.2.1. Przeciwwskazania	9
1.2.2. Diagnostyka	9
1.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji	9
1.2.2.2. Monitorowanie.....	9
1.3. Podsumowanie przedmiotu analizy.....	10
2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	11
2.1. Problem zdrowotny.....	11
2.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	11
2.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	12
2.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	12
2.5. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	13
3. Wielkość populacji docelowej.....	14
3.1. Szacowanie wielkości populacji	14
3.1.1. Opis metodyki	14
3.1.2. Wyniki oszacowań	14
3.2. Podsumowanie szacowania populacji.....	14
4. Dowody naukowe	16
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	16
4.2. Opis badań	17
4.2.1. Opis komparatora	19
4.2.2. Opis punktów końcowych	19
4.3. Kryteria populacji docelowej.....	19
4.4. Ocena jakości badań.....	20
4.5. Podsumowanie materiału dowodowego.....	20
5. Ocena siły interwencji.....	21
5.1. Ocena skuteczności klinicznej	21
5.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania	23
5.3. Ograniczenia analizy klinicznej	24
5.4. Podsumowanie siły interwencji	25
6. Ocena wpływu na budżet.....	26
6.1. Oszacowanie kosztów interwencji i komparatora	26

6.1.1.	Założenia	26
6.1.2.	Wyniki	27
6.2.	Wpływ na budżet Funduszu Medycznego.....	27
6.2.1.	Założenia	27
6.2.2.	Wyniki	27
6.3.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	28
6.4.	Ograniczenia oceny wpływu na budżet.....	31
6.5.	Podsumowanie oceny wpływu na budżet	31
7.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	33
8.	Źródła.....	34
9.	Załączniki.....	35
9.1.	Rekomendacje i wytyczne kliniczne	35
9.2.	Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	36
9.3.	Strategia wyszukiwania	37
9.4.	Diagram selekcji publikacji	39
9.5.	Kryteria populacji docelowej.....	41
9.6.	Ocena jakości badań.....	43
9.7.	Strategia wyszukiwania HTA.....	43
9.8.	Diagram selekcji publikacji HTA.....	44

Podsumowanie

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Dla pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, u których choroba postępuje mimo wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego, dostępne opcje terapeutyczne są bardzo ograniczone, a rokowania pozostają niekorzystne. Skuteczność dotychczasowych terapii w tej fazie choroby jest niska, co podkreśla potrzebę nowych, lepszych metod leczenia.

W Polsce, dla ocenianego wskazania, finansowane ze środków publicznych leczenie aktualnie obejmuje wybraną chemioterapię oraz immunoterapię.

2. Siła interwencji

a. Skuteczność

- Badanie innovaTV 301: randomizowane, międzynarodowe, fazy 3, porównujące tisotumab wedotyny z chemioterapią (topotekan, winorelbina, gemcytabina, irynotekan lub pemetreksed) u pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy po wcześniejszym leczeniu.
- Liczba pacjentek: 502 (253 w grupie tisotumab wedotyny, 249 w grupie chemioterapii).
- Główne wyniki (tisotumab wedotyny vs. chemioterapia):
 - Mediana całkowitego przeżycia (OS): 11,7 miesiąca vs. 9,2 miesiąca.
 - Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS): 4,2 miesiąca vs. 2,9 miesiąca.
 - Potwierdzony odsetek odpowiedzi obiektywnej (ORR): 17,8% vs. 5,2% (iloraz szans 4,0; $p < 0,0001$).
 - Ryzyko zgonu: o 21% niższe w grupie tisotumabu wedotyny ($HR=0,79$; $p=0,0280$).
 - Ryzyko progresji choroby lub zgonu: o 33% niższe w grupie tisotumabu wedotyny ($HR=0,67$; $p<0,001$).
 - Jakość życia (QLQ-C30) – średnia zmiana po 5. cyklu: -1,1 vs. -5,0; odsetek pacjentów, u których odnotowano poprawę ≥ 10 pkt: 13,9% vs 3,4%.

b. Bezpieczeństwo

- Zdarzenia niepożądane (AEs) wystąpiły u 98,4% pacjentek leczonych tisotumabem wedotyny i u 99,2% leczonych chemioterapią.
- AEs ≥ 3 . stopnia: 52,0% (tisotumab wedotyny) vs. 62,3% (chemioterapia).
- Najczęstsze AEs w grupie tisotumabu wedotyny: nudności (33,2%), zapalenie spojówek (31,2%), neuropatia obwodowa (28,4%), krwawienia (42,0%), anemia (23,2%).
- AEs prowadzące do przerwania leczenia: 14,8% (tisotumab wedotyny) vs. 3,8% (chemioterapia).
- Zdarzenia okulistyczne (np. zapalenie spojówek, zapalenie rogówki) były częstsze w grupie tisotumabu wedotyny, ale najczęściej łagodne do umiarkowanych i ustępowały po modyfikacji dawki oraz leczeniu wspomagającym.
- Zdarzenia neuropatyczne były głównie łagodne (stopień 1-2), monitorowane zgodnie z protokołem.
- Zdarzenia krwotoczne były głównie łagodne (np. krwawienia z nosa) i nie prowadziły do przerwania leczenia.

3. Jakość dowodów naukowych

Wg narzędzia RoB 2.0, ocena badania innovaTV 301 wskazuje na pewne zastrzeżenia dla pierwszorzędnego punktu końcowego (OS) – randomizacja była adekwatna, a otwarty charakter badania nie wpłynął istotnie na ocenę OS, ponieważ jest to obiektywny i wiarygodnie rejestrowany punkt końcowy. Nie podano jednak metody alokacji pacjentów co może budzić wątpliwości. W przypadku pozostałych punktów końcowych, tj. PFS i ORR, ryzyko błędu jest większe, ponieważ wyniki były oceniane wyłącznie przez badacza, bez centralnej, zaślepionej weryfikacji, co generuje potencjalne ryzyko stronniczości. Dla PFS i ORR ryzyko również oceniono jako „posiadające pewne zastrzeżenia”.

4. Wielkość populacji docelowej

Nowe przypadki rocznie: 2 410 (2 280–2 530; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Szacowana populacja do leczenia ocenianą technologią: 460 (180–730; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

1. Przedmiot analizy

1.1. Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Tivdak , proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 1 fiołka 40mg; GTIN: brak.
Substancja czynna	tisotumab wedotyny
Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy Tivdak w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, u których podczas wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby. ICD-10: C53 Nowotwór złośliwy szyjki macicy ICD-11: 2C77 Nowotwory złośliwe szyjki macicy
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Brak
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu Tivdak wynosi 2 mg/kg mc. (maksymalnie 200 mg u pacjentów o masie ciała $\geq$ 100 kg) co 3 tygodnie, do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.
Droga podania	Produkt leczniczy Tivdak przeznaczony jest do podawania dożylnego. Zalecaną dawkę należy podawać w postaci infuzji dożylniej przez 30 minut. Tisotumabu wedotyny nie wolno podawać w szybkim wlewie dożylnym lub bolusie.
Mechanizm działania	Tisotumab wedotyny jest koniugatem przeciwciało-lek (ang. <i>antibody-drug conjugate</i> , ADC) skierowanym przeciwko czynnikowi tkankowemu (ang. <i>tissue factor</i> , TF), białku znajdującemu się na powierzchni komórki i wykazującemu podwyższony, w porównaniu ze zdrową tkanką, poziom ekspresji na różnych typach nowotworów litych. Mała cząsteczka, monometyloaurystatyna E (ang. <i>monomethyl auristatin E</i> , MMAE), jest związkiem niszczącym mikrotubule, przyłączonym do przeciwciała za pośrednictwem łącznika rozszczepianego przez proteazy. Tisotumab wedotyny wiąże się z komórkami nowotworowymi wykazującymi ekspresję TF, kompleks ADC-TF ulega internalizacji i następuje miejscowe uwalnianie MMAE przez rozszczepienie proteolityczne. MMAE rozrywa sieć mikrotubul w aktywnie dzielących się komórkach, co prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego i apoptozy (śmierci komórki).
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami. Kod ATC: L01FX23.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek jest oznaczony symbolem czarnego odwróconego trójkąta ($\blacktriangledown$), co oznacza, że podlega dodatkowemu monitorowaniu bezpieczeństwa. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
Data dopuszczenia do obrotu	28 marca 2025; EU/1/25/1911/001
Podmiot odpowiedzialny	Genmab A/S Carl Jacobsens Vej 30 2500 Valby Dania

Źródło: ChPL Tivdak.

Lek Tivdak jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym substancję czynną o nazwie tisotumab wedotyny. Wskazany jest do stosowania u dorosłych w leczeniu nawrotowego/przerzutowego raka szyjki macicy, którzy byli wcześniej poddani leczeniu ogólnoustrojowemu.

Leki typu ADC (ang. *antibody-drug conjugates*), do których należy oceniana technologia, to stosunkowo nowa klasa leków, w której znajdują się tzw. koniugaty, czyli połączenia przeciwciał monoklonalnych ukierunkowanych na konkretne cząsteczki z lekami cytostatycznymi. Dzięki tej kombinacji, lek dociera bezpośrednio do komórek nowotworowych, minimalizując szkodliwy wpływ na zdrowe komórki.

Obecnie Tivdak (tisotumab wedotyny) jest jedynym lekiem z kategorii ADC, który uzyskał pozytywną opinię Europejskiej Agencji Leków (EMA) do stosowania w leczeniu nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy.

1.2. Szczegółowe warunki stosowania

1.2.1. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, sacharoza, D-mannitol).
- Ciąża – z mechanizmu działania oraz rezultatów badań na zwierzętach wynika, że tisotumab wedotyny podawany kobiecie w ciąży może powodować uszkodzenie płodu, w tym toksycznie działać na zarodek i płód oraz wywoływać wady rozwojowe.
- Podczas leczenia produktem Tivdak i przez co najmniej 3 tygodnie po jego ostatniej dawce nie należy karmić piersią.
- Z badań klinicznych wykluczono pacjentów z następującymi chorobami: istotna klinicznie czynna choroba powierzchni oka, jakiegokolwiek wcześniejszy epizod bliznowaciejącego zapalenia spojówek lub zespołu Stevensa-Johnsona obejmującego narząd wzroku, neuropatia obwodowa stopnia ≥ 2 , istotne klinicznie problemy z krwawieniem lub ryzyko sercowo-naczyniowe.

1.2.2. Diagnostyka

1.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji

- Ocena histologiczna zmiany.
- Ocena wielkości zmiany zgodnie z kryteriami RECIST v1.1.
- Wykonanie podstawowych badań: badanie okulistyczne, neurologiczne, dermatologiczne, laboratoryjne (morfologia, badanie funkcji nerek, wątroby), test ciążowy, wywiad w kierunku chorób skóry i zaburzeń krzepnięcia.

1.2.2.2. Monitorowanie

- Przed pierwszą infuzją i zgodnie ze wskazaniami klinicznymi pacjenci powinni zostać skierowani do okulisty w celu przeprowadzenia pełnego badania oczu (w tym badania ostrości wzroku i badania w lampie szczelinowej). Przed każdą infuzją lekarz prowadzący powinien zbadać oczy pacjenta, w tym sprawdzić prawidłowość ruchu gałek ocznych i zapytać o objawy przedmiotowe lub podmiotowe ze strony narządu wzroku. Należy kontrolować czy u pacjentów występują nowe lub nasilające się objawy przedmiotowe i podmiotowe ze strony narządu wzroku i w razie konieczności jak najszybciej skierować ich do okulisty. Pacjentów należy poinstruować, aby niezwłocznie zgłaszali wszelkie nowe lub nasilające się objawy ze strony oczu.
- Należy kontrolować czy u pacjentów występują ogólne objawy neuropatii, jak parestezje, uczucie mrowienia lub pieczenia, ból neuropatyczny, osłabienie mięśni lub dyzestezja.
- Należy kontrolować czy u pacjentów występują przedmiotowe lub podmiotowe objawy ciężkich skórnych działań niepożądanych, do których należą zmiany skórne, nasilające się reakcje skórne, powstawanie pęcherzy lub łuszczenie się skóry, bolesne owrzodzenia w jamie ustnej, nosie, gardle lub okolicy narządów płciowych, gorączka lub objawy grypopodobne oraz obrzęk węzłów chłonnych.
- Badania laboratoryjne powinny być wykonywane przy kwalifikacji, przed każdym cyklem leczenia oraz w razie potrzeby (np. podejrzenie działań niepożądanych).
- Badania obrazowe (obowiązkowo: tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny klatki piersiowej, brzucha i miednicy (z kontrastem dożylnym)) należy wykonywać co 6 tygodni przez pierwsze 30 tygodni leczenia, a następnie co 12 tygodni do czasu potwierdzenia progresji choroby, rozpoczęcia nowego leczenia przeciwnowotworowego, zgonu lub zakończenia leczenia ocenianą technologią.

1.3. Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Tivdak (tisotumab wedotyny) wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, u których podczas wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby.

Substancją czynną produktu Tivdak jest tisotumab wedotyny – połączenie przeciwciała i leku. Przeciwciało wiąże się z komórkami nowotworowymi, które wytwarzają czynnik tkankowy (ang. *tissue factor*, TF). Lek wnika do wnętrza komórek, gdzie uwalniana jest monometyloaurystatyna E, która zakłóca sieć mikrotubul aktywnie dzielących się komórek, prowadząc do śmierci komórek raka.

Badania wymagane do diagnostyki i monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

Oceniana technologia jest obecnie jedyną zatwierdzoną przez EMA opcją terapeutyczną z kategorii ADC dla ocenianego wskazania.

2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

2.1. Problem zdrowotny

ICD-10: C53 Nowotwór złośliwy szyjki macicy

ICD-11: 2C77 Nowotwory złośliwe szyjki macicy

Rak szyjki macicy jest czwartym najczęściej występującym nowotworem u kobiet, z 604 000 nowych przypadków i 342 000 zgonów na całym świecie w 2020 r. W Europie w 2020 r. u ponad 58 000 kobiet zdiagnozowano raka szyjki macicy, z czego prawie 26 000 zmarło z powodu tej choroby. W latach 2013–2022 stwierdzano w Polsce średnio 2,5 tys. nowych zachorowań rocznie. Oznacza to, że każdego roku chorobę rozpoznawano średnio u 12,4 na 100 tys. kobiet (czyli u jednej na 8 tys. kobiet), co daje jeden z najwyższych współczynników zachorowalności w Unii Europejskiej. Największa liczba zachorowań na nowotwór szyjki macicy przypada przede wszystkim u kobiet starszych — 50% przypadków stwierdza się u kobiet w wieku 60 lat i starszych. Jednak w ostatnich latach obserwuje się wzrost liczby nowych zachorowań wśród młodszych kobiet począwszy od 30. roku życia. Ponad 1/3 wszystkich przypadków raka szyjki macicy (35,5%) występuje u kobiet w wieku 30–54 lata, a prawie 11% — dotyczy kobiet poniżej 40. roku życia. Mediana wieku zachorowania to 60 lat.³ Rak szyjki macicy występuje w dwóch głównych podtypach histologicznych: rak płaskonabłonkowy (~75%) i gruczolakorak (~25%), podczas gdy inne rzadkie podtypy, takie jak rak drobnokomórkowy, pojawiają się sporadycznie. W prawie wszystkich przypadkach raka szyjki macicy choroba jest związana z zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego (ang. *Human Papilloma Virus*, HPV), przy czym typy HPV 16 i 18 odpowiadają za ponad 70% przypadków.

Wczesny rak szyjki macicy często przebiega bezobjawowo, a typowe objawy pojawiają się dopiero w późniejszych stadiach choroby i obejmują bolesne miesiączki oraz krwawienia po stosunku. W chwili rozpoznania około 43% pacjentek ma chorobę ograniczoną do szyjki, 35% — chorobę regionalną, a 15% — przerzuty odległe. Pomimo wysokiego wskaźnika wyleczeń przy pierwotnym leczeniu raka szyjki macicy, ryzyko nawrotu pozostaje znaczące i jest skorelowane z początkowym stadium choroby. Odległe przerzuty lub wielokrotne nawroty mogą wystąpić u 15–61% pacjentek, zwykle w ciągu pierwszych dwóch lat po zakończeniu terapii. Pacjentki z nieprawidłowymi wynikami badania fizykalnego powinny być poddane biopsji oraz dodatkowym badaniom radiologicznym w celu określenia stopnia zaawansowania choroby.

Według danych z bazy SEER w Stanach Zjednoczonych, około 15% pacjentek z rakiem szyjki macicy diagnozuje się w stadium przerzutowym, a 5-letnie przeżycie całkowite w tej grupie wynosi około 19% (National Cancer Institute 2023).

Pacjentkom z nawrotem lokoregionalnym zaleca się leczenie miejscowe, obejmujące zabieg chirurgiczny lub radioterapię, jeśli choroba na to pozwala. W przypadku pierwotnego raka szyjki macicy z przerzutami lub nawrotem niekwalifikującego się do leczenia miejscowego, podstawowym leczeniem jest leczenie systemowe.

Opcje terapeutyczne dla pacjentek z progresją choroby po leczeniu pierwszego rzutu są ograniczone. U pacjentek wcześniej nieleczonych inhibitorami punktów kontrolnych możliwe jest zastosowanie cemiplimabu.

2.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);

³ <https://onkologia.pacjent.gov.pl/pl/kompendium-chorob-nowotworowych/szyjka-macicy/epidemiologia> [dostęp: 6.10.2025 r.].

- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://ascopubs.org/jco/special/guidelines>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 18 sierpnia 2025 r., aktualizację wykonano 11 lutego 2026 r. Przeprowadzono również wyszukiwanie wolnotekstowe za pomocą wyszukiwarki Google stosując słowa kluczowe: *cervical cancer, guidelines*. Odnaleziono 5 dokumentów wytycznych. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, u których podczas wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 9.1.

Podsumowanie

Wytyczne dotyczące drugiej linii leczenia raka szyjki macicy różnią się między organizacjami, co wynika m.in. z faktu, że zostały opracowane w różnych latach.

Najnowsze rekomendacje NCCN 2.2026 (USA) promują immunoterapię i terapię celowaną, wskazując tisotumab wedotyny jako preferowaną opcję – zarówno w monoterapii (kategoria 1), jak i w połączeniu z pembrolizumabem u pacjentek z guzami PD-L1–dodatnimi. Uwzględniono także inne cytostatyki i leki ukierunkowane molekularnie (kategoria 2a).

Europejskie wytyczne ESGO/ESTRO/ESP (2023) zalecają cemiplimab po progresji choroby, niezależnie od statusu PD-L1, jeśli wcześniej nie stosowano immunoterapii. ASCO (2016/2022) rekomenduje chemioterapię opartą na platynie (w monoterapii lub w skojarzeniu z paklitaksem, a także z bewacyzumabem), radioterapię i leczenie chirurgiczne oraz opiekę paliatywną, a w najnowszych wytycznych (2022) również pembrolizumab z chemioterapią z lub bez bewacyzumabu. ESMO (2017) podkreśla ograniczoną skuteczność terapii drugiej linii, nie wskazując konkretnego schematu leczenia. Polskie wytyczne PTOK (2013) koncentrują się na leczeniu chirurgicznym i radioterapii, uznając chemioterapię za opcję dla pacjentek w dobrym stanie ogólnym.

2.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Tivdak i substancja czynna tisotumab wedotyny nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT.

2.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR: cemiplimab, bewacyzumab, topotekan, winorelbina, gemcytabina, paklitaksel związany z albuminą (w postaci nanocząsteczek), docetaksel, pemetreksed, irynotekan, sunitynib, erlotynib, lapatynib, pazopanib, pegylowana liposomalna doksorubicyna;
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych: cemiplimab, pembrolizumab, tisotumab wedotyny, bewacyzumab, paklitaksel, paklitaksel związany z albuminą, docetaksel, fluorouracyl, gemcytabina, pemetreksed, topotekan, winorelbina, irynotekan, niwolumab, fam-trastuzumab derukstekan, neratynib, seliperkatynib, larotrektytib, entrektytib, repotrektytib, sunitynib, erlotynib, lapatynib, pazopanib, pegylowana liposomalna doksorubicyna, ifosfamid, iplimumab+niwolumab;
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: topotekan, winorelbina, gemcytabina, irynotekan, pemetreksed.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. we wskazaniu: w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, u których podczas wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak;
- w ramach programu lekowego: cemiplimab w monoterapii w II albo III linii leczenia systemowego po chemioterapii lub chemioterapii z bewacyzumabem (B. 159 Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53));
- w ramach chemioterapii: bewacyzumab, paklitaksel, fluorouracyl, topotekan, winorelbina, irynotekan, ifosfamid.

2.5. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak szyjki macicy pozostaje istotnym problemem zdrowotnym, obarczonym wysoką śmiertelnością w stadium nawrotowym lub przerzutowym. W przypadku progresji po leczeniu pierwszej linii możliwości terapeutyczne są ograniczone, a rokowanie niekorzystne (5-letnie przeżycie całkowite w stadium przerzutowym wynosi ok. 19%). W Polsce, zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia, refundowane opcje obejmują: cemiplimab (w ramach programu lekowego B.159) oraz wybrane cytostatyki stosowane w ramach chemioterapii (topotekan, winorelbina, irynotekan, paklitaksel, ifosfamid, fluorouracyl, bewacyzumab).

Z uwagi na dostępność refundacyjną oraz miejsce w ścieżce leczenia, komparatorami w warunkach polskich dla oceny tisotumabu wedotyny są **cemiplimab**, stosowany w monoterapii w drugiej lub trzeciej linii leczenia oraz – w populacji pacjentek, które nie kwalifikują się do immunoterapii, a także u chorych wcześniej leczonych inhibitorami PD-1/PD-L1 – **chemioterapia jednolekowa (topotekan, winorelbina, irynotekan)**.

3. Wielkość populacji docelowej

3.1. Szacowanie wielkości populacji

3.1.1. Opis metodyki

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie zarejestrowanych rozpoznań nowotwór złośliwy szyjki macicy (CD-10: 53.0, 53.1) w latach 2020-2024 zaczerpniętych z bazy SWIAD.

Tabela 2. Zachorowania na raka szyjki macicy w latach 2020-2024

Rok	2020	2021	2022	2023	2024
Liczba chorych	2 254	2 285	2 180	2 364	2 301

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie bazy SWIAD.

Korzystając z arkusza Excel i jego funkcji „arkusz prognozy” ekstrapolowano powyższe dane na kolejne lata.

Tabela 3. Prognozowana zapadalność na C53 w latach: 2025-2028

Rok	2025	2026	2027	2028
Liczba chorych	2 403	2 356	2 459	2 412

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Biorąc pod uwagę, że u 15–61% następuje nawrót choroby w ciągu dwóch lat od zakończenia leczenia (EPAR Tivdak), populacja, która będzie poddawana leczeniu drugiej i kolejnej linii może liczyć od ok. 360 osób do nawet ok. 1 460 osób.

Tabela 4. Nawroty choroby

Rok		2025	2026	2027	2028
Liczba chorych	min	361	353	369	362
	max	1 466	1 437	1 500	1 472

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Ze względu na dostępność alternatywnego leczenia dla wskazanej populacji w ramach programu lekowego (cemiplimabu), założono, że w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologia przejmie ona połowę rynku. Do leczenia lekiem Tivdak może się zatem kwalifikować w wariantcie minimalnym od ok. 180 do ok. 730 pacjentek w wariantcie maksymalnym.

W ramach programu lekowego B.159, do listopada 2025, alternatywną technologią medyczną, tj. cemiplimabem, leczonych było 181 pacjentów. Wato zaznaczyć, że cemiplimab w tym wskazaniu jest finansowany ze środków publicznych od stycznia 2025 roku, a dostępne dane obejmują pierwszy, niepełny rok refundacji. W związku z tym należy oczekiwać, że faktyczna liczba pacjentek leczonych tą technologią będzie wyższa.

3.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 2 410 (2 280–2 530; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Szacowana populacja do leczenia ocenianą technologią: 460 (180–730; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

3.2. Podsumowanie szacowania populacji

Roczna liczba nowych przypadków raka szyjki macicy oszacowana została na 2 410 (2 280–2 530) osób rocznie. Lek stosowany jest, dopóki obserwowana jest korzyść kliniczna. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła w badaniu rejestracyjnym 4,2 miesiąca. W związku z tym nie należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnym roku. Szacuje się, że populacja docelowa wyniesie ok. 460 osobo-lat.

Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

4. Dowody naukowe

4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących leku Tivdak we wskazaniu: w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, u których podczas wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 27 sierpnia oraz 4 września 2025 roku, aktualizację wykonano 11 lutego 2026 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.3 Strategia wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole’a. Wyników wyszukiwania nie ograniczano względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 5. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	dorośli z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, u których podczas wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	tisotumab wedotyny	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, brak publikacji pełnotekstowych, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

4.2. Opis badań

Do analizy włączono jedno pierwotnych badanie z randomizacją, porównujące ocenianą technologię z chemioterapią wybraną przez badacza (innovaTV 301, SGNTV-003) i jeden przegląd systematyczny z metaanalizą. Charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
innovaTV 301 (SGNTV-003) (NCT04697628) <i>Vergote 2024</i> Typ badania: interwencyjne <u>Źródło finansowania:</u> Seagen Inc.	<u>Badanie:</u> - wieloośrodkowe, międzynarodowe (w tym Polska), - dwuramienne, - randomizowane, - III fazy, - otwartej próby. <u>Hipoteza:</u> typu superiority <u>Okres obserwacji:</u> - do daty odcięcia 24.07.2023 mediana okresu obserwacji dla całej badanej populacji wynosiła 10,8 miesiąca.	Pacjenci z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy. - Mediana wieku wyniosła 50 lat (zakres: od 26 do 80). 49% pacjentów było rasy białej, 36% rasy azjatyckiej i 2% rasy czarnej, 20% stanowili pacjenci pochodzenia hiszpańskiego lub latynoskiego. 17% pacjentów było w wieku ≥ 65 lat - U 63% pacjentów stwierdzono raka płaskonabłonkowego, u 32% gruczolakoraka, a u 5% nowotwór o typie histologicznym gruczolaka płaskonabłonkowego. - Stan sprawności wg ECOG: - Tiv: 0 – 54,2%, 1- 45,8%; - Chem: 0 – 54,6%, 1- 45,4% 61% pacjentów było wcześniej poddawanych 1 linii leczenia ogólnoustrojowego, a 38% było poddawanych wcześniej 2 liniom leczenia ogólnoustrojowego. 6 pacjentów (1,2%) nie było wcześniej poddawanych chemioterapii zawierającej związek platyny, natomiast 496 pacjentów (99%) było jej wcześniej poddanych z powodu nawrotu choroby lub przerzutów. 64% pacjentów otrzymywało bewacyzumab, a 28% leki anty-PD-1 lub anty-PD-L1 w ramach wcześniejszej terapii ogólnoustrojowej. <u>Liczba pacjentów:</u> Łącznie N=502 - Interwencja: n=253 - Komparator: n=249	<u>Interwencja: Tisotumab wedotyny</u> Podawany w infuzji dożylniej (IV) w dawce 2,0 mg/kg (do maksymalnie 200 mg dla pacjentów o masie ciała ≥ 100 kg) w 1. dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Czas trwania leczenia: do momentu spełnienia co najmniej jednego kryterium przerwania leczenia albo zakończenia badania – w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Randomizowani uczestnicy: 253 Leczeni: 250 pacjentów <u>Komparator: Chemioterapia wg decyzji badacza</u> - Topotekan 1 lub 1,25 mg/m² dożylnie w dniach 1–5, co 21 dni lub - Winorelbina 30 mg/m² dożylnie w dniach 1 i 8, co 21 dni lub - Gemcytabina 1000 mg/m² dożylnie w dniach 1 i 8, co 21 dni lub - Irynotekan 100 lub 125 mg/m² dożylnie raz w tygodniu przez 28 dni, co 42 dni lub - Pemetreksed 500 mg/m² dożylnie w dniu 1, co 21 dni. Randomizowani uczestnicy: 249 Leczeni: 239 pacjentów	<u>Pierwszorzędowy:</u> - OS – całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>). <u>Pozostałe (wybrane):</u> - PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>), - ORR – ogólny wskaźnik odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>), - DOR – czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>), - TTR – czas do uzyskania odpowiedzi (ang. <i>time-to-response</i>).

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
Zeng 2025 Typ badania: przegląd systematyczny z metaanalizą	Badania kliniczne dotyczące monoterapii TV w przypadku r/m CC zostały kompleksowo zebrane z kilku baz danych, w tym PubMed, Embase i Cochrane Library. Kryteria włączenia obejmowały badania obserwacyjne i randomizowane badania kontrolowane. Analizę danych przeprowadzono przy użyciu programu STATA 15.0.	Pacjenci z r/m CC, niezależnie od rasy, narodowości lub wyników badań patologicznych, którzy nie otrzymywali żadnych innych leków przeciwnowotworowych podczas leczenia.	Monoterapia tisotumabem wedotyny	- Wyniki dotyczące skuteczności obejmowały medianę całkowitego czasu przeżycia (OS), medianę czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS), wskaźnik kontroli choroby (DCR) oraz wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR). - Wyniki dotyczące bezpieczeństwa obejmowały częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych stopnia 3–5 podczas leczenia.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Tivdak, <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04697628?term=innovaTV%20301&rank=1> [dostęp: 29.12.2025], Zeng 2025.

4.2.1. Opis komparatora

Badanie innovaTV 301 (SGNTV-003) było randomizowanym, otwartym badaniem fazy III, w którym porównywano monoterapię tisotumabem wedotyny z chemioterapią wybraną przez badacza. Chemioterapia według decyzji badacza obejmowała:

- topotekan,
- winorelbina,
- gemcytabinę,
- irynotekan,
- pemetreksed.

Każdy pacjent w ramieniu kontrolnym otrzymywał jeden z powyższych leków, dobrany indywidualnie przez lekarza prowadzącego.

Choć zastosowana w badaniu innovaTV 301 chemioterapia jednoskładnikowa odzwierciedla część praktyki klinicznej w Polsce, brak uwzględnienia cemiplimabu jako komparatora należy uznać za istotne ograniczenie. Cemiplimab wymieniany jest przez wytyczne kliniczne jako opcja leczenia dla wskazanej populacji oraz jest finansowany w ramach PL w drugiej i trzeciej linii u pacjentek bez wcześniejszej ekspozycji na inhibitory PD-1.

4.2.2. Opis punktów końcowych

Badanie innovaTV 301:

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
 - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) – **pierwszorzędowy punkt końcowy**.
- Przeżycia wolnego od progresji:
 - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*, PFS).
- Jakości życia:
 - zastosowano różne narzędzia oceny jakości życia w celu zmierzenia wyników raportowanych przez pacjentów (EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-CX24).
- Wyleczenia:
 - brak punktów końcowych dotyczących wyleczenia.
- Zastępczych punktów końcowych:
 - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR), czas do uzyskania odpowiedzi (ang. *time-to-reponse*, TTR) oraz czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR), ocenione przez badacza na podstawie kryteriów RECIST 1.1.
- Bezpieczeństwa:
 - odsetek uczestników, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane.

4.3. Kryteria populacji docelowej

Zestawienie kryteriów populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego oraz ChPL Tivdak przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 9.5.

Podsumowanie

Kryteria włączenia oraz wykluczenia opisane są szerzej w badaniu rejestracyjnym niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Kryteria z badania rejestracyjnego są bardziej szczegółowe i restrykcyjne, uwzględniając wiele dodatkowych aspektów klinicznych, laboratoryjnych i proceduralnych. ChPL Tivdak prezentuje kryteria w sposób uogólniony i uproszczony, skupiając się na najważniejszych przeciwwskazaniach i wymaganiach, które są łatwiejsze do zastosowania w praktyce klinicznej – m.in. nie uwzględnia wymagań dotyczących wcześniejszego leczenia, nie określa kryteriów dot. mierzalności choroby, nie wskazuje na konkretne wartości laboratoryjne oraz stany kliniczne.

4.4. Ocena jakości badań

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego innovaTV 301 przedstawiono w załączniku 9.6.

Wnioski

Ocena poziomu ryzyka błędu dla badania innovaTV 301 wskazuje na pewne zastrzeżenia dla pierwszorzędnego punktu końcowego (OS). Proces randomizacji był adekwatny, choć brak szczegółowego opisu ukrycia alokacji budzi pewne wątpliwości w tej domenie. Otwarty charakter badania nie miał istotnego wpływu na ocenę OS, ponieważ jest to obiektywny punkt końcowy, rejestrowany w sposób wiarygodny.

W przypadku pozostałych punktów końcowych, tj. PFS i ORR, ryzyko błędu jest większe. Oba wyniki oceniano wyłącznie przez badacza, bez informacji o centralnej, zaślepionej weryfikacji wyników, co generuje potencjalne ryzyko stronniczości w pomiarze i interpretacji. Z tego względu dla PFS i ORR ryzyko oceniono jako „posiadające pewne zastrzeżenia”.

4.5. Podsumowanie materiału dowodowego

Ocenę efektywności klinicznej ocenianej technologii przeprowadzono w oparciu o badania stanowiące podstawę wnioskowania na rzecz procedury dopuszczenia do obrotu przez EMA:

- innovaTV 301 (badanie rejestracyjne) – globalne, randomizowane, otwarte badanie III fazy, w którym oceniano skuteczność tisotumabu wedotyny w porównaniu z chemioterapią wybraną przez badacza u pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy w drugiej lub trzeciej linii leczenia.

Ponadto, w ramach przeglądu literatury przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie ukierunkowane na identyfikację badań o najwyższej wiarygodności metodologicznej. W jego wyniku zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny z metaanalizą, oceniający skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa analizowanej technologii medycznej.

Ryzyko błędu systematycznego dla badania rejestracyjnego innovaTV 301 oceniono (wg narzędzia RoB dla badań z randomizacją) jako niskie.

5. Ocena siły interwencji

5.1. Ocena skuteczności klinicznej

Badanie rejestracyjne

Skuteczność tisotumabu wedotyny oceniano w otwartym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu fazy III (SGNTV-003), w którym wzięło udział 502 pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, którzy wcześniej otrzymali jeden lub dwa schematy leczenia ogólnoustrojowego. Pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej tisotumab wedotyny w dawce 2 mg/kg mc. dożylnie raz na 3 tygodnie albo do grupy otrzymującej lek chemioterapeutyczny wybrany przez badacza (topotekan, winorelbina, gemcytabina, irynotekan lub pemetreksed), do czasu progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.

Poniżej (Tabela 7) przedstawiono wyniki dla najważniejszych punktów końcowych.

Tabela 7. Zestawienie wyników skuteczności na podstawie badania rejestracyjnego

Parametr	Tisotumab wedotyny N=253	Chemioterapia N=249	Uwagi
Mediana przeżycia całkowitego (OS), miesiące*	11,7 (95% CI: 9,9; 13,1)	9,2 (95% CI: 8,0; 10,3)	HR 0,79 (95% CI: 0,63; 0,97) p = 0,0280 ¹
Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) ² , miesiące	4,2 (95% CI: 4,0; 4,4)	2,9 (95% CI: 2,6; 3,1)	HR 0,67 (95% CI: 0,54; 0,82) p < 0,0001 ³
Potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi (CR + PR) (ORR) ²	17,8 (95% CI: 13,3; 23,1)	5,2 (95% CI: 2,8; 8,8)	Iloraz szans 4,0 (95% CI: 2,1; 7,6) p < 0,0001
Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) ⁴ , miesiące	5,3 (95% CI: 4,2; 8,3)	5,7 (95% CI: 2,8, NR)	
Wskaźnik kontroli choroby (DCR), %	75,9 (95% CI: 70,1; 81,0)	58,2 (95% CI: 51,8; 64,4)	
Mediana czasu do uzyskania potwierdzonej odpowiedzi (TTR) ⁵ , miesiące	1,58 (min. 1,2; max. 4,5)	1,74 (min. 1,2; max. 3,9)	

CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); CR = odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); DCR= wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); HR = hazard względny (ang. *hazard ratio*); NR = nie osiągnięto (ang. *not reached*); ORR = odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*); PR = odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); TTR = czas do uzyskania odpowiedzi (ang. *time-to-response*)

*Wyniki dla dłuższego okresu obserwacji (data odcięcia: 16.01.2024 r.). Mediana okresu obserwacji, miesiące (95% CI): TV 16,8 (16,0; 18,7) vs. CHT 16,5 (15,5; 17,6).

¹Dwustronna wartość p obliczona na podstawie stratyfikowanego testu log-rank. Podana jako opisowa nominalna wartość p.

²Ocenione przez badacza z zastosowaniem kryteriów RECIST w wersji 1.1

³Próg istotności statystycznej wynosi 0,0453 (dwustronny).

⁴Biorąc pod uwagę pacjentów z najlepszą odpowiedzią obiektywną potwierdzoną jako pełna lub częściowa odpowiedź (n = 45 dla tisotumabu wedotyny, n = 13 dla chemioterapii)

⁵Czas od randomizacji do najwcześniejszego wystąpienia CR lub PR u uczestników z potwierdzoną odpowiedzią.

Źródło: EPAR Tivdak s. 128-129, 148, ChPL Tivdak s.13.

Tabela 8. Zestawienie wyników dotyczących jakości życia

Parametr	Tisotumab wedotyny	Chemioterapia
Wskaźnik ukończenia QLQ-C30 w 5. cyklu*	≥57,6%	≥38,4%
Średnia zmiana jakości życia (QLQ-C30)	-1,1 (95% CI: -4,3; 2,1)	-5,0 (95% CI: -8,1; -1,9)
Odsetek pacjentów, u których odnotowano poprawę ≥10 pkt w QLQ-C30 GHS/QOL	13,9%	3,4%
Wskaźnik ukończenia QLQ-C24 w 5. cyklu*	≥56,3%	≥37,9%
Wskaźnik ukończenia EQ-5D w 5. cyklu*	≥57,1%	≥40,4%

* Wskaźnik ukończenia zdefiniowano jako liczbę pacjentów, którzy wypełnili kwestionariusz, w stosunku do liczby pacjentów uwzględnionych w pełnym zestawie analiz wyników zgłaszanych przez pacjentów.

Źródło: EPAR Tivdak s. 133-134, Vergote 2024.

Wyniki analizy w podgrupach

Tabela 9. Wpływ wcześniejszego leczenia na skuteczność tisotumabu wedotyny względem chemioterapii

Podgrupa	OS – HR (95% CI)	PFS – HR (95% CI)
Wcześniejsze leczenie bewacyzumabem		
Tak	0,57 (0,42;0,78)	0,59 (0,46;0,76)
Nie	1,00 (0,66;1,50)	0,83 (0,59; 1,16)
Wcześniejsza terapia anty–PD-1/PD-L1		
Tak	0,72 (0,46;1,14)	0,66 (0,44;0,99)
Nie	0,67 (0,50;0,90)	0,67 (0,53;0,85)

Źródło: Vergote 2024.

Powyższe wyniki pokazują, że skuteczność tisotumabu wedotyny była uzależniona od rodzaju wcześniej stosowanych terapii. Największą korzyść odnieśli pacjenci uprzednio leczeni bewacyzumabem – w tej grupie tisotumab wydłużał zarówno przeżycie całkowite (OS), jak i czas wolny od progresji (PFS) w porównaniu z chemioterapią. U chorych, którzy nie otrzymywali wcześniej bewacyzumabu, nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy ramionami leczenia.

W przypadku wcześniejszego stosowania immunoterapii nie odnotowano różnic w zakresie OS, natomiast współczynnik ryzyka (HR= 0,66; 95%CI= 0,44;0,99) dla PFS znajdował się na granicy istotności. Z kolei u pacjentów, którzy wcześniej nie byli leczeni inhibitorami PD-1/PD-L1, wykazano większą korzyść terapii zarówno w odniesieniu do PFS, jak i OS.

Przegląd systematyczny z metaanaliza

Celem pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa tisotumabu wedotyny (TV) w leczeniu nawrotowego/przerzutowego raka szyjki macicy (ang. *recurrent or metastatic cervical cancer*, r/m CC) na podstawie przeglądu systematycznego i metaanalizy badań jednoramiennych.

Najważniejsze wyniki metaanalizy:

- Liczba analizowanych badań/pacjentek: 7 badań, łącznie 527 pacjentek.
- Mediana całkowitego przeżycia (OS): 11,83 miesiąca (95% CI: 10,30; 13,59).
- Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS): 4,22 miesiąca (95% CI: 4,03; 4,22).
- Odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR): 29,9% (95% CI: 21,1%; 38,7%).
- Odsetek kontroli choroby (DCR): 75,1% (95% CI: 67,8%; 82,5%).

Komentarz analityków:

Z uwagi na brak uwzględnienia w badaniu rejestracyjnym jednego z kluczowych komparatorów – **cemiplimabu** – analitycy zdecydowali się na przedstawienie wyników skuteczności dla tej technologii stosowanej w ocenianym wskazaniu.

Skuteczność stosowania cemiplimabu oceniono u pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, u których doszło do progresji nowotworu w trakcie lub po zakończeniu chemioterapii opartej na związkach platyny z bewacyzumabem lub bez niego, w randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu 1676 prowadzonym metodą otwartej próby. Pacjentki włączano do badania niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 w obrębie nowotworu. Włączono 608 pacjentek (zrandomizowanych w stosunku 1:1); leczenie w ramieniu kontrolnym obejmowało pemetreksed, gemcytabinę, topotekan, irynotekan lub winorelbinę; mediana czasu obserwacji wynosiła 18,2 miesiąca.

Tabela 10. Zestawienie skuteczności na podstawie badania 1676

Parametr	Cemiplimab N= 304	Chemioterapia N= 304	Uwagi
Mediana przeżycia całkowitego (OS), miesiące	12,0 (95% CI: 10,3; 13,5)	8,5 (95% CI: 7,5; 9,6)	HR 0,69 (95% CI: 0,56; 0,84) p = 0,00011
Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS), miesiące	2,8 (95% CI: 2,6; 3,9)	2,9 (95% CI: 2,7; 3,4)	HR 0,75 (95% CI: 0,63; 0,89) p = 0,00048
Potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)	16,4 (95% CI: 12,5; 21,1)	6,3 (95% CI: 3,8; 9,6)	p < 0,001
Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR), miesiące	16,4 (95% CI: 12,4; nie osiągnięto)	6,9 (95% CI: 5,1; 7,7)	

Źródło: ChPL Libtayo, Tevari 2022.

Jakość życia oceniano wg narzędzia QLQ-C30. W całej populacji oszacowana średnia różnica najmniejszych kwadratów pomiędzy cemiplimabem a chemioterapią, od wartości wyjściowej do 8. cyklu, w zakresie ogólnego stanu zdrowia i jakości życia wyniosła 7,8 punktu (95% CI: 3,3; 12,3). Średnia zmiana najmniejszych kwadratów w obrębie grupy, od wartości wyjściowej, wyniosła 1,0 (95% CI: -2,0; 4,0) w grupie cemiplimabu oraz -6,8 (95% CI: -11,0; -2,6) w grupie chemioterapii.

5.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

Badanie rejestracyjne

Analiza bezpieczeństwa objęła 628 uczestników otrzymujących monoterapię tisotumabem wedotyny z 7 badań klinicznych (w tym 250 z badania SGNTV-003). Wszyscy pacjenci przyjmowali tisotumab wedotyny w dawce 2,0 mg/kg co 3 tygodnie. Uwzględniono także 239 osób, które otrzymało chemioterapię w ramieniu kontrolnym badania SGNTV-003.

Tabela 11. Bezpieczeństwo na podstawie badania SGNTV-03

Parametr	Tisotumab wedotyny N=250	Chemioterapia N=239
AEs stopnia ≥ 3 .	52,0%	62,3%
SAEs	32,8%	39,3%
AEs prowadzące do przerwania leczenia	14,8%	3,8%
AEs prowadzące do zgonu	1,6%	2,1%
Toksyczność dla oczu	52,8%	6,3%
Neuropatia obwodowa	38,4%	4,2%
Krwawienia	42,0%	14,2%

AE= zdarzenia niepożądane (ang. *adverse event*), SAEs = ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*)

Źródło: EPAR Tivdak, s.207.

W badaniu SGNTV-003 działania niepożądane wystąpiły u 98,4% pacjentów leczonych tisotumabem wedotyny (TV), co jest porównywalne do częstości obserwowanej w puli wszystkich typów nowotworów (ang. *all tumour types pool*, ATT) – 98,7%. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane w ramieniu TV ($\geq 25\%$ pacjentów) obejmowały nudności, zapalenie spojówek, obwodową neuropatię czuciową oraz krwawienia z nosa. Do najczęstszych zdarzeń stopnia ≥ 3 . należały niedokrwistość (8,4%), zakażenia układu moczowego (4,4%), ból brzucha (4,0%) oraz neutropenia (3,6%). Jako działania niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*, TRAEs) najczęściej odnotowywano zapalenie spojówek, nudności, obwodową neuropatię czuciową, łysienie i krwawienia z nosa. Najczęstsze zdarzenia stopnia ≥ 3 . w tej kategorii obejmowały niedokrwistość, zmęczenie oraz neutropenię (po 3,6% każdego), a także obwodową neuropatię czuciową i zapalenie rogówki (po 2,8%).

W ramieniu chemioterapii najczęściej obserwowano niedokrwistość (52,3%), nudności (40,2%) i neutropenię (22,6%), natomiast najczęstsze zdarzenia stopnia ≥ 3 obejmowały niedokrwistość (27,6%), neutropenię (13,4%) oraz zakażenia układu moczowego (7,1%).

Do działań niepożądanych szczególnego znaczenia (ang. *adverse events of special interest*, AESI) zaliczano toksyczność oczną oraz neuropatię obwodową, które zostały wskazane w planie zarządzania ryzykiem (ang. *risk management plan*, RMP) jako istotne zagrożenia związane z lekiem Tivdak. Ponadto, krwawienia występowały znacznie częściej w ramieniu TV (42%) w porównaniu z chemioterapią (14%) oraz w 54,5% przypadków w puli ATT. Ciężkie reakcje skórne (ang. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR) odnotowano u 2,4% pacjentów leczonych TV, w tym jeden przypadek stopnia 5. Zdarzenia stopnia 3. i ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*, SAEs) były stosunkowo rzadkie – wystąpiły odpowiednio u 2% pacjentów w ramieniu TV i u 4% w puli ATT.

Zgony wystąpiły u 12 pacjentów (4,8%) leczonych Tivdakiem, w porównaniu do 7,5% w ramieniu chemioterapii i 5,1% w puli ATT. Najczęstszą przyczyną były progresja choroby lub działania niepożądane. Należy również podkreślić, że przerwanie leczenia było znacznie częstsze w ramieniu TV niż w ramieniu chemioterapii (14,8% vs 3,8%), a w puli ATT wynosiły 18,2%. Najczęstszymi przyczynami zakończenia terapii były zdarzenia oczne oraz neuropatia obwodowa.

Przegląd systematyczny z metaanalizą

- Częstość występowania działań niepożądanych (AEs): 99,1% (95% CI: 96,9%–100%).
- Częstość ciężkich działań niepożądanych (AEs stopnia 3 – 5): 61,7% (95% CI: 47,1%–76,3%).
- Najczęstsze działania niepożądane: toksyczność oczna, krwawienia, neuropatie – zwykle możliwe do opanowania przy odpowiedniej profilaktyce i monitorowaniu.

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)⁴, na dzień 08.01.2026 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Tivdak.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)⁵ na dzień 08.01.2026 r. odnotowano informacje na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Tivdak. Zidentyfikowano 642 przypadki zdarzeń niepożądanych, z czego 327 dotyczyło ciężkich przypadków (w tym 45 zgonów). Najwięcej powikłań dotyczyło:

- zaburzeń oka (147),
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (137),
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (116),
- zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (91),
- zaburzeń układu nerwowego (85).

W bazie EudraVigilance⁶ do dnia 04.01.2026 r. odnotowano 253 przypadki działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku Tivdak i dotyczyły one przede wszystkim:

- zaburzeń układu nerwowego (76),
- nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) (70),
- zaburzeń oka (66),
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (62),
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (54).

W bazie VigiAccess⁷ prowadzonej przez WHO, do dnia 04.01.2026 r. odnotowano 619 przypadków działań niepożądanych substancji tisotumab wedotyny i dotyczyły one przede wszystkim:

- zaburzeń oka (146),
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (125),
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (99),
- zaburzeń układu nerwowego (87),
- zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (72).

5.3. Ograniczenia analizy klinicznej

- badanie przeprowadzono metodą otwartej próby co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji;
- brak niezależnej, zewnętrznej oceny wyników dla PFS i ORR – wskazane punkty końcowe były oceniane wyłącznie przez badacza;
- nie przedstawiono szczegółowych wyników dotyczących jakości życia dla wszystkich zastosowanych narzędzi (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24, EQ-5D); brak pełnych danych dla każdego z nich ogranicza możliwość kompleksowej oceny wpływu leczenia na jakość życia pacjentów;
- długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii nie są dostępne;
- populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych;

⁴ <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa3> [dostęp: 08.01.2026].

⁵ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 08.01.2026].

⁶ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 08.01.2026].

⁷ <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 08.01.2026].

- chemioterapia była wybierana przez lekarza z listy dostępnych opcji (topotekan, winorelbina, gemcytabina, irynotekan, pemetreksed) - to mogło wprowadzać heterogeniczność leczenia porównawczego oraz zmienność wyników, zależną od decyzji klinicznej a nie tylko od mechanizmu działania leku; dodatkowo nie opisano metody alokacji pacjentów.

5.4. Podsumowanie siły interwencji

Dla daty odcięcia 24 lipca 2023 r., przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 16,8 miesiąca, wykazano statystycznie istotną korzyść w zakresie OS dla tisotumabu wedotyny względem chemioterapii: współczynnik ryzyka (HR) wyniósł 0,79 (95% CI: 0,63; 0,97), $p=0,0280$, a mediana OS była dłuższa o 2,5 miesiąca (11,7 miesiąca w ramieniu tisotumabu wedotyny vs 9,2 miesiąca w ramieniu chemioterapii). Korzyść w zakresie OS była obserwowana w niemal wszystkich wcześniej zdefiniowanych, klinicznie istotnych podgrupach pacjentów.

Wyniki dla oceny jakości życia podano jedynie dla narzędzia QLQ-C30, gdzie średnia zmiana po 5 cyklu wyniosła -1,1 w ramieniu interwencji oraz -5,0 w ramieniu komparatora a odsetek pacjentów, u których odnotowano poprawę powyżej 10 punktów wyniósł odpowiednio 13,9% oraz 3,4%.

W zakresie drugorzędowego punktu końcowego – przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badacza (dojrzałość danych PFS: 78%) – również odnotowano różnicę istotną statystycznie: HR 0,67 (95% CI: 0,54; 0,82), $p < 0,0001$, z poprawą mediany PFS o 1,3 miesiąca (4,2 miesiąca w ramieniu tisotumabu wedotyny vs 2,9 miesiąca w ramieniu chemioterapii). Dodatkowo, odnotowano poprawę odsetka odpowiedzi obiektywnych (ORR): 17,8% vs 5,2% (iloraz szans 4,0; $p < 0,0001$), jak również wyższy wskaźnik kontroli choroby (75,9% vs 58,2%). Sześć pacjentek (2,4%) w ramieniu tisotumabu wedotyny osiągnęło całkowitą remisję (CR) jako najlepszą potwierdzoną odpowiedź, podczas gdy w ramieniu chemioterapii nie odnotowano żadnego przypadku CR.

Proste zestawienie wyników z dwóch badań klinicznych (dla tisotumabu wedotyny oraz cemiplimabu) wskazuje, że zarówno tisotumab wedotyny, jak i cemiplimab wykazują przewagę nad chemioterapią w leczeniu nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy, jednak profile skuteczności obu leków różnią się w poszczególnych punktach końcowych. Mediana przeżycia całkowitego (OS) była bardzo zbliżona (tisotumab: 11,7 mies.; cemiplimab: 12,0 mies.), natomiast tisotumab uzyskał wyższą medianę przeżycia wolnego od progresji (PFS: 4,2 vs 2,8 mies.), a cemiplimab charakteryzował się znacznie dłuższym czasem trwania odpowiedzi (DOR: 16,4 vs 5,3 mies.). Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) był porównywalny (tisotumab: 17,8%, cemiplimab: 16,4%), a oba leki istotnie poprawiały jakość życia w stosunku do chemioterapii, przy czym cemiplimab wykazał większą średnią poprawę w skali QLQ-C30.

W badaniu SGNTV-003, zdarzenia niepożądane (AEs) wystąpiły u 98,4% pacjentek leczonych tisotumabem wedotyny. Najczęstsze działania niepożądane ($>25\%$) w ramieniu TV to: nudności, zapalenie spojówek, neuropatia czuciowa obwodowa oraz krwawienia z nosa. Najczęstsze zdarzenia $\geq$ stopnia 3. to: niedokrwistość (8,4%), zakażenie układu moczowego (4,4%), ból brzucha (4%) i neutropenia (3,6%).

Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych było częstsze w ramieniu TV (14,8%) niż w ramieniu chemioterapii (3,8%); najczęstszą przyczyną były zdarzenia oczne i neuropatia obwodowa.

Większość zgonów w badaniu była związana z progresją choroby. Odnotowano jednak trzy zgony związane z leczeniem (ostre uszkodzenie nerek, zespół Stevensa-Johnsona oraz sepsa).

Wyniki odnalezionego przeglądu systematycznego z metaanalizą w większości pokrywają się z wynikami uzyskanymi w badaniu rejestracyjnym, jednak zauważono różnicę w zakresie odsetka obiektywnych odpowiedzi (29,9% przegląd systematyczny vs 17,8% badanie rejestracyjne).

Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa tisotumabu wedotyny nie są obecnie dostępne.

Podsumowując, interpretacja wyników badania wymaga szczególnej ostrożności ze względu na wskazane ograniczenia metodologiczne. Wnioski dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii powinny być traktowane jako wstępne i wymagają potwierdzenia w dalszych, bardziej rygorystycznych badaniach klinicznych prowadzonych w szerszych populacjach pacjentów oraz z zastosowaniem niezależnej weryfikacji wyników.

6. Ocena wpływu na budżet

6.1. Oszacowanie kosztów interwencji i komparatora

6.1.1. Założenia

Założenia dla ocenianej technologii:

- Dawkowanie: zalecana dawka produktu Tivdak wynosi 2 mg/kg mc. (maksymalnie 200 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 100 kg) co 3 tygodnie, do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.
- Przyjęto, że średnia masa ciała pacjenta wynosi 70 kg.
- W kosztach terapii uwzględniono wyłącznie koszt leku Tivdak, nie uwzględniono kosztów dodatkowych, tj. kosztów leczenia działań niepożądanych terapii, kosztów hospitalizacji. Ze względu na wysoką cenę leku, inne koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.
- Cenę zaczerpnięto z portalu [drugs.com](https://www.drugs.com), która na dzień 7.01.2026 wynosiła 7 237 USD za fiolkę zawierającą 40 mg substancji czynnej.
- Wyliczono roczny koszt terapii lekiem Tivdak.

Założenia dla komparatora:

- Zgodnie z badaniem rejestracyjnym za komparator przyjęto: topotekan, winorelbinę oraz irynotekan. pominięto gemcytabinę oraz pemetreksed ze względu na brak refundacji w ocenianym wskazaniu. Dodatkowo uwzględniono cemiplimab, dostępny w ramach programu lekowego.
- Dawkowanie leków przyjęto wg głównego badania rejestracyjnego:
 - Topotekan 1 lub 1,25 mg/m² dożylnie w dniach 1–5, co 21 dni,
 - Winorelbina 30 mg/m² dożylnie w dniach 1 i 8, co 21 dni,
 - Irynotekan 100 lub 125 mg/m² dożylnie raz w tygodniu przez 28 dni, co 42 dni.
- Dawkowanie cemiplimabu zaczerpnięto z ChPL: 350 mg co 3 tygodnie.
- Przyjęto średnią masę ciała pacjenta 70 kg.
- Powierzchnię ciała wyliczono zgodnie ze wzorem Haycocka ($\approx 1,82$ dla średniego wzrostu 170 cm i masy ciała 70 kg).
- W kosztach terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych.

Tabela 12. Dane wejściowe – oceniana technologia

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 USD [PLN]	3,6214	Tabela nr 173/A/NBP/2023 z dnia 2025-09-08
Dawka zalecana tisotumabu na podanie [mg]	140	ChPL Tivdak
Cykl leczenia [dni]	21	ChPL Tivdak
Liczba podań w cyklu leczenia [szt.]	1	ChPL Tivdak
Cena tisotumabu za mg [PLN]	655,20	Drugs.com

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 13. Dane wejściowe – komparator

Założenie	Wartość	Źródło
Dawka topotekanu zalecana na podanie [mg]	1,82-2,275	ChPL Tivdak
Cykl leczenia [dni]	21	ChPL Tivdak
Liczba podań w cyklu leczenia [szt.]	5	ChPL Tivdak
Dawka winorelbiny zalecana na podanie [mg]	54,6	ChPL Tivdak
Cykl leczenia [dni]	21	ChPL Tivdak
Liczba podań w cyklu leczenia [szt.]	2	ChPL Tivdak

Założenie	Wartość	Źródło
Dawka irynotekanu zalecana na podanie [mg]	182-227,5	ChPL Tivdak
Cykl leczenia [dni]	42	ChPL Tivdak
Liczba podań w cyklu leczenia [szt.]	28	ChPL Tivdak
Dawka cemiplimabu zalecana na podanie [mg]	350	ChPL Libtayo
Cykl leczenia [dni]	21	ChPL Libtayo
Liczba podań w cyklu leczenia [szt.]	1	ChPL Libtayo
Cena za 1 mg topotekanu [PLN]	74,41	Obwieszczenie MZ – załącznik dot. limitów finansowania
Cena za 1 mg winorelbiny [PLN]	2,29	Obwieszczenie MZ – załącznik dot. limitów finansowania
Cena za 1 mg irynotekanu [PLN]	0,46	Obwieszczenie MZ – załącznik dot. limitów finansowania
Cena za 1 mg cemiplimabu [PLN]	43,82	Obwieszczenie MZ – załącznik dot. limitów finansowania

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

6.1.2. Wyniki

Poniżej przedstawiono zestawienie kosztów stosowania poszczególnych substancji w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, u których doszło do progresji choroby w trakcie wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego lub po jego zakończeniu dla PFS.

Tabela 14. Zestawienie rocznych kosztów leczenia

Substancja	Koszt do PFS*
tisotumab wedotyny	550 369,51 zł
Topotekan	2 805,26 zł
Winorelbina	1 036,00 zł
Irynotekan	4 826,20 zł
Cemiplimab	59 153,14 zł

*Medianę PFS dla ocenianej technologii oraz chemioterapii zaczerpnięto z badania rejestracyjnego SGNTV-003, natomiast dla cemiplimabu z publikacji Tevari 2022.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Na podstawie zestawienia kosztów leczenia dla PFS można stwierdzić, że tisotumab wedotyny (Tivdak) stanowi najbardziej kosztowną opcję terapeutyczną – jej koszt przekracza 0,5 mln zł. Dla porównania, pozostałe substancje, takie jak topotekan, winorelbina, irynotekan czy cemiplimab, generują znacznie niższe koszty, mieszczące się w przedziale od kilku do kilkudziesięciu tysięcy złotych.

6.2. Wpływ na budżet Funduszu Medycznego

6.2.1. Założenia

- Szacowana populacja do leczenia ocenianą technologią: 458 (181–734) osobo-lat.
- Koszt leczenia do PFS: 550 369,51 zł.

6.2.2. Wyniki

Analizę wpływu na budżet Funduszu Medycznego przeprowadzono w celu prognozy rocznych wydatków w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii. Uwzględniono oszacowaną liczebność populacji docelowej oraz koszty terapii. Wyniki przedstawiono w wariantach minimalnym, podstawowym i maksymalnym. Należy

pamiętać o ograniczeniach analizy wynikających z dostępności danych epidemiologicznych oraz niepewności co do udziału technologii w populacji docelowej.

Tabela 15. Prognozowany wpływ na budżet Funduszu Medycznego

Wariant	Wielkość populacji	Koszt do PFS/osoba	Suma
minimalny	181	550 369,51 zł	99 616 881,31 zł
podstawowy	458		252 069 235,58 zł
maksymalny	734		403 971 220,34 zł

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Obliczenia wskazują, że roczne wydatki z budżetu Funduszu Medycznego na rzecz finansowania ocenianej technologii mogą wynieść od ok. 100 mln PLN w wariancie minimalnym do nawet ponad 400 mln PLN w wariancie maksymalnym. Przedstawione szacunki należy traktować z ostrożnością.

6.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Tivdak we wskazaniu w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, u których podczas wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 27 sierpnia 2025 roku, aktualizację wykonano 8 stycznia 2026 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.7.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: *tivdak*, *tisotumab vedotin*, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

Do przeglądu systematycznego włączono 3 publikacje dotyczące oceny farmakoekonomicznej oraz jeden dokument z organizacji niemieckiej stanowiący ocenę korzyści klinicznych i ekonomicznych stosowania tisotumabu wedotyny. Charakterystykę metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja kraj, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
Huo 2024	Populacja: Kobiety z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (r/mCC), leczone wcześniej chemioterapią (z lub bez bewacyzumabu i/lub inhibitorów PD-(L)1) Leczenie: Tisotumab wedotyny vs. wybór chemioterapii według decyzji badacza (gemcytabina, winorelbina, topotekan, pemetreksed lub irynotekan) Stopa dyskontowa: 3% rocznie dla kosztów i efektów zdrowotnych Horyzont czasowy: dożywotni	Tisotumab wedotyny (2.0 mg/kg i.v. co 3 tygodnie) był porównywany do wybranej przez badacza chemioterapii (gemcytabina, winorelbina, topotekan, pemetreksed, irynotekan)	<u>Analiza podstawowa</u> • Chemioterapia ◦ Koszty: 86 862 USD (≈314 562,05 PLN) ◦ QALYs: 0,90 • Tisotumab wedotyny ◦ Koszty: 293 641 USD (≈1 063 391,52 PLN) ◦ QALYs: 1,15 • Koszty inkrementalne: 206 779 USD (≈748 829,47 PLN) • Efekty inkrementalne: 0,25 • ICER (USD/QALY): 839 107,88 (≈3 038 745,28 PLN/QALY) • ICER wynosi 839 107,88 USD/QALY, co znacznie przekracza próg

Organizacja kraj, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
	Perspektywa analizy: Płatnik publiczny w USA Typ analizy: - Analiza kosztowo-efektywności (CEA) z wykorzystaniem modelu Markowa z trzema stanami zdrowia: progresja wolna od choroby (PFS), choroba postępująca (ang. <i>progressive disease</i>, PD), zgon. - Wyniki wyrażone jako QALY (ang. <i>quality-adjusted life years</i>), LY (ang. <i>life years</i>), koszty oraz ICER (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>). Źródła danych: - Dane kliniczne: badanie innovaTV 301. - Koszty: literatura, bazy danych, Centers for Medicare & Medicaid Services, CPI (inflacja). - Użyteczności: publikacje naukowe. - Przejścia między stanami: ekstrapolacja z krzywych PFS i OS z badania innovaTV 301, modelowanie parametryczne (log-logistyczne).		akceptowalności (ang. <i>willingness-to-pay</i>, WTP) 150 000 USD/QALY ($\approx$ 543 210 PLN/QALY). - Największy wpływ na ICER mają: koszt tisotumabu wedotyny, użyteczność w stanie PD i PFS, stopa dyskontowa. - W analizie probabilistycznej (Monte Carlo, 1000 iteracji) tisotumab wedotyny nie miał szansy na uznanie za koszt-efektywny przy progu WTP 150 000 USD/QALY (0% iteracji poniżej progu). Analiza wrażliwości - Zakres ICERów w analizie jednostkowej: zawsze powyżej progu WTP (największy wpływ miały: cena leku, użyteczności, koszty opieki wspierającej). - W analizie probabilistycznej: 0% szans na koszt-efektywność przy obecnej cenie leku. Wnioski: - Tisotumab wedotyny nie jest koszt-efektywny w porównaniu do chemioterapii w leczeniu nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy w 2. lub 3. linii leczenia, przy obecnej cenie i progu WTP 150 000 USD/QALY. - Obniżenie ceny tisotumabu wedotyny mogłoby poprawić jego opłacalność. - Wyniki są istotne dla decydentów i płatników, wskazując na potrzebę negocjacji cen i dalszych badań ekonomicznych.
Inami 2025	- Typ publikacji: Przegląd systematyczny badań koszt-efektywności terapii systemowych w zaawansowanym i nawrotowym raku szyjki macicy. - Populacja: Pacjentki z zaawansowanym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, niekwalifikujące się do leczenia radykalnego (chirurgia/radioterapia). - Komparator: Tisotumab wedotyny (2./3. linia leczenia) vs. chemioterapia według wyboru badacza (np. topotekan, winorelbina, gemcytabina, itp.). - Stopa dyskontowa: Zazwyczaj 3% rocznie (zgodnie z analizami cytowanymi w przeglądzie). - Horyzont czasowy: dożywotni. - Perspektywa analizy: Płatnik publiczny (np. USA, Chiny), z uwzględnieniem kosztów bezpośrednich leczenia. - Typ analizy: Analiza koszt-efektywności (CEA), wyniki wyrażone jako ICER (koszt/QALY), czasem także koszt/LY. - Źródła danych: Dane kliniczne z badań randomizowanych, ceny leków z oficjalnych baz, użyteczności z literatury.	nd	- Tisotumab wedotyny zapewnia niewielki przyrost QALY (+0,25 QALY względem chemioterapii), ale generuje bardzo wysokie dodatkowe koszty (~206 779 USD), co skutkuje bardzo wysokim ICER. - Prawdopodobieństwo koszt-efektywności przy progu WTP 150 000 USD/QALY wynosi praktycznie 0%. - Nawet duże zmiany parametrów w analizie wrażliwości nie obniżają ICER do akceptowalnego poziomu; tylko znaczne obniżenie ceny leku mogłoby poprawić opłacalność terapii. Porównanie z innymi technologiami - Cemiplimab (2. linia): - W porównaniu do chemioterapii inkrementalne QALY wyniosło 0,597. - ICER 111 211 USD/QALY – marginalnie koszt-efektywny w USA, nieopłacalny w krajach o niższych progach gotowości do zapłaty. Wnioski Tisotumab wedotyny nie jest obecnie uznawany za koszt-efektywny w leczeniu nawrotowego/przerzutowego raka szyjki macicy w 2./3. linii, przy obecnych cenach i aktualnych progach akceptowalności (WTP) w USA i innych krajach. Wysoki koszt leku przy niewielkim zysku QALY sprawia, że technologia ta nie jest rekomendowana do szerokiego finansowania bez znacznego obniżenia ceny lub dodatkowych dowodów na większą skuteczność.

Organizacja kraj, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
Richardson 2023	Typ publikacji: analiza koszt-efektywności sekwencyjnych terapii celowanych w zaawansowanym, przerzutowym i nawrotowym raku szyjki macicy. Populacja: Pacjentki z zaawansowanym, przerzutowym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy. Leczenie sekwencje obejmujące: - Chemioterapia + bewacyzumab → chemioterapia - Chemioterapia + bewacyzumab → cemiplimab - Chemioterapia + bewacyzumab + pembrolizumab → chemioterapia - Chemioterapia + bewacyzumab + pembrolizumab → tisotumab wedotyny Stopa dyskontowa: Nie podano Horyzont czasowy: 60 miesięcy (5 lat). Perspektywa analizy: Płatnik publiczny w USA. Typ analizy: Analiza koszt-efektywności (CEA) z wykorzystaniem modelu Markowa (9 stanów zdrowia). Wyniki wyrażone jako QALY, koszty, CER (<i>cost-effectiveness ratio</i>, czyli koszt/QALY). Źródła danych: Dane kliniczne z badań fazy II/III. Koszty leków: IBM Micromedex RED BOOK, cenniki firm. Użyteczności: literatura. Przejęcia między stanami: dane z krzywych Kaplana-Meiera z publikacji klinicznych.	Tisotumab wedotyny (podawany w 2. linii po chemioterapii + bewacyzumab + pembrolizumab) vs. inne sekwencje leczenia.	Porównanie z innymi technologiami - Chemo + bev → chemo: 125 918,04 USD, QALY: 1,051, OS: 21,8 mies., CER: 119 835,79 USD - Chemo + bev → cemiplimab: 187 562,99 USD, QALY: 1,158, OS: 28,5 mies., CER: 162 039,16 USD - Chemo + bev + pembro → chemo: 319 963,78 USD, QALY: 1,280, OS: 32,9 mies., CER: 249 930,10 USD Chemo + bev + pembro → tiso: 455 204,45 USD, QALY: 1,422, OS: 36,5 mies., CER: 320 072,99 USD Wnioski: - Tisotumab wedotyny stosowany w sekwencji po chemioterapii skojarzonej z bewacyzumabem i pembrolizumabem zapewnia największy przyrost przeżycia całkowitego oraz QALY, jednak wiąże się z istotnie wyższymi kosztami i nie spełnia kryteriów opłacalności przy standardowych progach WTP. Wzrost kosztów wynika przede wszystkim z cen samych leków, a nie z kosztów leczenia działań niepożądanych czy opieki towarzyszącej. - Autorzy analizy podkreślają, że sekwencyjne wykorzystanie nowych terapii prowadzi do znaczącej poprawy wyników klinicznych, ale równocześnie generuje bardzo wysokie obciążenie finansowe dla systemu ochrony zdrowia.
IQWiG 2025	Wskazanie: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po leczeniu systemowym.	- tisotumab wedotyny vs cemiplimab - tisotumab wedotyny vs nab-paklitaksel, winorelbina, ifosfamid, topotekan, pemetreksed, irynotekan, pembrolizumab - tisotumab wedotyny vs najlepsze leczenie wspomagające	IQWiG ocenia tisotumab wedotyny dla nawrotowego/przerzutowego raka szyjki macicy pod kątem dodatkowych korzyści względem właściwych terapii porównawczych wyznaczonych przez G-BA. W każdej z trzech rozpatrywanych sytuacji klinicznych (z progresją po chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny bez wcześniejszego PD-(L)1; po innych schematach z/bez PD-(L)1; dla których dalsza terapia przeciwnowotworowa nie jest możliwa) nie przedstawiono adekwatnych danych porównawczych, przez co dodatkowa korzyść kliniczna nie została udowodniona. Kluczowe zastrzeżenia dotyczą przede wszystkim braku bezpośredniego porównania tisotumabu wedotyny z cemiplimabem w odpowiedniej populacji oraz faktu, że analiza całej populacji badania innovaTV 301 nie pozwala na wiarygodną ocenę w kontekście wymagań G-BA, ponieważ właściwa subpopulacja była zbyt mała i nie przedstawiono dla niej wyników. W części ekonomicznej IQWiG zestawia roczne koszty terapii i wskazuje, że leczenie tisotumabem wedotyny generuje ~152 623 EUR (648 373,03 PLN) na

Organizacja kraj, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
			pacjentkę, co wyraźnie przewyższa koszty cemiplimabu (~72 810 EUR = 309 311,44 PLN) oraz większości cytostatyków stosowanych w monoterapii (np. nab-paklitaksel ~69 507 EUR (295 279,64 PLN), winorelbina ~10 032 EUR (42 617,94 PLN), topotekan ~28 755 EUR (122 156,99 PLN); pembrolizumab ~83 359 EUR (354 125,70 PLN)). Koszty obejmują cenę leku, świadczenia towarzyszące i przygotowanie parenteralne. Jednocześnie, wobec braku wykazanego dodatkowego efektu klinicznego względem właściwych komparatorów, IQWiG stwierdza, że wysoki koszt tisotumabu nie jest uzasadniony, a decyzję o ewentualnej refundacji i uznaniu korzyści podejmie G-BA.

1 EUR= 4,2484; 1 USD= 3,6214 na podstawie tabeli nr 173/A/NBP/2025 z dnia 2025-09-08.
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie publikacji podanych w powyższej tabeli.

Podsumowanie

Tisotumab wedotyny, oceniany w trzech analizach ekonomicznych, nie jest obecnie terapią kosztowo-efektywną w leczeniu nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy w porównaniu do chemioterapii lub innych alternatywnych opcji (np. cemiplimab, pembrolizumab). Wszystkie analizy wykazały bardzo wysoki koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, znacznie przekraczający akceptowalny próg gotowości do zapłaty (150 000 USD/QALY≈ 543 210 PLN/QALY). Wydłużenie przeżycia i zysk QALY jest niewielki w relacji do ponoszonych kosztów.

Jednocześnie IQWiG podkreślił, że wobec braku wykazanej dodatkowej korzyści klinicznej w porównaniu do zidentyfikowanych terapii alternatywnych, tak wysoka cena ocenianej technologii nie znajduje uzasadnienia; decyzję o ewentualnej refundacji podejmie G-BA.

Uzyskane wyniki są istotne z perspektywy decydentów i płatników, gdyż wskazują na potrzebę negocjacji cenowych w celu poprawy opłacalności terapii.

6.4. Ograniczenia oceny wpływu na budżet

- Nie uwzględniono ewentualnych mechanizmów RSS dla ocenianej technologii.
- Brakuje wiarygodnych danych na temat tego, jaki procent populacji będzie faktycznie korzystać z ocenianej technologii. To ograniczenie wpływa na dokładność prognoz budżetowych, szczególnie w scenariuszach maksymalnych i minimalnych

6.5. Podsumowanie oceny wpływu na budżet

Tisotumab wedotyny (Tivdak) stanowi najdroższą opcję leczenia –koszt stosowania ocenianej technologii do PFS na pacjenta przekracza 0,5 mln zł, co wielokrotnie przewyższa wydatki na alternatywne terapie, takie jak topotekan, winorelbina, irynotekan czy cemiplimab, których koszty mieszczą się w przedziale od kilku do kilkudziesięciu tysięcy złotych.

Szacunki wskazują, że roczne obciążenie budżetu Funduszu Medycznego związane z finansowaniem tej technologii może wynieść od ok. 100 mln zł w wariantcie minimalnym do nawet 400 mln zł w wariantcie maksymalnym.

Brak wiarygodnych danych na temat odsetka pacjentów, którzy ostatecznie skorzystają z leczenia, wprowadza niepewność do prognoz budżetowych, zarówno w scenariuszu minimalnym, jak i maksymalnym. Analizy nie uwzględniają również potencjalnych mechanizmów dzielenia ryzyka (RSS), które mogłyby obniżyć rzeczywiste koszty po stronie płatnika.

Wyniki trzech odnalezionych analiz ekonomicznych wskazują, że oceniana interwencja jest skuteczniejsza (QALYg=0,25) i droższa niż komparator (koszty inkrementalne 206 779 USD (≈748 829,47 PLN)). Tivdak

(tisotumab wedotyny) został poddany analizie w kontekście kosztów leczenia nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy w porównaniu do chemioterapii oraz innych dostępnych opcji, takich jak cemiplimab czy pembrolizumab. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wyniósł 839 107,88 USD/QALY ($\approx 3\,038\,745,28$ PLN/QALY) i znacznie przekracza uznawany za akceptowalny próg 150 000 USD/QALY ($\approx 543\,210$ PLN/QALY), co sprawia, że terapia nie jest obecnie koszt-efektywna.

We wszystkich analizach podkreślono, że mimo niewielkiego zysku w zakresie wydłużenia przeżycia i QALY w stosunku do ponoszonych kosztów, Tivdak generuje bardzo wysokie obciążenie finansowe dla systemu ochrony zdrowia. Sekwencyjne zastosowanie nowoczesnych terapii może poprawiać wyniki leczenia, jednak odbywa się to kosztem dużych nakładów ze środków publicznych, co ogranicza opłacalność leku w porównaniu do refundowanych alternatyw.

Wnioski z oceny wskazują, że Tivdak nie jest obecnie terapią koszt-efektywną na tle standardowej chemioterapii oraz innych refundowanych opcji – przede wszystkim z uwagi na bardzo wysoki koszt w relacji do uzyskiwanych korzyści zdrowotnych.

7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Tivdak (tisotumab vedotyny) we wskazaniu w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, u których podczas wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 27.08.2025 r., aktualizację wykonano 08.01.2026 r., przy zastosowaniu słów kluczowych: *tivdak* i *tisotumab vedotin*. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych gotowych rekomendacji refundacyjnych. Obie są w trakcie opracowywania – data publikacji jednej jest przewidziana na koniec czerwca 2026 (NICE) a drugiej do drugiej połowy lutego 2026 (G-BA). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja kraj, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
NICE	w leczeniu nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy po chemioterapii	W trakcie opracowywania	Przewidywana data publikacji: 25 czerwca 2026 r.
G-BA	w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po leczeniu systemowym.	W trakcie opracowywania	Przewidywana data publikacji: do połowy lutego 2026 r.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

Podsumowanie

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego 27 sierpnia 2025 r. i aktualizacji 8 stycznia 2026 r. nie zidentyfikowano żadnych opublikowanych rekomendacji refundacyjnych dotyczących tisotumabu vedotyny (Tivdak). Aktualnie dwie organizacje prowadzą proces oceny tego leku, a publikacja wyników zapowiedziana jest na czerwiec 2026 r (NICE) oraz luty 2026 (G-BA).

8. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Vergote 2024** I. Vergote, A. González-Martín, K. Fujiwara et al., *Tisotumab Vedotin as Second- or Third-Line Therapy for Recurrent Cervical Cancer*, N Engl J Med 2024;391:44-55. DOI: 10.1056/NEJMoa2313811
- Zeng 2025** S. Zeng, X. Li, S. Xiao, P. Yang, C. Lin, H. Chen, H. Zhao, J. Zhan and X. Xiao, *The efficacy and safety of Tisotumab vedotin in the treatment of recurrent/metastatic cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of single-arm studies*. Front. Pharmacol. 16:1538980. doi: 10.3389/fphar.2025.1538980

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ASCO 2022** Linus T. Chuang et al., *Management and Care of Patients With Invasive Cervical Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline Rapid Recommendation Update*. JCO Glob Oncol 8, e2200027(2022). DOI:10.1200/GO.22.00027
- ASCO 2016** Linus T. Chuang et al., *Management and Care of Women With Invasive Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource-Stratified Clinical Practice Guideline*, JCO Glob Oncol, 311 Volume 2, Issue 5, October 2016, DOI: 10.1200/JGO.2016.003954
- ESGO/ESTRO/ESP 2023** Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F et al., *ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023*, Int J Gynecol Cancer 2023;33:649–666. DOI: 10.1136/ijgc-2023-004429
- ESMO 2017** C. Marth, F. Landoni, S. Mahner, M. McCormack et al., *Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Annals of Oncology 28 (Supplement 4): iv72–iv83, 2017 doi:10.1093/annonc/mdx220
- G-BA** <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1256/#zweckmaessige-vergleichstherapie> [dostęp: 08.01.2026 r.].
- NCCN 2026** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Cervical Cancer, Version 2.2026 – November 10, 2025; https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf [dostęp: 11.02.2026 r.]
- PTOK 2013** J. Kornafel, R. Mądry, M. Bidziński, J. Brębowicz et al., *Nowotwory kobiecego układu płciowego*, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r., <https://ptok.pl/artykul/nowotwory-kobiecego-ukladu-plciowego> [dostęp: 18.08.2025 r.]

Pozostałe publikacje

- ChPL Tivdak** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tivdak
- ChPL Libtavo** Charakterystyka Produktu Leczniczego Libtavo
- clinical.trials** <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04697628?term=innovaTV%20301&rank=1> [dostęp: 29.12.2025]
- Drugs.com** <https://www.drugs.com/price-guide/tivdak> [dostęp: 10.09.2025]
- EPAR Tivdak** European Public Assessment Report Tivdak
- EudraVigilance** <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 04.01.2026]
- FAERS** <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 08.01.2026]
- Huo 2024** G. Huo, W. Liu, P. Chen, *Cost-effectiveness of tisotumab vedotin as a second- or third-line therapy for cervical cancer*, J Gynecol Oncol. 2024 Sep;35(5):e58, <https://doi.org/10.3802/jgo.2024.35.e58>, pISSN 2005-0380-eISSN 2005-0399
- IQWiG 2025** <https://www.iqwig.de/projekte/a25-112.html> [dostęp: 08.01.2026 r.].
- Inami 2025** Inami K (2025) *Cost-effectiveness of chemotherapy for advanced and recurrent cervical cancer: a systematic review*. Front. Health Serv. 5:1616223. doi: 10.3389/frhs.2025.1616223
- Kurs NBP** <https://nbp.pl/archiwum-kursow/tabela-nr-173-a-nbp-2025-z-dnia-2025-09-08/> [dostęp: 22.12.2025]
- Richardson 2023** M. T. Richardson, K. Attwood, G. Smith et al., *Sequential Targeted Therapy for Advanced, Metastatic, and Recurrent Cervical Cancer: A Cost-Effectiveness Analysis of the Patient Journey*, Cancer Control, Volume 30: 1–7, DOI: 10.1177/10732748231182795
- Narodowy Portal Onkologiczny_Szyjka Maciczy** <https://onkologia.pacjent.gov.pl/pl/kompendium-chorob-nowotworowych/szyjka-maciczy/epidemiologia> [dostęp: 10.10.2025]
- Tewari 2022** K.S. Tewari et al., *Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer*, N Engl J Med 2022;386:544-55. DOI: 10.1056/NEJMoa2112187
- Obwieszczenie MZ z dnia 18 grudnia 2025 r. w spr. leków refundowanych** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r.
- URPL** <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa3> [dostęp: 08.01.2026]
- VigiAccess** <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 04.01.2026]

9. Załączniki

9.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Tabela 18. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: rak szyjki macicy

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
ASCO 2022	• Monoterapia platynowa (cisplatyna lub karboplatyna) (siła dowodów: pośrednia (intermediate); siła zalecenia: umiarkowana (moderate)) • Cisplatyna lub karboplatyna ± paklitaksel (siła dowodów: wysoka (high); siła zalecenia: umiarkowana do silnej (moderate to strong)) • Cisplatyna + paklitaksel lub karboplatyna + paklitaksel; (siła dowodów: wysoka (high); siła zalecenia: silna (strong)) • Cisplatyna/karboplatyna + paklitaksel + bewacyzumab (siła dowodów: wysoka (high); siła zalecenia: silna (strong)) • Radioterapia paliatywna (siła dowodów: wysoka (high); siła zalecenia: silna (strong)) • Leczenie chirurgiczne (siła dowodów: wysoka (high); siła zalecenia: silna (strong)) • Opieka paliatywna (leczenie bólu, objawów, wsparcie) (siła dowodów: pośrednia (intermediate); siła zalecenia: silna (strong)) • Zaktualizowane zalecenie (wraz z innymi opcjami z 2016 r.) na styczeń 2022 r. brzmi: lekarze mogą zaproponować kwalifikującym się pacjentkom z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy w pierwszej linii pembrolizumab oraz chemioterapię z lub bez bewacyzumabu, a także zindywidualizowaną radioterapię i/lub opiekę paliatywną w warunkach wzmocnionych i maksymalnych. (Typ: oparte na dowodach, korzyści przewyższają szkody; Jakość dowodów: wysoka; Siła zalecenia: silna).
ESGO/ESTRO/ESP 2023	Choroba nawrotowa/przerzutowa • Pacjentkom, u których doszło do progresji po leczeniu pierwszej linii chemioterapią z platyną, należy zaoferować leczenie inhibitorem PD-1 cemiplimabem, niezależnie od statusu PD-L1, pod warunkiem, że nie były wcześniej leczone immunoterapią [I, A].
NCCN 2026	Druga i kolejne linie terapii • Preferowane schematy leczenia ○ Pembrolizumab w przypadku guzów TMB-H lub PD-L1–dodatnich albo MSI-H/dMMR ○ Tisotumab wedotyny (kategoria 1) • Inne zalecane schematy ○ Bewacyzumab ○ Paklitaksel ○ Paklitaksel w postaci związanej z albuminą ○ Docetaksel ○ Fluorouracyl ○ Gemcytabina ○ Pemetreksed ○ Topotekan ○ Winorelbina ○ Irynotekan ○ Cemiplimab ○ Ipilimumab+niwolumab • Przydatne w określonych sytuacjach a. Guzy PD-L1–dodatnie ○ Niwolumab ○ Tisotumab wedotyny + pembrolizumab b. Guzy HER2-dodatnie (IHC 3+ lub 2+) ○ Fam-trastuzumab derukstekan c. Mutacja HER2 ○ Neratynib d. Guzy z rearanżacją genu RET ○ Selperkatynib e. Guzy z fuzją genu NTRK ○ Larotrektytib ○ Entrektytib ○ Repotrektytib

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	Wszystkie zalecenia są w kategorii 2a, chyba że wskazano inaczej. 1 – Na podstawie dowodów wysokiej jakości (co najmniej jedno randomizowane badanie fazy 3 lub wysokiej jakości metaanalizy) istnieje jednomyślny konsensus NCCN (≥85% poparcia Panelu), że interwencja jest właściwa. 2a – Na podstawie dowodów niższego poziomu istnieje jednomyślny konsensus NCCN (≥85% poparcia Panelu), że interwencja jest właściwa.
ESMO 2017	Paklitaksel i cisplatyna w skojarzeniu z bewacyzumabem są uznawane za preferowany schemat pierwszej linii leczenia w przypadku przerzutowego lub nawrotowego raka szyjki macicy ze względu na korzystny stosunek skuteczności do profilu toksyczności [I, A]. U pacjentów, u których dochodzi do progresji choroby po leczeniu pierwszej linii, oceniano zastosowanie różnych leków cytostatycznych, takich jak winorelbina, topotekan, gemcytabina czy paklitaksel związany z albuminą w postaci nanocząsteczek. Jednak uzyskiwane odsetki odpowiedzi są niskie, a czas ich utrzymywania się – krótki. W związku z tym nie można obecnie wskazać najskuteczniejszej terapii drugiej linii. • Bewacyzumab • Topotekan • Winorelbina • Gemcytabina • Paklitaksel związany z albuminą (w postaci nanocząsteczek) • Docetaksel • Pemetreksed • Irinotekan • Sunitynib • Erlotynib • Lapatynib • Pazopanib • Pegylowana liposomalna doksorubicyna
PTOK 2013	Postępowanie u chorych z nawrotem zależy od rodzaju leczenia pierwotnego i lokalizacji nawrotu. W przypadku chorych pierwotnie leczonych wyłącznie chirurgicznie zastosowanie RTH lub RCTH w sytuacji stwierdzenia nawrotu choroby pozwala na uzyskanie kontroli nowotworu u około 40% chorych. Możliwości skutecznej chirurgii ratującej (wytrzewienie) po wcześniejszej RTH są bardziej ograniczone, a wyniki nieco gorsze ze względu na większe ryzyko poważnych powikłań. U chorych z możliwymi do wycięcia przerzutami (płuca, wątroba) należy rozważyć leczenie chirurgiczne. U chorych ze wznową w obrębie miednicy (obszar napromieniany), u których nie ma możliwości ratującego leczenia chirurgicznego, CTH ma niewielką skuteczność. Przy wyborze rodzaju CTH w pierwszej kolejności należy się kierować ryzykiem powikłań. Wartość CTH drugiej linii jest niepewna. U chorych, które odpowiedziały na CTH pierwszej linii i pozostają w dobrym stanie ogólnym, można rozważyć w drugiej linii CTH stosowanie monoterapii ifosfamidem, paklitakselem, topotekanem, irynotekanem lub winorelbina.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.2. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Tabela 19. Rekomendacje Agencji dotyczące wskazania: rak szyjki macicy (ICD-10: C53) obejmującego populację w ocenianym wskazaniu

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
Cemiplimab				
166/2024	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 131/2024 z dnia 25 listopada 2024 roku	Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny.	Link	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Libtayo (cemiplimabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 7ml, GTIN: 05909991408329, w ramach programu lekowego B.159 „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka przynajmniej do obowiązującego w innych wskazaniach. Rada nie zgłasza uwag do programu lekowego.

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
	Rekomendacja nr 136/2024 z dnia 27 listopada 2024 roku		Link	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Libtayo (cemiplimabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD10: C53)” pod warunkiem pogłębienia RSS w sposób, który obniży koszty płatnika publicznego np. zobowiązania do zwrotu na rzecz NFZ wydatków poniesionych na finansowanie cemiplimabu w programie lekowym „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)” po przekroczeniu wartości refundacji odpowiadającej wydatkom określonym w analizie wpływu na budżet.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.3. Strategia wyszukiwania

Tabela 20. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Tivdak w bazie Medline via PubMed

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów 04.09.2025	Liczba rekordów 11.02.2026
#1	("tisotumab vedotin"[All Fields] OR "Tivdak"[All Fields]) AND ("cervical cancer"[MeSH Terms] OR "cervical cancer"[All Fields] OR "cervical carcinoma"[All Fields]) AND ("recurrent"[All Fields] OR "metastatic"[All Fields] OR "advanced"[All Fields]) AND ("systemic therapy"[All Fields] OR "chemotherapy"[All Fields] OR "prior treatment"[All Fields] OR "disease progression"[All Fields])	36	45

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

Tabela 21. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Tivdak w bazie Embase

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów 27.08.2025	Liczba rekordów 11.02.2026
#1	tisotumab vedotin/ or tisotumab vedotin.ti,ab. or tisotumab vedotin-tftv.ti,ab. or tivdak.ti,ab. or humax-tf-adc.ti,ab.	413	449
#2	cervix carcinoma/ or uterine cervix carcinoma/ or cervical cancer.ti,ab. or cervical carcinoma.ti,ab. or carcinoma of the cervix.ti,ab. or cervix cancer.ti,ab. or cervix uteri carcinoma.ti,ab. or rak szyjki macicy.ti,ab.	122 777	109 428
#3	recurrent disease/ or relapsed.ti,ab. or recurrence.ti,ab. or recurrent.ti,ab. or relapse.ti,ab. or metastatic disease/ or metastatic.ti,ab. or metastasis.ti,ab. or advanced.ti,ab. or przerzutowy.ti,ab. or nawrotowy.ti,ab.	3 108 237	288 1381
#4	randomized controlled trial/ or random*.ti,ab. or placebo.ti,ab. or "clinical trial".ti,ab.	2 916 953	2 562 710
#5	1 and 2 and 3 and 4	37	38

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

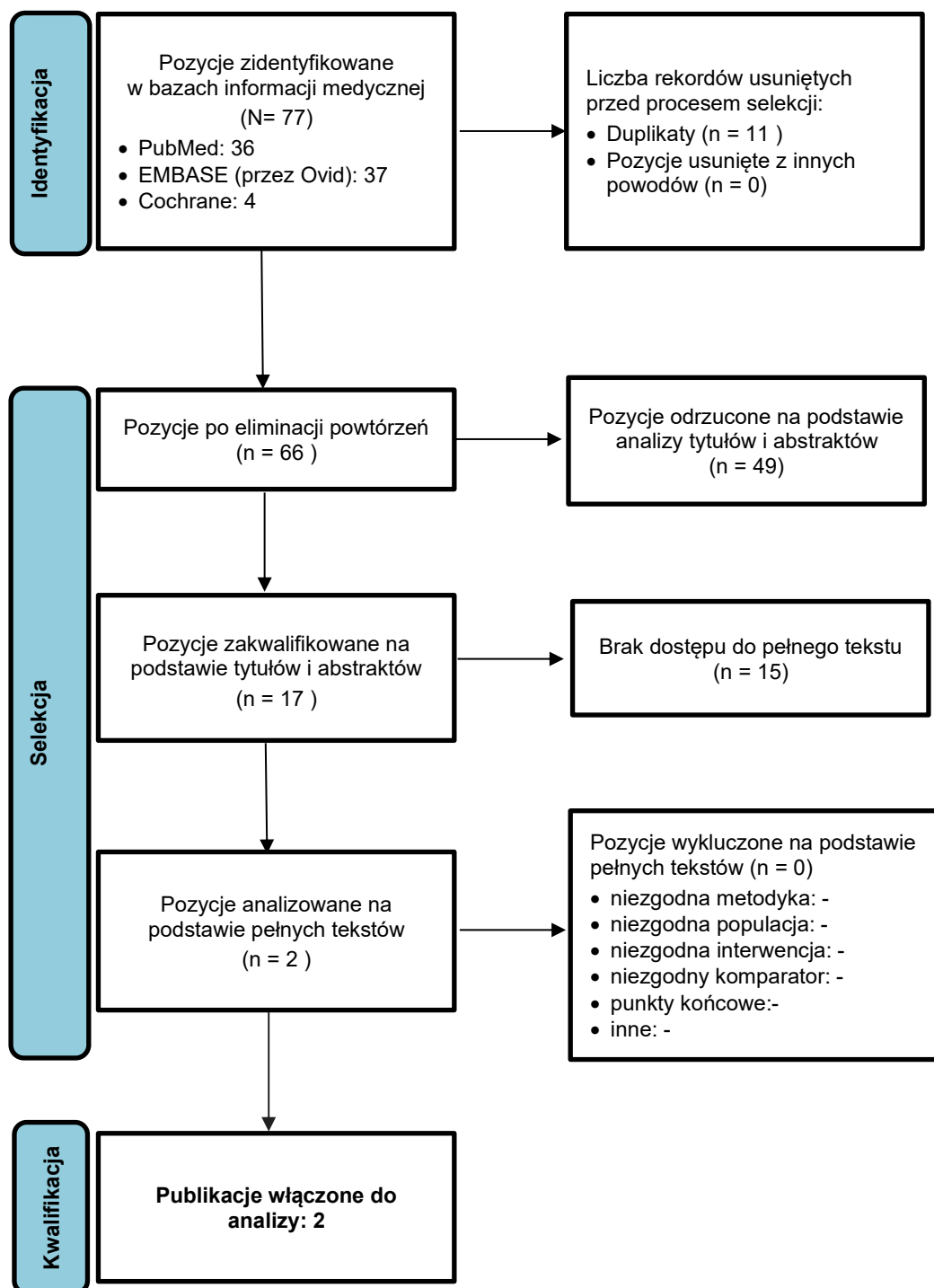
Tabela 22. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Tivdak w bazie Cochrane Library

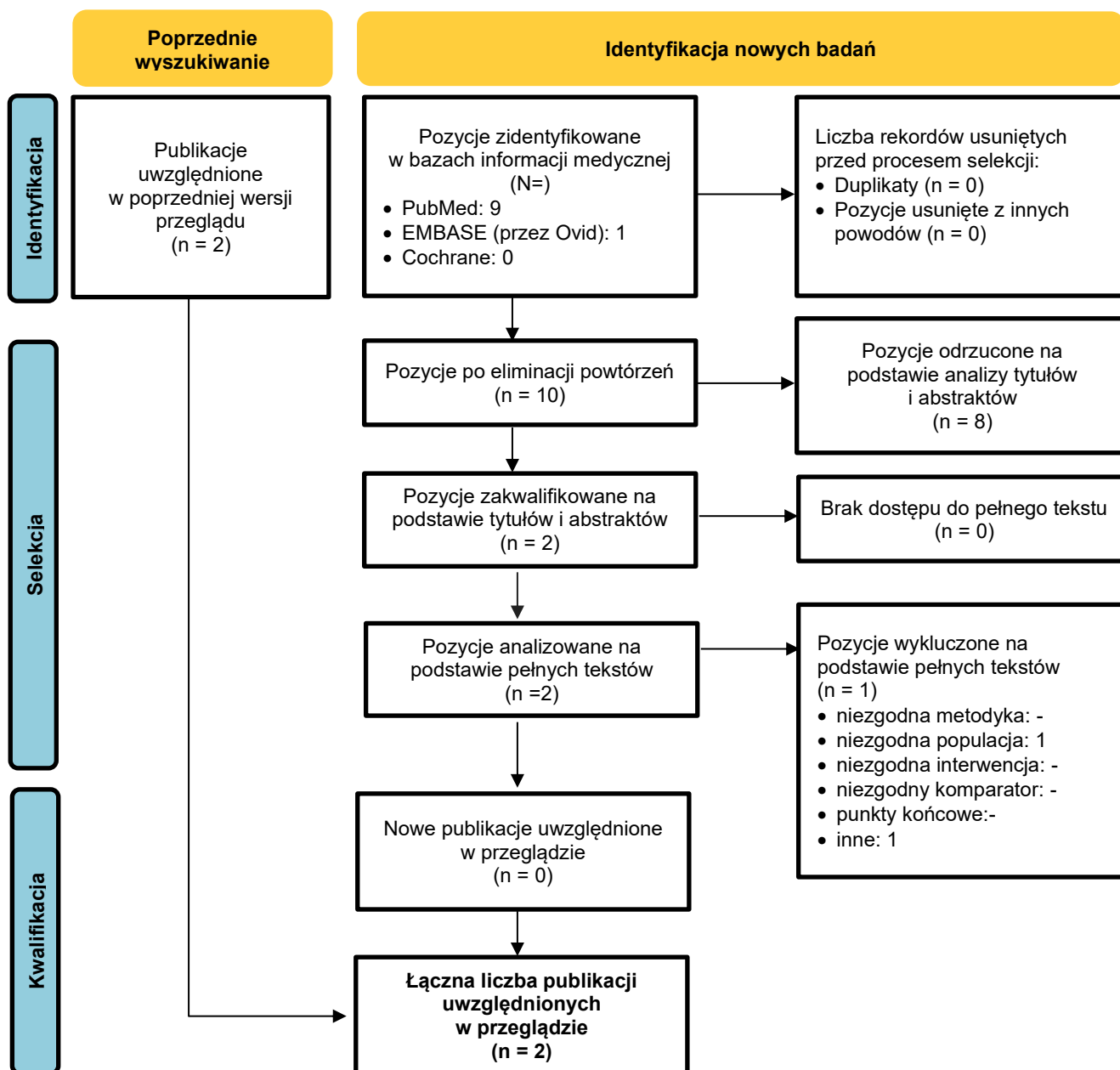
Nr	Kwerenda	Liczba rekordów 04.09.2025	Liczba rekordów 11.02.2026
#1	tivdak:ti,ab,kw	1	1
#2	(tisotumab NEXT vedotin*):ti,ab,kw	27	28
#3	(tisotumab-vedotin*):ti,ab,kw	27	28
#4	(HuMax NEXT TF NEXT ADC):ti,ab,kw OR "HuMax-TF-ADC":ti,ab,kw	2	2
#5	(tissue NEXT factor NEAR/3 (antibod* OR conjugate* OR antibody NEXT drug OR ADC) NEAR/3 (vedotin OR MMAE OR (monomethyl NEXT auristatin*))) :ti,ab,kw	2	2

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów 04.09.2025	Liczba rekordów 11.02.2026
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	28	29
#7	MeSH descriptor: [Uterine Cervical Neoplasms] explode all trees	3 535	3 612
#8	(cervical NEXT cancer* OR cervix NEXT cancer* OR cervical NEXT neoplas* OR cervix NEXT uteri NEXT neoplas* OR carcinoma NEXT of NEXT the NEXT cervix OR cervical NEXT carcinoma*):ti,ab,kw	7 222	7 429
#9	#7 OR #8	7 222	7 429
#10	(recurr* OR relaps* OR metast* OR advanced OR progress* OR "previously treated" OR pretreated OR post-treatment OR posttreatment OR (after NEXT chemotherap*) OR (after NEXT systemic NEXT therap*) OR "second-line" OR "2nd line" OR "third-line" OR "3rd line"):ti,ab,kw	345 538	355 956
#11	#9 AND (#10 OR (recurrent NEAR/5 cervix):ti,ab,kw OR (metast* NEAR/5 cervix):ti,ab,kw)	600 162	614 996
#12	#6 AND #11	28	29
#13	humans:ti,ab,kw	912 485	925 944
#14	#12 AND #13	5	5
#15	(random* OR placebo OR "controlled trial" OR "phase I" OR "phase II" OR "phase III" OR "clinical trial"):ti,ab,kw	1 596 348	1 638 587
#16	#14 AND #15	4	4

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.4. Diagram selekcji publikacji





9.5. Kryteria populacji docelowej

Tabela 23. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Tivdak

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
1. Wiek ≥ 18 lat lub uznanie za osobę dorosłą zgodnie z lokalnymi przepisami w momencie wyrażenia zgody. 2. Podpisanie formularza świadomej zgody, potwierdzające zrozumienie celu i procedur badania oraz gotowość do udziału przed wykonaniem jakichkolwiek innych czynności związanych z badaniem. 3. Rozpoznanie nawrotowego/przerzutowego raka szyjki macicy (r/mCC) o histologii: - o płaskonabłonkowej, - o gruczołowej (adenocarcinoma), - o gruczołowo-płaskonabłonkowej (adenosquamous). Dodatkowo: - o Postęp choroby w trakcie lub po leczeniu standardową chemioterapią skojarzoną lub terapią opartą na platynie (jeśli kwalifikowalna), z zastosowaniem jednej z poniższych kombinacji: ▪ paklitaksel + cisplatyna + bewacyzumab + inhibitor PD-(L)1, ▪ paklitaksel + karboplatyna + bewacyzumab + inhibitor PD-(L)1, ▪ paklitaksel + topotekan/nogitekan + bewacyzumab + inhibitor PD-(L)1. - o Uwaga: jeśli bewacyzumab i/lub inhibitor PD-(L)1 nie były standardem leczenia lub pacjent nie kwalifikował się do takiego leczenia zgodnie z lokalnymi wytycznymi, wcześniejsze ich zastosowanie nie było wymagane. - o Liczba wcześniejszych terapii systemowych: 1 lub 2 dla r/mCC. Chemioterapia w leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym), przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) lub w skojarzeniu z radioterapią nie była liczona jako terapia systemowa. Monoterapia inhibitorem PD-(L)1 dla r/mCC była liczona. - o Brak kwalifikacji do leczenia radykalnego, w tym radioterapii lub zabiegu wycięcia (exenterative surgery). 4. Choroba mierzalna zgodnie z RECIST v1.1, oceniona przez badacza: - o co najmniej jedna zmiana pozawęzłowa ≥ 10 mm w najdłuższym wymiarze z obszaru niepoddanego napromienianiu, - o lub zmiana w węzle chłonny ≥ 15 mm w najkrótszym wymiarze z obszaru niepoddanego napromienianiu. Jeśli zmiany znajdowały się wyłącznie w obszarze wcześniej napromienianym, pacjent mógł zostać włączony tylko po wykazaniu progresji w tym obszarze i po zatwierdzeniu przez lekarza monitorującego badanie. 5. Akceptowalne wartości laboratoryjne w badaniach przesiewowych. 6. Status sprawności według ECOG: 0 lub 1 przed randomizacją.	1. Badania przy kwalifikacji: badanie okulistyczne, neurologiczne, dermatologiczne, laboratoryjne (morfologia, badanie funkcji nerek, wątroby), test ciążowy, wywiad w kierunku chorób skóry i zaburzeń krzepnięcia 2. Wiek: Dorosły (≥ 18 lat). 3. Rozpoznanie: Nawracający lub przerzutowy rak szyjki macicy. 4. Historia leczenia: Progresja choroby podczas wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego lub po jego zakończeniu. 5. Stan sprawności: Stan sprawności według skali ECOG 0 lub 1 (zgodnie z kryteriami badania klinicznego). 6. Brak przeciwwskazań do stosowania leku. 7. Brak istotnych klinicznie chorób powierzchni oka. 8. Brak neuropatii obwodowej stopnia ≥ 2. 9. Brak istotnych klinicznie problemów z krwawieniem lub ryzyka sercowo-naczyniowego. 10. Brak pierwotnych nowotworów neuroendokrynnych, limfoidalnych lub sarkomatoidalnych potwierdzonych w badaniu histopatologicznym. 11. Brak rozpoznanych zaburzeń krzepnięcia krwi, rozlanego krwawienia pęcherzykowego w przebiegu zapalenia naczyń krwionośnych i rozpoznanej skazy krwotocznej.
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
Kryteria wykluczenia 1. Inna histologia niż wymieniona w kryterium włączenia nr 3, tj. neuroendokrynną, limfoidalną, sarkomatoidalną lub inne niewymienione. 2. Istotne klinicznie problemy z krwawieniem lub ryzyko krwawienia: - o Znane obecne lub przeszłe zaburzenia krzepnięcia zwiększające ryzyko krwawienia. - o Rozlane krwawienie pęcherzykowe z powodu zapalenia naczyń. - o Znana skaza krwotoczna.	1. Nadwrażliwość na substancję czynną (tisotumab wedotyny) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. 2. Dzieci i młodzież: Wiek poniżej 18 lat (brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności). 3. Ciąża: Kobieta w ciąży (lek może powodować uszkodzenie płodu). 4. Karmienie piersią: Pacjentka karmiąca piersią (brak danych o przenikaniu do mleka, nie zaleca się stosowania podczas karmienia i przez co najmniej 3 tygodnie po zakończeniu leczenia). 5. Istotna klinicznie czynna choroba powierzchni oka.

Badanie rejestracyjne	ChPL
○ Trwające poważne krwawienie (np. konieczność przetoczenia >2 koncentratów płytek w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką leczenia). ○ Uraz z podwyższonym ryzykiem krwawienia zagrażającego życiu. ○ Ciężki uraz głowy lub operacja wewnątrzczaszkowa w ciągu 8 tygodni przed rozpoczęciem badania. 3. Problemy sercowo-naczyniowe: ○ Istotna choroba serca (np. niestabilna dławica piersiowa, zawał serca) w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym. ○ Przebyta niewydolność serca (stopień III lub IV wg NYHA). ○ Frakcja wyrzutowa serca <45%. ○ Znaczne wydłużenie odstępu QT/QTc (>450 ms). ○ Blok lewej odnogi pęczka Hisa (pełny: QRS $\geq$120 ms) lub niepełny. 4. Ośrodkowy układ nerwowy: historia malformacji tętniczo-żylnych mózgu, tętniaka mózgu lub udaru (TIA >1 miesiąc przed badaniem była dopuszczalna). 5. Oftalmologiczne: aktywna choroba powierzchni oka lub historia zapalenia spojówek z bliznowaceniem (np. zespół Wagnera, atopowe zapalenie spojówek, choroby autoimmunologiczne oka), zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka, pemfigoid śluzówkowy, przeszczep rogówki penetrujący. Sama zaćma nie była kryterium wykluczenia. 6. Inne nowotwory: znana przeszłość lub obecność nowotworu innego niż rozpoznane właczeniowe. Wyjątki: nowotwory o znikomym ryzyku przerzutów lub śmierci (np. OS 5-letnie $\geq$90%) jak rak podstawnomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry, powierzchowny rak pęcherza moczowego, rak przewodowy in situ. 7. Przerzuty do mózgu były dopuszczalne, jeśli: ○ Leczenie definitywne (np. operacja, stereotaktyczna radioterapia) zakończone >8 tygodni przed pierwszą dawką. ○ Brak progresji klinicznej lub radiologicznej. ○ Zakończona terapia steroidowa okołoperacyjna lub jej redukcja. <i>Uwaga:</i> przewlekła terapia steroidowa była dopuszczalna, jeśli dawka była stabilna przez 1 miesiąc przed badaniem. 8. Zabiegi chirurgiczne: poważna operacja w ciągu 4 tygodni lub drobna w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką. Pacjent musiał być w pełni wyleczony z powikłań przed rozpoczęciem leczenia. Planowana poważna operacja w trakcie leczenia wykluczała udział. 9. Obwodowa neuropatia stopnia $\geq$2. 10. Poprzednie leczenie przeciwnowotworowe: ○ Leczenie lekami pochodnymi monometyloauristatyny E. ○ Radioterapia w ciągu 21 dni przed pierwszą dawką (pacjent musiał być wyleczony z toksyczności). ○ Chemioterapia, immunoterapia, przeciwciała monoklonalne lub małe cząsteczki w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką. ○ Udział w badaniu klinicznym z aktywnym leczeniem w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką. 11. Inne: ○ Trwający, istotny, niekontrolowany stan chorobowy. ○ Aktywna infekcja wirusowa, bakteryjna lub grzybicza wymagająca leczenia IV lub doustnego zakończonego <7 dni przed leczeniem. ○ Istotne obustronne wodonercze niepodlegające leczeniu. ○ Objawy niedrożności przewodu pokarmowego wymagające nawodnienia lub żywienia pozajelitowego. 12. Znana seropozytywność HIV, historia zakażenia HBV lub HCV. <i>Uwaga:</i> testy nie były wymagane, chyba że lokalne przepisy tego wymagały. Wyjątki: utajone lub kontrolowane zakażenie HIV. 13. Immunosupresja: rozpoznany niedobór odporności lub stosowanie steroidów systemowych (>10 mg prednizonu/dzień)	6. Jakikolwiek wcześniejszy epizod bliznowaciejącego zapalenia spojówek lub zespołu Stevensa-Johnsona obejmującego narząd wzroku. 7. Neuropatia obwodowa stopnia $\geq$2. 8. Istotne klinicznie problemy z krwawieniem lub ryzyko sercowo-naczyniowe. 9. Pierwotne nowotwory neuroendokrynne, limfoidalne lub sarkomatoidalne. 10. Rozpoznane zaburzenia krzepnięcia krwi, rozlane krwawienie pęcherzykowe w przebiegu zapalenia naczyń krwionośnych, rozpoznana skaza krwotoczna. 11. Ciężkie zaburzenia czynności nerek (CrCL < 15 ml/min) lub schyłkowa niewydolność nerek – brak danych klinicznych. 12. Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby – brak danych klinicznych. 13. Ciężkie reakcje skórne w wywiadzie (np. zespół Stevensa-Johnsona). 14. Monitorowanie: badanie okulistyczne przed każdą infuzją, monitorowanie neurologiczne i dermatologiczne, regularne badania laboratoryjne, monitorowanie ciąży, zgłaszanie działań niepożądanych

Badanie rejestracyjne	ChPL
lub innych leków immunosupresyjnych w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką tisotumabu vedotyny.. 14. Ciąża lub zamiar zajścia w ciążę w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia. 15. Karmienie piersią, jeśli nie można go przerwać na czas trwania badania i ≥6 miesięcy po zakończeniu leczenia. 16. Inne stany, które według badacza nie byłyby korzystne dla pacjenta lub mogłyby zakłócić ocenę zgodną z protokołem. 17. Alergie, nadwrażliwość lub nietolerancja na lek badany lub jego składniki (szczegóły w broszurze badacza). 18. Zaburzenia psychiczne lub uzależnienia, które mogłyby utrudnić współpracę z wymaganiami badania.	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Tivdak, <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 17.09.2025 r.] i ChPL Tivdak.

9.6. Ocena jakości badań

Tabela 24. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2 (OS)

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	pewne zastrzeżenia
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie
Brakujące dane o wynikach	niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
Ogólne ryzyko błędu	pewne zastrzeżenia

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 25. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2 (PFS, ORR)

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	pewne zastrzeżenia
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie
Brakujące dane o wynikach	niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	pewne zastrzeżenia
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
Ogólne ryzyko błędu	pewne zastrzeżenia

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.7. Strategia wyszukiwania HTA

Tabela 26. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed [data ostatniej aktualizacji: 08.01.2026]

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#3	#1 AND #2	6
#2	(((((cost*)) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)) AND (english[Filter])	1 906 217
#1	((tivdak) OR (tisotumab vedotin)) AND (english[Filter])	104

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.8. Diagram selekcji publikacji HTA

