

## **ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET**

**AVASTIN® (BEWACYZUMAB)**

**W SKOJARZENIU Z PAKLITAKSELEM I CISPLATYNĄ**

**LUB Z PAKLITAKSELEM I TOPOTEKANEM**

**W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTEK**

**Z PRZETRWAŁYM, NAWROTOWYM LUB PIERWOTNIE PRZERZUTOWYM**

**RAKIEM SZYJKI MACICY**

Wersja 1.1



## **HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono: luty 2016

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Niniejszy dokument stanowi uzupełnione opracowanie po uwzględnieniu uwag dot. minimalnych wymagań określonych w rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

### **Roche Polska**

ul. Domaniewska 39 B  
02-672 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

## SPIS TREŚCI

<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>6</b>
<b>1. WPROWADZENIE DO ANALIZY .....</b>	<b>9</b>
1.1. Cel analizy.....	9
1.2. Problem zdrowotny .....	9
1.3. Stan aktualny .....	11
1.4. Interwencja oceniana .....	20
1.4.1. Bewacyzumab (Avastin).....	20
1.4.2. Chemioterapeutyki .....	21
1.5. Projekt programu lekowego .....	23
1.6. Kwalifikacja do grupy limitowej .....	25
<b>2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE .....</b>	<b>26</b>
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy .....	26
2.2. Forma analizy.....	26
2.3. Perspektywa analizy .....	26
2.4. Horyzont czasowy analizy.....	27
2.5. Populacja docelowa .....	27
2.5.1. Liczba pacjentek z RSM.....	28
2.5.2. Liczebność populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym RSM	30
[REDAKTURA] .....	34
2.5.4. Podsumowanie .....	35
2.6. Rozpowszechnienie bewacyzumabu w populacji docelowej .....	37
[REDAKTURA] .....	43
2.8. Dawkowanie .....	45
2.9. Efektywność .....	45
2.9.1. Czas trwania leczenia (TTOT) .....	46
2.9.2. Przeżycie całkowite (OS) .....	48
2.10. Koszty.....	51
2.10.1. Koszty leków .....	51
2.10.2. Koszty podania leków .....	58
2.10.3. Koszty monitorowania pacjentów .....	59
2.10.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych .....	60
[REDAKTURA] .....	60
2.12. Analiza wrażliwości .....	61

<b>3. WYNIKI ANALIZY .....</b>	<b>62</b>
3.1. Populacja docelowa .....	62
3.2. Scenariusz istniejący.....	63
3.3. Scenariusz nowy .....	64
█ █.....	64
█ █.....	65
3.4. Wydatki inkrementalne.....	66
█ █.....	66
█ █.....	67
<b>4. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....</b>	<b>68</b>
4.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	68
4.2. Wyniki analizy wrażliwości █.....	69
4.3. Wyniki analizy wrażliwości █.....	70
4.4. Podsumowanie.....	71
<b>5. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....</b>	<b>73</b>
5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	73
5.2. Aspekty etyczne i społeczne .....	73
<b>6. PODSUMOWANIE I WNIOSKI .....</b>	<b>75</b>
<b>7. Dyskusja .....</b>	<b>79</b>
<b>8. OGRANICZENIA.....</b>	<b>81</b>
<b>9. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>82</b>
<b>10. SPIS ELEMENTÓW .....</b>	<b>86</b>
10.1. Spis tabel .....	86
10.2. Spis wykresów .....	88
<b>11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....</b>	<b>89</b>
<b>12. ANEKS.....</b>	<b>91</b>
12.1. Epidemiologia RSM.....	91
12.1.1. Chorobowość.....	91
12.1.2. Zapadalność .....	96
12.1.3. Śmiertelność .....	98
12.1.4. Przeżycie względne pacjentek z RSM .....	100
12.1.5. Rozkład stadiów RSM.....	102

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AE</b>	Działania niepożądane ( <i>Adverse events</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BEV</b>	Bewacyzumab ( <i>Bevacizumab</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CIS</b>	Cisplatyna ( <i>Cisplatin</i> )
<b>CT</b>	Chemioterapia
<b>DDD</b>	Zdefiniowana dawka dobową ( <i>Defined Daily Dose</i> )
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCI CTC</b>	Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych ( <i>NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> )
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych ( <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PAX</b>	Paklitaxel ( <i>Paclitaxel</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>■</b>	■
<b>TOP</b>	Topotekan ( <i>Topotecan</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )

## STRESZCZENIE

### ■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumab) dodanego do chemioterapii standardowej (CT) w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy (RSM) niekwalifikujących się do wytrzewienia lub radioterapii lub z pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) RSM, ze stopniem sprawności  $\leq 1$  wg WHO, u których czas od zastosowania wcześniejszej chemoradioterapii był nie krótszy niż 6 tyg., a w przypadku radioterapii nie krótszy niż 3 tyg.

### ■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Uwzględniono 3-letni horyzont czasowy, zakładając finansowanie bewacyzumabu od 1 lipca 2016 roku.

Rozważono dwa scenariusze analizy: istniejący, w którym bewacyzumab nie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu zaawansowanego raka szyjki macicy, oraz nowy, w którym bewacyzumab jest refundowany w ramach programu lekowego w populacji docelowej, oraz dodawany do obecnie stosowanych schematów chemioterapii, począwszy od 1 lipca 2016 roku.

Populacja docelowa niniejszej analizy obejmuje dorosłe pacjentki z przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy (RSM) niekwalifikujące się do wytrzewienia lub radioterapii lub z pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) RSM, ze stopniem sprawności  $\leq 1$  wg WHO, u których czas od zastosowania wcześniejszej chemoradioterapii był nie krótszy niż 6 tyg., a w przypadku radioterapii nie krótszy niż 3 tyg.

Nie odnaleziono wiarygodnych danych epidemiologicznych na temat chorobowości RSM w Polsce. Oszacowania populacji docelowej dokonano przy zastosowaniu podejścia wielokierunkowego, w którym jako główne źródło danych wykorzystano Krajowy Rejestr Nowotworów. Rozważano trzy warianty wyboru danych początkowych: liczba zgonów RSM z Krajowego Rejestru Nowotworów (wariant podstawowy), liczba nowych zachorowań na RSM z Krajowego Rejestru Nowotworów (wariant minimalny) oraz dane z raportu AOTM-RK-431-19/2014 (wariant maksymalny). W celu określenia rozkładu stadiów choroby oraz odsetków pacjentek z rakiem przetrwałym lub nawrotowym skorzystano z danych epidemiologicznych. Odsetek pacjentek kwalifikujących się do programu lekowego określono [REDAKTOWANE]. Na podstawie odnalezionych badań dla zaawansowanego raka szyjki macicy wyznaczono odsetek pacjentek ze stanem ogólnym WHO 0-1.

W scenariuszu istniejącym założono, że wszystkie pacjentki z populacji docelowej leczone są wyłącznie chemioterapią. Rozpowszechnienie bewacyzumabu w populacji docelowej w scenariuszu nowym określono na podstawie dostępnych danych na temat stosowania bewacyzumabu w leczeniu zaawansowanego raka jajnika, przy zastosowaniu wielokierunkowego podejścia w analizie dostępnych danych.

Uwzględniono ponadto dane dotyczące czasu trwania leczenia oraz przeżycia całkowitego pacjentek, zgodnie z metodyką przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Na podstawie uzyskanych liczebności pacjentek leczonych w poszczególnych tygodniach horyzontu analizy wyznaczono średnią liczbę pacjentek leczonych w każdym roku horyzontu czasowego analizy. Dodatkowo wyznaczono całkowitą liczbę pacjentek leczonych w danym roku analizy, którą stanowią wszystkie pacjentki populacji docelowej (pacjentki rozpoczynające leczenie) w danym roku oraz pacjentki, które kontynuują terapię rozpoczętą w latach poprzedzających.

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty związane z refundacją leków, podaniem leków, monitorowaniem pacjentek leczonych i przerywających terapię oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Średni koszt chemioterapii oraz średnie koszty podania leków określono na podstawie częstości stosowania poszczególnych schematów chemioterapii [REDACTED]. Koszty tygodniowe monitorowania pacjentek oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych wyznaczone zostały na podstawie analizy ekonomicznej. [REDACTED].

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe, [REDACTED]. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.

## ■ Wyniki

### *Populacja*

Liczebność populacji docelowej określono na 701 w roku 2016, 694 w roku 2017 oraz 687 w roku 2018.

W scenariuszu istniejącym wszystkie pacjentki leczone będą chemioterapią. Średnia liczba leczonych pacjentek w danym tygodniu analizy będzie wynosić [REDACTED] w roku 2016, [REDACTED] w roku 2017 i [REDACTED] w roku 2018. W scenariuszu nowym średnia liczba pacjentek leczonych bewacyzumabem wyniesie [REDACTED] w roku 2016, [REDACTED] w roku 2017 i [REDACTED] w roku 2018, a chemioterapią – odpowiednio [REDACTED].

Całkowita liczba pacjentek leczonych, które w danym roku analizy przyjęły co najmniej jeden cykl chemioterapii, w scenariuszu istniejącym wynosić będzie [REDACTED] w roku 2016, [REDACTED] w roku 2017 i [REDACTED] w roku 2018 (pacjentki leczone wyłącznie chemioterapią). W przypadku pozytywnej decyzji o refundacji bewacyzumabu w leczeniu RSM, liczba pacjentek leczonych samą chemioterapią spadnie do [REDACTED] w roku 2016, [REDACTED] w roku 2017 oraz [REDACTED] w roku 2018, natomiast całkowita liczba pacjentek leczonych bewacyzumabem, które w danym roku analizy przyjęły co najmniej jedną dawkę leku, wyniesie [REDACTED] odpowiednio w latach 2016, 2017 i 2018.

### *Wydatki inkrementalne*

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

### **Scenariusz istniejący**

Całkowite wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem leczenia według obecnie obowiązujących zasad, przy uwzględnieniu wydatków na chemioterapię, podanie leków, monitorowanie pacjentek oraz leczenie zdarzeń niepożądanych, wyniosą 5,5 mln zł w roku 2016, 7,6 mln zł w roku 2017 oraz 9,3 mln zł w roku 2018. Przy uwzględnieniu przyjętej dokładności przedstawianych wyników wydatki z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów są tożsame z wydatkami płatnika publicznego.

### **Scenariusz nowy**

### **Wnioski końcowe**



## 1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

### 1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumab) dodanego do chemioterapii w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy (RSM) niekwalifikujących się do wytrzewienia lub radioterapii lub z pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) RSM, ze stopniem sprawności  $\leq 1$  wg WHO, u których czas od zastosowania wcześniejszej chemoradioterapii był nie krótszy niż 6 tyg., a w przypadku radioterapii nie krótszy niż 3 tyg

### 1.2. Problem zdrowotny

Rak szyjki macicy (ang. *cervical cancer*) jest trzecim najczęściej występującym nowotworem wśród kobiet. Dotyczy dolnej, wąskiej części macicy – do jego rozwoju dochodzi w sytuacji, gdy zdrowe komórki macicy zmieniają się i rozwijają w sposób niekontrolowany. Nowotwór rozwija się na powierzchni komórek macicy, a z biegiem czasu może wnikać głębiej w macicę i sąsiadujące tkanki. Rak szyjki macicy rozwija się powoli i może nie dawać żadnych objawów, natomiast dzięki badaniom cytologicznym możliwa jest diagnoza we wczesnym stadium choroby. W większości przypadków przyczyną nowotworu jest infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). [1]

Wyróżnia się następujące rodzaje nabłonkowych nowotworów szyjki macicy:

- nowotwór płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*) – najczęściej występujący typ raka szyjki macicy (80–90%),
- gruczolakorak (ang. *adenocarcinoma*), – nowotwór występujący w 5–20% przypadków nowotworów szyjki macicy,
- inne nowotwory nabłonkowe – w tym m.in. rak gruczołowo-płaskonabłonkowy (ang. *adenosquamous carcinoma*),
- nowotwór neuroendokryny (ang. *neuroendocrine tumor*),
- nowotwór niezróżnicowany (ang. *undifferentiated carcinoma*). [1]

Polska należy do krajów ze średnim poziomem zachorowalności na raka szyjki macicy, natomiast posiada jeden z najniższych odsetków 5-letnich przeżyć względnych (ok. 54%) w stosunku do krajów europejskich (ok. 67%) w tej chorobie. [1]

Zarówno według raportów Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), jak i Centrum Onkologii (CO), w Polsce w 2012 roku odnotowano 2783 zachorowania na raka szyjki macicy (standaryzowany współczynnik zachorowalności: 8,9/100 tys.), a choroba spowodowała 1669 zgonów (standaryzowany współczynnik umieralności: 4,8/100 tys.). Podobne dane przedstawia Polskie Towarzystwo Onkologii

Klinicznej (PTOK) w zaleceniach postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, gdzie stwierdzono, iż liczba zachorowań na raka szyjki macicy w 2011 roku wynosiła niemal 3000 (standaryzowany współczynnik zachorowalności: 9,8/100 tys.), natomiast liczba odnotowanych zgonów to 1700 (standaryzowany współczynnik umieralności: 4,84/100 tys.). Szacuje się, że potwierdzone histologicznie rozpoznania raka szyjki macicy stanowią 93%. [1]

Polska charakteryzuje się niskim, w porównaniu z innymi krajami, odsetkiem wczesnego rozpoznania tej choroby. Uważa się, że spowodowane jest to m. in. niewystarczającym przygotowaniem lekarzy rodzinnych oraz niedostatecznym rozpowszechnieniem metod wczesnego wykrywania nowotworu. [1]

Ocenę zaawansowania raka szyjki macicy przeprowadza się na podstawie opartej na badaniu klinicznym klasyfikacji klinicznej FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) przedstawionej w tabeli poniżej (Tabela 1). [1]

**Tabela 1.**  
**Stopnie klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy wg FIGO**

Stopień	Charakterystyka
<b>I – Rak ściśle ograniczony do szyjki macicy</b>	
<b>IA</b>	Rak inwazyjny rozpoznawany wyłącznie mikroskopowo, głębokość naciekania podścieliska $\leq 5$ mm i średnica zmiany $\leq 7$ mm
<b>IA1</b>	Głębokość naciekania podścieliska $\leq 3$ mm i średnica zmiany $\leq 7$ mm
<b>IA2</b>	Głębokość naciekania podścieliska $\leq 3$ mm i nie więcej niż 5mm, średnica zmiany $\leq 7$ mm
<b>IB</b>	Zmiany widoczne klinicznie ograniczone do szyjki macicy lub rak w stadium przedklinicznym ale większy od IAa
<b>IB1</b>	Klinicznie widoczna zmiana $\leq 4$ cm
<b>IB2</b>	Klinicznie widoczna zmiana $>4$ cm
<b>II – Rak przechodzi poza szyjkę macicy, lecz nie dochodzi do ścian miednicy, nacieka pochwę, ale tylko górne 2/3 jej długości</b>	
<b>IIA</b>	Bez naciekania przymacicz.
<b>IIA1</b>	Klinicznie widoczna zmiana $\leq 4$ cm.
<b>IIA2</b>	Klinicznie widoczna zmiana $>4$ cm.
<b>IIB</b>	Z naciekiem przymacicz, nie dochodzi do kości miednicy (bez lub z naciekiem pochwy)
<b>III – Rak dochodzi do ścian miednicy, i/lub nacieka pochwę obejmując jej dolną 1/3 długości i/lub powoduje wodonercze lub przypadki nieczynnej nerki<sup>b</sup></b>	
<b>IIIA</b>	Naciek pochwy obejmujący jej dolną 1/3 długości, nie dochodzi do ścian miednicy
<b>IIIB</b>	Rak dochodzi do ścian miednicy (bez lub z zajęciem ścian pochwy), i/lub obecność wodonercza lub nieczynnej nerki
<b>IV – Przejście raka poza teren miednicy mniejszej lub zajęcie (potwierdzone badaniem biopsyjnym) śluzówki pęcherza moczowego lub odbytnicy</b>	
<b>IVA</b>	Naciekanie narządów sąsiednich
<b>IVB</b>	Odległe przerzuty

- a) Wszystkie makroskopowo widoczne zmiany, nawet te szerzące się powierzchniowo, są klasyfikowane jako IB. Zajęcie przestrzeni naczyniowej, żyłnej lub limfatycznej nie zmienia stopnia zaawansowania.  
b) W badaniu przez odbytnicę nie stwierdza się wolnej przestrzeni między naciekiem, a kością miednicy.

### 1.3. Stan aktualny

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w raku szyjki macicy, w leczeniu RSM stosuje się zabieg chirurgiczny, teleradioterapię, radiochemioterapię i chemioterapię. Najważniejszym czynnikiem decydującym o wyborze i sekwencji leczenia jest stopień zaawansowania nowotworu i stan ogólny chorej. Do oceny stopnia zaawansowania zaleca się klasyfikację kliniczną FIGO, a w ramach badań dodatkowych akceptowalne jest wykonanie: RTG klatki piersiowej, jelita grubego z kontrastem i urografii. [1]

We wczesnym stadium nowotworu (st. IA–IB1 i IIA1), kiedy zmiana nie przekracza 4 cm i nie ma zajęcia przymacicz podstawową metodą leczenia jest zabieg chirurgiczny. W przypadku chorych po leczeniu operacyjnym z czynnikiem ryzyka nawrotu wytyczne PTOK zalecają pooperacyjną radiochemioterapię. Wytyczne podkreślają, iż we wczesnych postaciach (IA1-1B1) istotne znaczenie w planowaniu leczenia ma również wola pacjentki odnośnie do zachowania płodności. [1]

W przypadku chorych w stadium IB2 i IIA2, u których wielkość zmiany jest większa niż 4 cm, bez zajęcia przymacicz, zaleca się wykonanie radiochemioterapii, a w określonych sytuacjach możliwe jest leczenie chirurgiczne. [1]

Według wytycznych radiochemioterapia jest postępowaniem z wyboru w zaawansowanym miejscowo raku szyjki macicy (stadium IIB-IVA). [1]

Obecnie leczenie raka szyjki macicy jest finansowane z budżetu państwa w ramach katalogu chemioterapii i obejmuje leki zawierające następujące substancje czynne:

- bleomycyna,
- karboplatyna,
- cisplatyna,
- cyklofosfamid,
- dakarbazyna,
- doksorubicyna,
- etopozyd,
- fluorouracyl,
- ifosfamid,
- irynotekan,
- mitomycyna,
- paklitaksel,
- topotekan (i.v.),
- winblastyna,

- winkrystyna,
- winorelbina. [2]

Wszystkie wymienione powyżej leki finansowane są w następujących rozpoznaniach wg ICD-10:

- C53 – nowotwór złośliwy szyjki macicy,
- C53.0 – błona śluzowa szyjki macicy,
- C53.1 – błona zewnętrzna szyjki macicy,
- C53.8 – zmiana przekraczająca granice szyjki macicy,
- C53.9 – szyjka macicy, nieokreślona. [2]

Do maja 2014 r. bewacyzumab u pacjentek z rakiem szyjki macicy finansowany był z budżetu państwa w ramach programu leczenia we wskazaniu: świadczenie chemioterapii niestandardowej. [1] Aktualnie lek ten nie jest refundowany w RSM, natomiast jest finansowany w ramach programów lekowych dot. leczenia zaawansowanego raka jajnika (ICD-10: C56, C57, C48) oraz leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-20). [2]

### **Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana**

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [3], wskazania do stosowania leku Avastin® obejmują

- raka okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami (w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę),
- rozsianego raka piersi (leczenie pierwszego rzutu, w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą paklitaksel lub w skojarzeniu z kapecytabiną),
- nieoperacyjnego, zaawansowanego, przerzutowego lub nawrotowego, niedrobnokomórkowego raka płuc o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (leczenie pierwszego rzutu, w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny),
- zaawansowanego i/lub rozsianego raka nerki (leczenie pierwszego rzutu, w skojarzeniu z interferonem alfa-2a),
- zaawansowanego (w stadium IIIB, IIIC i IV wg FIGO) raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej (leczenie pierwszego rzutu, w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem),
- pierwszy nawrót wrażliwego na związki platyny raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (w skojarzeniu z karboplatyną i gemcytabiną),
- nawrót opornego na związki platyny raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej (w skojarzeniu z paklitakselem, topotekanem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną),
- przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy (w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny – w skojarzeniu z paklitakselem i topotekanem).

W celu wyznaczenia maksymalnej liczebności populacji pacjentów, u których bewacyzumab może być stosowany, skorzystano z danych Krajowego Rejestru Nowotworów [4] o liczbie nowych zachorowań w rozpoznaniach obejmujących wyżej wymienione wskazania, tj.

- rak okrężnicy lub odbytnicy,
- rak piersi,
- niedrobnokomórkowy rak płuca,
- rak nerki,
- rak jajnika, rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej
- rak szyjki macicy.

W celu wyznaczenia liczby nowych zachorowań w roku 2015, dokonano ekstrapolacji danych z lat 1999–2013 przy pomocy regresji liniowej. Następnie wykorzystano dostępne źródła w celu oszacowania populacji, u której bewacyzumab może być stosowany. W poniższych tabelach przedstawiono wykorzystane dane i oszacowane populacje w każdym z rozpoznań (Tabela 2, Tabela 3, Tabela 4, Tabela 5, Tabela 6, Tabela 7).

**Tabela 2.**  
Liczba pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy, u których bewacyzumab może być stosowany

Parametr	Wartość	Źródło
Uwzględnione kody rozpoznań	C18, C19, C20	-
Liczba pacjentów, u której bewacyzumab może być stosowany	17 823	KRN [4]

**Tabela 3.**  
Liczba pacjentów z rozsiałym rakiem piersi, u których bewacyzumab może być stosowany

Parametr	Wartość	Źródło
Uwzględnione kody rozpoznań	C50	-
Liczba pacjentów, u której bewacyzumab może być stosowany	18 079	KRN [4]

**Tabela 4.**  
Liczba pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których bewacyzumab może być stosowany

Parametr	Wartość	Źródło
Uwzględnione kody rozpoznań	C34	-
Liczba zachorowań w 2015 roku	21 379	KRN [4]
Odsetek chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca	80%	Rekomendacja nr 116/2013 z dnia 9 września 2013 r. Prezesa AOTM w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Iressa (gefitynibum) [5]
Postać zaawansowana (stadium IIIB lub IV)	75%	Rzyman 2008 [6]

Parametr	Wartość	Źródło
Typ adenocarcinoma u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca	40%	Polska Unia Onkologii. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok [7]
Liczba pacjentów, u której bewacyzumab może być stosowany	5 131	

Tabela 5.  
Liczba pacjentów z rakiem nerki, u których bewacyzumab może być stosowany

Parametr	Wartość	Źródło
Uwzględnione kody rozpoznai	C64	-
Liczba zachorowań w 2015 roku	5 063	KRN [4]
Odsetek chorych diagnozowanych w IV stadium choroby	30%	Wysocki 2010 [8], Wysocki 2011 [9]
Odsetek chorych zdiagnozowanych w stadium innym niż IV, u których doszło do przerzutów	30%	Wysocki 2010 [8], Wysocki 2011 [9]
Liczba pacjentów, u której bewacyzumab może być stosowany	3 038	

Tabela 6.  
Liczba pacjentów z rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej, u których bewacyzumab może być stosowany

Parametr	Wartość	Źródło
Uwzględnione kody rozpoznai	C48, C56, C57	-
Liczba zachorowań w 2015 roku	3 881	KRN [4]
Odsetek zachorowań na nabłonkowego raka jajnika wśród raka jajnika (kod C56)	95%	Polska Unia Onkologii. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok [7]
Liczba pacjentów, u której bewacyzumab może być stosowany	3 699	

Tabela 7.  
Liczba pacjentów z rakiem szyjki macicy, u których bewacyzumab może być stosowany

Parametr	Wartość	Źródło
Uwzględnione kody rozpoznai	C53	-
Liczba zachorowań w 2015 roku	1 643	KRN [4]
Liczba pacjentów, u której bewacyzumab może być stosowany	707	Tabela 13

Tabela 8.  
Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Wskazania z ChPL	Uwzględnione kody rozpoznai	Liczebność w 2015 roku
Rak okrężnicy lub odbytnicy	C18 Nowotwór złośliwy jelita grubego, C19 Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo –odbytniczego, C20 Nowotwór złośliwy odbytnicy	17 823
Rak piersi	C50 Nowotwór złośliwy sutka	18 079

Wskazania z ChPL	Uwzględnione kody rozpoznawcze	Liczebność w 2015 roku
<b>Niedrobnokomórkowy rak płuca</b>	C34 Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca; przyjęto, że rak niedrobnokomórkowy stanowi 85% rozpoznawczych raków płuca [10]	5 131
<b>Rak nerki</b>	C64 Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej, C65 Nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej	3 038
<b>Rak jajnika, rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej</b>	C56 Nowotwór złośliwy jajnika, C48 Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej, C57 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych	3 699
<b>Rak szyjki macicy</b>	C53 Nowotwór złośliwy szyjki macicy	707
<b>Liczebność populacji pacjentów, u których bewacyzumab może być zastosowany</b>		<b>48 476</b>

Przyjęto, że liczba 48 476 stanowi maksymalną liczbę pacjentów, u których bewacyzumab może być stosowany (Tabela 9).

Obecnie bewacyzumab jest finansowany w ramach programów lekowych B.50. Leczenie zaawansowanego raka jajnika (ICD-10: C56, C57, C48) oraz B.4. Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-20).

Maksymalna liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana z zawężeniem do wskazań obecnie refundowanych (rak jajnika, rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej; rak jelita grubego) wynosi 21 522 (Tabela 9).

**Tabela 9.**  
Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Populacja	Liczebność – 2015 rok
Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana z uwzględnieniem wszystkich wskazań leku	48 476
Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana z zawężeniem do wskazań obecnie refundowanych (rak jajnika, rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej; rak jelita grubego)	21 522

### Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Obecnie bewacyzumab jest finansowany w ramach programów lekowych: Leczenie zaawansowanego raka jajnika (ICD-10: C56, C57, C48) oraz Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-20).

W programie „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika” leczeni są pacjenci z zaawansowanym rakiem jajnika (C56), rakiem jajowodu (C57) lub pierwotnym rakiem otrzewnej (C48) przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab.

Zgodnie z obliczeniami przedstawionymi w rozdz. 2.6., oszacowana liczba pacjentek leczona bewacyzumabem w 2015 roku w ramach programu leczenia raka jajnika wynosi 298.

W celu wyznaczenia liczby pacjentów leczonych bewacyzumabem w ramach programu leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, skorzystano z danych Narodowego Funduszu Zdrowia.[11] Na podstawie liczby sprzedanych opakowań od lipca 2012 roku do września 2015 roku, za pomocą regresji liniowej, dokonano ekstrapolacji na kolejne miesiące 2015 roku i oszacowano, że w 2015 roku sprzedaż bewacyzumabu wyniesie 7 780 240 mg. (Tabela 10).

**Tabela 10.**  
**Liczba sprzedanych miligramów bewacyzumabu w roku 2015**

	Liczba mg
Liczba sprzedanych mg bewacyzumabu w 2015 roku	7 780 240

Na podstawie charakterystyki produktu leczniczego [3] wyznaczono dawkowanie bewacyzumabu w refundowanych wskazaniach. Średnią masę ciała pacjentek z rakiem jajnika przyjęto jako średnią masę ciała kobiet w Polsce, a średnią masę ciała pacjentów z rakiem jelita grubego przyjęto taką, jak dla populacji ogólnej Polski, zgodnie z danymi GUS.[12] Liczbę stosowanych cykli terapii przypadającą na pacjentkę z rakiem jajnika określono na podstawie badania Perren 2011 [13] (mediana 16 cykli), natomiast jako liczbę cykli przypadającą na pacjenta z rakiem jelita grubego przyjęto medianę liczby cykli z badania Giantonio 2007 [14] (mediana 10 cykli). Na podstawie tych danych wyznaczono całkowitą liczbę miligramów bewacyzumabu przypadającą na jedną terapię w leczeniu raka jajnika i raka jelita grubego (Tabela 11).

**Tabela 11.**  
**Całkowita liczba miligramów na jedną terapię**

Wskazanie	Dawkowanie	Średnia masa ciała	Liczba cykli	Całkowita liczba miligramów na jedną terapię
Rak jajnika	7,5 mg/kg masy ciała dożylnie we wlewie trwającym 30-90 minut (dzień 1.). Rytm: co 3 tygodnie	66,98 kg	16	8038 mg
Rak jelita grubego	10 mg/kg masy ciała dożylnie we wlewie trwającym 30-90 minut (dzień 1.. Lek podaje się raz na dwa tygodnie	72,98 kg	10	7298 mg

Na podstawie powyższych danych: całkowitej liczby sprzedanych miligramów bewacyzumabu w roku 2015 oraz liczby pacjentek z rakiem jajnika leczonych bewacyzumabem w 2015 roku (298), wyznaczono liczbę pacjentów z rakiem jelita grubego leczonych bewacyzumabem w tymże roku (738). Ostatecznie liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana, wynosi 1281 (Tabela 12).



**Tabela 12.**  
**Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana**

Wskazanie	Liczebność populacji
<b>Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana, w tym:</b>	<b>1 036</b>
pacjentki z zaawansowanym rakiem jajnika (program lekowy B.50.)	298
pacjenci z zaawansowanym rakiem jelita grubego (program lekowy B.4.)	738

### Liczebność populacji docelowej w roku 2015

Populacja docelowa niniejszej analizy obejmuje dorosłe pacjentki z przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy (RSM) niekwalifikujące się do wytrzewienia lub radioterapii lub z pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) RSM, ze stopniem sprawności  $\leq 1$  wg WHO, u których czas od zastosowania wcześniejszej chemoradioterapii był nie krótszy niż 6 tyg., a w przypadku radioterapii nie krótszy niż 3 tyg.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2015 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2016–2017 (por. rozdz. 2.5). Dane z raportu nr AOTM-RK-431-19/2014 [15] oraz dane dotyczące zachorowań z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [4] posłużyły do oszacowania liczby kobiet z RSM ogółem, a następnie w kolejnych krokach zawężano populację do przetrwałego, przerzutowego (IVB) lub nawrotowego RSM. Liczbę zgonów z powodu raka szyjki macicy z Krajowego Rejestru Nowotworów [4] wykorzystano natomiast bezpośrednio do określenia liczby pacjentek z zaawansowanym RSM. Szczegółowe obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej zaprezentowano w rozdziale 2.5. Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń łączna liczba pacjentek w 2015 roku została oszacowana na 707 kobiet w wariancie średnim, natomiast w wariancie minimalnym i maksymalnym 391 i 792 odpowiednio (Tabela 13).

**Tabela 13.**  
**Liczebność populacji docelowej w 2015 roku**

Parametr	Liczba pacjentów
Wariant średni	707
Wariant minimalny	391
Wariant maksymalny	792

### Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej


W poniższej tabeli (Tabela 14) zestawiono średnie koszty za miligram (ważone liczbą sprzedanych miligramów poszczególnych preparatów) wyżej wymienionych substancji (por. rozdz. 2.10.1). [2, 11]

**Tabela 14.**  
Średnia cena za mg substancji czynnej

Substancja czynna	Średnia koszt za mg
cisplatyna	0,71 zł
paklitaksel	0,98 zł
topotekan	83,87 zł
mesna	0,04 zł
ifosfamid	0,12 zł
fluorouracyl	0,02 zł

określono częstości stosowania poszczególnych schematów w całej populacji docelowej (por. rozdz. 2.7). Zastosowane odsetki przedstawiono poniżej (Tabela 15).

**Tabela 15.**  
Częstość stosowania poszczególnych schematów chemioterapii w populacji docelowej

Schemat	Częstość stosowania
cisplatyna + paklitaksel	■
topotekan + paklitaksel	■
fluorouracyl + cisplatyna	■
cisplatyna + topotekan	■
ciplatyna (monoterapia)	■
ifosfamid + mesna	■

Stosowaną liczbę cykli leczenia dla rozważanych schematów chemioterapii u pacjentek z rakiem przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym określono na podstawie odnalezionych badań klinicznych dla zaawansowanego raka szyjki macicy: Tewari 2014 (GOG 240) [16], Monk 2009 [17], Omura 1997 [18] oraz Hsiao 2008 [19] (Tabela 16).

**Tabela 16.**  
Stosowana liczba cykli dla poszczególnych schematów chemioterapii

Schemat	Długość cyklu	Liczba cykli	Źródło
cisplatyna + paklitaksel	21 dni	6 (mediana)	Tewari 2014 (GOG 240) [16]
cisplatyna + topotekan	21 dni	5 (mediana)	Monk 2009 [17]
topotekan + paklitaksel	21 dni	6 (mediana)	Tewari 2014 (GOG 240) [16]
ifosfamid + mesna	21 dni	4 (mediana)	Omura 1997 [18]
ciplatyna (monoterapia)	21 dni	4 (mediana)	Omura 1997 [18]
cisplatyna + fluorouracyl	28 dni	3,1 (średnia)	Hsiao 2008 [19]

Na podstawie dawkowania leków z badań klinicznych (rozdz. 2.8) oraz kosztów za miligram substancji (Tabela 14) wyznaczono koszty poszczególnych terapii za cykl. Zgodnie z przyjętą częstością stosowania poszczególnych schematów chemioterapii (Tabela 15), określono średni koszt cyklu chemioterapii oraz średnią liczbę cykli chemioterapii (Tabela 17).

**Tabela 17.**  
Koszt poszczególnych schematów chemioterapii

Schemat	Częstość stosowania w populacji docelowej	Koszt cyklu	Liczba cykli
cisplatyna + paklitaksel	■	357,65 zł	6,0
topotekan + paklitaksel	■	623,44 zł	6,0
fluorouracyl + cisplatyna	■	157,07 zł	3,1
cisplatyna + topotekan	■	388,04 zł	5,0
ciplatyna (monoterapia)	■	61,12 zł	4,0
ifosfamid + mesna	■	1 383,20 zł	4,0
<b>Średnia</b>		<b>422,03 zł</b>	<b>5,6</b>

Wykorzystując oszacowaną liczbę pacjentek w populacji docelowej w wariancie średnim, minimalnym i maksymalnym, średni koszt cyklu chemioterapii oraz średnią liczbę cykli, obliczono wydatki płatnika publicznego na chemioterapię w populacji docelowej w 2015 roku. Oprócz tego, na podstawie minimalnego oraz maksymalnego kosztu cyklu chemioterapii (odpowiednio 61,12 zł dla cisplatyny w monoterapii oraz 1 383,20 zł dla schematu ifosfamid + mesna), obliczono maksymalne i minimalne wydatki płatnika publicznego na chemioterapię w 2015 roku (Tabela 18).

**Tabela 18.**  
**Wydatki płatnika publicznego na chemioterapię w populacji docelowej w 2015 roku**

		Liczba pacjentów	Średnia liczba cykli	Wydatki na chemioterapię w populacji docelowej		
				średni koszt chemioterapii	minimalny koszt chemioterapii	maksymalny koszt chemioterapii
Sposób wyznaczenia populacji docelowej	Wariant średni	707	5,6	1,7 mln zł	0,2 mln zł	5,5 mln zł
	Wariant minimalny	391	5,6	0,9 mln zł	0,1 mln zł	3,0 mln zł
	Wariant maksymalny	792	5,6	1,9 mln zł	0,3 mln zł	6,1 mln zł

## 1.4. Interwencja oceniana

Interwencję ocenianą stanowi bewacyzumab w dawce 15 mg/kg m.c. dodany do chemioterapii skojarzonej z:

- CIS + PAX (cisplatyna w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> dnia 1., paklitaksel 135 lub 175 mg/m<sup>2</sup> dnia 1.), cykle powtarzane co 21 dni;

albo alternatywnie, u pacjentek z przeciwwskazaniami do terapii opartej na platynie:

- TOP + PAX (topotekan 0,75 mg/m<sup>2</sup>, w dniach 1.-3., paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> dnia 1.), cykle powtarzane co 21 dni.

### 1.4.1. Bewacyzumab (Avastin)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, pozostałe leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC07. [1]

**Mechanizm działania:** Substancja czynna preparatu Avastin – bewacyzumab – blokuje wiązanie czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF), biorącego udział w waskulogenezie i angiogenezie, z receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2, co skutkuje zahamowaniem powstawania nowych naczyń w guzie, a tym samym powstrzymaniem jego wzrostu. [1]

**Wskazania do stosowania:** Preparat wskazany jest do leczenia dorosłych z:

- rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami (w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę),
- rozsiałym rakiem piersi (leczenie pierwszego rzutu, w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą paklitaksel lub w skojarzeniu z kapecytabiną),
- nieoperacyjnym, zaawansowanym, przerzutowym lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuc o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (leczenie pierwszego rzutu, w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny),

- zaawansowanym i/lub rozsiałym rakiem nerki (leczenie pierwszego rzutu, w skojarzeniu z interferonem alfa-2a),
- zaawansowanym (w stadium IIIB, IIIC i IV wg FIGO) rakiem jajnika, jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej (leczenie pierwszego rzutu, w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem),
- pierwszym nawrotem wrażliwego na związki platyny raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (w skojarzeniu z karboplatyną i gemcytabiną),
- nawrotem opornego na związki platyny raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej (w skojarzeniu z paklitakselem, topotekaniem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną),
- przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny – w skojarzeniu z paklitakselem i topotekaniem). [1]

**Rejestracja:** Produkt Avastin został dopuszczony do obrotu na terenie EU dnia 12.01.2005 r. We wskazaniu przetrwałego, przerzutowego (IVB) lub nawrotowego RSM lek zarejestrowano 26 lutego 2015. [1]

**Status refundacyjny:** Produkt Avastin finansowany jest ze środków publicznych w Polsce w ramach programów lekowych w leczeniu zaawansowanego raka jajnika (B.50.) oraz w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (B.4.). Do maja 2014 r. Avastin był refundowany również w innych wskazaniach (w tym w raku szyjki macicy) w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych – w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.[1]

Szczegółowa charakterystyka bewacyzumabu przedstawiona została w przeprowadzonej analizie efektywności klinicznej. [1]

## 1.4.2. Chemioterapeutyki

### 1.4.2.1. Topotekan (Hycamtin, Topotecan Hospira, Topotecan medac, Topotecanum Accord)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Inne leki przeciwnowotworowe, inhibitor topoizomerazy, ATC: L01XX17. [1]

**Mechanizm działania:** Substancją czynną preparatów jest topotekan, który poprzez zmniejszenie napięcia torsyjnego przed poruszającymi się widelkami replikacyjnymi, hamuje enzym biorący udział w replikacji DNA – topoizomerazę I, w wyniku czego nić DNA pęka, uniemożliwiając podział komórek nowotworowych. Topotekan wpływa także na komórki nienowotworowe, wywołując działania niepożądane. [1]

**Wskazania do stosowania:** Leczenie raka jajnika z przerzutami wśród pacjentek z niepowodzeniem chemioterapii pierwszego lub kolejnego rzutu oraz nawrotowego raka drobnokomórkowego płuca wśród osób, u których ponowne leczenie z użyciem chemioterapii pierwszego rzutu uznano za

nieodpowiednie. W przypadku pacjentek z rakiem szyjki macicy nawracającym po radioterapii oraz w stadium IVB choroby, topotekan wskazany jest w skojarzeniu z cisplatyną. [1]

**Rejestracja:** Topotekan został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w dniu 12.11.1996 r. pod nazwą handlową Hycamtin oraz 10.06.2010 pod nazwą Topotecan Hospira. Następnie pozwolenie do obrotu na terenie Polski otrzymały Topotecan Teva (21.09.2009), Potacasol (6.01.2011), Topotecan medac (18.11.2011), Topotecan Accord (20.07.2012), a także Topotecan Cipla, Topotecan-Ebewe, Topotecan Kabi, Topotecan Logenex, Topotecan Mylan, Topotecan Strides oraz Topotecan Actavis (dla tych ostatnich bleziono dat dopuszczenia do obrotu). [1]

**Status refundacyjny:** Topotekan (Hycamtin, Topotecan Hospira, Topotecan medac, Topotecanum Accord) we wskazaniu: leczenie RSM jest finansowany ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii. Lek jest wydawany pacjentkom bezpłatnie. [1]

Szczegółowa charakterystyka topotekanu przedstawiona została w przeprowadzonej analizie efektywności klinicznej [1].

#### 1.4.2.2. Paklitaksel (Paclitaxel Kabi, Paclitaxel Ebewe, Paclitaxelum Accord, Sindaxel)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Leki przeciwnowotworowe, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego, taksoidy, ATC:L01CD01.[1]

**Mechanizm działania:** Paklitaksel uniemożliwia dzielenie się komórek poprzez zahamowanie normalnej dynamicznej reorganizacji sieci mikrotubul. Dodatkowo paklitaksel powoduje formowanie się nieprawidłowości agregatów lub skupisk mikrotubul przez cały cykl życiowy komórki, a także gwiazd mikrotubul w czasie mitozy. Produkt wpływa także na komórki nienowotworowe, m.in. krwinki i komórki nerwowe, co może przejawiać się wystąpieniem działań niepożądanych. [1]

**Wskazania do stosowania:** Leczenie przerzutowego raka piersi po niepowodzeniu leczenia 1. linii, a także u pacjentek z rakiem jajnika, u których niemożliwa jest standardowa terapia antracyklinami, w leczeniu pierwszego (w skojarzeniu z cisplatyną lub karboplatyną) oraz drugiego rzutu; zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuc (w skojarzeniu z cisplatyną) u chorych niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego i/lub radioterapii, mięsaka Kaposiego u chorych z AIDS, wśród których terapia antracyklinami liposomalnymi okazała się nieskuteczna. [1]

**Rejestracja:** Paklitaksel został dopuszczony do obrotu na terenie Polski pod nazwą handlową Sindaxel (16.01.2003), Paclitaxel Ebewe (17.01.2007), Paclitaxelum Accord (24.02.2011) oraz Paclitaxel Kabi (07.06.2011), a także Paclimedac, Paclitaxel Dr. Schlichtiger, Paclitaxel Hospira, Paclitaxelum TEVA; Paclitaxin (dla tych ostatnich nie odnaleziono dat dopuszczenia do obrotu).[1]

**Status refundacyjny:** Paklitaxel (Paclitaxel Kabi, Paclitaxel Ebewe, Paclitaxelum Accord, Sindaxel) we wskazaniu: leczenie RSM jest finansowany ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii. Lek jest wydawany pacjentkom bezpłatnie. [1]

Szczegółowa charakterystyka paklitakselu przedstawiona została w przeprowadzonej analizie efektywności klinicznej [1].

#### 1.4.2.3. Cisplatyna (Cisplatin Teva, Cisplatinum Accord, Cisplatin-Ebewe, Cisplatin Actavis)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Inne leki przeciwnowotworowe, związki platyny, ATC: L01XA01 [1]

**Mechanizm działania:** Cisplatyna, tworząc wiązania krzyżowe, hamuje syntezę DNA, a także białek oraz RNA. Dodatkowo może się ona przyczyniać do zwiększenia immunogenności nowotworu, wykazywać działanie immunosupresyjne oraz przeciwbakteryjne. [1]

**Wskazania do stosowania:** Leczenie zaawansowanego lub przerzutowego raka: jąder, jajników, pęcherza moczowego, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, niedrobnokomórkowego raka płuc, drobnokomórkowego raka płuc. Cisplatyna w skojarzeniu z radioterapią wskazana jest do leczenia RSM. [1]

**Rejestracja:** Cisplatyna została dopuszczona do obrotu na terenie Polski pod nazwą Cisplatin Teva (30.07.2009), Cisplatinum Accord (20.01.2011) i Cisplatin Ebewe w dawce 1 mg/ml oraz 0,5mg/ml (19.03.2012 i 23.01.2013), a także Cisplatin Caduceus, Cisplatin Kabi oraz Cisplatin Strides (nie odnaleziono dat dopuszczenia do obrotu). [1]

**Status refundacyjny:** Cisplatyna (Cisplatin Teva, Cisplatinum Accord, Cisplatin-Ebewe, Cisplatin Actavis) we wskazaniu: leczenie RSM jest finansowana ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii. Lek jest wydawany pacjentkom bezpłatnie. [1]

Szczegółowa charakterystyka cisplatyny przedstawiona została w przeprowadzonej analizie efektywności klinicznej [1].

## 1.5. Projekt programu lekowego

Zgodnie z proponowaną treścią programu lekowego dla wnioskowanej terapii, [20] kwalifikowane do niego są pacjentki z rakiem szyjki macicy w wieku powyżej 18 lat, które spełniają poniższe kryteria:

- rozpoznanie raka szyjki macicy (potwierdzone histologicznie),
- przetrwały lub nawrotowy RSM u pacjentek niekwalifikujących się do wytrzewienia lub radioterapii oraz pierwotnie przerzutowy RSM w stopniu zaawansowania IVB,
- czas od zastosowania radiochemioterapii  $\geq 6$  tyg., czas od zastosowania radioterapii  $\geq 3$  tyg.,
- stan sprawności 0–1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO,
- wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią,

- wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:
  - liczba płytek krwi  $\geq 1,0 \times 10^5/\text{mm}^3$ ,
  - bezwzględna liczba neutrofilów  $\geq 1500/\text{mm}^3$ ,
  - stężenie hemoglobiny  $\geq 9 \text{ g/dl}$ ,
- wskaźniki koagulologiczne:
  - czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) w zakresie wartości prawidłowych,
  - czas protrombinowy (PT) lub międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) w zakresie wartości prawidłowych,
- wskaźniki czynności wątroby i nerek
  - stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),
  - aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy,
  - stężenie kreatyniny w surowicy 1,25 poniżej górnej granicy normy ( $\leq 1,25 \times$  górna granica normy) lub klirens kreatyniny powyżej 50 ml /min ( $>50 \text{ ml /min}$ )
- nieobecność przeciwwskazań do zastosowania bewacyzumabu, takich jak:
  - zabieg operacyjny przebyty w czasie krótszym niż 4 tygodnie od momentu kwalifikacji do leczenia,
  - obecność przetoki,
  - czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy,
  - niestabilne nadciśnienie tętnicze,
  - niestabilna choroba niedokrwienna serca,
  - naczyniowe choroby ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie,
  - wrodzona skaza krwotoczna lub nabyta koagulopatia,
  - stany chorobowe przebiegające ze zwiększonym ryzykiem krwawień,
  - stosowanie leków przeciwkrzepliwych lub antyagregacyjnych (z wyłączeniem stosowania w dawkach profilaktycznych),
  - niegojące się rany,
  - białkomocz dobowy  $\geq 2 \text{ g}$  na dobę. Jeśli białkomocz dobowy jest większy lub równy 2 g na dobę ( $\geq 2 +$ ), pacjentki należy poddać 24-godzinnej zbiórce moczu i wykazać  $<1 \text{ g}$  białka / 24 godziny,
  - nadwrażliwość na lek lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Kryteria wyłączenia z programu:

- progresja choroby w czasie leczenia,
- wystąpienie objawów nadwrażliwości na bewacyzumab,
- wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających dalsze leczenie,
- utrzymujące się pogorszenie sprawności ogólnej,



- rezygnacja pacjenta.

Ocena skuteczności leczenia dokonywana jest za pomocą kryteriów RECIST.

## 1.6. Kwalifikacja do grupy limitowej

Obecnie bewacyzumab jest finansowany w ramach dwóch programów lekowych: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego” oraz „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika”. [2]

Oba dostępne aktualnie opakowania bewacyzumabu (100 mg / 4 ml, 400 mg / 16 ml) objęte są wspólną grupą limitową 1095.0 *Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne – bewacyzumab*, a limity wyznaczone są na poziomie cen hurtowych brutto tych opakowań (identyczna cena za mg substancji w obu opakowaniach). [2]

Taki sam sposób finansowania założono w przypadku poszerzenia wskazań refundacyjnych dla bewacyzumabu (refundacja zgodnie z projektem programu lekowego). Jako że nazwa grupy limitowej, do której należy bewacyzumab, nie określa szczegółowego wskazania i nie jest związana z istniejącymi programami lekowymi, decyzja o refundacji bewacyzumabu w leczeniu raka szyjki macicy może spowodować rozszerzenie wskazań w ramach istniejącej grupy limitowej.

Z tego względu wnioskuję się o refundację bewacyzumabu w leczeniu raka szyjki macicy w ramach aktualnie istniejącej grupy limitowej – 1095.0 *Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne – bewacyzumab*.

## 2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

### 2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla bewacyzumabu.
2. Oszacowano liczebność populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę na lata 2016–2018.
3. Oszacowano rozpowszechnienie bewacyzumabu w populacji docelowej.
4. Określono liczbę pacjentek leczonych oraz liczbę pacjentek, które przerwały terapię, w każdym tygodniu horyzontu analizy.
5. Określono średni koszt cyklu chemioterapii, koszt bewacyzumabu, koszt monitorowania pacjentek leczonych i niestosujących leczenia oraz koszt leczenia zdarzeń niepożądanych pacjentek leczonych.
6. Określono średnioroczną liczebność pacjentek leczonych oraz całkowitą liczbę pacjentek leczonych, tj. pacjentek, które w danym roku przyjęły co najmniej jeden cykl terapii.
7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów w scenariuszu istniejącym i nowym w latach 2016–2018 związane z leczeniem zaawansowanego raka szyjki macicy.
8. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzuje się największą niepewnością.

### 2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® 2010, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwi również przeprowadzenie analizy wrażliwości.

### 2.3. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z łącznej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Ze względu na zakładany sposób finansowania bewacyzumabu oraz obowiązujący sposób finansowania uwzględnionych interwencji nie dochodzi do

współpłacenia pacjentów za rozważane technologie medyczne. Jedynie koszty leczenia działań niepożądanych obciążają zarówno płatnika publicznego, jak i pacjentów.

## 2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 3-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że bewacyzumab będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy”, począwszy od 1 lipca 2016 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [21] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien być wystarczający do ustalenia równowagi na rynku lub obejmować co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [22], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

Zgodnie z wynikami niniejszej analizy, w latach 2017 i 2018 następuje stabilizacja średniej i całkowitej liczby pacjentek leczonych z zaawansowanym rakiem szyjki macicy, horyzont czasowy analizy obejmuje zatem moment ustalenia się stanu równowagi.

## 2.5. Populacja docelowa

Populacja docelowa dla bewacyzumabu obejmuje dorosłe pacjentki z przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy (RSM) niekwalifikujące się do wytrzewienia lub radioterapii lub z pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) RSM, ze stopniem sprawności  $\leq 1$  wg WHO, u których czas od zastosowania wcześniejszej chemoradioterapii był nie krótszy niż 6 tyg., a w przypadku radioterapii nie krótszy niż 3 tyg.

W celu oszacowania liczebności populacji pacjentek z rakiem szyjki macicy w Polsce, zostało przeprowadzone systematyczne przeszukanie baz informacji medycznej. Przeszukane zostały bazy PubMed (w tym MEDLINE) [23] oraz baza Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL).[24] Dodatkowo dokonano niesystematycznego przeszukania sieci Internet. Wykorzystane strategie wyszukiwania oraz odnalezione dane przedstawiono w Aneksie (rozdz. 12.1).

Nie odnaleziono wiarygodnych opublikowanych danych epidemiologicznych na temat chorobowości RSM w Polsce. Najbardziej wiarygodne polskie dane dotyczące raka szyjki macicy pochodzą z Krajowego Rejestru Nowotworów [4] i na nich zdecydowano się oprzeć obliczenia niniejszej Analizy.

Oszacowania populacji docelowej dokonano przy zastosowaniu podejścia wielokierunkowego, w którym wykorzystano następujące dane:

- dane z raportu nr AOTM-RK-431-19/2014 (oparte na danych Krajowego Rejestru Nowotworów) [15];
- liczbę nowych zachorowań na RSM z Krajowego Rejestru Nowotworów [4];
- liczbę zgonów RSM z Krajowego Rejestru Nowotworów, [4]

Dane z raportu nr AOTM-RK-431-19/2014 oraz dane o liczbie nowych zachorowań na RSM z Krajowego Rejestru Nowotworów posłużyły do oszacowania liczby kobiet z RSM ogółem. W kolejnych krokach zawężano populację do przetrwałego, przerzutowego (IVB) lub nawrotowego RSM. Liczbę zgonów z powodu raka szyjki macicy z Krajowego Rejestru Nowotworów wykorzystano bezpośrednio do określenia liczby pacjentek z zaawansowanym RSM, przyjmując odpowiednie założenia.

## 2.5.1. Liczba pacjentek z RSM

### 2.5.1.1. Dane z raportu nr AOTM-RK-431-19/2014

Liczba pacjentek z rakiem szyjki macicy w latach 2001–2011 w raporcie AOTMiT nr AOTM-RK-431 - 19/2014 [15] została określona na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów. Zauważono, iż podane w raporcie wartości stanowią dwukrotność liczby nowych zachorowań na RSM w danym roku. Na podstawie danych dla lat 2001–2011 autorzy raportu dokonali prognozy liniowej danych na kolejne lata 2012–2014. W celu wyznaczenia liczebności kobiet z RSM w latach horyzontu czasowego niniejszej analizy, prognoza liczebności pacjentek z RSM z raportu nr AOTM-RK-431-19/2014 została przedłużona na lata 2015–2018 (Tabela 19).

Tabela 19.  
Liczba pacjentek z rakiem szyjki macicy według raportu nr AOTM-RK-431-19/2014

Rok	Liczba pacjentek z RSM	Uwagi
2001	7208	
2002	7220	
2003	6878	
2004	6690	
2005	6531	
2006	6452	Dane na podstawie KRN
2007	6862	
2008	6540	
2009	6204	
2010	6156	
2011	5936	
2012	5918	
2013	5803	Dane prognozowane przez AOTMiT
2014	5689	
2015	5576	
2016	5461	Dalsza prognoza
2017	5346	
2018	5232	

Ostatecznie liczebność populacji z RSM w Polsce określona na 5461 w roku 2016, 5346 w roku 2017 oraz 5232 w roku 2018 (Tabela 20).

**Tabela 20.**  
**Liczba pacjentek z RSM na podstawie danych z raportu AOTM-RK-431-19/2014**

	2016	2017	2018
Liczba pacjentek z RSM	5461	5346	5232

### 2.5.1.2. Liczby nowych zachorowań z KRN

Jako alternatywne podejście przyjęto, że liczba chorych na raka szyjki macicy w Polsce jest równa liczbie nowych zachorowań na RSM raportowanej przez Krajowy Rejestr Nowotworów, [4] bez zastosowanego powyżej mnożnika. Podejście to stanowi wariant minimalny analizy. Na podstawie danych z lat 1999–2013 dokonano prognozy nowych zachorowań w latach 2014–2018 (Tabela 21). Do prognozy wykorzystano model regresji liniowej.

**Tabela 21.**  
**Liczba nowych zachorowań na raka szyjki macicy według danych KRN**

Rok	Liczba nowych zachorowań	Uwagi
1999	3565	
2000	3777	
2001	3604	
2002	3610	
2003	3439	
2004	3345	
2005	3263	
2006	3226	Dane KRN
2007	3431	
2008	3270	
2009	3102	
2010	3078	
2011	2968	
2012	2783	
2013	2909	
2014	2810	
2015	2750	
2016	2689	Prognoza
2017	2629	

Rok	Liczba nowych zachorowań	Uwagi
2018	2569	

Na podstawie tych danych określono liczebność pacjentek z RSM na 2689, 2629 i 2569 odpowiednio w latach 2016, 2017 i 2018 (Tabela 22).

**Tabela 22.**  
Liczba pacjentek z RSM na podstawie danych z o liczbie nowych zachorowań z KRN

	2016	2017	2018
Liczba pacjentek z RSM	2689	2629	2569

## 2.5.2. Liczebność populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym RSM

### 2.5.2.1. Na podstawie wyznaczonej liczby pacjentek z RSM

W celu wyznaczenia liczebności populacji pacjentek z rakiem przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym (IVB) przy użyciu liczebności pacjentek z RSM uzyskanych z raportu AOTMiT oraz na podstawie danych KRN o liczbie nowych zachorowań, skorzystano z odnalezionego w niesystematycznym przeszukaniu badania Quinn 2006 [25] (por. rozdz. 12.1.5).

Badanie Quinn 2006 [25] raportuje dane na temat 15 081 pacjentek z RSM leczonych w latach 1999-2001 w kilkudziesięciu ośrodkach na świecie, w tym 1725 kobiet z trzech ośrodków w Polsce: Krakowa, Łodzi i Warszawy. Na podstawie tego badania określono rozkład poszczególnych stadiów choroby, a także odsetek pacjentek z rakiem przetrwałym oraz odsetek pacjentek, u których wystąpił nawrót (na podstawie danych dotyczących 5-letniego przeżycia wolnego od nawrotu prezentowanego w badaniu) w zależności od stadium choroby. W przypadku wyznaczania skumulowanego odsetka pacjentek z rakiem przetrwałym lub nawrotowym założono, że nawrót może wystąpić tylko u pacjentek z wcześniejszą odpowiedzią na leczenie. Otrzymane dane zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 23).

**Tabela 23.**  
Odsetek pacjentek z rakiem przetrwałym lub nawrotowym w poszczególnych stadiach

	Stadium	Odsetek	Źródło
Rozkład stadiów	I	42,6%	Quinn 2006
	II	29,9%	
	III	21,6%	
	IVA	3,2%	
	IVB	2,7%	
Odsetek z rakiem przetrwałym	I	2,8%	Quinn 2006

	Stadium	Odsetek	Źródło
	II	8,7%	
	III	17,7%	
	IVA	46,2%	
Odsetek z rakiem nawrotowym	I	12,5%	Quinn 2006
	II	26,0%	
	III	44,4%	
	IVA	64,3%	
Odsetek z rakiem przetrwałym/nawrotowym	I	14,9%	Na podstawie odsetka pacjentek z rakiem przetrwałym oraz odsetka z rakiem nawrotowym z badania Quinn 2006. Założono, że nawrót może wystąpić tylko u pacjentek z wcześniejszą odpowiedzią na leczenie
	II	32,4%	
	III	54,2%	
	IVA	80,8%	

Na podstawie powyższych odsetków wyznaczono liczebność pacjentek z rakiem przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym (Tabela 24).

Tabela 24.

Liczba pacjentek z rakiem przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym na podstawie danych z raportu AOTMiT oraz liczby nowych zachorowań z KRN

Źródło danych bazowych o liczebności pacjentek z RSM	Liczba pacjentek z rakiem przetrwałym, nawrotowym lub IVB		
	2016	2017	2018
Na podstawie raportu AOTMiT	1802	1764	1726
Na podstawie liczby nowych zachorowań z KRN	887	868	848

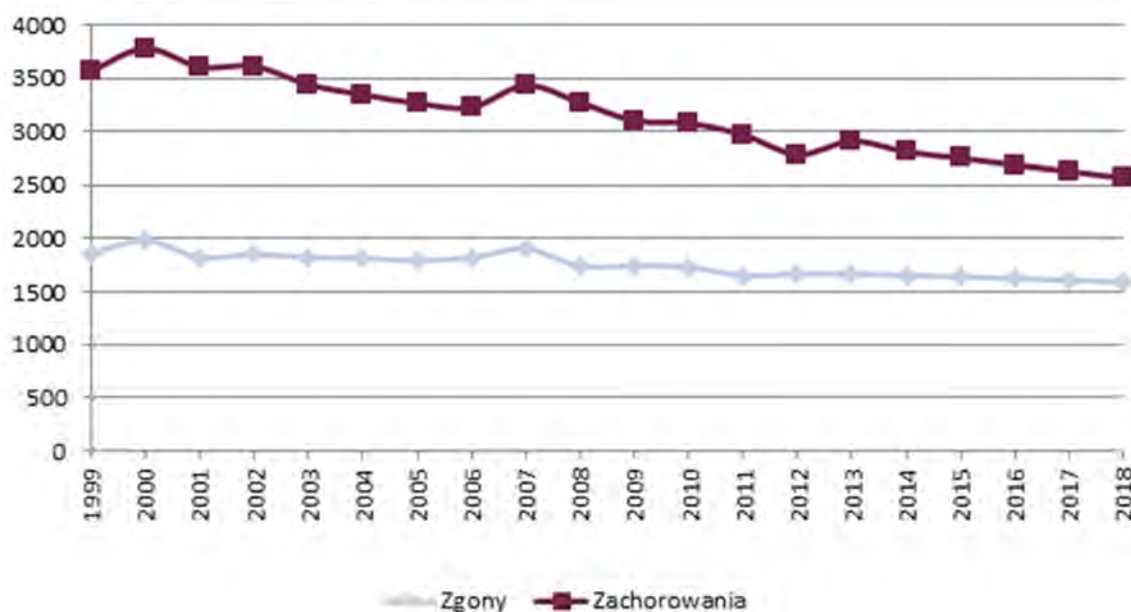
### 2.5.2.2. Na podstawie liczby zgonów z KRN

Alternatywnym podejściem do wyznaczenia populacji docelowej było uwzględnienie danych na temat liczby zgonów z powodu raka szyjki macicy (rozpoznanie C53) z Krajowego Rejestru Nowotworów. [4]

Założono, że do leczenia bewacyzumabem zakwalifikowane mogą być tylko pacjentki z RSM zaraz po nawrocie choroby, niepowodzeniu wcześniejszej terapii lub z noworozpoznanym rakiem przerzutowym. Takie założenie tłumaczy się faktem, iż decyzja dotycząca sposobu leczenia pacjentek, u których rak zaawansowany został wykryty w latach poprzednich, została podjęta już wcześniej. Z drugiej strony liczba zgonów i zachorowań w latach 1999–2018 stabilizuje się (Wykres 1). Przyjęto również, że zgon pacjentki z RSM następuje tylko w zaawansowanym stadium choroby. Na podstawie powyższych założeń określono liczebność populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy w danym roku jako równą liczbie zgonów z powodu raka szyjki macicy w tym roku.

**Wykres 1.**

**Liczba zachorowań na RSM i zgonów z powodu RSM według danych KRN (1999–2013) oraz prognozy na lata 2014–2018**



Dla prognozy liczby zachorowań przyjęto trend liniowy, a w przypadku zgonów – trend wykładniczy.

Raportowane w bazie KRN dane na temat zgonów z powodu RSM w latach 1999–2013 oraz ekstrapolowane na lata 2014–2018 (przy pomocy najlepiej dopasowanej regresji wykładniczej) przedstawiono poniżej (Tabela 25).

**Tabela 25.**

**Liczba zgonów z powodu raka szyjki macicy według danych KRN**

Rok	Zgony	Uwagi
1999	1859	
2000	1987	
2001	1826	
2002	1855	
2003	1825	
2004	1819	
2005	1796	
2006	1824	Dane KRN
2007	1907	
2008	1745	
2009	1748	
2010	1735	
2011	1656	
2012	1669	
2013	1669	
2014	1659	Prognoza



Rok	Zgony	Uwagi
2015	1643	
2016	1627	
2017	1611	
2018	1596	

Ostatecznie liczba pacjentek z zaawansowanym rakiem szyjki macicy została określona na 1627 w roku 2016, 1611 w roku 2017 oraz 1596 w roku 2018 (Tabela 26). Porównując otrzymane wartości z liczebnością tej populacji przy założeniu alternatywnych źródeł danych (por. rozdz. 2.5.2.1), rozważane podejście stanowi średni wariant analizy.

**Tabela 26.**  
Liczba pacjentek z zaawansowanym RSM przy wykorzystaniu danych o liczbie zgonów KRN

	2016	2017	2018
Liczba pacjentek z zaawansowanym RSM	1627	1611	1596

W celu umożliwienia podziału na stadia choroby powyższej liczby pacjentek, określono rozkład stadiów wśród pacjentek z rakiem przetrwałym, nawrotowym i przerzutowym na podstawie danych z badania Quinn 2006 [25] (Tabela 27).

**Tabela 27.**  
Rozkład stadiów wśród pacjentek z przetrwałym, nawrotowym i przerzutowym rakiem szyjki macicy

Stadium	Rozkład stadiów wśród pacjentek z przetrwałym, nawrotowym i przerzutowym RSM	Liczba pacjentek z przetrwałym, nawrotowym i przerzutowym RSM		
		2016	2017	2018
I	19,3%	314	311	308
II	29,3%	477	473	468
III	35,5%	578	572	567
IVA	7,8%	126	125	124
IVB	8,1%	132	130	129

### 2.5.2.3. Podsumowanie

Liczebności populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym RSM w trzech wariantach przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 28).

Wybór liczby zgonów z powodu RSM jako bazowej wartości do obliczeń ostatecznej liczebności populacji docelowej wydaje się najbardziej wiarygodny w porównaniu z pozostałymi dwoma (na podstawie danych z raportu AOTMiT oraz liczby nowych zachorowań na raka szyjki macicy), które

opierają się na liczbie nowych zachorowań na RSM. Wariant ten wybrano zatem jako wariant podstawowy analizy.

Tabela 28.

Liczba pacjentek z rakiem przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym – dane na podstawie raportu AOTMiT oraz liczby nowych zachorowań z KRN

	Stadium	Na podstawie raportu AOTMiT (wariant maksymalny)			Na podstawie liczby zgonów z KRN (wariant średni)			Na podstawie liczby nowych zachorowań z KRN (wariant minimalny)		
		2016	2017	2018	2016	2017	2018	2016	2017	2018
Liczba pacjentek z rakiem przetrwałym/nawrotowym	I	348	341	333	314	311	308	171	168	164
	II	529	518	507	477	473	468	260	255	249
	III	640	626	613	578	572	567	315	308	301
	IVA	140	137	134	126	125	124	69	67	66
Liczba pacjentek RSM w stadium IVB		146	143	140	132	130	129	72	70	69
Liczba pacjentek z rakiem przetrwałym, nawrotowym lub IVB		1802	1764	1726	1627	1611	1596	887	868	848

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Osobno uwzględniono również kryterium dotyczące stanu sprawności 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO. Aby oszacować liczbę chorych z zaawansowanym RSM, spełniających to kryterium, przeszukano niesystematycznie sieć Internet. Odnaleziono 5 badań – Tinker 2005 [26], Papadimitriou 2000 [27], Perez-Regadera 2011 [28], Pectasides 2009 [29] oraz Serkies 2006. [30] Dane zebrane z wymienionych badań przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 30). Jako odsetek chorych na RSM ze stanem ogólnym WHO 0-1 przyjęto średnią z oszacowanych na podstawie badań wartości.

Tabela 30.  
Odsetek pacjentek ze stanem ogólnym WHO 0-1

Badanie	Liczba pacjentów w badaniu	Liczba pacjentek ze stanem ogólnym WHO 0-1	Odsetek pacjentek ze stanem ogólnym WHO 0-1
Tinker 2005	25	17	68,0%
Papadimitriou 2000	27	22	81,5%
Perez-Regadera 2011	112	91	81,3%
Pectasides 2009	51	31	60,8%
Serkies 2006	46	35	76,1%
Średnia			75,1%

Na podstawie powyższych danych dokonano oszacowania populacji docelowej przy uwzględnieniu trzech różnych bazowych źródeł danych (Tabela 31).

Tabela 31.  
Liczba pacjentek kwalifikujących się do leczenia bewacyzumabem

	Stadium	Na podstawie raportu AOTMIT			Na podstawie liczby zgonów z KRN			Na podstawie liczby nowych zachorowań z KRN		
		2016	2017	2018	2016	2017	2018	2016	2017	2018
Liczba pacjentek kwalifikujących się do chemioterapii, niekwalifikujących się do radykalnego leczenia operacyjnego lub radioterapii	I	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	II	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	III	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	IVA	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	IVB	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Suma		1033	1012	990	933	924	915	509	497	486
Odsetek pacjentek z WHO 0-1		75,1%	75,1%	75,1%	75,1%	75,1%	75,1%	75,1%	75,1%	75,1%
Liczebność populacji docelowej		776	760	743	701	694	687	382	374	365

#### 2.5.4. Podsumowanie

Oszacowania populacji docelowej dokonano przy zastosowaniu podejścia wielokierunkowego, w którym jako główne źródło danych wykorzystano Krajowy Rejestr Nowotworów. Rozważono trzy

warianty wyboru danych początkowych: liczbę zgonów RSM z Krajowego Rejestru Nowotworów (wariant średni), liczbę nowych zachorowań na RSM z Krajowego Rejestru Nowotworów (wariant minimalny) oraz dane z raportu nr AOTM-RK-431-19/2014 (wariant maksymalny). W celu określenia rozkładu stadiów choroby oraz odsetków pacjentek z rakiem przetrwałym lub nawrotowym, skorzystano z wielośrodkowego badania Quinn 2006. Odsetek pacjentek kwalifikujących się do programu lekowego określono [REDACTED]. Na podstawie odnalezionych badań dla zaawansowanego raka szyjki macicy wyznaczono odsetek pacjentek ze stanem ogólnym WHO 0-1. Otrzymane liczebności populacji docelowej przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 32).

**Tabela 32.**  
**Liczebność populacji docelowej**

Parametr	2016	2017	2018
Wariant średni	701	694	687
Wariant minimalny	382	374	365
Wariant maksymalny	776	760	743

Ostateczna liczebność populacji docelowej to 701 w roku 2016, 694 w roku 2017 oraz 687 w roku 2018. Oszacowaną liczebność populacji docelowej stanowią pacjentki RSM bezpośrednio po nawrocie choroby, niepowodzeniu wcześniejszej terapii lub z noworozpoznanym rakiem przerzutowym, które spełniają odpowiednie kryteria kwalifikacji do leczenia bewacyzumabem. Przyjęto, że w każdym tygodniu poszczególnych lat horyzontu analizy będzie rozpoczynać leczenie proporcjonalna liczba pacjentek spośród oszacowanej powyżej populacji. Przyjęte w analizie rozpowszechnienie bewacyzumabu w populacji docelowej przedstawiono w rozdz. 2.6.

Zgodnie z opinią ekspertów podaną w Rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, [31] przybliżona liczba chorych z przerzutowym, przetrwałym lub nawracającym rakiem szyjki macicy, u której byłoby możliwe zastosowanie bewacyzumabu, wynosi 550–600. Wskazuje to na niedoszacowanie liczebności populacji docelowej w wariacie minimalnym. Wyniki wariantu średniego są natomiast zbliżone do oszacowań ekspertów. Przyjęcie – jako bazowych – danych z raportu AOTMiT prowadzi do przeszacowania liczebności populacji docelowej. Poza podaną opinią ekspertów potwierdza to również znacznie niższa liczebność populacji docelowej wyznaczona w samym raporcie AOTMiT (525 pacjentki)

Zgodnie z powyższym, z dużym prawdopodobieństwem można stwierdzić, iż liczba pacjentek kwalifikujących się do leczenia bewacyzumabem w zaawansowanym RSM nie będzie wyższa niż przyjęta w analizie liczebność populacji docelowej.

## 2.6. Rozpowszechnienie bewacyzumabu w populacji docelowej

W celu oszacowania rozpowszechnienia bewacyzumabu wśród populacji docelowej, ze względu na brak odpowiednich danych dla raka szyjki macicy, zdecydowano się na wykorzystanie dostępnych danych dotyczących stosowania bewacyzumabu w leczeniu zaawansowanego raka jajnika w programie lekowym: Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48).

W programie „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika” leczeni są pacjenci z zaawansowanym rakiem jajnika (C56), rakiem jajowodu (C57) lub pierwotnym rakiem otrzewnej (C48) przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab. [2]

Program zaczął obowiązywać od marca 2013 roku, jednak z powodu bardzo restrykcyjnych kryteriów włączenia liczba pacjentek początkowo leczonych w programie była niewielka. Wprowadzono zmiany do programu i w obecnej formie obowiązuje on od marca 2014 roku. [11, 32, 33]

W ramach proponowanego programu lekowego dla RSM leczenie ma obejmować pacjentki w stanie zaawansowanym, podobne kryterium występuje w obecnie obowiązującym programie leczenia raka jajnika. [2, 20] Dodatkowo inne kryteria kwalifikacji są również zbliżone, jak na przykład: wymagany stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1, podobne wymagania dotyczące wyników badania morfologii krwi z rozmazem, wskaźników koagulacyjnych oraz wskaźników czynności nerek i wątroby, a także nieobecność przeciwwskazań do zastosowania bewacyzumabu.

Należy zauważyć, iż oszacowania rozpowszechnienia dotyczą tego samego leku wprowadzonego do zbliżonej jednostki chorobowej przy analogicznym systemie finansowania i kryteriach programowych. Można więc z dużym prawdopodobieństwem stwierdzić, iż rozpowszechnienie bewacyzumabu w ocenianym wskazaniu po wydaniu pozytywnej decyzji o jego finansowaniu będzie podobne do jego rozpowszechnienia wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem jajnika.

Najbardziej wiarygodnym źródłem mówiącym o liczbie pacjentek stosujących bewacyzumab w programie lekowym leczenia raka jajnika jest raport Polskiego Towarzystwa Onkologicznego. [34] Według danych z tego raportu w 2014 roku 182 pacjentki były leczone bewacyzumabem w ramach tego programu lekowego. Przyjęto, że raportowana liczba pacjentek w 2014 roku, to liczba pacjentek leczonych w aktualnie obowiązującym programie, czyli od marca 2014 roku, co przekłada się na liczbę pacjentek leczonych w całym pierwszym roku refundacji równą 218.

W celu wyznaczenia rozpowszechnienia bewacyzumabu w populacji docelowej wykorzystano dwa podejścia, w ramach których oprócz danych z raportu Polskiego Towarzystwa Onkologicznego wykorzystano:

- dane z Uchwał Rady NFZ oraz dane Krajowego Rejestru Nowotworów (Podejście I);
- [REDACTED] (Podejście II).

## Podejście I

Wykorzystano dane z Uchwał Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowych sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia. [35] Uchwały te raportują liczbę wykonanych świadczeń i liczbę pacjentów leczonych w ramach programów lekowych od początku roku do końca II i IV kwartału danego roku. Bewacyzumab jest jedynym lekiem stosowanym w ramach programu „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika”. Wykorzystano Uchwały Rady NFZ za II kwartał 2014, [36] IV kwartał 2014 [37] i II kwartał 2015 roku. [38] W celu oszacowania potencjalnej liczby pacjentów w 2015 roku przyjęto założenie, że proporcja między liczbą pacjentek w II i IV kwartale 2015 roku jest taka sama jak między II i IV kwartałem 2014 roku. Dodatkowo, uwzględniając moment rozpoczęcia obowiązywania programu lekowego w obecnej formie (marzec 2014 roku), przyjęto, że dane z uchwały za II kwartał 2014 roku dotyczą okresu marzec–czerwiec 2014, natomiast dane za IV kwartał 2014 roku dotyczą okresu marzec–grudzień 2014. Dostępne dane przeskalowano, aby odnosiły się do pełnego okresu. Zebrane dane oraz oszacowaną liczbę pacjentek leczonych bewacyzumabem w ramach rozważanego programu lekowego w 2015 roku przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 33).

**Tabela 33.**  
Liczebność pacjentek leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika” według Uchwał Rady NFZ

Okres	Liczba pacjentek leczonych w PL	Źródło
marzec–czerwiec 2014 <sup>a</sup>	208	Uchwała Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowych sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2014 [36]
<b>I półrocze refundacji</b>	<b>312</b>	<b>przeskalowane dane dla okresu marzec–czerwiec 2014</b>
marzec–grudzień 2014 <sup>a</sup>	389	Uchwała Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowych sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 [37]
<b>I rok refundacji</b>	<b>467</b>	<b>przeskalowane dane dla okresu marzec–grudzień 2014</b>
styczeń–czerwiec 2015	426	Uchwała Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowych sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2015 roku [38]
<b>II rok refundacji</b>	<b>637</b>	<b>przeskalowane dane za dla okresu styczeń–czerwiec 2015, przy założeniu, że proporcja między liczbą pacjentek w II i IV kwartale 2015 roku jest taka sama jak między II i IV kwartałem 2014 roku</b>

a) Program „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika” w obecnej formie obowiązuje od marca 2014 roku.

Dane z Uchwał Rady NFZ nie raportują rzeczywistej liczby pacjentek leczonych w ramach programu. Liczby pacjentek są przedstawione z podziałem na komórki organizacyjne, a jedna pacjentka może być leczona w programie lekowym w kilku różnych komórkach organizacyjnych i w związku z tym – liczona kilka razy. Świadczy o tym również duża różnica w odniesieniu do danych Polskiego Towarzystwa Onkologicznego. W celu oszacowania rzeczywistej liczby pacjentek z rakiem jajnika leczonych bewacyzumabem w programie lekowym w II roku refundacji bewacyzumabu wykorzystano proporcję liczby pacjentek leczonych bewacyzumabem w 2014 roku dane Polskiego Towarzystwa Onkologicznego do liczby pacjentek leczonych w ramach programu lekowego w 2014 roku z Uchwał Rady NFZ (stosunek ten wynosi 0,47) (Tabela 34).

**Tabela 34.**  
**Oszacowana liczba pacjentek leczonych bewacyzumabem w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika”**

	I rok refundacji	II rok refundacji
Liczba pacjentek leczonych bewacyzumabem w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika”	218	298

Przyjęto, że stosunek liczby pacjentek leczonych bewacyzumabem w ramach programu leczenia zaawansowanego raka szyjki macicy do liczby pacjentek leczonych bewacyzumabem w ramach programu leczenia zaawansowanego raka jajnika w kolejnych latach refundacji bewacyzumabu będzie taki sam jak stosunek liczby zachorowań na raka szyjki macicy do liczby zachorowań w rozpoznaniach ICD-10 C56 (rak jajnika), C57 (nowotwory złośliwe innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych), C48 (nowotwory złośliwe przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej), które obejmują wskazania leczone w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika” w danym wskazaniu. Na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów dotyczących liczby zachorowań na raka szyjki macicy oraz w rozpoznaniach ICD-10 C56, C57, C48 w latach 1999–2013 [4] oraz prognozowanych za pomocą regresji liniowej wartości dla lat 2014–2017 (Tabela 35), został wyznaczony wspomniany wyżej stosunek (Tabela 36), którego wartość następnie wykorzystano do oszacowania potencjalnej liczby pacjentek z RSM leczonych bewacyzumabem w kolejnych latach refundacji. Otrzymane wyniki przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 37).

**Tabela 35.**  
**Liczba zachorowań na RSM (C53) i raka jajnika (C56), nowotwory złośliwe przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (C48) oraz nowotwory złośliwe innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych (C57)**

Rok	Rak szyjki macicy	Rozpoznanie C56, C48, C57	
1999	3565	3463	
2000	3777	3493	
2001	3604	3553	
2002	3610	3536	
2003	3439	3644	
2004	3345	3539	
2005	3263	3565	
2006	3226	3506	Dane KRN
2007	3431	3418	
2008	3270	3511	
2009	3102	3705	
2010	3078	3797	
2011	2968	3753	
2012	2783	3777	
2013	2909	3894	
2014	2810	3803	
2015	2750	3827	
2016	2689	3851	Prognoza
2017	2629	3875	
2018	2569	3899	

**Tabela 36.**  
**Proporcje między zachorowaniami w kolejnych latach refundacji bewacyzumabu w danych wskazaniach**

Lata refundacji	Rak szyjki macicy		Rozpoznanie C56, C48, C57		Proporcja
	Okres	Liczba zachorowań w danym okresie	Okres refundacji	Liczba zachorowań w danym okresie	
I rok	lipiec 2016–czerwiec 2017	2659	rok 2014	3803	0,70
II rok	lipiec 2017–czerwiec 2018	2599	rok 2015	3827	0,68
<b>Średnia</b>					<b>0,69</b>



**Tabela 37.**  
Liczba pacjentek z RSM leczonych bewacyzumabem w ramach programu lekowego w kolejnych latach refundacji

	I rok refundacji	II rok refundacji
Liczba pacjentek leczonych bewacyzumabem w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika”	218	298
Stosunek liczby pacjentek leczonych bewacyzumabem w ramach programu leczenia zaawansowanego raka szyjki macicy do liczby pacjentek leczonych bewacyzumabem w ramach programu leczenia zaawansowanego raka jajnika	0,69	
Prognozowana liczba pacjentek z RSM leczonych bewacyzumabem	151	206

Wykorzystując powyższe dane oraz oszacowania populacji docelowej (por. rozdz. 2.5), wyznaczono rozpowszechnienie bewacyzumabu w populacji docelowej w pierwszych dwóch latach refundacji (lipiec 2016–czerwiec 2018), a następnie przy pomocy regresji logarytmicznej wyznaczono rozpowszechnienie w okresie lipiec–grudzień 2018 (Tabela 38).

**Tabela 38.**  
Rozpowszechnienie bewacyzumabu w populacji docelowej RSM – podejście I

	2016		2017		2018	
	I półrocze	II półrocze	I półrocze	II półrocze	I półrocze	II półrocze
Rozpowszechnienie bewacyzumabu w populacji docelowej RSM	0,00%	21,59%	21,59%	29,76%	29,76%	35,16%

### **Podejście II**

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]



Obecnie bewacyzumab jest również refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18 – C 20)”, jednak nie jest to jedyny lek w tym programie (oprócz bewacyzumabu refundowany jest również cetuksymab oraz panitumumab). [2] Z powodu braku możliwości wyodrębnienia liczby pacjentów leczonych w programie „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18 – C 20)”, którzy stosują bewacyzumab, nie było możliwe oszacowanie rozpowszechnienia bewacyzumabu w populacji docelowej niniejszej analizy na podstawie danych dotyczących raka jelita grubego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 2.8. Dawkowanie

Dawkowanie oraz sposób stosowania bewacyzumabu oraz poszczególnych schematów chemioterapii u pacjentek z rakiem przerwałym, nawrotowym lub przerzutowym określono na podstawie badań klinicznych Tewari 2014 (GOG 240) [16], Monk 2009 [17], Omura 1997 [18], Hsiao 2008 [19] (Tabela 46).

**Tabela 46.**  
Dawkowanie i sposób podania dla poszczególnych schematów chemioterapii

Schemat	Lek	Dawka	Długość cyklu	Źródło
<b>bewacyzumab + chemioterapia</b>	bewacyzumab	15 mg/kg	21 dni	Tewari 2014 (GOG 240) [16]
<b>cisplatyna + paklitaksel</b>	cisplatylna	50 mg/m <sup>2</sup> dnia 1.	21 dni	Tewari 2014 (GOG 240) [16]
	paklitaksel	175 mg/m <sup>2</sup> dnia 1.		
<b>cisplatyna + topotekan</b>	cisplatylna	50 mg/m <sup>2</sup> dnia 1.	21 dni	Monk 2009 [17]
	topotekan	0,75 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1.-3.		
<b>topotekan + paklitaksel</b>	topotekan	0,75 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1-3.	21 dni	Tewari 2014 (GOG 240) [16]
	paklitaksel	175 mg/m <sup>2</sup> dnia 1.		
<b>Ifosfamid + mesna</b>	ifosfamid	5 g/m <sup>2</sup> dnia 1.	21 dni	Omura 1997 [18]
	mesna	6 g/m <sup>2</sup> dnia 1.		
<b>cisplatyna (monoterapia)</b>	cisplatylna	50 mg/m <sup>2</sup> dnia 1.	21 dni	Omura 1997 [18]
<b>cisplatyna + fluorouracyl</b>	cisplatylna	45 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1. i 8.	28 dni	Hsiao 2008 [19]
	fluorouracyl	600 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1., 8. i 15.		

## 2.9. Efektywność

W celu odpowiedniego naliczenia kosztów terapii, kosztów podania leków, kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych oraz kosztów monitorowania pacjentek leczonych, w niniejszej analizie zostały uwzględnione dane dotyczące czasu trwania terapii (*Time to off treatment*, TTOT). Na ich podstawie określono liczbę pacjentek leczonych w każdym tygodniu horyzontu czasowego niniejszej analizy. W celu uwzględnienia dodatkowo kosztów monitorowania pacjentek, które przerwały leczenie, ale nadal żyją, konieczne było wyszczególnienie ich liczby w każdym tygodniu analizy. W tym celu wykorzystano dane TTOT oraz dane dotyczące przeżycia całkowitego (*Overall survival*, OS). Dane TTOT oraz OS przyjęto zgodnie z modelem ekonomicznym wykorzystanym do oceny opłacalności bewacyzumabu [41], tj. odpowiednio dopasowane dane z badania GOG 240 z uwzględnieniem korekty połowy cyklu.

W analizie ekonomicznej [41] zostały uwzględnione następujące schematy leczenia zaawansowanego raka szyjki macicy:

- CIS+PAX,

- TOP+PAX,
- BEV+CIS+PAX,
- BEV+TOP+PAX.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted] (Tabela 47, por. rozdz. 2.7).

Tabela 47.  
Rozkład częstości schematów chemioterapii CIS+PAX i TOP+PAX

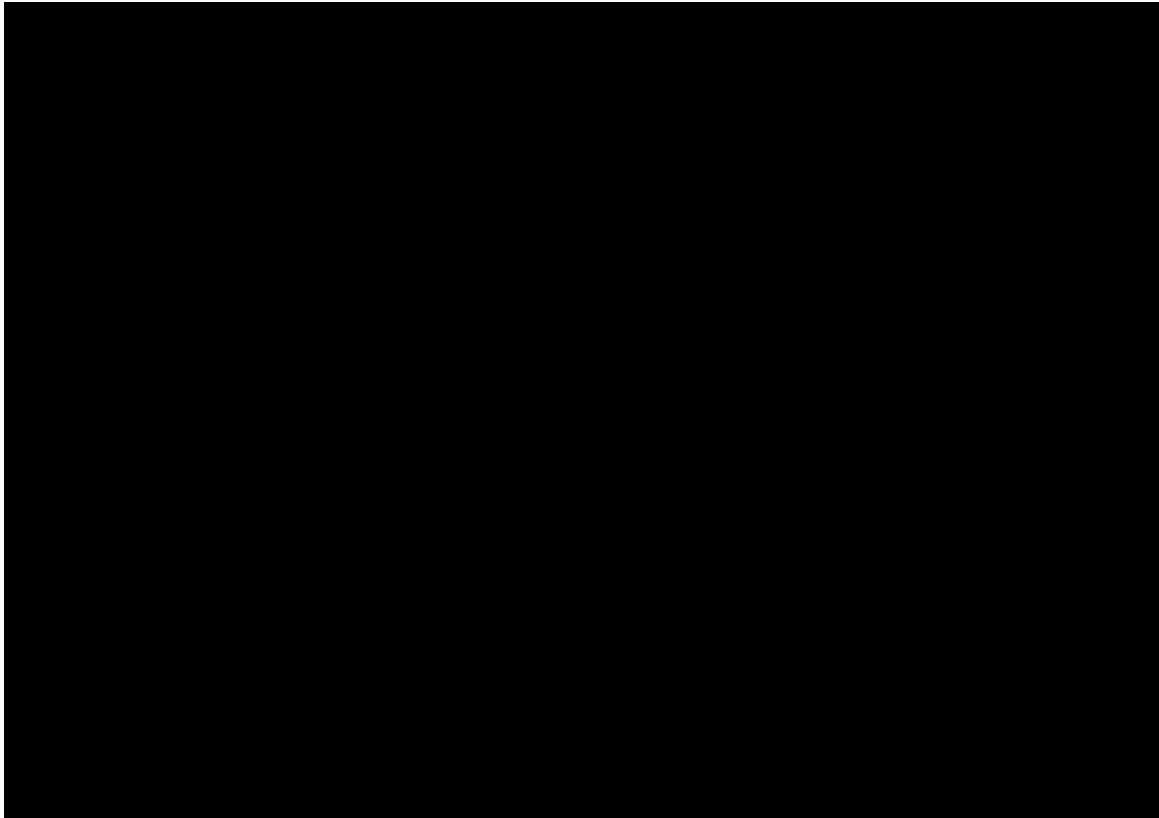
Schemat	Częstości stosowania w populacji docelowej <sup>a</sup>	Wartości przeskalowane do 100%
CIS+PAX	[Redacted]	[Redacted]
TOP+PAX	[Redacted]	[Redacted]

a) por. rozdz. 2.7.

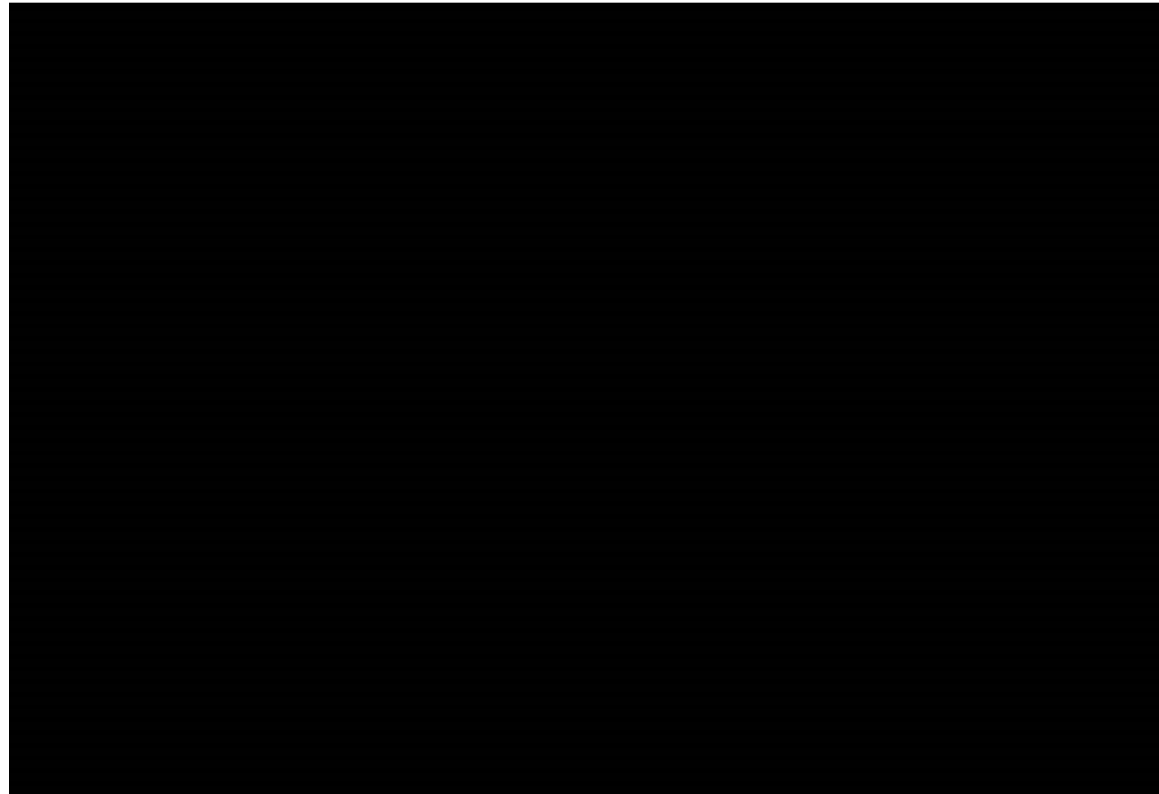
### 2.9.1. Czas trwania leczenia (TTOT)

Czas trwania leczenia (*Time to off treatment*, TTOT) w badaniu GOG 240 obliczany jest jako różnica czasu między otrzymaniem pierwszej i ostatniej dawki terapii. Poniżej przedstawiono wykresy obrazujące przyjęte w analizie dane dotyczące czasu trwania leczenia dla schematów chemioterapii (Wykres 2) oraz bewacyzumabu skojarzonego z chemioterapią (Wykres 3, Wykres 4). W przypadku schematów zawierających bewacyzumab, krzywe TTOT zostały określone osobno dla bewacyzumabu oraz dla chemioterapii.

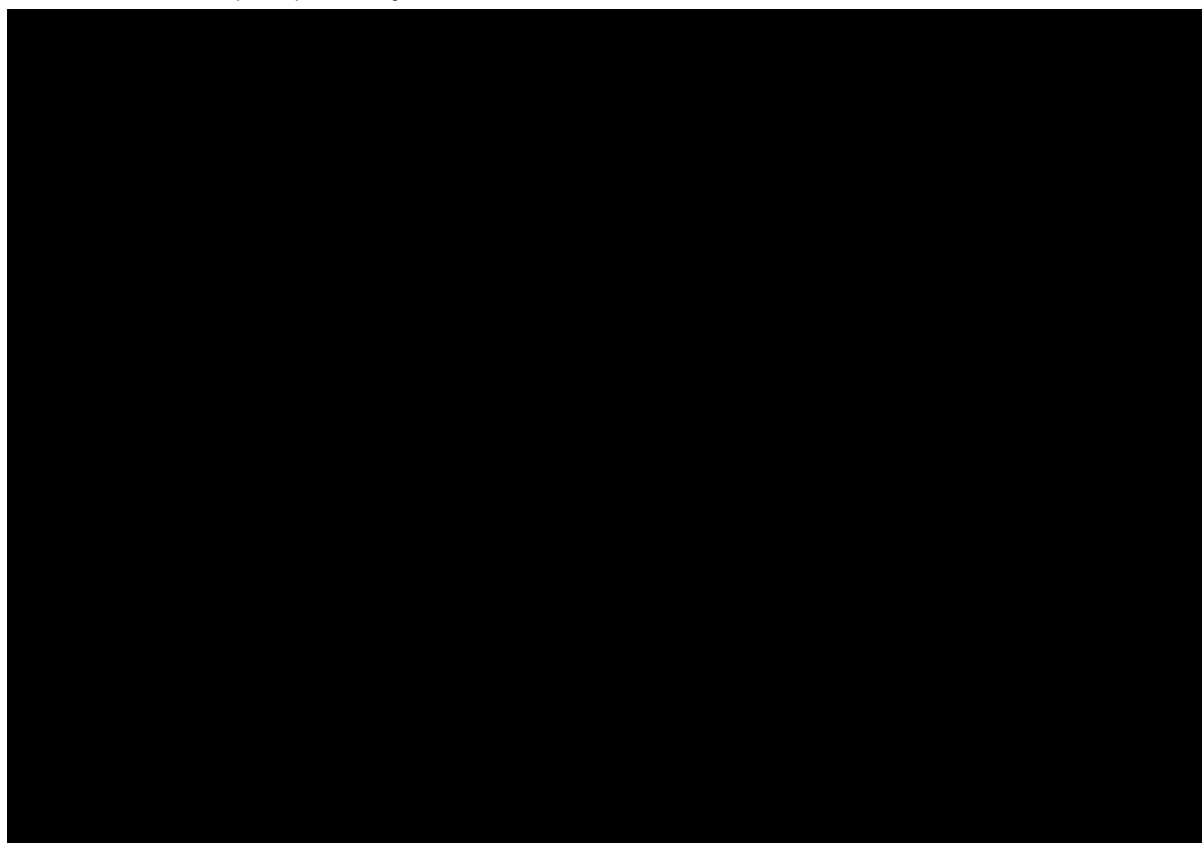
**Wykres 2.**  
**Czas trwania leczenia (TTOT) – chemioterapia**



**Wykres 3.**  
**Czas trwania leczenia (TTOT) – chemioterapia w schemacie z bewacyzumabem**



**Wykres 4.**  
**Czas trwania leczenia (TTOT) – bewacyzumab**



Na podstawie powyższych danych wyznaczono liczbę pacjentek leczonych w poszczególnych tygodniach horyzontu czasowego analizy, którą następnie, przy uwzględnieniu kosztów cyklu terapii (por. rozdz. 2.10.1.), wykorzystano do oszacowania całkowitych wydatków płatnika publicznego na leczenie raka szyjki macicy. W przypadku wyznaczania całkowitych wydatków na podanie leków, leczenie zdarzeń niepożądanych oraz monitorowanie terapii, jako odsetek pacjentek leczonych dla schematu zawierającego bewacyzumab, przyjęto maksimum z odsetka pacjentek leczonych bewacyzumabem oraz odsetka pacjentek leczonych chemioterapią w ramach tego schematu. Odpowiednie koszty jednostkowe przedstawiono w rozdz. 2.10.

Na podstawie uzyskanych liczebności pacjentek leczonych w poszczególnych tygodniach horyzontu analizy, wyznaczono średnią liczbę pacjentek leczonych w każdym roku horyzontu czasowego analizy. Dodatkowo wyznaczono całkowitą liczbę pacjentek leczonych w danym roku analizy, czyli takie, które przyjęły co najmniej jedną dawkę leku w danym roku.

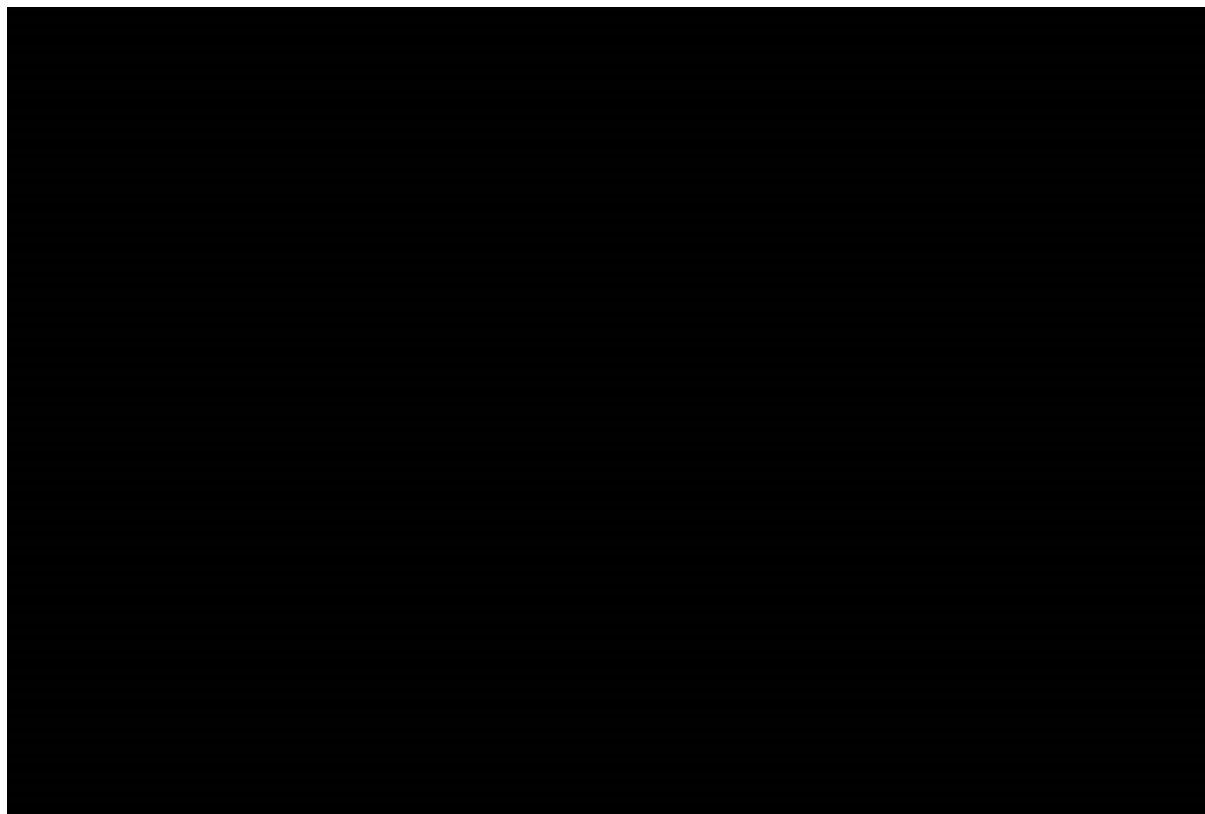
### **2.9.2. Przeżycie całkowite (OS)**

Poniżej przedstawiono wykresy dotyczące przeżycia całkowitego dla chemioterapii (Wykres 5) oraz bewacyzumabu skojarzonego z chemioterapią (Wykres 6). Wykresy te powstały w wyniku odpowiedniego dopasowania krzywych do danych surowych, zgodnie z podejściem przyjętym

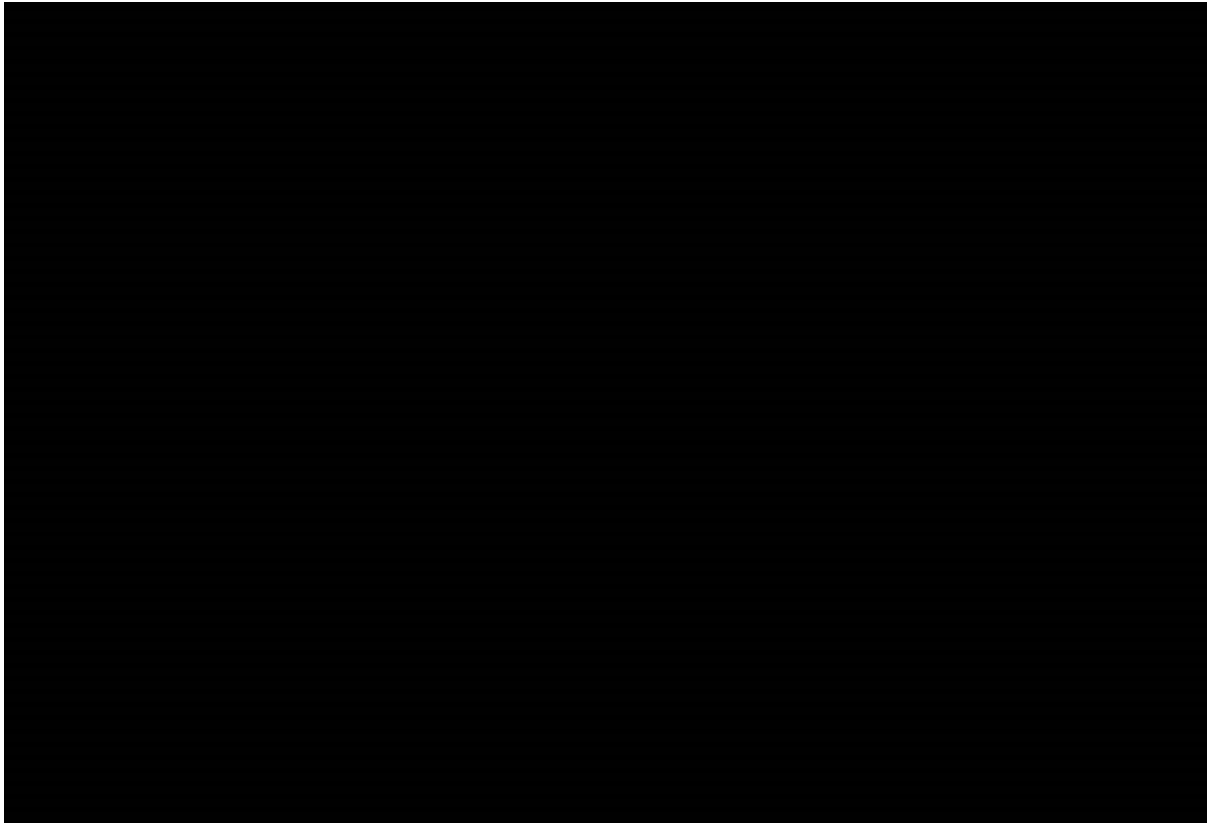


w analizie ekonomicznej [41]. Na podstawie danych OS wyznaczono liczbę pacjentek żyjących w każdym tygodniu horyzontu czasowego analizy w zależności od stosowanego leczenia. Liczbę pacjentek nieleczonych wyznaczono jako różnicę pomiędzy liczbą pacjentek żyjących a liczbą pacjentek leczonych (Wykres 7). Na podstawie liczby żyjących pacjentek, które przerwały terapię oraz jednostkowych kosztów monitorowania (por. rozdz. 2.10.3.) wyznaczono w analizie całkowite wydatki na monitorowanie pacjentek nieleczonych.

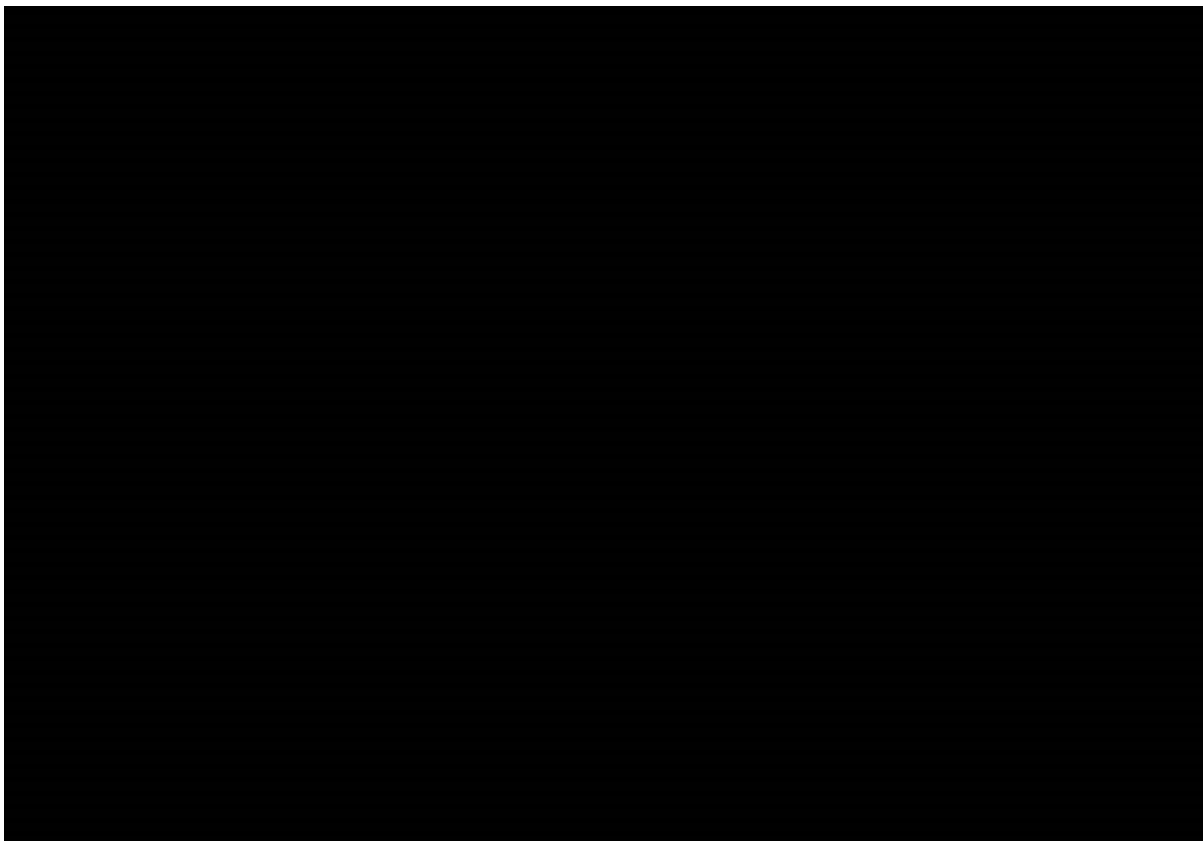
**Wykres 5.**  
**Przeżycie całkowite (OS) – chemioterapia**



**Wykres 6.**  
**Przeżycie całkowite (OS) – bewacyzumab + chemioterapia**



**Wykres 7.**  
**Odsetek żyjących pacjentek nieleczonych**



## 2.10. Koszty

### 2.10.1. Koszty leków

#### Koszt bewacyzumabu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

## Koszty chemioterapii

Cenę za miligram substancji czynnej cisplatyny, topotekanu, paklitakselu, fluorouracylu, ifosfamidu oraz mesny oszacowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 roku [2] (Tabela 51, Tabela 52, Tabela 53, Tabela 54, Tabela 55, Tabela 56).

**Tabela 51.**  
**Leki zawierające cisplatynę**

Nazwa leku	Postać	Dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Średnia cena za mg [zł]
<b>Cisplatin Actavis</b>	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	8,96	9,41	9,41	0,94
<b>Cisplatin Actavis</b>	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji,	1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	42,12	44,23	44,23	0,88
<b>Cisplatin Teva</b>	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	8,64	9,07	9,07	0,91
<b>Cisplatin Teva</b>	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	32,40	34,02	34,02	0,68
<b>Cisplatin Teva</b>	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	64,80	68,04	68,04	0,68
<b>Cisplatin-Ebewe</b>	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	9,03	9,48	9,48	0,95
<b>Cisplatin-Ebewe</b>	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	42,12	44,23	44,23	0,88
<b>Cisplatin-Ebewe</b>	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	75,60	79,38	79,38	0,79
<b>Cisplatinum Accord</b>	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	6,48	6,80	6,80	0,68
<b>Cisplatinum Accord</b>	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	20,52	21,55	21,55	0,86
<b>Cisplatinum Accord</b>	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	34,56	36,29	36,29	0,73
<b>Cisplatinum Accord</b>	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	64,80	68,04	68,04	0,68

**Tabela 52.**  
**Leki zawierające topotekan**

Nazwa leku	Postać	Dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Średnia cena za mg [zł]
Hycamtin	proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg	5 fiol.	539,46	566,43	566,43	113,29
Hycamtin	proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji	4 mg	1 fiol.a 17 ml	431,57	453,15	453,15	113,29
Topotecan Hospira	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	4 mg/4 ml	5 fiol.a 4 ml	1593,00	1672,65	1672,65	83,63
Topotecan medac	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	78,30	82,22	82,22	82,22
Topotecan medac	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	156,60	164,43	164,43	82,22
Topotecan medac	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	313,20	328,86	328,86	82,22
Topotecanum Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	78,30	82,22	82,22	82,22
Topotecanum Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	313,20	328,86	328,86	82,22

**Tabela 53.**  
**Leki zawierające paklitaxel**

Nazwa leku	Postać	Dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Średnia cena za mg [zł]
Paclitaxel Kabi	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	27,00	28,35	28,35	0,95
Paclitaxel Kabi	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol.a 16,7 ml	52,92	55,57	55,57	0,55
Paclitaxel Kabi	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	75,60	79,38	79,38	0,53
Paclitaxel Kabi	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	151,20	158,76	158,76	0,53
Paclitaxel Kabi	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	302,40	317,52	317,52	0,53

Nazwa leku	Postać	Dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Średnia cena za mg [zł]
<b>Paclitaxel Ebewe</b>	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	30 mg	1 fiol.a 5 ml	32,40	34,02	34,02	1,13
<b>Paclitaxel Ebewe</b>	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	100 mg	1 fiol.a 16,7 ml	108,00	113,40	113,40	1,13
<b>Paclitaxel Ebewe</b>	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	150 mg	1 fiol.a 25 ml	162,00	170,10	170,10	1,13
<b>Paclitaxel Ebewe</b>	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	300 mg	1 fiol.a 50 ml	324,00	340,20	340,20	1,13
<b>Paclitaxelum Accord</b>	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	27,00	28,35	28,35	0,95
<b>Paclitaxelum Accord</b>	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	52,92	55,57	55,57	0,55
<b>Paclitaxelum Accord</b>	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	151,20	158,76	158,76	0,53
<b>Paclitaxelum Accord</b>	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	88,56	92,99	92,99	0,62
<b>Paclitaxelum Accord</b>	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	303,48	318,65	318,65	0,53
<b>Sindaxel</b>	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	294,84	309,58	309,58	1,03
<b>Sindaxel</b>	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	40,74	42,78	42,78	1,43
<b>Sindaxel</b>	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol.a 16,67 ml	99,79	104,78	104,78	1,05
<b>Sindaxel</b>	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol.a 43,33 ml	843,48	885,65	885,65	3,41

Tabela 54.  
Leki zawierające fluorouracyl

Nazwa leku	Postać	Dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Średnia cena za mg [zł]
<b>5 Fluorouracil - Ebewe,</b>	roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	72,36	75,98	75,98	0,02
<b>5 Fluorouracil - Ebewe</b>	roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1000 mg	1 fiol.a 20 ml	14,57	15,3	15,3	0,02

Nazwa leku	Postać	Dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Średnia cena za mg [zł]
<b>5 Fluorouracil - Ebewe,</b>	roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 250 mg	250 mg	5 amp.a 5 ml	18,21	19,12	19,12	0,02
<b>Fluorouracil 1000 medac,</b>	roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	50 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	14,57	15,3	15,3	0,02
<b>Fluorouracil 500 medac,</b>	roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	50 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	7,56	7,94	7,94	0,02
<b>Fluorouracil 5000 medac,</b>	roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	72,85	76,49	76,49	0,02
<b>Fluorouracil Accord,</b>	roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	50 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	3,46	3,63	3,63	0,01
<b>Fluorouracil Accord,</b>	roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	6,91	7,26	7,26	0,01
<b>Fluorouracil Accord,</b>	roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	13,82	14,51	14,51	0,01
<b>Fluorouracil Accord,</b>	roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	69,12	72,58	72,58	0,01
<b>Fluorouracil Accord,</b>	roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	50 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	34,56	36,29	36,29	0,01

Tabela 55.  
Leki zawierające ifosfamid

Nazwa leku	Postać	Dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Średnia cena za mg [zł]
<b>Holoxan</b>	proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań	1 g	1 fiol.	120,42	126,44	126,44	0,13
<b>Holoxan</b>	roszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań	2 g	1 fiol.	217,62	228,5	228,5	0,11

Tabela 56.  
Leki zawierające mense

Nazwa leku	Postać	Dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Średnia cena za mg [zł]
<b>Uromitexan</b>	roztwór do wstrzykiwań	100 mg/ml	15 amp.a 4 ml	201,1	211,16	211,16	0,04

Poniższa tabela (Tabela 57) przedstawia koszt za miligram każdej z substancji wyznaczony jako średnia cena za miligram substancji czynnej zawartej w konkretnym leku ważona liczbą sprzedanych miligramów w ciągu roku. Wykorzystano dane sprzedażowe z okresu od września 2014 roku do sierpnia 2015 roku. [11]



**Tabela 57.**  
**Średnia cena za mg substancji czynnej**

Substancja czynna	Średnia cena za mg
cisplatyna	0,71 zł
paklitaksel	0,98 zł
topotekan	83,87 zł
mesna	0,04 zł
ifosfamid	0,12 zł
fluorouracyl	0,02 zł

W celu wyznaczenia średniej dawki poszczególnych substancji czynnych (por. rozdz. 2.8), przyjęto zgodnie z analizą ekonomiczną [41], iż średnia powierzchnia ciała (BSA) pacjentek z populacji docelowej wynosi 1,73 m<sup>2</sup>.

Na podstawie przyjętego dawkowania oraz kosztów substancji za 1 mg wyznaczono koszty cykli poszczególnych schematów chemioterapii (Tabela 58).

W analizie jako koszt chemioterapii przyjęto średni koszt poszczególnych schematów ważony częstością ich stosowania [redacted]. Zastosowanie średnich kosztów jest równoznaczne z przyjęciem równomiernego zastępowania poszczególnych schematów chemioterapii przez terapię bewacyzumabem. W scenariuszu nowym bewacyzumab będzie dodawany do obecnie stosowanej chemioterapii. Sposób wyboru schematów, z którymi bewacyzumab będzie kojarzony, powinien mieć marginalny wpływ na wyniki inkrementalne analizy.

**Tabela 58.**  
**Koszt poszczególnych schematów chemioterapii**

Schemat	Częstość stosowania w populacji docelowej	Koszt cyklu
cisplatyna + paklitaksel	[redacted]	357,65 zł
topotekan + paklitaksel	[redacted]	623,44 zł
cisplatyna + fluorouracyl	[redacted]	157,07 zł
cisplatyna + topotekan	[redacted]	388,04 zł
ciplatyna (monoterapia)	[redacted]	61,12 zł
ifosfamid + mesna	[redacted]	1 383,20 zł
<b>Średnia</b>		<b>422,03 zł</b>

W poniższej tabeli przedstawiono średni, maksymalny oraz minimalny koszt jednego cyklu chemioterapii (Tabela 59).

**Tabela 59.**  
**Koszt cyklu chemioterapii**

Wariant	Koszt cyklu
Średni	422,03 zł
Minimalny	61,12 zł
Maksymalny	1 383,20 zł

## 2.10.2. Koszty podania leków

Ze względu na formę podania bewacyzumabu i chemioterapii oraz zaawansowany charakter choroby, w niniejszej analizie przyjęto, iż podanie leków będzie odbywać się w ramach hospitalizacji. Koszty hospitalizacji wyznaczono na podstawie:

- Zarządzenia nr 71/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2015 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne w zakresie: programy zdrowotne (lekowe) [42] oraz
- Zarządzenia nr 20/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 kwietnia 2015 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne w zakresie: chemioterapia. [43]

Przyjęto, że podanie samej chemioterapii odbywa się w ramach świadczenia „hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie” (5.08.05.0000171), natomiast podanie schematów zawierających bewacyzumab będzie wykonywane w ramach „hospitalizacji związanej z wykonaniem programu” (5.08.07.0000001).

Koszty jednostkowe podania leków przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 60).

**Tabela 60.**  
**Jednostkowe koszty podania leków**

Kod świadczenia	Nazwa procedury	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.08.05.0000171	hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie	10	52 zł	520 zł
5.08.07.0000001	hospitalizacja ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu	9	52 zł	468 zł

Na podstawie rozkładu częstości stosowania poszczególnych schematów wśród pacjentek z zaawansowanym rakiem szyjki macicy (Tabela 45) oraz liczby podań leku na cykl (Tabela 46) oszacowano średni roczny koszt podania cyklu chemoterapii oraz bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią. Otrzymane wyniki przedstawiono w tabeli poniższej (Tabela 61).

**Tabela 61.**  
Koszty podania leków w zależności od schematu

Schemat chemioterapii	Częstość stosowania w populacji docelowej	chemioterapia	bewacyzumab + chemioterapia
cisplatyna + paklitaksel	61,8%	520,00 zł	468,00 zł
topotekan + paklitaksel	15,0%	1 560,00 zł	1 404,00 zł
fluorouracyl + cisplatyna	5,2%	1 560,00 zł	1 404,00 zł
cisplatyna+ topotekan	8,0%	1 560,00 zł	1 404,00 zł
ciplatyna (monoterapia)	5,3%	520,00 zł	468,00 zł
ifosfamid+ mesna	4,7%	520,00 zł	468,00 zł
<b>Średnia</b>		<b>813,29 zł</b>	<b>731,96 zł</b>

Koszty podania leków w wariancie średnim, minimalnym i maksymalnym analizy przedstawiono poniżej (Tabela 62).

**Tabela 62.**  
Koszty podania leków

Wariant	chemioterapia	bewacyzumab + chemioterapia
<b>Średni</b>	813,29 zł	731,96 zł
<b>Minimalny</b>	520,00 zł	468,00 zł
<b>Maksymalny</b>	1 560,00 zł	1 404,00 zł

### 2.10.3. Koszty monitorowania pacjentów

Sposób monitorowania pacjentów jest różny w zależności od stosowanego leczenia aktywnego lub jego braku. Sposób rozliczania świadczeń wykonywanych w ramach monitorowania jest również inny, co przekłada się na różnice w kosztach.

Tygodniowe koszty monitorowania pacjentek leczonych oraz tygodniowe koszty monitorowania pacjentek, które przerwały terapię, przyjęto na podstawie przeprowadzonej analizy ekonomicznej [41] (Tabela 63).

**Tabela 63.**  
Tygodniowe koszty monitorowania pacjentek leczonych oraz nieleczonych

	Tygodniowy koszt monitorowania
<b>Pacjentki leczone</b>	47,54 zł
<b>Pacjentki nieleczone</b>	8,05 zł

## 2.10.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zgodnie z analizą ekonomiczną [41] w niniejszej analizie uwzględniono tylko zdarzenia o potencjalnym związku z terapią bewacyzumabem, dla których różnica w występowaniu pomiędzy schematami z bewacyzumabem i bez bewacyzumabu była istotna statystycznie:

- przetoka żołądkowo-jelitowa w stopniu  $\geq 3$  według NCI CTC,
- nadciśnienie tętnicze w stopniu  $\geq 2$  według NCI CTC,
- neutropenia w stopniu  $\geq 4$  według NCI CTC oraz
- powikłania zatorowo-zakrzepowe w stopniu  $\geq 3$  według NCI CTC.

Średni tygodniowy koszt leczenia zdarzeń niepożądanych przyjęto zgodnie z analizą ekonomiczną. [41] Koszty działań niepożądanych wyznaczono na podstawie kosztów jednostkowych związanych z leczeniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz częstości ich występowania w zależności od schematu z badania GOG 240. Przyjęte w analizie tygodniowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych zestawiono poniżej (Tabela 64).

Tabela 64.  
Tygodniowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Schemat	Tygodniowy koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	
	NFZ	NFZ + pacjent
bewacyzumab + chemioterapia	85,20 zł	86,75 zł
chemioterapia	48,23 zł	48,34 zł

## 2.12. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- liczebności populacji docelowej,
- rozpowszechnienia bewacyzumabu,
- kosztów chemioterapii,
- kosztów podania leków,
- efektywności terapii.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczano prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w rozdz. 3.1. Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

### 3. WYNIKI ANALIZY

#### 3.1. Populacja docelowa

Liczebność populacji docelowej określono na 701 w roku 2016, 694 w roku 2017 oraz 687 w roku 2018 (Tabela 65). Oszacowaną liczebność populacji docelowej stanowią pacjentki z RSM zaraz po nawrocie choroby, niepowodzeniu wcześniejszej terapii lub z noworozpoznanym rakiem przerzutowym, które spełniają odpowiednie kryteria kwalifikacji do leczenia bewacyzumabem (por. rozdz. 2.5).

**Tabela 65.**  
Liczebność populacji docelowej

Parametr	2016	2017	2018
Populacja docelowa	701	694	687

W scenariuszu istniejącym wszystkie pacjentki leczone będą chemioterapią. Średnia liczba leczonych pacjentek w danym tygodniu analizy będzie wynosić ■ w roku 2016, ■ w roku 2017 i ■ w roku 2018. W scenariuszu nowym średnia liczba pacjentek leczonych bewacyzumabem wyniesie ■ w roku 2016, ■ w roku 2017 i ■ w roku 2018, a chemioterapią – odpowiednio ■ (Tabela 66).

**Tabela 66.**  
Średnia liczba pacjentek leczonych w latach 2016–2018

	2016	2017	2018
<b>Scenariusz istniejący</b>			
Bewacyzumab	■	■	■
Chemioterapia	■	■	■
Razem	■	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>			
Bewacyzumab	■	■	■
Chemioterapia	■	■	■
Razem	■	■	■
<b>Wyniki inkrementalne</b>			
Bewacyzumab	■	■	■
Chemioterapia	■	■	■
Razem	■	■	■

Całkowita liczba pacjentek leczonych, które w danym roku analizy przyjęły co najmniej jeden cykl chemioterapii, w scenariuszu istniejącym wynosić będzie ■ w roku 2016, ■ w roku 2017 i ■ w roku 2018 (pacjentki leczone wyłącznie chemioterapią). W przypadku pozytywnej decyzji o refundacji

bewacyzumabu w leczeniu RSM, liczba pacjentek leczonych samą chemioterapią spadnie do ■■ w roku 2016, ■■ w roku 2017 oraz ■■ w roku 2018, natomiast całkowita liczba pacjentek leczonych bewacyzumabem, które w danym roku analizy przyjęły co najmniej jedną dawkę leku, wyniesie ■■■■ ■■ odpowiednio w latach 2016, 2017 i 2018 (Tabela 67).

**Tabela 67.**  
Całkowita liczba pacjentek leczonych w latach 2016–2018

	2016	2017	2018
<b>Scenariusz istniejący</b>			
Bewacyzumab	■	■	■
Chemioterapia	■■	■■	■■
Razem	■■■	■■■	■■■
<b>Scenariusz nowy</b>			
Bewacyzumab	■■	■■	■■
Chemioterapia	■■	■■	■■
Razem	■■■	■■■	■■■
<b>Wyniki inkrementalne</b>			
Bewacyzumab	■■	■■	■■
Chemioterapia	■■	■■	■■
Razem	■	■	■

### 3.2. Scenariusz istniejący

Całkowite wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem leczenia według obecnie obowiązujących zasad, przy uwzględnieniu wydatków na chemioterapię, podanie leków, monitorowanie pacjentek oraz leczenia zdarzeń niepożądanych, wyniosą 5,5 mln zł w roku 2016, 7,6 mln zł w roku 2017 oraz 9,3 mln zł w roku 2018 (Tabela 68). Przy uwzględnieniu przyjętej dokładności przedstawianych wyników wydatki z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów są tożsame z wydatkami płatnika publicznego (Tabela 69).

**Tabela 68.**  
Wydatki płatnika publicznego – scenariusz istniejący

	2016	2017	2018
Bewacyzumab	0,0 mln zł	0,0 mln zł	0,0 mln zł
Chemioterapia	1,5 mln zł	2,1 mln zł	2,1 mln zł
Podanie leków	2,9 mln zł	4,0 mln zł	4,0 mln zł
Monitorowanie	0,5 mln zł	0,9 mln zł	1,8 mln zł
Zdarzenia niepożądane	0,5 mln zł	0,7 mln zł	1,4 mln zł
<b>Razem</b>	<b>5,5 mln zł</b>	<b>7,6 mln zł</b>	<b>9,3 mln zł</b>

Tabela 69.  
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – scenariusz istniejący

	2016	2017	2018
Bewacyzumab	0,0 mln zł	0,0 mln zł	0,0 mln zł
Chemioterapia	1,5 mln zł	2,1 mln zł	2,1 mln zł
Podanie leków	2,9 mln zł	4,0 mln zł	4,0 mln zł
Monitorowanie	0,5 mln zł	0,9 mln zł	1,8 mln zł
Zdarzenia niepożądane	0,5 mln zł	0,7 mln zł	1,4 mln zł
Razem	5,5 mln zł	7,6 mln zł	9,3 mln zł

### 3.3. Scenariusz nowy

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

Tabela 70.  
Wydatki płatnika publicznego – scenariusz nowy, [REDAKTED]

	2016	2017	2018
Bewacyzumab	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
Chemioterapia	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
Podanie leków	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
Monitorowanie	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
Zdarzenia niepożądane	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
Razem	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]



**Tabela 71.**  
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – scenariusz nowy, [REDACTED]

	2016	2017	2018
Bewacyzumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Chemioterapia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Podanie leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Monitorowanie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zdarzenia niepożądane	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Razem	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Tabela 72.**  
Wydatki płatnika publicznego – scenariusz nowy [REDACTED]

	2016	2017	2018
Bewacyzumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Chemioterapia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Podanie leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Monitorowanie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zdarzenia niepożądane	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Razem	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**Tabela 73.**  
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – scenariusz nowy [REDACTED]

	2016	2017	2018
Bewacyzumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Chemioterapia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Podanie leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

	2016	2017	2018
Monitorowanie			
Zdarzenia niepożądane			
Razem			

### 3.4. Wydatki inkrementalne

Tabela 74.  
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego, [redacted]

	2016	2017	2018
Bewacyzumab			
Chemioterapia			
Podanie leków			
Monitorowanie			
Zdarzenia niepożądane			
Razem			

a) różnice w wydatkach

Tabela 75.  
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów [redacted]

	2016	2017	2018
Bewacyzumab			
Chemioterapia			
Podanie leków			
Monitorowanie			
Zdarzenia niepożądane			
Razem			

Tabela 76.  
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego, [REDACTED]

	2016	2017	2018
Bewacyzumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Chemioterapia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Podanie leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Monitorowanie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zdarzenia niepożądane	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Razem	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 77.  
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów, [REDACTED]

	2016	2017	2018
Bewacyzumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Chemioterapia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Podanie leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Monitorowanie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zdarzenia niepożądane	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Razem	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

## 4. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

### 4.1. Scenariusze analizy wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej (Tabela 78) przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

**Tabela 78.**  
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru			Uzasadnienie
<b>Liczebność populacji docelowej</b>	Rok	2016	2017	2018	
	Wariant A0	701	694	687	–
	Wariant A1	382	374	365	wariant minimalny oszacowania populacji docelowej
	Wariant A2	776	760	743	wariant maksymalny oszacowania populacji docelowej
<b>Rozpowszechnienie bewacyzumabu</b>	Rok	2016	2017	2018	
	Wariant B0	I półrocze: 0,00% II półrocze: 29,82%	I półrocze: 29,82% II półrocze: 40,77%	I półrocze: 40,77% II półrocze: 48,27%	–
	Wariant B1	I półrocze: 0,00% II półrocze: 21,59%	I półrocze: 21,59% II półrocze: 29,76%	I półrocze: 29,76% II półrocze: 35,16%	wariant minimalny oszacowania rozpowszechnienia
	Wariant B2				wariant maksymalny oszacowania rozpowszechnienia
<b>Koszt cyklu chemioterapii</b>	Wariant C0		422,03 zł		–
	Wariant C1		61,12 zł		minimalny koszt cyklu chemioterapii
	Wariant C2		1 383,20 zł		maksymalny koszt cyklu chemioterapii
<b>Koszt podania leków / cykl</b>	schemat	chemioterapia		bewacyzumab + chemioterapia	
	Wariant D0		813,29 zł	731,96 zł	–
	Wariant D1		520,00 zł	468,00 zł	minimalny koszt podania leków
	Wariant D2		1 560,00 zł	1 404,00 zł	maksymalny koszt podania leków

Parametr	Wariant	Wartość parametru	Uzasadnienie
Efektywność terapii	Wariant E0	Średnia dla schematów zawierających CIS+PAX i TOP+PAX	–
	Wariant E1	Efektywność schematów zawierających CIS+PAX	Dane dotyczące efektywności z analizy ekonomicznej
	Wariant E2	Efektywność schematów zawierających TOP+PAX	

## 4.2. Wyniki analizy wrażliwości

Tabela 79.  
Wyniki analizy wrażliwości perspektywa płatnika publicznego

Wariant	Całkowite wydatki inkrementalne		
	2016	2017	2018
Analiza podstawowa			
Wariant A1			
Wariant A2			
Wariant B1			
Wariant B2			
Wariant C1			
Wariant C2			
Wariant D1			
Wariant D2			
Wariant E1			
Wariant E2			

Tabela 80.  
Wyniki analizy wrażliwości perspektywa płatnika publicznego i pacjentów<sup>a</sup>

Wariant	Całkowite wydatki inkrementalne		
	2016	2017	2018
Analiza podstawowa			
Wariant A1			
Wariant A2			
Wariant B1			
Wariant B2			
Wariant C1			
Wariant C2			
Wariant D1			
Wariant D2			

Wariant	Całkowite wydatki inkrementalne		
	2016	2017	2018
Wariant E1	██████	██████	██████
Wariant E2	██████	██████	██████

### 4.3. Wyniki analizy wrażliwości ██████████

Tabela 81.  
Wyniki analizy wrażliwości ██████████ perspektywa płatnika publicznego

Wariant	Całkowite wydatki inkrementalne		
	2016	2017	2018
Analiza podstawowa	██████	██████	██████
Wariant A1	██████	██████	██████
Wariant A2	██████	██████	██████
Wariant B1	██████	██████	██████
Wariant B2	██████	██████	██████
Wariant C1	██████	██████	██████
Wariant C2	██████	██████	██████
Wariant D1	██████	██████	██████
Wariant D2	██████	██████	██████
Wariant E1	██████	██████	██████
Wariant E2	██████	██████	██████

Tabela 82.  
Wyniki analizy wrażliwości ██████████, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów<sup>a</sup>

Wariant	Całkowite wydatki inkrementalne		
	2016	2017	2018
Analiza podstawowa	██████	██████	██████
Wariant A1	██████	██████	██████
Wariant A2	██████	██████	██████
Wariant B1	██████	██████	██████
Wariant B2	██████	██████	██████
Wariant C1	██████	██████	██████
Wariant C2	██████	██████	██████
Wariant D1	██████	██████	██████
Wariant D2	██████	██████	██████

Wariant	Całkowite wydatki inkrementalne		
	2016	2017	2018
Wariant E1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant E2	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			

#### 4.4. Podsumowanie

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted content]



## 5. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

### 5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Finansowanie terapii bewacyzumabem wymagać będzie zdefiniowania odrębnego programu lekowego. Takie rozwiązanie legislacyjne nie wydaje się jednak mieć istotnego wpływu na organizację świadczeń zdrowotnych na poziomie świadczeniodawców.

Bewacyzumab podawany jest pacjentom w formie wlewu dożylnego. Bewacyzumab będzie skojarzony z obecnie stosowanymi schematami chemioterapii. Ponadto, aktualnie lek ten jest stosowany w leczeniu raka jajnika oraz raka jelita grubego. Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmienią się w przypadku rozszerzenia kryteriów refundacyjnych bewacyzumabu na zaawansowanego raka szyjki macicy

Podjęcie decyzji o finansowaniu bewacyzumabu w ramach programu lekowego ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzano oddzielnej analizy w tym zakresie.

### 5.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu bewacyzumabu w ramach programu lekowego leczenia zaawansowanego raka szyjki macicy zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej.

**Tabela 83.**  
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu bewacyzumabu ze środków publicznych

Aspekt	Ocena
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności</b>	
Czy koszty i efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Brak zidentyfikowanych grup
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych</b>	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie technologii pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Aktualnie na rynku istnieją alternatywne sposoby postępowania u pacjentów z populacji docelowej analizy.

Aspekt	Ocena
<b>Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia</b>	Jednak zgodnie z zaleceniami m.in. SEOM 2015 do czasu dodania do terapii bewacyzumabu, w chorobie zaawansowanej istniała niezaspokojona potrzeba medyczna oraz, że poprawę przeżycia całkowitego, uzyskaną za pomocą bewacyzumabu, należy uznać na klinicznie istotną. Zgodnie z algorytmem do oceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych zaproponowany został przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej oraz Polskie Towarzystwo Onkologiczne oraz wynikami badania GOG-240 wynikami analizy ekonomicznej wydaje się, że bewacyzumab powinien otrzymać kategorię A, świadcząca o wysokiej wartości dodanej. Zgodnie ze wspomnianym algorytmem, finansowanie ze środków publicznych leku mającego kategorię A powinny być finansowane ze środków publicznych
<b>Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi</b>	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
<b>Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych</b>	
<b>Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej</b>	Uzupełnienie opcji terapeutycznych o nową terapię może zwiększyć satysfakcję z otrzymywanego leczenia.
<b>Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych</b>	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie.
<b>Możliwość stygmatyzacji chorych</b>	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia
<b>Możliwość wywoływania lęku</b>	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia
<b>Możliwość powodowania dylematów moralnych</b>	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia
<b>Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych</b>	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia
<b>Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku</b>	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia
<b>Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku</b>	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia
<b>Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii</b>	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia
<b>Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii</b>	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia

## 6. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumab) dodanego do chemioterapii w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy (RSM) niekwalifikujących się do wytrzewienia lub radioterapii lub z pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) RSM, ze stopniem sprawności  $\leq 1$  wg WHO, u których czas od zastosowania wcześniejszej chemoradioterapii był nie krótszy niż 6 tyg., a w przypadku radioterapii nie krótszy niż 3 tyg.

### Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Uwzględniono 3-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2016 roku.

Rozważono dwa scenariusze analizy: istniejący, w którym bewacyzumab nie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu zaawansowanego raka szyjki macicy, oraz nowy, w którym bewacyzumab jest refundowany w ramach programu lekowego w populacji docelowej oraz dodawany do obecnie stosowanych schematów chemioterapii, począwszy od 1 lipca 2016 roku.

Populacja docelowa niniejszej analizy obejmuje dorosłe pacjentki z przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy (RSM) niekwalifikujące się do wytrzewienia lub radioterapii lub z pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) RSM, ze stopniem sprawności  $\leq 1$  wg WHO, u których czas od zastosowania wcześniejszej chemoradioterapii był nie krótszy niż 6 tyg., a w przypadku radioterapii nie krótszy niż 3 tyg.

Nie odnaleziono wiarygodnych danych epidemiologicznych na temat chorobowości RSM w Polsce. Oszacowania populacji docelowej dokonano przy zastosowaniu podejścia wielokierunkowego, w którym jako główne źródło danych wykorzystano Krajowy Rejestr Nowotworów. Rozważano trzy warianty wyboru danych początkowych: liczba zgonów RSM z Krajowego Rejestru Nowotworów (wariant podstawowy), liczba nowych zachorowań na RSM z Krajowego Rejestru Nowotworów (wariant minimalny) oraz dane z raportu AOTM-RK-431-19/2014 (wariant maksymalny). W celu określenia rozkładu stadiów choroby oraz odsetków pacjentek z rakiem przetrwałym lub nawrotowym skorzystano z danych epidemiologicznych. Odsetek pacjentek kwalifikujących się do programu lekowego [REDACTED] Na podstawie odnalezionych badań dla zaawansowanego raka szyjki macicy wyznaczono odsetek pacjentek ze stanem ogólnym WHO 0-1.

W scenariuszu istniejącym założono, że wszystkie pacjentki z populacji docelowej leczone są wyłącznie chemioterapią. Rozpowszechnienie bewacyzumabu w populacji docelowej w scenariuszu nowym

określono na podstawie dostępnych danych na temat stosowania bewacyzumabu w leczeniu zaawansowanego raka jajnika, przy zastosowaniu wielokierunkowego podejścia w analizie dostępnych danych.

Uwzględniono ponadto dane dotyczące czasu trwania leczenia oraz przeżycia całkowitego pacjentek, zgodnie z metodyką przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Na podstawie uzyskanych liczebności pacjentek leczonych w poszczególnych tygodniach horyzontu analizy wyznaczono średnią liczbę pacjentek leczonych w każdym roku horyzontu czasowego analizy. Dodatkowo wyznaczono całkowitą liczbę pacjentek leczonych w danym roku analizy, którą stanowią wszystkie pacjentki populacji docelowej (pacjentki rozpoczynające leczenie) w danym roku oraz pacjentki, które kontynuują terapię rozpoczętą w latach poprzedzających.

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty związane z refundacją leków, podaniem leków, monitorowaniem pacjentek leczonych i przerywających terapię oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Średni koszt chemioterapii oraz średnie koszty podania leków określono na podstawie częstości stosowania poszczególnych schematów chemioterapii [REDACTED]. Koszty tygodniowe monitorowania pacjentek oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych wyznaczone zostały na podstawie analizy ekonomicznej. [REDACTED]

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe, [REDACTED]. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.

## **Wyniki**

### **Populacja**

Liczebność populacji docelowej określono na 701 w roku 2016, 694 w roku 2017 oraz 687 w roku 2018.

W scenariuszu istniejącym wszystkie pacjentki leczone będą chemioterapią. Średnia liczba leczonych pacjentek w danym tygodniu analizy będzie wynosić [REDACTED] w roku 2016, [REDACTED] w roku 2017 i [REDACTED] w roku 2018. W scenariuszu nowym średnia liczba pacjentek leczonych bewacyzumabem wyniesie [REDACTED] w roku 2016, [REDACTED] w roku 2017 i [REDACTED] w roku 2018, a chemioterapią – odpowiednio [REDACTED].

Całkowita liczba pacjentek leczonych, które w danym roku analizy przyjęły co najmniej jeden cykl chemioterapii, w scenariuszu istniejącym, wynosić będzie [REDACTED] w roku 2016, [REDACTED] w roku 2017 i [REDACTED] w roku 2018 (pacjentki leczone wyłącznie chemioterapią). W przypadku pozytywnej decyzji o refundacji bewacyzumabu w leczeniu RSM, liczba pacjentek leczonych samą chemioterapią spadnie do [REDACTED] w roku 2016, [REDACTED] w roku 2017 oraz [REDACTED] w roku 2018, natomiast całkowita liczba pacjentek leczonych

bewacyzumabem, które w danym roku analizy przyjęły co najmniej jedną dawkę leku, wyniesie [REDACTED], [REDACTED]  
i [REDACTED] odpowiednio w latach 2016, 2017 i 2018.

### **Wydatki inkrementalne**

[REDACTED]

[REDACTED]

### **Scenariusz istniejący**

Całkowite wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem leczenia według obecnie obowiązujących zasad, przy uwzględnieniu wydatków na chemioterapię, podanie leków, monitorowanie pacjentek oraz leczenie zdarzeń niepożądanych, wyniosą 5,5 mln zł w roku 2016, 7,6 mln zł w roku 2017 oraz 9,3 mln zł w roku 2018. Przy uwzględnieniu przyjętej dokładności przedstawianych wyników wydatki z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów są tożsame z wydatkami płatnika publicznego.

### **Scenariusz nowy**

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

## Wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 7. DYSKUSJA

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumab) dodanego do chemioterapii w leczeniu dorosłych pacjentek z przerwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy (RSM) niekwalifikujących się do wytrzewienia lub radioterapii lub z pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) RSM, ze stopniem sprawności  $\leq 1$  wg WHO, u których czas od zastosowania wcześniejszej chemoradioterapii był nie krótszy niż 6 tyg., a w przypadku radioterapii nie krótszy niż 3 tyg.

Nie odnaleziono wiarygodnych danych epidemiologicznych na temat chorobowości RSM w Polsce. Oszacowania populacji docelowej dokonano przy zastosowaniu podejścia wielokierunkowego, w którym jako główne źródło danych wykorzystano Krajowy Rejestr Nowotworów. Rozważano trzy warianty wyboru danych początkowych: liczba zgonów RSM z Krajowego Rejestru Nowotworów (wariant podstawowy), liczba nowych zachorowań na RSM z Krajowego Rejestru Nowotworów (wariant minimalny) oraz dane z raportu AOTM-RK-431-19/2014 (wariant maksymalny).

Na podstawie danych KRN można stwierdzić, iż liczba zgonów i zachorowań na RSM w latach 1999–2018 stabilizuje się. Dodatkowo słuszne wydaje się założenie, że zgon pacjentek następuje w zaawansowanym stadium choroby. Z uwagi na to oraz ze względu na stabilizację liczby zachorowań na RSM i zgonów z powodu RSM według danych KRN, następuje zatem swoista wymiana – na miejsce zmarłych pacjentek z zaawansowanym RSM pojawia się taka sama liczba pacjentek z RSM bezpośrednio po nawrocie choroby, niepowodzeniu wcześniejszej terapii lub z noworozpoznanym rakiem przerzutowym. Przyjęcie liczebności pacjentek z zaawansowanym rakiem szyjki macicy równej liczbie zgonów z powodu RSM wydaje się zatem zasadne.

Porównując liczebność populacji docelowej oszacowaną na podstawie powyższych założeń z oszacowaniami ekspertów z Rekomendacji Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, można wnioskować, że określona populacja w niniejszej analizie wydaje się przeszacowana. W konsekwencji wydatki związane z refundacją bewacyzumabu w rzeczywistości prawdopodobnie będą niższe niż wyznaczone w ramach niniejszej analizy.

Rozpowszechnienie bewacyzumabu w populacji docelowej w scenariuszu nowym określono na podstawie dostępnych danych dla raka jajnika. W ramach proponowanego programu lekowego dla RSM leczenie ma obejmować pacjentki w stanie zaawansowanym, podobne kryterium występuje w obecnie obowiązującym programie leczenia raka jajnika. Dodatkowo inne kryteria kwalifikacji są zbliżone, jak na przykład: wymagany stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1, podobne wymagania dotyczące wyników badania morfologii krwi z rozmazem, wskaźników koagulacyjnych oraz wskaźników czynności nerek i wątroby, a także nieobecność przeciwwskazań do zastosowania bewacyzumabu. Należy zauważyć, iż oszacowania dotyczą tego samego leku wprowadzonego do zbliżonej jednostki chorobowej przy analogicznym systemie finansowania i kryteriach programowych. Można więc z dużym

prawdopodobieństwem stwierdzić, iż rozpowszechnienie bewacyzumabu w ocenianym wskazaniu po wydaniu pozytywnej decyzji o jego finansowaniu będzie podobne do jego rozpowszechnienia wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem jajnika.

W analizie jako koszt chemioterapii przyjęto średni koszt poszczególnych schematów ważony częstością ich stosowania [REDACTED]. W scenariuszu nowym bewacyzumab będzie dodawany do obecnie stosowanej chemioterapii. Zastosowanie średnich kosztów jest równoznaczne z przyjęciem równomiernego zastępowania poszczególnych schematów chemioterapii przez terapię bewacyzumabem. Sposób wyboru schematów, z którymi bewacyzumab będzie kojarzony, jak potwierdziły wyniki analizy wrażliwości, ma marginalny wpływ na wyniki inkrementalne analizy.

Analizę opracowano w 3-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że bewacyzumab będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy”, począwszy od 1 lipca 2016 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien być wystarczający do ustalenia równowagi na rynku lub obejmować co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku, pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata. Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet widoczna jest stabilizacja liczby pacjentek leczonych w latach 2017–2018, przyjęty horyzont czasowy jest zatem wystarczający.

Polska posiada jeden z najniższych odsetków 5-letnich przeżyć względnych wśród pacjentek z RSM (ok. 54%) w stosunku do krajów europejskich (ok. 67%). Wprowadzenie finansowania bewacyzumabu w ramach programu lekowego rozszerza spektrum dostępnych opcji terapeutycznych pacjentkom z zaawansowanym RSM oraz oferuje terapię o wyższej skuteczności w porównaniu z obecnie stosowanymi interwencjami.

Bewacyzumabu podlegał ocenie przez Cancer Drug Fund i aktualnie w Wielkiej Brytanii jest finansowany ze środków publicznych. Przy ocenie zasadności finansowania preparatu brano pod uwagę: wpływ na PFS, OS i jakość życia, a także stopień zaspokajania niezaspokojonych dotąd potrzeb medycznych, jak również siłę dowodów naukowych (liczba i wiarygodność badań) oraz koszt terapii. Podobny do stosowanego przez NHS algorytm do oceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych zaproponowany został przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej oraz Polskie Towarzystwo Onkologiczne. Zgodnie z wynikami badania GOG 240 oraz wynikami analizy ekonomicznej wydaje się, że bewacyzumab powinien otrzymać kategorię A, świadczącą o wysokiej wartości dodanej. Zgodnie ze wspomnianym algorytmem, leki mające kategorię A powinny być finansowane ze środków publicznych. [1]



## 8. OGRANICZENIA

- Nie odnaleziono wiarygodnych danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości raka szyjki macicy w Polsce. Liczebność populacji docelowej określono na podstawie liczby zgonów z powodu raka szyjki macicy z Krajowego Rejestru Nowotworów. Zgodnie z danymi podanymi w Rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, oszacowana liczebność populacji docelowej może być zawyżona.
- Nie odnaleziono wiarygodnych danych polskich prezentujących rozkład stadiów RSM oraz odsetek pacjentek z RSM z rakiem przetrwałym oraz odsetek pacjentek z rakiem nawrotowym ze względu na stadia RSM w populacji polskiej. Z tego względu skorzystano z wielośrodkowego badania Quinn 2006, w którym pacjentki z Polski stanowiły tylko niewielki odsetek.
- W analizie przyjęto średni koszt wszystkich schematów chemioterapii stosowanych w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy, natomiast efektywność jako średnią dla schematów zawierających CIS+PAX oraz TOP+PAX z badania GOG 240. Ze względu na to, iż w scenariuszu nowym bewacyzumab dodawany jest do schematów chemioterapii ze scenariusza istniejącego, sposób określenia kosztu chemioterapii ma marginalny wpływ na wyniki inkrementalne analizy, co potwierdzają wyniki analizy wrażliwości.

## 9. BIBLIOGRAFIA

1. ██████████ Analiza kliniczna z elementami analizy problemu decyzyjnego. Avastin® (bewacyzumab) w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub z paklitakselem i topotekaniem w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub pierwotnie przerzutowym rakiem szyjki macicy. HTA Consulting 2016.
2. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 roku. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>.
3. Charakterystyka produktu leczniczego Avastin. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000582/WC500029271.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf).
4. Krajowy Rejestr Nowotworów - Raporty. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (14.10.2015).
5. Rekomendacja nr 116/2013 z dnia 9 września 2013 r. Prezesa AOTM w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Iressa (gefitynibum). Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/150/REK/RP\\_116\\_2013\\_Iressa.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/150/REK/RP_116_2013_Iressa.pdf).
6. Rzyman W. Rak płuca. Forum Medycyny Rodzinnej 2008. Dostęp: <https://zbadajpluca.gumed.edu.pl/WitoldRzyman.pdf>.
7. Polska Unia Onkologii. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Dostęp: <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>.
8. Wysocki P, Krzemieniecki K, Dorosik K. Obecne możliwości leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego - aktualizacja. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2010 6(4.):
9. Wysocki P, Żolnierek J, Krzemieniecki K. Rak nerkowo komórkowy - aktualne możliwości drugiej linii leczenia ze szczególnym uwzględnieniem roli ewerolimusu. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 2011 7(3):113–118.
10. Płuco i opłucna | KRN. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-pluca-oplucnej-tchawicy/> (5.1.2016).
11. IKAR pro. Dostęp: <http://www.ikarpro.pl/>.
12. Stan zdrowia ludności Polski w 2009 roku. Główny Urząd Statystyczny 2011 Dostęp: [http://stat.gov.pl/download/cps/rde/xbcr/gus/ZO\\_stan\\_zdrowia\\_2009.pdf](http://stat.gov.pl/download/cps/rde/xbcr/gus/ZO_stan_zdrowia_2009.pdf).
13. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, Beale P, Cervantes A, Kurzeder C, Bois A du, Sehouli J, Kimmig R, Stähle A, Collinson F, i in. (2011) A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine* 365(26):2484–2496.
14. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, Schwartz MA, Benson AB, Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. (2007) Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J. Clin. Oncol.* 25(12):1539–1544.
15. (2014) Raport nr AOTM-RK-431-19/2014. Bewacyzumab, w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C53, C53.0, C53.1, C53.8, C53.9. Raport ws. w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej. AOTMiT 2014 Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/083/RPT/RK\\_431\\_19\\_bewacyzumab\\_C53.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/083/RPT/RK_431_19_bewacyzumab_C53.pdf).
16. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Michael HE, Monk BJ. (2014) Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* 370(8):734–743.
17. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, Benda J, Cella D. (2009) Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 27(28):4649–4655.
18. Omura GA, Blessing JA, Vaccarello L, Berman ML, Clarke-Pearson DL, Mutch DG, Anderson B. (1997) Randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifosfamide in advanced squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 15(1):165–171.
19. Hsiao S-M, Chen C-A, Hsu C, Lin H-H, Hsieh C-Y, Wei L-H. (2008) Weekly cisplatin, infusional high-dose 5-fluorouracil and leucovorin for advanced, recurrent and metastatic cervical carcinoma. *Anticancer Res.* 28(3B):1887–1891.
20. Projekt programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C 53)”.
21. (2009) Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA). AOTMiT Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytoczne\\_hta/2009/Wytoczne\\_HTA\\_pl\\_MS\\_29052009.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytoczne_hta/2009/Wytoczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf).
22. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: [isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20111220696&type=3](http://isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20111220696&type=3).

23. PubMed home. Dostęp: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
24. Główna Biblioteka Lekarska, Biblioteka Medyczna. Dostęp: <http://www.gbl.waw.pl/> (14.10.2015).
25. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, Heintz APM, Ngan HYS, Pecorelli S. (2006) Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 95 Suppl 1:S43–103.
26. Tinker AV, Bhagat K, Swenerton KD, Hoskins PJ. (2005) Carboplatin and paclitaxel for advanced and recurrent cervical carcinoma: the British Columbia Cancer Agency experience. *Gynecologic Oncology* 98(1):54–58.
27. Papadimitriou CA, Dimopoulos MA, Giannakoulis N, Sarris K, Vassilakopoulos G, Akrivos T, Voulgaris Z, Vlahos G, Diakomanolis E, Michalas S. (1997) A phase II trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of metastatic carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 79(12):2391–2395.
28. Pérez-Regadera J, Sánchez-Muñoz A, De-la-Cruz J, Ballestín C, Lora D, García-Martín R, Sotoca A, Pérez-Ruiz E, Lanzós E. (2011) Impact of epidermal growth factor receptor expression on disease-free survival and rate of pelvic relapse in patients with advanced cancer of the cervix treated with chemoradiotherapy. *Am. J. Clin. Oncol.* 34(4):395–400.
29. Pectasides D, Fountzilias G, Papaxoinis G, Pectasides E, Xiros N, Sykiotis C, Koumariou A, Psyrris A, Panayiotides J, Economopoulos T. (2009) Carboplatin and paclitaxel in metastatic or recurrent cervical cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 19(4):777–781.
30. Serkies K, Jassem J, Dziadziuszko R. (2006) Chemotherapy with mitomycin c, ifosfamide, and cisplatin for recurrent or persistent cervical cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 16(3):1152–1156.
31. Nowak-Markwitz E, Basta A, Kotarki J, Markowska J, Oszukowski P, Sajdak S, Sawicki W, Spaczyński M. (2015) Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Leczenie systemowe nawrotowego i przetrwałego raka szyjki macicy. *Ginekol. Pol.* 86:712–714.
32. Nowoczesne leczenie raka jajnika od marca dostępne dla jeszcze większej liczby kobiet. Dostęp: <http://www.termedia.pl/mz/Nowoczesne-leczenie-raka-jajnika-od-marca-dostepne-dla-jeszcze-wiekszej-liczby-kobiet,12562.html> (11.12.2015).
33. Lista leków refundowanych - obwieszczenia Ministra Zdrowia | Ministerstwo Zdrowia. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia> (7.12.2015).
34. Zielona księga. Rak jajnika: zapobieganie, rozpoznanie, leczenie. Polskie Towarzystwo Onkologiczne Dostęp: [https://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=0ahUKEWjK1Nzg3MnJAhXHaxQKHXXQDD4QFggpMAI&url=https%3A%2F%2Fpto.med.pl%2Fcontent%2Fdownload%2F11000%2F124040%2Ffile%2FZielona%2520Ksiega.pdf&usq=AFQjCNHwPsRH\\_CUr8gftyB3DKwku6Ac5Yw&sig2=r6Ys3IUPTqb2-oncH5t2cg&bvm=bv.108538919,d.d24&cad=rja](https://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=0ahUKEWjK1Nzg3MnJAhXHaxQKHXXQDD4QFggpMAI&url=https%3A%2F%2Fpto.med.pl%2Fcontent%2Fdownload%2F11000%2F124040%2Ffile%2FZielona%2520Ksiega.pdf&usq=AFQjCNHwPsRH_CUr8gftyB3DKwku6Ac5Yw&sig2=r6Ys3IUPTqb2-oncH5t2cg&bvm=bv.108538919,d.d24&cad=rja).
35. Narodowy Fundusz Zdrowia. Uchwały Rady NFZ. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/>.
36. Uchwała nr 20/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 września 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2014 r. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-202014ii,6292.html>.
37. Uchwała nr 4/2015/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014r. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-42015ii,6343.html>.
38. Uchwała nr 13/2015/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 września 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia na II kwartał 2015 r. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-132015iii,6359.html>.
39. [REDACTED]
40. Uromitexan - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: <http://www.baxter.com.pl/downloads/charakterystyki/Oncology/Uromitexan.pdf>.
41. [REDACTED] (2016) Analiza ekonomiczna. Avastin® (bewacyzumab) w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub z paklitakselem i topotekaniem w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub pierwotnie przerzutowym rakiem szyjki macicy. HTA Consulting 2016.
42. Zarządzenia nr 71/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-712015dgl,6419.html>.
43. Zarządzenie Nr 20/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 kwietnia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-202015dgl,6376.html> (22.9.2015).
44. [REDACTED]

45. Lutz JM, Francisci S, Mugno E, Usel M, Pompe-Kirn V, Coebergh J-W, Bieska-Lasota M, EUROPREVAL Working Group. (2003) Cancer prevalence in Central Europe: the EUROPREVAL Study. *Ann. Oncol.* 14(2):313–322.
46. Micheli A, Mugno E, Krogh V, Quinn MJ, Coleman M, Hakulinen T, Gatta G, Berrino F, Capocaccia R, EUROPREVAL Working Group. (2002) Cancer prevalence in European registry areas. *Ann. Oncol.* 13(6):840–865.
47. Boroń R. Ocena programu badań cytologicznych przeprowadzonych na terenie powiatu Pisz wraz z jej skutkami. *Suwal. Tow. Ginek. Biul* 2002 11(42):51–58.
48. Chosia M, Bedner E, Domagała W. Zależność efektywności skryningu cytologicznego raka szyjki macicy od badania kobiet w odpowiedniej grupie wiekowej i od jakości rozmazu. *Ginekol. Prakt.* 2002 10(2):40–42.
49. Chosia M, Domagała W. West-Pomeranian program of cervical cancer prevention. Results of phase one study. *Nowotwory* 2003 53(4):409–413.
50. Dostatnia A, Bosacki R, Ratyńska M. Wpływ przesiewowych badań profilaktycznych na wykrywanie raka szyjki macicy na przykładzie gminy Chocz. *Folia Med. Lodz.* 3002 30(2):169–175.
51. Gottwald L, Giernat L, Lech W, Wójcik-Krowiranda K, Akoel KM, Kowalczyk-Amico K, Estemberg D, Grzesiak M, Sosnowski D, Guzowski G, Baś E, Tyliński W, Bieńkiewicz A. (2002) [The results of screening program for cervical cancer in Lodz]. *Ginekol. Pol.* 73(11):934–938.
52. Kazanowska W, Filipowska D, Goszyczyński J. (1973) [The fate of women with diagnosed cancer of the genital tract during mass examinations in the Białystok province in 1966-1968 (author's transl)]. *Probl Med Wieku Rozwoj* 3:267–273.
53. Kłyszajko C, Ilnicki W, Kłyszajko D, Koźma J, Porada J, Szymczak G. (1998) [Detection of neoplasms of female reproductive organs in Pałuk region in the years 1979-1997 before and after expanded prophylactic investigation]. *Ginekol. Pol.* 69(5):353–357.
54. Malarewicz A, Rosiak J. Badania profilaktyczne raka szyjki macicy u kobiet. *Ginekol. Pol.* 1994 65(supl. 1):112–116.
55. Mierzwa T. Ocena wyników profilaktycznych badań przesiewowych raka szyjki macicy w Centrum Onkologii w Bydgoszczy w latach 2001-2004. *Przeegl. Ginekol.-Położn.* 2005 5(3):137–140.
56. Rekosz M. Wyniki badań przesiewowych C.O. w Warszawie - realizacja programu skryningowego. V Konferencja Polskiej Szkoły Ginekologii Onkologicznej; 20.09 1997; Miszewo Murowane k/Płocka. 24–25.
57. Didkowska J, Wojciechowska U. Liczba chorych na nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku- chorobowość 5-letnia. *NOWOTWORY* 2011 61(4):332–335.
58. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. (2014) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Dostęp: <http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Rok2012.pdf>.
59. EUCAN. Dostęp: <http://eco.iarc.fr/EUCAN/CancerOne.aspx?Cancer=25&Gender=2>.
60. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Dostęp: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx).
61. GUS. Główny Urząd statystyczny. Dostęp: <http://stat.gov.pl/>.
62. CI5 Cancer Incidence in Five Continents. Dostęp: [http://ci5.iarc.fr/CI5-X/PDF/BYSITE/S\\_C53.pdf](http://ci5.iarc.fr/CI5-X/PDF/BYSITE/S_C53.pdf).
63. WHO Cancer Mortality Database. Dostęp: <http://www-dep.iarc.fr/WHOdb/WHOdb.htm>.
64. EUROCARE. Survival of cancer patients in Europe. Dostęp: <http://www.eurocare.it/Home/tabid/36/Default.aspx>.
65. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang X-S, Bannon F, Ahn JV, Johnson CJ, Bonaventure A, Marcos-Gragera R, Stiller C, Azevedo e Silva G, Chen W-Q, Ogunbiyi OJ, i in. (2015) Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* 385(9972):977–1010.
66. Bielska-Lasota M, Krynicki R, Rabczenko D, Czerw-Głab K, Starzewski J, Wronkowski Z, Zieliński J, Chil A, Hudała-Klecha J, Swiercz A. (2004) [Survival of cervical cancer patients in selected regions of Poland in 1990-1996, in relation to some prognostic factors]. *Przeegl Epidemiol* 58(3):523–536.
67. Bielska-Lasota M. (2005) [Significance of medical data availability for the assessment of prognostic factors in cancer patients. Analysis based on a study of cervical cancer population]. *Przeegl Epidemiol* 59(1):87–96.
68. Bielska-Lasota M, Inghelmann R, van de Poll-Franse L, Capocaccia R, EUROCARE Working Group. (2007) Trends in cervical cancer survival in Europe, 1983-1994: a population-based study. *Gynecol. Oncol.* 105(3):609–619.
69. Dryl J. (2002) [Results of cervical cancer treatment at the Lower Silesian Oncology Center between 1987 and 1989]. *Ginekol. Pol.* 73(12):1184–1191.
70. Gadomska H. (1976) [5-year survival rate in patients with uterine cervix cancer registered in the years 1963-1965 in Warsaw City]. *Ginekol. Pol.* 47(9):1023–1030.

71. Góźdz S, Krzyzak M, Maślach D, Kolpak M, Wróbel M, Bielska-Lasota M. (2013) Premature mortality due to cancer in Swietokrzyskie Province (Poland) in 1999-2010. *Przegl Epidemiol* 67(3):477–482, 575–579.
72. Jońska-Gmyrek J, Gmyrek L, Lindner B, Krynicki R, Staniaszek J, Bidziński M, Zółciak-Siwińska A, Bujko K. (2010) [Prognostic value of histopathology in cervical cancer patients]. *Ginekol. Pol.* 81(9):668–673.
73. Pawlega J, Urbańska A. (1983) [5-year survival of patients with the most common neoplasms among the rural population of the Nowy Sacz region 1972-1974]. *Prz. Lek.* 40(5):443–447.
74. Pawlega J, Urbańska A. (1984) [Comparison of 5-year survival of patients with malignant neoplasms from the urban and rural areas 1972-1974]. *Nowotwory* 34(2):189–194.
75. Pawlega J. (1986) [Risk of cervical cancer among the female population of Cracow and the possibility of its reduction]. *Ginekol. Pol.* 57(8):554–560.
76. Pawlega J, Urbańska A, Moskal K. (1990) [Comparison of 5-year survival rates of patients with the most common malignant neoplasms living in urban and rural areas in the years 1982-1983]. *Nowotwory* 40(2):73–87.
77. Nowotwory szyjki macicy (C53) | KRN. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/nawotwory-szyjki-macicy-kobiet/> (17.12.2015).
78. Gadomska H, Wronkowski Z. (1973) [Epidemiology of uterine cervix carcinoma in Warsaw and rural areas of the Warsaw Province between 1963 and 1970]. *Nowotwory* 23(1):203–209.
79. Gadomska H. (1982) [Analysis of registered malignant cervical neoplasms in the city of Warsaw and selected rural areas during 1963-1977]. *Nowotwory* 32(3):121–131.
80. Klasa-Mazurkiewicz D, Emerich J, Milczek T. (2002) [The evaluation how FIGO stage in cervical cancer depends on frequency of gynaecological control]. *Ginekol. Pol.* 73(10):823–828.
81. Pilawski Z, Sieja K, Zółtowski S, Dolatowski R. (1986) [Epidemiological analysis of cancer of the cervix uteri (data from the Szczecin district 1981-1983)]. *Ginekol. Pol.* 57(4):289–293.
82. Suchocki S, Bojarski M, Sleboda H. (2002) [Occurrence of the cervix, corpus and ovarian carcinoma in the years 1984-2001 in women hospitalized in the Gynecological-Obstetric Hospital in Walbrzych]. *Ginekol. Pol.* 73(11):1138–1141.
83. Tarłowska L, Rustowski J, Nozdryn-Plotnicki B. (1965) [Invasive uterine cervix cancer in the material of the Warsaw Institute of Oncology in 1950-1957]. *Ginekol. Pol.* 36(3):309–314.
84. Terlikowski S, Lenczewski A, Mirończuk J, Lotocki W. (1996) [Clinical analysis of women with cervical carcinoma treated in the years 1989-1994]. *Ginekol. Pol.* 67(3):144–147.
85. Wawrzekiewicz M, Cisko M, Kornafel J, Gryboś M, Blok K. (1986) [Epidemiological analysis of clinical patients treated for cervical cancer in the years 1971-1980]. *Ginekol. Pol.* 57(5):379–382.
86. Wiraszka R. Rak szyjki macicy w materiale Wojewódzkiej Przychodni Onkologicznej w Radomiu w latach 1979-1993. *Radom. Roczn. Lek.* 1996 1:67–68.
87. Wróblewska-Adamek I, Wyszyńska M, Kabała-Dzik A, Mleczek W, Picheta A. (2007) [The analysis of the incidence of cervical carcinomas based on the material from Histopathological Laboratory located in Zawiercie District Hospital]. *Ginekol. Pol.* 78(4):303–306.



## 10. SPIS ELEMENTÓW

### 10.1. Spis tabel

Tabela 1.	Stopnie klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy wg FIGO .....	10
Tabela 2.	Liczba pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy, u których bewacyzumab może być stosowany .....	13
Tabela 3.	Liczba pacjentów z rozsiałym rakiem piersi, u których bewacyzumab może być stosowany .....	13
Tabela 4.	Liczba pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których bewacyzumab może być stosowany.....	13
Tabela 5.	Liczba pacjentów z rakiem nerki, u których bewacyzumab może być stosowany .....	14
Tabela 6.	Liczba pacjentów z rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej, u których bewacyzumab może być stosowany.....	14
Tabela 7.	Liczba pacjentów z rakiem szyjki macicy, u których bewacyzumab może być stosowany 14	
Tabela 8.	Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	14
Tabela 9.	Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	15
Tabela 10.	Liczba sprzedanych miligramów bewacyzumabu w roku 2015 .....	16
Tabela 11.	Całkowita liczba miligramów na jedną terapię .....	16
Tabela 12.	Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana .....	17
Tabela 13.	Liczebność populacji docelowej w 2015 roku .....	17
Tabela 14.	Średnia cena za mg substancji czynnej.....	18
Tabela 15.	Częstość stosowania poszczególnych schematów chemioterapii w populacji docelowej .	18
Tabela 16.	Stosowana liczba cykli dla poszczególnych schematów chemioterapii .....	19
Tabela 17.	Koszt poszczególnych schematów chemioterapii.....	19
Tabela 18.	Wydatki płatnika publicznego na chemioterapię w populacji docelowej w 2015 roku .....	20
Tabela 19.	Liczba pacjentek z rakiem szyjki macicy według raportu nr AOTM-RK-431-19/2014 .....	28
Tabela 20.	Liczba pacjentek z RSM na podstawie danych z raportu AOTM-RK-431-19/2014.....	29
Tabela 21.	Liczba nowych zachorowań na raka szyjki macicy według danych KRN .....	29
Tabela 22.	Liczba pacjentek z RSM na podstawie danych z o liczbie nowych zachorowań z KRN ....	30
Tabela 23.	Odsetek pacjentek z rakiem przetrwałym lub nawrotowym w poszczególnych stadiach...30	
Tabela 24.	Liczba pacjentek z rakiem przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym na podstawie danych z raportu AOTMiT oraz liczby nowych zachorowań z KRN.....	31
Tabela 25.	Liczba zgonów z powodu raka szyjki macicy według danych KRN .....	32
Tabela 26.	Liczba pacjentek z zaawansowanym RSM przy wykorzystaniu danych o liczbie zgonów KRN .....	33
Tabela 27.	Rozkład stadiów wśród pacjentek z przetrwałym, nawrotowymi przerzutowym rakiem szyjki macicy .....	33
Tabela 28.	Liczba pacjentek z rakiem przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym – dane na podstawie raportu AOTMiT oraz liczby nowych zachorowań z KRN.....	34
	.....	34
Tabela 30.	Odsetek pacjentek ze stanem ogólnym WHO 0-1 .....	35
Tabela 31.	Liczba pacjentek kwalifikujących się do leczenia bewacyzumabem.....	35
Tabela 32.	Liczebność populacji docelowej .....	36
Tabela 33.	Liczebność pacjentek leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika” według Uchwał Rady NFZ.....	38
Tabela 34.	Oszacowana liczba pacjentek leczonych bewacyzumabem w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika” .....	39

Tabela 35.	Liczba zachorowań na RSM (C53) i raka jajnika (C56), nowotwory złośliwe przestrzeni zaozrzewnej i otrzewnej (C48) oraz nowotwory złośliwe innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych (C57) .....	40
Tabela 36.	Proporcje między zachorowaniami w kolejnych latach refundacji bewacyzumabu w danych wskazaniach.....	40
Tabela 37.	Liczba pacjentek z RSM leczonych bewacyzumabem w ramach programu lekowego w kolejnych latach refundacji .....	41
Tabela 38.	Rozpowszechnienie bewacyzumabu w populacji docelowej RSM – podejście I .....	41
	.....	41
	.....	42
	.....	42
Tabela 42.	Oszacowanie rozpowszechnienia bewacyzumabu w populacji docelowej w wariancie podstawowym .....	42
	.....	44
	.....	44
	.....	44
Tabela 46.	Dawkowanie i sposób podania dla poszczególnych schematów chemioterapii.....	45
Tabela 47.	Rozkład częstości schematów chemioterapii CIS+PAX i TOP+PAX.....	46
	.....	51
	.....	52
	.....	52
Tabela 51.	Leki zawierające cisplatynę .....	53
Tabela 52.	Leki zawierające topotekan .....	54
Tabela 53.	Leki zawierające paklitaksel .....	54
Tabela 54.	Leki zawierające fluorouracyl .....	55
Tabela 55.	Leki zawierające ifosfamid.....	56
Tabela 56.	Leki zawierające menseę .....	56
Tabela 57.	Średnia cena za mg substancji czynnej.....	57
Tabela 58.	Koszt poszczególnych schematów chemioterapii.....	57
Tabela 59.	Koszt cyklu chemioterapii .....	58
Tabela 60.	Jednostkowe koszty podania leków .....	58
Tabela 61.	Koszty podania leków w zależności od schematu .....	59
Tabela 62.	Koszty podania leków.....	59
Tabela 63.	Tygodniowe koszty monitorowania pacjentek leczonych oraz nieleczonych .....	59
Tabela 64.	Tygodniowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych .....	60
Tabela 65.	Liczebność populacji docelowej .....	62
Tabela 66.	Średnia liczba pacjentek leczonych w latach 2016–2018.....	62
Tabela 67.	Całkowita liczba pacjentek leczonych w latach 2016–2018.....	63
Tabela 68.	Wydatki płatnika publicznego – scenariusz istniejący .....	63
Tabela 69.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – scenariusz istniejący.....	64
Tabela 70.	Wydatki płatnika publicznego – scenariusz nowy, .....	64
Tabela 71.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – scenariusz nowy, .....	65
Tabela 72.	Wydatki płatnika publicznego – scenariusz nowy.....	65
Tabela 73.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – scenariusz nowy.....	65
Tabela 74.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego, .....	66
Tabela 75.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów.....	66
Tabela 76.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego, .....	67
Tabela 77.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów, .....	67
Tabela 78.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości .....	68
Tabela 79.	Wyniki analizy wrażliwości ....., perspektywa płatnika publicznego .....	69

Tabela 80.	Wyniki analizy wrażliwości ██████████, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów <sup>a</sup> .....	69
Tabela 81.	Wyniki analizy wrażliwości ██████████ perspektywa płatnika publicznego.....	70
Tabela 82.	Wyniki analizy wrażliwości ██████████, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów <sup>a</sup> .....	70
Tabela 83.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu bewacyzumabu ze środków publicznych.....	73
Tabela 84.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet.....	89
Tabela 85.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych - Pubmed.....	91
Tabela 86.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Główna Biblioteka Lekarska.....	91
Tabela 87.	Chorobowość raportowana w badaniu Lutz 2003.....	92
Tabela 88.	Chorobowość raportowana w badaniu Micheli 2002.....	92
Tabela 89.	Chorobowości oszacowane na podstawie odnalezionych badań skринingowych.....	92
Tabela 90.	Liczba chorych na RSM z raportu AOTM.....	93
Tabela 91.	Chorobowości z badań Didkowska 2011, Wojciechowska 2014 oraz z rejestrów EUCAN i GLOBOCAN.....	94
Tabela 92.	Liczba pacjentek z rakiem szyjki macicy w Polsce określona na podstawie chorobowości z odnalezionych badań.....	94
Tabela 93.	Zapadalność na RSM w latach 1999-2013 na podstawie danych z KRN.....	96
Tabela 94.	Dane dotyczące zachorowań na RSM w Polsce na podstawie bazy EUCAN i projektu GLOBOCAN.....	97
Tabela 95.	Dane dotyczące zachorowań na RSM w różnych rejonach Polski na podstawie rejestru CI5plus.....	97
Tabela 96.	Dane na temat śmiertelności pacjentek z RSM w Polsce w latach 1999–2013 według Krajowego Rejestru Nowotworów.....	98
Tabela 97.	Zgony w powodu RSM w latach 1959-2013 w Polsce na podstawie danych <i>WHO Mortality Database</i> .....	98
Tabela 98.	Dane dotyczące zgonów z powodu RSM w Polsce na podstawie bazy EUCAN i projektu GLOBOCAN.....	100
Tabela 99.	5-letnie przeżycia względne raportowane w bazie EURO CARE.....	101
Tabela 100.	Przeżycia względne raportowane w odnalezionych badaniach.....	101
Tabela 101.	Rozkład stadiów wg skali FIGO na podstawie odnalezionych publikacji.....	103
Tabela 102.	Dane otrzymane z badania Bielska-Lasota 2007.....	104
Tabela 103.	Rozkład stadiów z badania Quinn 2006.....	105

## 10.2. Spis wykresów

Wykres 1.	Liczba zachorowań na RSM i zgonów z powodu RSM według danych KRN (1999–2013) oraz prognozy na lata 2014–2018.....	32
Wykres 2.	Czas trwania leczenia (TTOT) – chemioterapia.....	47
Wykres 3.	Czas trwania leczenia (TTOT) – chemioterapia w schemacie z bewacyzumabem.....	47
Wykres 4.	Czas trwania leczenia (TTOT) – bewacyzumab.....	48
Wykres 5.	Przeżycie całkowite (OS) – chemioterapia.....	49
Wykres 6.	Przeżycie całkowite (OS) – bewacyzumab + chemioterapia.....	50
Wykres 7.	Odsetek żyjących pacjentek nieleczonych.....	50



## 11. ZESTAWIENIE WERYFYKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA

Tabela 84.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział
<b>§ 2.</b>	
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Ceny, poziom i sposób finansowania zgodne z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym w lutym 2016 roku (Rozdz. 2.10.1)
<b>§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:</b>	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.5
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 2.6, 3.1
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 3.2
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.3
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. 3.1
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 2
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich ka kulaacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik do analizy

Wymaganie	Rozdział
<b>§ 6.2</b>	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4, 3
<b>§ 6.3</b>	
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Analiza została przeprowadzona na podstawie oszacowań liczby pacjentów (Rozdz. 2.5)
<b>§ 6.4</b>	
[Redacted]	[Redacted]
<b>§ 6.5</b>	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	nie dotyczy
<b>§ 6.6</b>	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy	Rozdz. 1.6
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>	
13. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz.9
[Redacted]	[Redacted]

## 12. ANEKS

### 12.1. Epidemiologia RSM

Ocena skali chorobowości i zapadalności na raka szyjki macicy w Polsce przeprowadzona została w oparciu o systematyczne przeszukanie baz informacji medycznej. Przeszukane zostały bazy PubMed (w tym MEDLINE) [23] oraz baza Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL) [24]. Wykorzystane strategie wyszukiwania przedstawiono poniżej (Tabela 85, Tabela 86). Dodatkowo dokonano niesystematycznego przeszukania sieci Internet.

**Tabela 85.**  
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych - Pubmed

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	"uterine cervical neoplasms"[mesh]	63 409
#2	(cervix AND (ostium OR uteri OR uterina OR uterus OR uterine OR uterine) OR "labium anterius ostii uteri" OR "labium posterius ostii uteri" OR uterine cervix factor OR (uterus and (cervix OR ostium)))	51 985
#3	cervical	445 018
#4	#2 OR #3	457 783
#5	cancer OR neoplasm OR carcinoma OR neoplasms OR cancers OR carcinomas	3 323 427
#6	#4 AND #5	204 211
#7	#1 OR #6	204 211
#8	prevalence or morbidity or abundance or incidence or registry or epidemiology or epidemiol* or burden	2 910 962
#9	#7 AND #8	51 213
#10	Poland OR Polish	287 730
#11	#9 AND #10	695
<b>Data przeszukania: 3 lutego 2016</b>		

**Tabela 86.**  
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Główna Biblioteka Lekarska

Numer zapytania	Treść zapytania	Liczba rekordów
#1	NOWOTWORY SZYJKI MACICY - EPIDEMIOLOGIA	114
<b>Data przeszukania: 3 lutego 2016</b>		

#### 12.1.1. Chorobowość

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono dwa badania - Lutz 2003 [45] oraz Micheli 2002, [46] w których bezpośrednio raportowano chorobowość raka szyjki macicy w Polsce. Obie publikacje prezentują wyniki projektu EUROPREVAL, który zbiera dane na temat chorobowości

nowotworów z 17 krajów europejskich, w tym z Polski. Dane pochodziły z dwóch polskich rejestrów – krakowskiego oraz warszawskiego i były aktualne na dzień 31 grudnia 1992 roku. W publikacji Lutz 2003 [45] przedstawiono chorobowość 15-letnią dla grup wiekowych 0-44, 45-64, 65+ oraz dla wszystkich grup wiekowych wspólnie. Chorobowość 15-letnia oznacza liczbę żyjących pacjentek z RSM, zdiagnozowanych w ciągu ostatnich 15 lat. W badaniu Micheli 2002 [46] zaprezentowano chorobowość w zależności od czasu od diagnozy oraz chorobowość standaryzowaną wiekiem (na podstawie danych światowych). Dane odnalezione w wymienionych publikacjach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 87, Tabela 88).

**Tabela 87.**  
Chorobowość raportowana w badaniu Lutz 2003

Przedział wiekowy	Chorobowość 15-letnia na 100 tys.
0-44	55,0
45-64	350,5
65+	273,6
Ogólnie	164,6

**Tabela 88.**  
Chorobowość raportowana w badaniu Micheli 2002

Czas od diagnozy (lata)	Chorobowość na 100 tys.
2	36,8
5	71,4
10	122,3
15	164,6
Średnia chorobowość standaryzowana wiekiem	106,7

Dodatkowo odnaleziono 10 publikacji (Boroń 2002 [47], Chosia 2002 [48], Chosia 2003 [49], Dostatnia 2003 [50], Gottwald 2002 [51], Kazanowska 1973 [52], Kłyszajko 1998 [53], Malarewicz 1997 [54], Mierzwa 2005 [55], Rekosz 1997 [56]), które raportowały wyniki badań skriningowych (przesiewowych) raka szyjki macicy w różnych regionach Polski. Na podstawie liczby przeprowadzonych badań w kierunku RSM i liczbie zdiagnozowanych RSM oszacowano chorobowość w różnych regionach Polski. Otrzymane wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 89).

**Tabela 89.**  
Chorobowości oszacowane na podstawie odnalezionych badań skriningowych

Badanie	Liczba badań profilaktycznych	Okres badań	Region	Chorobowość na 100 tys.	
				Rak <sup>a</sup>	Rak inwazyjny
Boroń 2002 [47]	3 692	2000-2001	powiat Pisz	135,4	54,2

Badanie	Liczba badań profilaktycznych	Okres badań	Region	Chorobowość na 100 tys.	
				Rak <sup>a</sup>	Rak inwazyjny
Chosia 2002 [48]	4 863	XII 1999-XII 2000	woj. zachodniopomorskie	-	166,0
Chosia 2003 [49]	105 750	2001-2003	woj. zachodniopomorskie	-	22,7
Dostatnia 2003 [50]	987	1996	gmina Chocz	304,0	-
Gottwald 2002 [51]	5 000	1 VII 2000-31 XII 2001	region łódzki	120,0	60,0
Kazanowska 1973 [52]	319 836	1966-1968	woj. białostockie	117,6	-
Kłyszajko 1998 [53]	53 738	1985-1997	region Pałuk	134,0	109,8
Malarewicz 1997 [54]	339 251	1982-1996	Kielce	-	58,7
Mierzwa 2005 [55]	33 415	2001-2004	woj. kujawsko-pomorskie	71,8	32,9
Rekosz 1997 [56]	48 786	lata 90.	Warszawa	-	59,4

a) w tym rak przedinwazyjny

Odnaleziono również raport AOTMiT dotyczący raka szyjki macicy, [15] w którym autorzy podają, że w 2014 roku było 5689 kobiet chorych na RSM. Zauważono, iż podane w raporcie wartości stanowią dwukrotność liczby nowych zachorowań na RSM w danym roku z Krajowego Rejestru Nowotworów. Dane z raportu AOTM przedstawiono w tabeli (Tabela 90). Oprócz tych wartości autorzy nie podają innego źródła dotyczącego liczby pacjentek z RSM w Polsce. Wskazuje to na ograniczoną dostępność danych dotyczącą chorobowości RSM w Polsce.

Tabela 90.  
Liczba chorych na RSM z raportu AOTM

Rok	Liczba chorych
2001	7208
2002	7220
2003	6878
2004	6690
2005	6531
2006	6452
2007	6862
2008	6540
2009	6204
2010	6156
2011	5936
2012	5918

Rok	Liczba chorych
2013	5803
2014	5689

W ramach niesystematycznego przeszukania odnaleziono dwa badania Didkowska 2011 [57] i Wojciechowska 2014 [58], które raportują 5-letnią chorobowość na poziomie 11 863 oraz 17 675 odpowiednio. Natomiast w rejestrach EUCAN [59] i GLOBOCAN [60] odnaleziono informację o wartości 10 846 tej liczebności. Rejestry te podają również chorobowość 1-roczną oraz 3-letnią. Publikacja Wojciechowska 2014 raportuje ponadto chorobowość 10-letnią. Chorobowość 1-roczna, 3-, 5- lub 10-letnia oznacza liczbę żyjących pacjentek z RSM, zdiagnozowanych w ciągu ostatniego roku, 3, 5 i 10 lat (odpowiednio). Dane otrzymane z powyższych trzech źródeł zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 91).

Tabela 91.  
Chorobowości z badań Didkowska 2011, Wojciechowska 2014 oraz z rejestrów EUCAN i GLOBOCAN

Źródło danych	Chorobowość 1-roczna	Chorobowość 3-letnia	Chorobowość 5-letnia	Chorobowość 10-letnia
EUCAN, GLOBOCAN	2971	7497	10846	-
Didkowska 2011	-	-	11863	-
Wojciechowska 2014	-	-	9745	17675

Na podstawie wyznaczonych współczynników chorobowości oraz przy wykorzystaniu danych GUS dotyczących liczby dorosłych kobiet w Polsce w 2015 roku [61], wyznaczono liczbę chorych na RSM w Polsce. Uzyskane wartości zestawiono z innymi odnalezionymi danymi dotyczącymi liczby pacjentek z RSM (Tabela 92).

Tabela 92.  
Liczba pacjentek z rakiem szyjki macicy w Polsce określona na podstawie chorobowości z odnalezionych badań

Badanie	Liczba chorych		Uwagi
	Rak ogółem	Rak inwazyjny	
Boroń 2002 [47]	22 318	8 927	Badanie skringowe, powiat Pisz
Chosia 2002 [48]	-	27 364	Badanie skringowe, woj. zachodniopomorskie
Chosia 2003 [49]	-	3 740	Badanie skringowe, woj. zachodniopomorskie
Dostatnia 2003 [50]	50 089	-	Badanie skringowe, gmina Chocz
Gottwald 2002 [51]	19 775	9 888	Badanie skringowe, region łódzki
Kazanowska 1973 [52]	19 373	-	Badanie skringowe, woj. białostocki

Badanie	Liczba chorych		Uwagi
	Rak ogółem	Rak inwazyjny	
Klyszejko 1998 [53]	22 080	18 093	Badanie skriningowe, region Pałuk
Lutz 2003 [45]	-	27 125	Na podstawie współczynnika chorobowości 15-letniej, dane dla 6,2% populacji Polski (Kraków i Warszawa)
Malarewicz 1997 [54]	-	9 667	Badanie skriningowe, region Kielc
Micheli 2002 [46]	-	17 583	Chorobowość standaryzowana wiekiem populacji światowej
Mierzwa 2005 [55]	11 836	5 425	Badanie skriningowe, woj. kujawsko-pomorskie
Rekosz 1997 [56]	-	9 796	Badanie skriningowe, Warszawa
Raport AOTM [15]	-	5 689	Liczba pacjentek z RSM w Polsce
Didkowska 2011 [57]	-	11 863	Chorobowość 5-letnia
Wojciechowska 2014 [58]	-	17 675	Chorobowość 10-letnia
EUCAN [59], GLOBOCAN [60]	-	10 846	Chorobowość 5-letnia

Liczba chorych na raka szyjki macicy z uwzględnieniem formy przedinwazyjnej szacowana jest od 11 836 do 50 089. Obserwuje się zatem dużą rozbieżność pomiędzy poszczególnymi źródłami danych. Największą chorobowość wynika z badania Dostatnia 2003, dane te wydają się jednak mało wiarygodne ze względu na stosunkowo niewielką próbkę pacjentek biorącą udział w badaniu (987 kobiet). Liczba chorych na podstawie badania Mierzwa 2005 wydaje się stosunkowo niska w porównaniu z wynikami innych publikacji. Pozostałe wartości otrzymane z badań odnośnie do liczby chorych na raka ogółem wydają się spójne.

Liczba chorych na inwazyjną postać RSM wynosi zgodnie z odnalezionymi źródłami od 3740 do 27 364.

Liczebności chorych na RSM określone na podstawie chorobowości 5-, 10- i 15-letnich raportowanych w badaniach Lutz 2003, Didkowska 2011, Wojciechowska 2014 oraz rejestrach EUCAN i GLOBOCAN porównano z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów dotyczącymi nowych zachorowań oraz zgonów. [4] Uproszczone kalkulacje polegające na wyznaczeniu całkowitej liczby pacjentek zdiagnozowanych w danym przedziale czasowym oraz całkowitej liczby zgonów z powodu RSM w tym samym przedziale wskazują, że powyższe wartości są znacznie przeszacowane. Jedną z przyczyn tego przeszacowania może być uwzględnienie w raportowanych wartościach pacjentek, które zachorowały w podanym przedziale czasowym, ale zostały wyleczone. Nie stanowią one już populacji pacjentek z RSM i zawyżają dane o chorobowości. Ponadto należy zauważyć, że badanie Lutz 2003 opiera się tylko na dwóch regionalnych rejestrach – krakowskim i warszawskim, co może nie mieć przełożenia na populację

ogólną Polski. Z tych powodów badania Lutz 2003, Didkowska 2011, Wojciechowska 2014 oraz rejestry EUCAN i GLOBOCAN nie zostały uznane za wiarygodne źródło danych o chorobowości RSM.

Dane z badania Micheli 2002 dotyczą tych samych pacjentek, które zostały przedstawione w badaniu Lutz 2003. Dodatkowo oszacowana chorobowość jest standaryzowana wiekiem populacji światowej, co jest nieadekwatne dla polskiej populacji. Dlatego badanie Micheli 2002 nie zostało wykorzystane w dalszej analizie.

W przypadku danych z badań skriningowych istnieje możliwość dezaktualizacji danych. Ponadto ograniczają się one tylko do konkretnych regionów Polski, a chorobowości są oszacowane na podstawie liczby wykrytych RSM wśród kobiet zgłaszających się na badania profilaktyczne. Dodatkowo ich metodologia może być różna. Te wszystkie czynniki przekładają się na znaczną rozbieżność w raportowanych danych. Na podstawie powyższych argumentów wyniki badań skriningowych również nie zostały uwzględnione w dalszej analizie.

Nie odnaleziono zatem wiarygodnych danych epidemiologicznych, które mogłyby być uwzględnione w niniejszej analizie.

Do wyznaczenia populacji docelowej wykorzystano tylko dane z raportu AOTMiT [15] określone na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (por. rozdz. 2.5). Raport ten nie wskazuje innych wiarygodnych źródeł dotyczących chorobowości RSM w Polsce.

### 12.1.2. Zapadalność

Głównym źródłem zapadalności na RSM w odnalezionych w przeszukaniu badaniach był Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) [4]. Innymi źródłami były regionalne rejestry nowotworów. Ze względu na możliwe różnice w zbieraniu danych przez poszczególne rejestry regionalne oraz fakt, iż obecnie główną bazą danych gromadzącą dane na temat nowotworów w Polsce jest Krajowy Rejestr Nowotworów, zdecydowano się na przedstawienie tylko danych dostępnych bezpośrednio na stronie internetowej KRN (Tabela 93).

Tabela 93.  
Zapadalność na RSM w latach 1999-2013 na podstawie danych z KRN

Rok	Liczba zachorowań	Surowy współczynnik zachorowań	Współczynnik standaryzowany (Standaryzacja: Populacja świata)	Współczynnik standaryzowany (Standaryzacja: Populacja Europy)
1999	3 565	17,95	13,27	17,32
2000	3 777	19,01	13,83	18,17
2001	3 604	18,14	13,15	17,19
2002	3 610	18,31	13,17	17,24
2003	3 439	17,45	12,35	16,23



Rok	Liczba zachorowań	Surowy współczynnik zachorowań	Współczynnik standaryzowany (Standaryzacja: Populacja świata)	Współczynnik standaryzowany (Standaryzacja: Populacja Europy)
2004	3 345	16,98	11,86	15,59
2005	3 263	16,56	11,53	15,13
2006	3 226	16,38	11,26	14,80
2007	3 431	17,42	11,83	15,65
2008	3 270	16,59	11,24	14,77
2009	3 102	15,72	10,52	13,89
2010	3 078	15,49	10,27	13,58
2011	2 968	14,93	9,76	12,91
2012	2 783	14,00	8,90	11,81
2013	2 909	14,64	9,28	12,29

Dodatkowo przedstawiono dane z następujących rejestrów i baz danych:

- bazy EUCAN *European Cancer Observatory (ECO)* [59] – w bazie znajdują się informacje dotyczące zapadalności, śmiertelności oraz chorobowości związane z nowotworami z 40 państw z Europy, w tym Polski. Dane prezentowane dla roku 2012.
- GLOBOCAN – projekt WHO mający na celu oszacowanie światowej zapadalności, śmiertelności oraz chorobowości związanych z nowotworami. [60]
- *Cancer Incidence in Five Continents Annual Dataset (CI5plus)* [62] – rejestr mający na celu udostępnienie porównywalnych danych dotyczących zapadalności na nowotwory z możliwie największej liczby regionów świata.

W poniższych tabelach zebrano dane z dostępnych baz i rejestrów (Tabela 94, Tabela 95).

Tabela 94.

Dane dotyczące zachorowań na RSM w Polsce na podstawie bazy EUCAN i projektu GLOBOCAN

Źródło	Rok	Liczba zachorowań	Współczynnik zachorowań	Uwagi
EUCAN	2012	3513	15,3	Standaryzowany wiekiem (Europa)
GLOBOCAN	2012	3513	12,2	Standaryzowany wiekiem (Świat)

Tabela 95.

Dane dotyczące zachorowań na RSM w różnych rejonach Polski na podstawie rejestru CI5plus

Region	Data	Liczba zachorowań	Współczynnik zachorowań
Kraków	Czerwiec 2003	333	13,9
Kielce	Lipiec 2003	578	12,1
Dolny Śląsk	Lipiec 2003	1 418	12,6
Podkarpacie	Lipiec 2003	799	11,1

### 12.1.3. Śmiertelność

Podobnie jak w przypadku zachorowalności na RSM, w odnalezionych badaniach, dane o śmiertelności pochodziły z Krajowego Rejestru Nowotworów [4], dlatego zdecydowano się przedstawić dane bezpośrednio z tego rejestru (Tabela 96).

**Tabela 96.**  
Dane na temat śmiertelności pacjentek z RSM w Polsce w latach 1999–2013 według Krajowego Rejestru Nowotworów

Rok	Liczba zgonów	Surowy współczynnik zgonów	Współczynnik standaryzowany (Standaryzacja: Populacja Świata)	Współczynnik standaryzowany (Standaryzacja: Populacja Europy)
1999	1859	9,36	6,38	8,74
2000	1987	10,00	6,78	9,26
2001	1826	9,19	6,04	8,26
2002	1855	9,41	6,16	8,41
2003	1825	9,26	5,99	8,22
2004	1819	9,23	5,93	8,09
2005	1796	9,12	5,68	7,81
2006	1824	9,26	5,64	7,81
2007	1907	9,68	5,86	8,10
2008	1745	8,85	5,29	7,31
2009	1748	8,86	5,28	7,29
2010	1735	8,73	5,13	7,10
2011	1656	8,33	4,84	6,70
2012	1669	8,39	4,83	6,67
2013	1669	8,40	4,63	6,46

Odnaleziono również bazę *WHO Cancer Mortality Database (WHO CMD)*. [63] Baza ta zawiera wybrane statystyki dotyczące śmiertelności związanej z nowotworami, wyodrębnione z bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Dane dla Polski prezentowane w tej bazie danych dla lat 1959–2013 przedstawiono poniżej (Tabela 97).

**Tabela 97.**  
Zgony w powodu RSM w latach 1959-2013 w Polsce na podstawie danych *WHO Mortality Database*

Rok	Liczba zgonów	Surowy współczynnik zgonów	Współczynnik standaryzowany wiekiem
1959	506	3,4	3,3
1960	573	3,7	3,6
1961	640	4,1	3,9

Rok	Liczba zgonów	Surowy współczynnik zgonów	Współczynnik standaryzowany wiekiem
1962	792	5,1	4,8
1963	1050	6,6	6,2
1964	1279	8,0	7,4
1965	1370	8,5	7,8
1966	1412	8,7	8,0
1967	1537	9,4	8,4
1968	1569	9,5	8,4
1969	1644	9,9	8,7
1970	1697	10,1	8,8
1971	1859	11,0	9,4
1972	1898	11,1	9,4
1973	1889	11,0	9,2
1974	1838	10,6	8,7
1975	1849	10,6	8,7
1976	1823	10,4	8,5
1977	2035	11,5	9,3
1978	1914	10,7	8,5
1979	1925	10,6	8,4
1980	1997	10,9	8,7
1981	1925	10,4	8,3
1982	1913	10,3	8,1
1983	1946	10,4	8,1
1984	2069	10,9	8,5
1985	2028	10,6	8,3
1986	1973	10,3	8,0
1987	2026	10,5	8,3
1988	2063	10,6	8,1
1989	2020	10,4	8,0
1990	1981	10,1	7,7
1991	2070	10,5	7,9
1992	1997	10,1	7,6
1993	2028	10,3	7,5
1994	2032	10,3	7,5
1995	1992	10,1	7,2
1996	2025	10,2	7,2
1997	bd	bd	bd

Rok	Liczba zgonów	Surowy współczynnik zgonów	Współczynnik standaryzowany wiekiem
1998	bd	bd	bd
1999	1859	9,4	6,4
2000	1987	10,1	6,8
2001	1826	9,2	6,1
2002	1855	9,4	6,2
2003	1825	9,2	6,0
2004	1819	9,2	5,9
2005	1796	9,1	5,7
2006	1824	9,2	5,6
2007	1907	9,7	5,8
2008	1745	8,8	5,3
2009	1748	8,9	5,3
2010	1735	8,8	5,2
2011	1656	8,4	4,9
2012	1669	8,4	4,9
2013	1669	8,4	4,7

Dodatkowo zaprezentowano dane z baz EUCAN [59] i GLOBOCAN [60] (Tabela 98).

Tabela 98.

Dane dotyczące zgonów z powodu RSM w Polsce na podstawie bazy EUCAN i projektu GLOBOCAN

Źródło	Rok	Liczba zgonów	Współczynnik umieralności	Uwagi
EUCAN	2012	1858	7,4	Standaryzowany wiekiem (Europa)
GLOBOCAN	2012	1858	5,4	Standaryzowany wiekiem (Świat)

#### 12.1.4. Przeżycie względne pacjentek z RSM

W ramach przeprowadzonego przeglądu literatury poszukiwano również danych dotyczących przeżycia pacjentek z RSM. Część badań prezentowała dane z rejestru *European Cancer Registry* (EUROCARE). [64] W rejestrze tym zestawiono dane dotyczące pacjentów z nowotworem z 23 państw europejskich, w tym z Polski. Analiza przeżycia obejmuje dane z trzech okresów: 1990–1994, 1995–1999 oraz 2000–2007. Dane bezpośrednio z rejestru EUROCARE przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 99).

**Tabela 99.**  
**5-letnie przeżycia względne raportowane w bazie EUROCARE**

Źródło	Okres badania	Liczba pacjentów	Dane	Przeżycie względne
<b>EUROCARE-5</b>	2000-2007	1408	standaryzowane 5-letnie przeżycie względne	53,63 %
	2000-2007	1408	niestandaryzowane 5-letnie przeżycie względne	55,18 %
<b>EUROCARE-4</b>	1995-1999	1448	standaryzowane 5-letnie przeżycie względne	51,49 %
	1995-1999	1448	niestandaryzowane 5-letnie przeżycie względne	53,33 %
<b>EUROCARE-3</b>	1990-1994	1537	5-letnie przeżycie względne	49,00 %

W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 12 publikacji raportujących przeżycie (względne lub obserwowane) wśród pacjentek z rakiem szyjki macicy w Polsce na podstawie lokalnych rejestrów (Allemani 2015 [65], Bielska-Lasota 2004 [66], Bielska-Lasota 2005 [67], Bielska-Lasota 2007 [68], Dryl 2012 [69], Gadomska 1976 [70], Góźdz 2011 [71], Jońska-Gmyrek 2010 [72], Pawłęga 1983 [73], Pawłęga 1984 [74], Pawłęga 1986 [75], Pawłęga 1990 [76]). Zebrane dane z powyższych badań przedstawiono w tabeli (Tabela 100). W przypadku raportowania w badaniu przeżycia obserwowanego i względnego prezentowano tylko przeżycie względne.

**Tabela 100.**  
**Przeżycia względne raportowane w odnalezionych badaniach**

Badanie	Okres badania	Źródło	Liczba pacjentów	Rodzaj danych	Wskaźnik przeżycia
<b>Allemani 2015 [65]</b>	1995-1999	Lokalne rejestry nowotworów (Wie kopolska, Podkarpacie, Dolny Śląsk, Kielce) oraz KRN	39 367	5-letnie standaryzowane przeżycie	50,0%
	2000-2004				51,7%
	2005-2009				53,0%
<b>Bielska-Lasota 2004 [66], 2005 [67]</b>	1990-1996	Rejestry nowotworów w Kielcach, Opolu i Warszawie	1 386	5-letnie przeżycie względne	52,2%
<b>Bielska-Lasota 2007 [68]</b>	1983-1985	Krakowski i Warszawski Rejestr Nowotworów	1223	5-letnie standaryzowane przeżycie względne	49%
	1986-1988				52%
	1989-1991				48%
	1992-1994				49%
<b>Dryl 2002 [69]</b>	1987-89	Dolnośląski Rejestr Nowotworów	497	5-letnie przeżycie względne	53,32%
				10-letnie przeżycie względne	43,46%

Badanie	Okres badania	Źródło	Liczba pacjentów	Rodzaj danych	Wskaźnik przeżycia
<b>Gadomska 1976 [70]</b>	1963-1967	Warszawski Rejestr Nowotworów	1 095	5-letnie przeżycie	59,4%
<b>Góźdz 2011 [71]</b>	1995-2002	Świętokrzyski Rejestr Nowotworów	bd	5-letnie przeżycie względne	59,6%
	2003-2007				66,1%
<b>Jońska-Gmyrek 2010 [72]</b>	1989-1999	Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie	242 (płaskonabłonkowy)	5-letnie przeżycie ogólne	45,0%
			142 (gruczołowy)		62,5%
<b>Pawłęga 1983 [73], 1984 [74]</b>	1972-74	Krakowski Rejestr Nowotworów, chore z nowotworem rozpoznany mikroskopowo	46 (region nowosądecki)	5-letnie przeżycie względne	61,1%
			247 (Miasto Kraków)	5-letnie przeżycie względne	70,1%
<b>Pawłęga 1986 [75]</b>	1976-1977	Krakowski Rejestr Nowotworów	162	5-letnie przeżycie względne	50,9%
	1978-1979		167		54,2%
<b>Pawłęga 1990 [76]</b>	1982-83	Krakowski Rejestr Nowotworów, chore z nowotworem rozpoznany mikroskopowo	117 (Kraków)	5-letnie przeżycie względne	52,8%
			42 (region nowosądecki)		57,1%

Przedstawione wskaźniki przeżycia 5-letniego kształtują się w większości przypadków w granicach 50-60%, wydają się być spójne z danymi KRN [77] o przeżyciu 5-letnim wśród pacjentek z RSM na poziomie 54,4%. Odsetek 10-letnich przeżyć odnaleziono tylko w jednym badaniu Dryl 2002 i wynosi 43,46%.

### 12.1.5. Rozkład stadiów RSM

Odnaleziono 15 badań raportujących rozkład stadiów raka szyjki macicy (Bielska-Lasota 2004 [66], Bielska-Lasota 2005 [67], Dryl 2002 [69], Gadomska 1973 [78], Gadomska 1982 [79], Jońska-Gmyrek 2010 [72], Kazanowska 1973 [52], Klasa-Mazurkiewicz 2002 [80], Pilawski 1986 [81], Suchocki 2002 [82], Tarłowska 1965 [83], Terlikowski 1996 [84], Wawrzekiewicz 1986 [85], Wiraszka 1996 [86], Wróblewska-Adamek [87]). Otrzymane dane przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 101).

**Tabela 101.**  
**Rozkład stadiów wg skali FIGO na podstawie odnalezionych publikacji**

Badanie	Okres	Region	Liczba badanych	Stadium								N/A	
				0	I		II		III		IV		
					IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA		IVB
<b>Bielska-Lasota 2004 [66], 2005 [67]</b>	1990-1996	woj. kieleckie, woj. opolskie, Warszawa	1 386	-	30,4%		29,4%		23,2%		8,0%		8,9%
<b>Dryl 2002 [69]</b>	1987-1989	Dolny Śląsk	497	-	1,4 %	21,9 %	5,8 %	45,7 %	0,6 %	24,5 %	-	-	-
		Warszawa	2 760	37,8 %	23,3%		21,1%		11,7%		5,4%		0,7%
<b>Gadomska 1973 [78]</b>	1963-1970	Regiony wiejskie woj. warszawskie go	443	10,8 %	16,7%		36,1%		23,7%		3,4%		9,3%
		Razem	3 203	34,1 %	22,4%		23,2%		13,4%		5,1%		1,9%
		Warszawa	3 158	-	35,3%		35,5%		18,8%		7,9%		2,5%
<b>Gadomska 1982 [79]</b>	1963-1977	Regiony wiejskie woj. warszawskie go	672	-	22,3%		38,1%		25,0%		5,1%		9,5%
		Razem	3 830	-	33,0%		36,0%		19,9%		7,4%		3,7%
<b>Jońska-Gmyrek 2010 [72]</b>	1989-1999	Warszawa	242 (płaskonabłonkowy)	-	17,8%		3,3 %	33,4 %	2,5 %	39,7 %	2,5 %	-	0,8%
			142 (gruczolakowaty)	-	48,0%		3,5 %	26,5 %	1,0 %	17,5 %	3,5 %	-	-
<b>Kazanowska 1973 [52]</b>	1966-1968	woj. białostockie	376	28,5 %	41,5%		17,8%		9,3%		2,9%		-
<b>Kłosa-Mazurkiewicz z 2002 [80]</b>	2000-2001	Gdańsk	74	-	1,4 %	62,2 %	25,7 %	6,8 %	2,7 %	1,4 %	-	-	-
<b>Piławski 1986 [81]</b>	1981-1983	woj. szczecińskie	136	28,7 %	35,3%		30,1%		4,4%		1,5%		-
	1984-1989		198	27,8 %	17,2%		22,2%		20,2%		12,6%		-
<b>Suchocki 2002 [82]</b>	1990-1995	Wałbrzych	148	8,8%	18,2%		25,7%		26,4%		20,9%		-
	1996-2001		131	16,8 %	23,7%		25,2%		25,2%		9,2%		-
<b>Tarłowska 1965 [83]</b>	1950-1957	Warszawa	3497	-	16,3%		32,7%		49,7%		1,3%		-
<b>Terlikowski 1996 [84]</b>	1989-1991	Białystok	112	-	47,3%		25,0%		22,3%		5,4%		-
<b>Wawrzekiewicz z 1986 [85]</b>	1971-1980	woj. wrocławskie	564	11,1 %	51,6%		21,5%		7,4%		1,8%		-

Badanie	Okres	Region	Liczba badanych	Stadium									
				0	I		II		III		IV		N/A
					IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVB	
Wiraszka 1996 [86]	1981-1982	Radom	89	19,8%	14,1%	37,6%	21,2%	7,3%	0,0%				
	1986-1987		129	27,9%	15,5%	30,2%	18,6%	2,3%	5,5%				
	1991-1992		89	24,5%	11,2%	46,0%	12,4%	5,6%	4,6%				
	1979-1993		763	24,0%	16,4%	34,6%	17,5%	2,1%	5,4%				
Wróblewska-Adamek 2007 [87]	2000-2005	Zawiercie	50	8,00%	76,0%	16,0%	-	-	-	-	-	-	-

Odnaleziono jedno badanie Bielska-Lasota 2007 [68], w którym dzielono pacjentów ze względu na trzy stany RSM: lokalny, regionalny i przerzutowy oraz tych, dla których stadium nie zostało określone. Dane otrzymane z badania Bielska-Lasota 2007 przedstawiono w tabeli (Tabela 102).

**Tabela 102.**  
Dane otrzymane z badania Bielska-Lasota 2007

Stan RSM	Rozkład
lokalny	37%
regionalny	11%
przerzutowy	4%
nieokreślony	48%

Z powodu braku możliwości wyodrębnienia chorych w stadium IVB oraz możliwości dezaktualizacji powyższe dane nie zostały uwzględnione w dalszej analizie.

Dodatkowo w wyniku niesystematycznego przeszukania odnaleziono badanie Quinn 2006. [25]

Badanie to raportuje dane na temat 15 081 pacjentek z RSM leczonych w latach 1999–2001 w ilkdziesięciu ośrodkach na świecie, w tym 1725 kobiet z trzech ośrodków w Polsce – Krakowa, Łodzi i Warszawy. Rozkład stadiów określony na podstawie tego badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 103). Ze względu na dużą próbę badania oraz możliwość wyodrębnienia pacjentek w stadium IVB, dane z tego badania zostały uwzględnione w niniejszej analizie.



**Tabela 103.**  
**Rozkład stadiów z badania Quinn 2006**

<b>Stadium RSM</b>	<b>Rozkład stadiów</b>	<b>Stadium RSM</b>	<b>Rozkład stadiów</b>
IA1	6,5%		
IA2	2,6%		
IB1	25,0%	I	42,6%
IB2	8,6%		
IIA	8,4%		
IIB	21,5%	II	29,9%
IIIA	1,8%		
IIIB	19,8%	III	21,6%
IVA	3,2%	IVA	3,2%
IVB	2,7%	IVB	2,7%