



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Avastin (bewacyzumab)  
w ramach programu lekowego:  
„Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki  
macicy (ICD-10 C 53)”  
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4351.17.2016

Data ukończenia: 24 czerwiec 2016 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Roche Polska Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Roche Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Roche Polska Sp. z o.o.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>AHRQ</b>	Agency for Healthcare Research and Quality
<b>AIS</b>	nieinwazyjny rak gruczołowy szyjki macicy (adenocarcinoma in situ)
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>APTT</b>	czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (activated partial thromboplastin time)
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BEV</b>	bewacyzumab (bevacizumab)
<b>BPI</b>	skala oceniająca nasilenie bólu oraz wpływ bólu na codzienne życie pacjenta w ciągu 24 h (brief pain inventory)
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CIN</b>	neoplazja szyjki macicy (cervical intraepithelial neoplasia)
<b>CIS</b>	cisplatyna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CHF</b>	zastoinowa niewydolność serca (congestive heart failure)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CT</b>	chemioterapia
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>GOG</b>	Gynecologic Oncology Group
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GIN</b>	Guidelines International Network
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HPV</b>	wirus brodawczaka ludzkiego (human papilloma virus)

---

<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HSIL</b>	śródłonkowa zmiana wysokiego stopnia (high grade squamous intraepithelial lesion)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>ICO</b>	Information Centre on HPV and Cancer
<b>INR</b>	znormalizowany czas protrombinowy (international normalized ratio)
<b>KCE</b>	Belgian Federal Health Care Knowledge Centre
<b>LSIL</b>	śródłonkowa zmiana niskiego stopnia (low grade squamous intraepithelial lesion)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NCI</b>	National Cancer Institute
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NGC</b>	National Guideline Clearinghouse
<b>NHMRC</b>	National Health and Medical Research Council
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>NZGG</b>	New Zealand Guidelines Group
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>PAX</b>	paklitaksel (paclitaxel)
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>PT</b>	czas protrombinowy (prothrombin time)
<b>PTG</b>	Polskie Towarzystwo Ginekologiczne
<b>PTGO</b>	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>PRES</b>	zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome)

<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSM</b>	rak szyjki macicy (cervical cancer)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TOP</b>	Topotekan (Topotecan)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UICC</b>	International Union Against Cancer
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>11</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	11
3.1.1. Informacje podstawowe .....	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	15
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	16
3.2. Problem zdrowotny .....	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	23
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	29
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>30</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	30
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	30
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	31
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	31
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	32
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	33
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	34
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	35
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	35
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	35
4.2.1.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	42
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	43
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	43

4.2.2.1.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	45
4.3.	Komentarz Agencji .....	50
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>54</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	54
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	54
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	56
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	60
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	60
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	61
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	61
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	63
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	64
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	67
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	67
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	68
5.4.	Komentarz Agencji .....	69
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>72</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	72
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	72
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	73
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	76
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	78
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	78
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	79
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	80
6.4.	Komentarz Agencji .....	81
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>83</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>84</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>85</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>87</b>
<b>11.</b>	<b>Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów .....</b>	<b>88</b>
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych .....	88
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów .....	89
	Brak.	89
<b>12.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>90</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>95</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>97</b>

## 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	27.04.2016 r. PLR.4600.441.2016.4.BR
Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego modyfikację programu lekowego	13.06.2016 r. PLR.4600.441.2016.6.BR

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
    - Avastin (bevacizumabum), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 400 mg/16 ml, 1 fiol. po 16 ml, kod EAN: 5909990010493;
    - Avastin (bevacizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml, 1 fiol. po 4 ml, kod EAN: 5909990010486.
  - Wnioskowane wskazanie:  
Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C 53)
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- █████ zł (Avastin 100 mg, kod EAN: 5909990010486)
  - █████ zł (Avastin 400 mg, kod EAN: 5909990010493)
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK                       NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
- 

Podmiot odpowiedzialny

Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Wielka Brytania

---

Wnioskodawca

Roche Polska Sp. z o.o., ul. Domaniewska 39B, 02-672 Warszawa, Polska

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 27.04.2016 r., znak PLR.4600.441.2016.4.BR (data wpływu do AOTMiT 28.04.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Avastin (bevacizumabum), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 400 mg/16 ml, 1 fiol. po 16 ml, kod EAN: 5909990010493;
- Avastin (bevacizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml, 1 fiol. po 4 ml, kod EAN: 5909990010486

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 13.05.2016 r., znak OT.4351.17.2016.Aza\_PW.2. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 01.06.2016 r. pismem Ministerstwa Zdrowia znak: PLR.4600.441.2016.5.BR z dnia 01.06.2016 r.

Dnia 15.06.2016 r. do Agencji wpłynęło pismo Ministra Zdrowia znak: PLR.4600.441.2016.6.BR, z dnia 13.06.2016 r. przekazujące skorygowany, zgodnie z sugestią wnioskodawcy, program lekowy „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)”. Zmiana dotyczyła zastąpienia w pkt. 1.1 kryteria kwalifikacji, w ppkt. 2, słowa „oraz słowem „lub”, tj. zastąpienia zapisu: „przetrwali lub nawrotowy rak szyjki macicy u pacjentek niekwalifikujących się do wytrzewienia lub radioterapii oraz pierwotnie przerzutowy rak szyjki macicy w stopniu zaawansowania IVB” zapisem: „przetrwali lub nawrotowy rak szyjki macicy u pacjentek niekwalifikujących się do wytrzewienia lub radioterapii lub pierwotnie przerzutowy rak szyjki macicy w stopniu zaawansowania IVB”.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- 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; Analiza kliniczna z analizą problemu decyzyjnego Wersja 1.0.; [REDACTED]; HTA Consulting Sp. z o. o, Kraków, luty 2016 r.;
- 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; Analiza ekonomiczna, Wersja 1.0.; [REDACTED]; HTA Consulting Sp. z o. o, Kraków, luty 2016 r.;
- 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; Analiza wpływu na budżet Wersja 1.0.; [REDACTED]; HTA Consulting Sp. z o. o, Kraków, luty 2016 r.;
- 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; Analiza racjonalizacyjna Wersja 1.0.; [REDACTED]; HTA Consulting Sp. z o. o, Kraków, luty 2016 r.;

Uzupełnienie wymagań minimalnych do raportu HTA:

- 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; Analiza kliniczna z analizą problemu decyzyjnego, Wersja 1.1.; [REDACTED]

[REDACTED]; HTA Consulting Sp. z o. o, Kraków, luty 2016 r.;

- 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; Analiza ekonomiczna Wersja 1.1.; [REDACTED]; HTA Consulting Sp. z o. o, Kraków, luty 2016 r.;
- 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; Analiza wpływu na budżet Wersja 1.1.; [REDACTED]; HTA Consulting Sp. z o. o Kraków luty 2016 r.;
- 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; Analiza racjonalizacyjna Wersja 1.1.; [REDACTED]; HTA Consulting Sp. z o. o, Kraków, luty 2016 r.;

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w poniżej:

- Ze względu na niepewność związaną z ekstrapolacją wyników poza okres obserwacji badania, jeden z wariantów analizy powinien być przeprowadzony w horyzoncie zgodnym z czasem obserwacji w badaniu klinicznym stanowiącym źródło danych pierwotnych i odpowiadać bezpośrednio danym uzyskanym w badaniu. **Wnioskodawca nie wykonał obliczeń we wspomnianym wyżej wariantcie.**

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Avastin (bevacizumabum), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 400 mg/16 ml, 1 fiol. po 16 ml, kod EAN: 5909990010493;</li> <li>Avastin (bevacizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml, 1 fiol. po 4 ml, kod EAN: 5909990010486</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	L01XC07
<b>Substancja czynna</b>	bevacyzumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C 53)
<b>Dawkowanie</b>	Avastin jest stosowany w skojarzeniu z jednym z następujących schematów chemioterapii: paklitaksel z cisplatiną lub paklitaksel z topotekaniem. Zalecana dawka produktu Avastin to 15 mg/kg masy ciała podawana raz na 3 tygodnie we wlewie dożylnym. Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.
<b>Droga podania</b>	Infuzja dożylna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Bevacyzumab wiąże się z czynnikiem wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF), kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonka. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa nowopowstałe unaczynienie guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje wzrost guza.

Źródło: ChPL Avastin

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data dopuszczenia do obrotu we wnioskowanym wskazaniu: 30.03.2015, Europejska Agencja Leków. Data pierwszego dopuszczenia do obrotu: 12 stycznia 2005, Europejska Agencja Leków. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. Food and Drug Administration) wydała pozwolenie na dopuszczenie na terenie USA produktu leczniczego Avastin (substancja czynna bevacyzumab) do obrotu we wnioskowanym wskazaniu 14 sierpnia 2014 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami;</li> <li>w skojarzeniu z chemioterapią opartą o paklitaksel jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsianym rakiem piersi;</li> <li>w skojarzeniu z kapecytabiną jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsianym rakiem piersi, u których inny rodzaj chemioterapii, w tym taksany lub antracykliny, nie został uznany za odpowiedni. Pacjenci, którzy otrzymali taksany lub antracykliny w ramach leczenia uzupełniającego w czasie ostatnich 12 miesięcy nie powinni być leczeni produktem Avastin w skojarzeniu z kapecytabiną;</li> <li>w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa;</li> <li>w skojarzeniu z interferonem alfa-2a jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsianym rakiem nerki;</li> <li>w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksellem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stadium IIIB, IIIC i IV wg klasyfikacji FIGO Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa) rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwszym nawrotem wrażliwego na związki platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF;</li> <li>w skojarzeniu z paklitakselem, topotekaniem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotem opornego na związki platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, którzy otrzymali wcześniej nie więcej niż dwa schematy chemioterapii i u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF;</li> <li>w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatiną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny, w skojarzeniu z paklitakselem i topotekaniem, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	NIE*
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa

\*W USA preparat leczniczy Avastin dopuszczony jest do obrotu ze statusem leku sierocego w następujących wskazaniach: leczenie glejaka z chorobą postępującą po wcześniejszej terapii; leczenie raka nerki w skojarzeniu z interferonem alfa; w skojarzeniu z paklitakselem, pegylowaną liposomalną doksorubicyną, topotekaniem lub w leczeniu pacjentów z platynoopornym, nawracającym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, którzy wcześniej otrzymali nie więcej niż 2 schematy chemioterapii.

Źródło: ChPL Avastin, [www.orpha.net](http://www.orpha.net), <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm410121.htm>

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

W poniższej tabeli przedstawiono dotychczas wydane rekomendacje Agencji dotyczące ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 137/2014 z dnia 26.05.2014 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje usunięcie</b> świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: <b>C53 Nowotwór złośliwy szyjki macicy; C53.0 Nowotwór złośliwy: błona śluzowa kanału szyjki macicy; C53.1 Nowotwór złośliwy: błona śluzowa zewnętrznej powierzchni szyjki macicy; C53.8 Nowotwór złośliwy: zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie szyjki macicy; C53.9 Nowotwór złośliwy: szyjka macicy, umiejscowienie nieokreślone, realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej.</b></p> <p>Wyniki jedyne badania RCT – GOG-240 (Teweri 2014), oceniającego skuteczność bewacyzumabu w skojarzeniu ze standardową chemioterapią w leczeniu nawrotowego, przetrwałego lub przerzutowego raka szyjki macicy (stadium IVB), w porównaniu do samej chemioterapii, wskazują na potencjalną skuteczność wnioskowanej technologii i wpływ na wydłużenie mediany przeżycia całkowitego. Jednocześnie brak rejestracji we wnioskowanym wskazaniu, nakazuje zachowanie ostrożności w podejmowaniu decyzji odnośnie rekomendowania wnioskowanej technologii do finansowania ze środków publicznych. Oszacowanie populacji we wnioskowanych wskazaniach jest trudne i ze względu na specyfikę programu chemioterapii niestandardowej obarczone jest dużą niepewnością. Szacowane, bardzo wysokie koszty stosowania bewacyzumabu, brak efektywności kosztowej terapii nie uzasadniają finansowania wnioskowanej substancji czynnej ze środków publicznych w ramach „programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ zł (Avastin 100 mg, kod EAN: 5909990010486)</li> <li>■ zł (Avastin 400 mg, kod EAN: 5909990010493)</li> </ul>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Lek stosowany w ramach programu lekowego
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	095.0 Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne – bewacyzumab

<p><b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b></p>	<p>[Redacted content]</p>
---	---------------------------

	<p>[Redacted content]</p>
--	---------------------------

	<p>[Redacted content]</p>
--	---------------------------

### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie (zgodnie z pismem MZ znak: PLR.441.2016.6.BR z dnia 13.06.2016 r., aktualizującym oceniany program lekowy).

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zaawansowany rak szyjki macicy (C 53)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka szyjki macicy;</li> <li>2. Przetrzywały lub nawrotowy rak szyjki macicy u pacjentek niekwalifikujących się do wytrzewienia lub radioterapii lub pierwotnie przerzutowy rak szyjki macicy w stopniu zaawansowania IVB</li> <li>3. Czas od zastosowania chemioradioterapii nie krótszy niż 6 tygodni. Czas od zastosowania radioterapii nie krótszy niż 3 tygodnie.</li> <li>4. Stan sprawności 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO;</li> <li>5. Wiek powyżej 18 roku życia;</li> <li>6. Wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</li> <li>7. Wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Liczba płytek krwi większa lub równa <math>1 \times 10^5/\text{mm}^3</math>,</li> <li>b. Bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa <math>1500/\text{mm}^3</math>,</li> <li>c. Stężenie hemoglobiny większe lub równe 9 g/dl;</li> </ol> </li> <li>8. Wskaźniki koagulacyjne             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) w zakresie wartości prawidłowych,</li> <li>b. Czas protrombinowy (PT) lub międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) w zakresie wartości prawidłowych</li> </ol> </li> <li>9. Wskaźniki czynności wątroby i nerek:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gi berta),</li> <li>b. Aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy,</li> <li>c. Stężenie kreatyniny w surowicy 1,25 poniżej górnej granicy normy (<math>\leq 1,25 \times</math> górna granica normy) lub klirens kreatyniny powyżej 50 ml / min (<math>&gt; 50</math> ml / min)</li> </ol> </li> <li>10. Nieobecność przeciwwskazań do zastosowania bewacyzumabu, którymi są:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Zabieg operacyjny przebyty w czasie krótszym niż 4 tygodni od momentu kwalifikacji do leczenia,</li> <li>b. Obecność przetoki</li> <li>c. Czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy,</li> <li>d. Niestabilne nadciśnienie tętnicze,</li> <li>e. Niestabilna choroba niedokrwienna serca,</li> <li>f. Naczyniowe choroby ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie,</li> <li>g. Wrodzona skaza krwotoczna lub nabyta koagulopatia,</li> <li>h. Stany chorobowe przebiegające ze zwiększonym ryzykiem krwawień,</li> <li>i. Stosowanie leków przeciwkrzepliwych lub antyagregacyjnych (z wyłączeniem stosowania w dawkach profilaktycznych)</li> <li>j. Nieogojące się rany,</li> <li>k. Jeśli białkomocz dobowy jest większy lub równy 2g na dobę (<math>\geq 2+</math>), pacjentów należy poddać 24-godzinnej zbiórce moczu i wykazać <math>&lt; 1\text{g}</math> białka / 24 godziny</li> <li>l. Nadwrażliwość na lek lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.</li> </ol> </li> </ol> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie</p>

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Zmiany w zapisach PL opisane w komentarzu analityka AOTMiT w rozdz. 3.1.2.2 niniejszej AWA są zgodne z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami. Wprowadzone zamiany w zapisie PL nie wymagały zmian wskazania we wnioskach refundacyjnych dla produktów leczniczych Avastin. Zgodnie z ChPL wnioskowanych produktów leczniczych, wnioskowane technologie mogą być stosowane również w innych wskazaniach niż wnioskowane (zarejestrowane wskazania do stosowania wnioskowanej technologii zostały wymienione w rozdz. 3.1.1.2 niniejszej AWA). Aktualnie lek ten jest finansowany w ramach programów lekowych: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10: C56, C57, C48)” oraz „Leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-20)”. W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa od wskazania rejestracyjnego leku (populacja docelowa jest zawężona względem wskazania rejestracyjnego przez liczne kryteria kwalifikacji wnioskowanego PL). Ze względu na wnioskowaną kategorię dostępności refundacyjnej (program lekowy), wskazany poziom odpłatności jest właściwy (lek dostępny bezpłatnie). Wnioskodawca zwraca się o refundację BEV w leczeniu raka szyjki macicy w ramach aktualnie istniejącej grupy limitowej – 1095.0 Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne – bewacyzumab. Nazwa grupy limitowej, do której należy / wnioskowany jest BEV nie określa szczegółowego wskazania i nie jest związana z istniejącymi programami lekowym. W związku z powyższym decyzja o refundacji BEV w leczeniu raka szyjki macicy może spowodować rozszerzenie wskazań w ramach istniejącej grupy limitowej. Wnioskowane warunki objęcia refundacją są zasadne.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Rak szyjki macicy (łac. carcinoma cervicis uteri, ang. cervical cancer) to pierwotny nowotwór złośliwy szyjki macicy. Raka szyjki macicy poprzedza stan zwany śródnabłonkową (wewnątrz nabłonkową) neoplazją szyjki macicy (ang. cervical intraepithelial neoplasia, CIN). Najczęstszym typem histologicznym raka szyjki macicy jest rak płaskonabłonkowy (około 80%), a znacznie rzadziej występuje rak gruczolowy (około 10%). Bardzo rzadkimi typami histologicznymi są: rak drobnokomórkowy, pierwotny chłoniak i mięsak szyjki macicy. Jest to nowotwór złośliwy o wolnym przebiegu, często nie dający objawów. Jego obecność może być potwierdzona przez badanie cytologiczne. Głównym i najważniejszym czynnikiem ryzyka raka szyjki macicy jest wirus brodawczaka ludzkiego HPV (ang. human papilloma virus).

Źródło: <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/cervical>

Rak szyjki macicy jest pierwszym spośród nowotworów występujących u ludzi, którego czynniki ryzyka zidentyfikowano jako konieczne do jego rozwoju. Są nimi wirusy brodawczaka ludzkiego (HPV) o wysokim potencjale rakotwórczym, przenoszone drogą płciową i wywołujące przewlekłe zakażenie. Przetrwale infekcje typami tego wirusa o wysokim potencjale rakotwórczym odpowiadają za powstanie raka w nabłonku szyjki macicy, sromu i pochwy, a także odbytu i dolnego odcinka jelita grubego. Zakażenie HPV jest jedną z najczęstszych chorób przenoszonych drogą płciową. Prezerwatywy nie stanowią wystarczającej przed nim ochrony. Częstość występowania zakażenia HPV jest największa u kobiet przed 20. rokiem życia i spada gwałtownie po 30. roku życia. Ma to związek z wiekiem inicjacji seksualnej oraz przemijającym charakterem infekcji u ponad 80% zakażonych. Istnieją dane wykazujące, że ponad połowa populacji aktywnej seksualnie jest narażona na ryzyko infekcji tym wirusem co najmniej raz w życiu. W większości przypadków są to infekcje przemijające, lecz nie wywołują odporności na kolejne zakażenia nawet tym samym typem wirusa HPV. Pomimo rozpowszechnienia infekcji HPV, rak jest bardzo rzadkim jej następstwem. Istnieje wiele typów wirusa HPV, ale tylko część odpowiedzialna jest za wysokie ryzyko rozwoju raka.

Źródło: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-szyjki-macicy/>

### Klasyfikacja

Według międzynarodowej klasyfikacji chorób, nowotwór złośliwy szyjki macicy oznaczany jest kodem ICD 10 - C53, zaś nowotwór macicy in situ kodem D06. Poniżej przedstawiono istniejące klasyfikacje zmian przedrakowych i nowotworowych szyjki macicy. Nomenklatura obejmuje wszystkie obowiązujące obecnie systemy oceny wymazów z szyjki macicy (w tym PAPA, Bethesda, WHO, CIN):

Klasyfikacja wg Papanicolaou (grupa I, II, III, IV, V)

- grupa I - stan prawidłowy,
- grupa II - zmiany o charakterze zapalnym,



- grupa III: III a - zmiany zapalne o nieokreślonym podłożu (leczenie farmakologiczne), III b - zmiany dysplastyczne (patrz dysplazja, CIN); cytologiczna grupa III obejmuje stany od CIN 1 do CIN 3,
- grupa IV - prawdopodobnie rak przedinwazyjny,
- grupa V - prawdopodobnie rak inwazyjny.

#### AIS i CIS

- AIS (łac. adenocarcinoma in situ) nieinwazyjny rak gruczołowy szyjki macicy. Komórki nowotworowe nawarstwiają się w obrębie krypt gruczołowych lecz nie przekraczają błony podstawnej, na której spoczywa nabłonek. Nie ma więc naciekania (inwazji) podścieliska (tkanka łączna zawierająca naczynia limfatyczne i krwionośne).
- CIS (łac. carcinoma in situ) stan, w którym zakażenie wirusem HPV wysokiego ryzyka powoduje nasilone zmiany atypowe w komórkach nabłonka płaskiego tarczy szyjki macicy. Komórki zaczynają zajmować całą grubość nabłonka jednak nie naciekają błony podstawnej. Wymagana jest interwencja chirurgiczna.
- ASC–US (ang. atypical squamous cells of undetermined significance) atypowe komórki nabłonka płaskiego szyjki macicy o nieokreślonym znaczeniu - wynik badania cytologicznego w systemie Bethesda, świadczący o znalezieniu w rozmazie nietypowych komórek nabłonka płaskiego, których cechy są tak słabo wyrażone, że nie można ich zakwalifikować do grupy dysplazji. Wymaga ponownej oceny rozmazu cytologicznego pobieranego za około 3-6 miesiące.
- AGUS (ang. atypical Glandular Cells of Undetermined Significance) nieprawidłowe komórki gruczołowe trudne do jednoznacznej interpretacji.
- ASC-H (ang. atypical squamous cells – cannot exclude HSIL) atypowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego, w który nie można wykluczyć zmian śródnabłonkowych dużego stopnia (HSIL).

#### CIN, LSIL, HSIL

- CIN 1 (ang. cervical intraepithelial neoplasia) śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy małego stopnia (dysplazja małego stopnia). Stan, w którym w obrębie nabłonka płaskiego szyjki macicy, pod wpływem zakażenia wirusem HPV dochodzi do masowego namnażania wirusa, któremu towarzyszą charakterystyczne zmiany w budowie komórek nabłonkowych ograniczone na ogół do dolnej 1/3 grubości nabłonka. Nieprawidłowości komórkowe nie są jednak zbyt nasilone i w 60% przypadków zmiany ustępują samorzutnie bez interwencji medycznej.
- CIN 2 dysplazja średniego stopnia. Stan, w którym nasilenie atypowych cech komórek nabłonka płaskiego szyjki macicy powodowanych zakażeniem wirusem HPV wysokiego ryzyka jest znaczące, zaś grubość pokładu tak zmienionych komórek dochodzi do 2/3 nabłonka. Namnażanie wirusa HPV jest mniej intensywne niż w stadium CIN 1 jednak zaburzenia czynności komórek w nabłonku (szczególnie utrata różnicowania i niekontrolowane podziały) są większe. Istnieje nadal dość duża szansa spontanicznego ustąpienia zmian. Wymagana interwencja chirurgiczna.
- CIN 3 dysplazja dużego stopnia. Stan przedrakowy szyjki macicy występujący w nabłonku płaskim i powodowany bardzo głębokimi zaburzeniami różnicowania komórek zakażonych wirusem HPV wysokiego ryzyka. Silnie wyrażone cechy atypowe komórek występują w ponad 2/3 grubości nabłonka. CIN 3 wymaga pilnej interwencji chirurgicznej.
- LSIL (ang. low grade squamous intraepithelial lesion) stan, w którym obserwujemy zmiany dysplastyczne niskiego stopnia odpowiadających dysplazji niskiego stopnia CIN 1.
- HSIL (ang. high grade squamous intraepithelial lesion) stan, w którym obserwujemy zmiany dysplastyczne wysokiego stopnia odpowiadających dysplazji średniego- CIN 2 lub wysokiego- CIN 3 stopnia.

**Tabela 6. Klasyfikacja zmian nowotworowych wg FIGO z 2009 r.**

Stopień	Charakterystyka
I	Rak ściśle ograniczony do szyjki macicy
IA	Rak m kroinwazyjny, rozpoznawany wyłącznie mikroskopowo na podstawie materiału obejmującego całą zmianę nowotworową
IA1	Głębokość naciekania podścieliska $\leq$ 3 mm od błony podstawnej, średnica zmiany $\leq$ 7 mm

<b>IA2</b>	Głębokość naciekania podścieliska $\leq$ 5 mm od błony podstawnej, średnica zmiany $\leq$ 7 mm
<b>IB</b>	Wszystkie przypadki zmian większych niż określone w stopniu IA2, widocznych klinicznie lub nie
<b>IB1</b>	Klinicznie widoczna zmiana $\leq$ 4 cm
<b>IB2</b>	Klinicznie widoczna zmiana $>$ 4 cm
<b>II</b>	Rak przechodzi poza szyjkę macicy bez dochodzenia do ścian miednicy, ale nacieka pochwą jedynie w górnych 2/3 długości
<b>IIA</b>	Naciek przechodzi na sklepienie i/lub pochwę, ale nie przekracza 2/3 górnej części i nie nacieka przymacicz
<b>IIA1</b>	Klinicznie widoczna zmiana $\leq$ 4 cm
<b>IIA1</b>	Klinicznie widoczna zmiana $>$ 4 cm
<b>IIB</b>	Nacieki przymacicz niedochodzące do kości miednicy (bez nacieku pochwy lub z naciekiem)
<b>III</b>	Rak dochodzi do ścian miednicy (w badaniu przez odbytnicę nie stwierdza się wolnej przestrzeni między naciekiem a kością miednicy), naciek pochwy obejmuje dolną 1/3 długości, wszystkie przypadki wodonercza lub nieczynnej nerki (bez względu na rozległość procesu nowotworowego, stwierdzonego w badaniu zestawionym) zalicza się również do stopnia III zaawansowania raka
<b>IIIA</b>	Rak nacieka 1/3 dolną pochwy, w przymaciczach nie stwierdza się nacieków do kości
<b>IIIB</b>	Nacieki w przymaciczach do kości, obecność wodonercza lub nieczynnej nerki
<b>IV</b>	Przejście raka poza obszar miednicy mniejszej lub zajęcie śluzówki pęcherza moczowego bądź odbytnicy
<b>IVA</b>	Naciekanie sąsiednich narządów
<b>IVB</b>	Przerzuty odległe

Źródło: Raport Nr: AOTM-RK-431-19/2014

## Epidemiologia

Rak szyjki macicy jest czwartym najczęściej występującym rodzajem raka wśród kobiet na świecie z 527 624 nowych przypadków i 265 625 zgonów odnotowanych w 2012 roku. Na świecie śmiertelność raka szyjki macicy jest znacząco niższa niż zapadalność ze stosunkiem śmiertelności do zapadalności wynoszącym 50,3% (dane GLOBOCAN z 2012 r.). Większość przypadków to gruczolakorak poprzedzony rakiem płaskonabłonkowym.

W Europie rocznie diagnozuje się około 58 373 nowych przypadków raka szyjki macicy (oszacowania dla 2012 roku). Rocznie na raka szyjki macicy umiera około 24 404 Europejki (dane na 2012 r.). Rak szyjki macicy znajduje się na szóstym miejscu wśród najczęściej występujących nowotworów u kobiet w Europie oraz jest drugą najczęstszą przyczyną raka u kobiet w wieku 15-44 lat.

W Polsce rocznie diagnozuje się około 3 513 nowych przypadków raka szyjki macicy (oszacowania dla 2012 roku). Około 1 858 kobiet rocznie umiera w Polsce na raka szyjki macicy (dane na 2012 r.).

Tabela 7. Wskaźniki epidemiologiczne dla raka szyjki macicy na podstawie danych ICO 2015 (dane na 2012 r.)

Wskaźnik	Polska	Europa Wschodnia	Świat
Roczna liczba nowych zachorowań	3 513	33 882	527 624
Całkowita liczba zachorowań na 100 tys. mieszkańców	17,7	21,7	15,1
Wskaźnik zachorowań standaryzowany względem wieku na 100 tys. mieszkańców	12,2	16,3	14,0
Skumulowane ryzyko (%) w wieku 75 lat*	1,2	1,5	1,4
Roczna liczba zgonów	1 858	15 436	265 672
Wskaźnik liczby zgonów na 100 tys. mieszkańców	9,4	9,9	7,6
Wskaźnik zgonów standaryzowany względem wieku na 100 tys. mieszkańców	5,4	6,2	6,8
Skumulowane ryzyko (%) w wieku 75 lat*	0,6	0,6	0,8

\*prawdopodobieństwo lub ryzyko zachorowania/zgonu w wieku poniżej 75 r.ż. W przypadku raka parametr ten jest wyrażony jako wartość procentowa nowonarodzonych dzieci, u których należałoby oczekiwać, że rozwinię się dany rodzaj nowotworu przed 75 r.ż., w sytuacji gdyby zaobserwowano u nich wystąpienie raka w okresie pozbawionym przyczyn konkurencyjnych.

Źródło: ICO 2015

Rak szyjki macicy stanowi około 4% zachorowań i zgonów nowotworowych u kobiet. Nowotwory szyjki macicy w 2011 roku rozpoznano u ponad 3400 kobiet i zanotowano 1650 zgonów. Wskaźnik 5-letnich przeżyć wynosił 54% dla kobiet z rozpoznaniem ustalonym w latach 2000-2005. W Polsce nastąpił istotny postęp w ograniczaniu umieralności z powodu nowotworów szyjki macicy, jednak trendy i wartość współczynników (w 2011 r. umieralność – 4,8/10<sup>5</sup>) nie odbiegają od charakterystycznych dla innych krajów naszego regionu, ale są zdecydowanie wyższe niż średnia w Unii Europejskiej (3,7/10<sup>5</sup> w 2012 r.). Wśród młodych kobiet rak szyjki macicy stanowi jeden z najczęstszych nowotworów (8% zachorowań i 12% zgonów).

Źródło: Krzakowski 2014

Przybliżona liczba chorych z przerzutowym, przetrwałym lub nawracającym rakiem szyjki macicy, u której byłoby możliwe zastosowanie bewacyzumabu wynosi **550-600 pacjentek** (oszacowanie ekspertów). W oszacowaniu tym uwzględniono odsetek chorych, u których stan sprawności, brak przeciwwskazań do chemioterapii i/lub bewacyzumabu oraz brak wskazań do leczenia innego niż chemioterapia, pozwala na zastosowanie chemioterapii w połączeniu z bewacyzumabem.

Źródło: PTG 2015

### Rokowanie

Rokowania pacjentek zależą do czynników ryzyka wg Moore'a (stan sprawności > 0, wznowa miednicy, pochodzenie afroamerykańskie, czas wolny od choroby < 1 roku, wcześniejsze zastosowanie pochodnych platyny). Niekorzystnym czynnikiem rokowniczym jest także wiek > 50 r.ż. Pacjentki ze złym rokowaniem to takie, które posiadają od 4-6 czynników ryzyka. W tej grupie chemioterapia paliatywna wydaje się być bezzasadna a mediana czasu przeżycia wynosi około 2 miesiące.

Źródło: Krzakowski 2014

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 8. Liczebność populacji z nowotworem złośliwym szyjki macicy wg NFZ oraz populacji wnioskowanej wg ekspertów klinicznych

NFZ	Dr n. med. Beata Jagielska – KW w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski – KK w dziedzinie onkologii klinicznej	
<p>Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem wg ICD-10 (głównym lub współistniejącym): C53 „Nowotwór złośliwy szyjki macicy” (z rozszerzeniami):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2012: 25 571</li> <li>• 2013: 25 422</li> <li>• 2014: 24 983</li> <li>• 2015: 25 046</li> </ul>	<p>„Na podstawie własnych szacunków i w oparciu o dane epidemiologiczne liczba chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy, które będą kwalifikowane do leczenia BEV z CT w oparciu o przedstawione kryteria włączenia do programu będzie <b>nie większa niż 600 chorych rocznie.</b>”</p>	<p>„Liczba chorych z rozpoznaniem zaawansowanego raka szyjki macicy, które mogłyby być leczone BEV stosowanym łącznie z CT zgodnie z zapisami programu lekowego, wynosi <b>około 450-500 rocznie</b> (oszacowania własne). Wymieniona liczba jest oszacowana na podstawie zachorowalności i chorobowości w raku szyjki macicy.”</p>	<p>„Według danych KRN z 2011 roku liczba zgonów z powodu raka szyjki macicy wynosi 1656. U 90% chorych na raka szyjki macicy występuje rak płaskonabłonkowy lub rak gruczołowy. Około 40% z tych chorych mogłoby otrzymać paliatywne leczenie chemioterapią. Przeciwwskazania do leczenia BEV obserwujemy u około 20% chorych, Brak szczegółowych danych pozwalających określić docelową grupę, która powinna być objęta przedmiotowym programem terapeutycznym. Według własnych danych szacunkowych <b>około 400 chorych</b> na raka szyjki macicy mogłoby być kwalifikowanych <b>rocznie</b> do leczenia BEV”</p>

## 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network (GIN),
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE),
- National Health and Medical Research Council (NHMRC),
- Prescrire International,
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE),
- National Guideline Clearinghouse (NGC),
- New Zealand Guidelines Group (NZGG),

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),
- Trip DataBase,
- UpToDate,
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ),
- European Society for Medical Oncology (ESMO),
- National Cancer Institute (NCI),
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN),
- International Union Against Cancer (UICC),
- American Society of Clinical Oncology (ASCO).
- Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG)
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)
- Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO)

Wyszukiwanie przeprowadzono w 06.06.2016 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p align="center"><b>National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2016 USA</b></p>	<p>W leczeniu <b>nawrotowego oraz przerzutowego raka szyjki macicy</b> zaleca się zastosowanie jednego z poniższych schematów chemioterapii: (1) <b>CIS + PAX + BEV</b> (kat. rekomendacji: 1), (2) <b>PAX + TOP + BEV</b> (kat. rekomendacji: 1), (3) <b>KBP + TOP + BEV</b> (kat. rekomendacji: 1), (4) <b>CIS + PAX</b> (kat. rekomendacji: 1), (5) <b>KBP + PAX</b> (kat. rekomendacji: 2A), (6) <b>CIS + TOP</b> (kat. rekomendacji: 2A), (7) <b>TOP + PAX</b> (kat. rekomendacji: 2A), (8) <b>CIS + GEM</b> (kat. rekomendacji: 3). Wytyczne wskazują także na możliwość zastosowania monoterapii CIS, KBP lub PAX (kat. rekomendacji: 2A). Wytyczne w II linii leczenia w tej samej populacji chorych rekomendują zastosowanie <b>BEV</b>, PAX związanego z albuminami, docetakselu, 5-fluorouracylu, gemcytabiny, ifosfamid, irynotekanu, mitomycyny, TOP, pemetreksedu lub winorebiny (kat. rekomendacji: 2B). W zależności od stanu pacjentki i lokalizacji nowotworu możliwe jest przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego. Ponadto wytyczne NCCN 2015 wskazują również na możliwość zastosowania radioterapii, rozważenie udziału w badaniach klinicznych nad nowymi terapiami, a także najlepszą terapię wspomagającą oraz ewentualnie opiekę paliatywną.</p> <p>Kategorie rekomendacji klinicznych:</p> <p>1 – oparta na dowodach wysokiej jakości; jednogłośnie konsensus NCCN, że dana interwencja jest właściwa  2A – oparta na dowodach niskiej jakości; jednogłośnie konsensus NCCN, że dana interwencja jest właściwa  2B – oparta na dowodach niskiej jakości; konsensus NCCN, że dana interwencja jest właściwa  3 – oparta na dowodach niskiej jakości; brak konsensusu NCCN, że dana interwencja jest właściwa.</p>
<p align="center"><b>Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG), 2015 Polska</b></p>	<p>Zalecenia:</p> <p>"1. <b>Nawrotowy, przetrwały lub rozsiały rak szyjki macicy</b> powinien zostać poddany leczeniu chemioterapią opartą o związki platyny lub TOP łącznie z BEV.</p> <p>2. Leczenie powinno być kontynuowane do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanych działań niepożądanych.</p> <p>W leczeniu <b>nawrotowego oraz rozsianego – przerzutowego</b> procesu nowotworowego rekomenduje się zastosowanie kombinacji <b>CIS (50 mg/m<sup>2</sup>) z PAX (135 mg/m<sup>2</sup>)</b> lub w przypadku niemożności podania PAX – kombinacji <b>CIS z innymi chemioterapeutykami</b>: winorelbina, gemcytabina lub <b>TOP</b>. Przy wyborze kombinacji leków należy wziąć pod uwagę przede wszystkim profil ich toksyczności w odniesieniu do ogólnej kondycji chorej. Możliwe jest zastąpienie CIS karboplatiną (AUC 5), która ma lepszy od cisplatyny profil cytotoksyczności. W tym schemacie leczenia obserwuje się niższą częstość neutropenii, gorączki neutropenicznej oraz podwyższenia stężenia kreatyniny (lepszą funkcję nerek), natomiast częściej występuje trombocytopenia i neuropatia. Stosując schematy oparte na platynie uzyskuje się zwykle krótkotrwałą remisję. Przeżycia wynoszą średnio 12 miesięcy. Należy pamiętać, że odpowiedź na chemioterapię zależy od lokalizacji nawrotu. Nawroty w miednicy, która uprzednio była napromieniana, są niewrażliwe na leki cytostatyczne. Dodatkowo, krótki czas od zakończenia leczenia pierwotnego do wystąpienia nawrotu lub rozwoju choroby jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym."</p>
<p align="center"><b>Onkologia Kliniczna (OK), 2015 Polska</b></p>	<p>Podstawową terapią pacjentek z pierwotnym rozsianym nowotworem oraz z nieoperacyjnym nawrotem rakiem szyjki macicy jest chemioterapia, przy czym w minimalnym stopniu wpływa ona na wydłużenie przeżywalności pacjentek. <u>Obowiązujące standardy leczenia obejmują schematy dwulekowe zawierające CIS w połączeniu z PAX, TOP, GEM i WIN, które mają porównywalną skuteczność.</u> U chorych, które wcześniej otrzymywały radiochemioterapię z zastosowaniem CIS, można rozważyć jej zastąpienie przez karboplatinę. <u>Poprawe całkowitego przeżycia i przeżycia wolnego od progresji można uzyskać przez dodanie do chemioterapii BEV.</u> Takie postępowanie jest równie skuteczne u pacjentek wcześniej nieleczonych, jak i u chorych otrzymujących uprzednio radiochemioterapię z udziałem CIS. Paliatywna CT powinna być stosowana wyłącznie u chorych, które mogą odnieść korzyści z leczenia. U chorych ze złym rokowaniem chemioterapia nie jest uzasadniona.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>National Cancer Institute (NCI), 2015</b> <b>USA</b></p>	<p>Do standardowych opcji terapeutycznych w leczeniu <b>raka szyjki macicy w stadium IVB</b> wytyczne NCI rekomendują paliatywną radioterapię lub paliatywną chemioterapię. Paliatywna radioterapia może być zastosowana w celu złagodzenia objawów raka szyjki macicy czy odległych przerzutów. W przypadku chemioterapii paliatywnej, różne opcje terapeutyczne związane są z obiektywnymi wskaźnikami odpowiedzi, przy czym trwale odpowiedzi na leczenie uzyskiwane są rzadko. Możliwe do zastosowania leczenie obejmuje: <b>CIS</b>, ifosfamid, <b>PAX</b>, CIS + ifosfamid, irynotekan, <b>PAX/CIS</b>, CIS/gemcytabinę, CIS/TOP. Autorzy wytycznych przytaczają rezultaty badania GOG-240 w tym m.in. na zapis, że <u>dołączenie <b>BEV</b> do rekomendowanych schematów chemioterapii może być rozważone w populacji włączonej do badania GOG-240.</u></p>
<p><b>Spanish Society of Medical Oncology (SEOM), 2015</b> <b>Hiszpania</b></p>	<p>W ramach standardowej terapii <b>nawracającego lub przerzutowego raka szyjki macicy</b> rekomendowana jest <b>CIS</b> w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> co 3 tyg.; wyższe dawki związane są z większą toksycnością bez poprawy OS (poziom dowodów IB, stopień rekomendacji A). W grudniu 2006 r. FDA zatwierdziła terapię łączoną z <b>CIS/TOP</b> w leczeniu <b>zaawansowanego raka szyjki macicy</b> (poziom dowodów IB, stopień rekomendacji B). Wyniki badania GOG-240 doprowadziły do szybszego zatwierdzenia stosowania <b>BEV</b> w leczeniu nawrotowego przerzutowego raka szyjki macicy przez FDA w sierpniu 2014 r. i później w marcu 2015 r. przez EMA. Aktualnie <u>schemat z wykorzystaniem <b>BEV</b> powinien być rozważany jako nowy standard leczenia w nawrotowym i/lub przerzutowym raku szyjki macicy</u> (poziom dowodów IB, stopień rekomendacji A)</p> <p>Poziom dowodów: IB – dowody naukowe uzyskane z co najmniej jednego badania RCT</p> <p>Poziom rekomendacji: A – wymaga co najmniej jedno badanie RCT jako część dowodów naukowych o ogólnie dobrej jakości i spójności w zakresie określonej rekomendacji B – wymaga poprawnych metodologicznie badań nie będących RCT dotyczących tematu rekomendacji (badania które nie spełniają kryteriów poziomu A i C) C – wymaga dokumentów lub opinii ekspertów i/lub doświadczeń klinicznych głównych ekspertów opiniotwórczych. Wskazuje na brak wysokiej jakości badań klinicznych, które mogły by zostać wykorzystane w sposób praktyczny do określenia rekomendacji.</p>
<p><b>Alberta Health Service (AHS), 2015</b> <b>Kanada</b></p>	<p>W terapii <b>nawrotu uleczalnego raka szyjki macicy</b> dla pacjentek po zabiegu chirurgicznym rekomenduje się radykalną radioterapię z lub bez CIS, a dla pacjentek po przebytej radykalnej radioterapii – zabieg usunięcia macicy. W przypadku <b>nawrotu nieuleczalnego</b> rekomendowana jest paliatywna radioterapia lub chemioterapia. W leczeniu nawrotów występujących poza miednicą zaleca się chemioterapię paliatywną, radioterapię paliatywną oraz terapie eksperymentalne w ramach badań klinicznych. <u>Rekomendowane schematy chemioterapii obejmują karboplatynę lub <b>CIS</b>. Chemioterapia łączona może być również proponowana.</u> Autorzy wytycznych powołują się m.in. na rekomendacje GOG, w których rekomendowane są terapie CIS + TOP, przy czym zaznaczają, że wykazane w badaniach klinicznych różnice w PFS i OS dla tego schematu w porównaniu z monoterapią CIS nie były wysokie. Ponadto zwrócono uwagę na znaczną toksycność tej terapii. W wytycznych odniesiono się również m.in. do wyników badań III fazy, <u>które wskazują na przewagę terapii <b>CIS+PAX</b> nad schematami CIS-winorelbina, CIS-gemcetybina i TOP-CIS</u> w zakresie odpowiedzi na leczenie a nie gorszy w zakresie ryzyka progresji lub zgonu. Powołano się również na doniesienia z badań II fazy sugerujące, że schemat trójlekowy CIS + PAX + ifosamid może być bardziej skuteczny w leczeniu <b>nawracającego lub przerzutowego raka szyjki macicy</b>.</p>
<p><b>Cancer Care Ontario (CCO), 2014</b> <b>Kanada</b></p>	<p>Pacjentkom z <b>nawracającym, przerzutowym rakiem macicy</b>, o ile jest to możliwe, zaleca się proponowanie możliwości udziału w badaniach RCT, które oceniają skuteczność i działania niepożądane schematów leczenia systemowego. Dla tej populacji rekomenduje się stosowanie <b>CIS z PAX</b> oraz <b>CIS w innych kombinacjach</b>, w tym CIS-winorelbina, CIS-gemcetybina, można również rozważyć schemat <b>CIS-TOP</b>. Zamiana CIS na karboplatynę w powyższych schematach jest również rekomendowana dla tej populacji, ponieważ karboplatyna jest związana z mniejszą ilością zdarzeń niepożądanych i łatwiejszym podaniem. Wybór schematu zależy od profilu toksyczości, preferencji pacjenta i innych czynników; np. schematy z CIS mogą być preferowane w przypadkach reakcji alergicznych lub trudności z supresją szpiku kostnego. <u><b>BEV w połączeniu z CIS-PAX</b> jest rekomendowany w wąskiej grupie chorych, która stanowi pacjenci odpowiadający charakterystyce populacji badania GOG-240.</u> W tej grupie pacjentów karboplatyna może być stosowana zamiennie z CIS.</p>
<p><b>European Society of Medical Oncology (ESMO), 2012</b> <b>Europa</b></p>	<p>Wytyczne ESMO 2012 w leczeniu pacjentek z <b>przerzutami lub nawrotem raka szyjki macicy</b> rekomendują chemioterapię paliatywną, której celem jest złagodzenie objawów choroby oraz poprawienie jakości życia. Według wytycznych lekiem o największej aktywności cytotoksycznej stosowanym w chemioterapii raka szyjki macicy jest CIS, chociaż czas trwania odpowiedzi obiektywnej dla CIS u chorych w populacji pacjentek z <b>przerzutowym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy</b> jest niezadowalający, a czas przeżycia pacjentek wynosi około 7 miesięcy. Natomiast skuteczność terapii dwulekowych obejmujących CIS w skojarzeniu z TOP, PAX, WIN lub GEM jest porównywalna, <u>przy czym schemat <b>CIS-PAX</b> jest preferowany</u> ze względu na obserwowany trend w zakresie wyników OS i PFS zaobserwowany w badaniach III fazy.</p>
<p><b>European Society of Gynecological Oncology (ESGO), 2010</b> <b>Europa</b></p>	<p>Wytyczne w formie algorytmu postępowania w raku szyjki macicy, w tym u pacjentek z nawrotem choroby. Wybór leczenia u pacjentek z <b>wznową raka szyjki macicy</b> zależy od miejsca nawrotu i wcześniejszej terapii.</p> <p>Wznowa poza miednicą: (1) paliatywna radioterapia lub radiochemioterapia; (2) chemioterapia (3) leczenie paliatywne; (4) w wybranych przypadkach leczenie operacyjne (rozważyć w szczególności w przypadku zmian w węzłach okolicy aortalnych).</p> <p>Wznowa w miednicy bez wcześniejszej radioterapii: (1) radiochemioterapia; (2) chemioterapia neoadjuwantowa; (3) leczenie paliatywne.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Wznowa centralnie w miednicy po wcześniejszej radioterapii: (1) radykalne wycięcie macicy ( guz <2 cm); (2) wytrzewienie miednicy; (3) chemioterapia neoadjuwantowa + chirurgia; (4) w przypadku braku możliwości leczenia operacyjnego zaleca się powtórna radioterapię, chemioterapię neoadjuwantową + radioterapię, chemioterapię i leczenie paliatywne. Wznowa w ścianie miednicy po wcześniejszej radioterapii: (1) resekcja zmiany izolowanej; (2) chemioterapia; (3) leczenie paliatywne.
<b>Greater Metropolitan Clinical Taskforce (GMCT), 2009</b> <b>Australia</b>	Leczenie <b>zaawansowanego lub nawrotowego raka szyjki macicy</b> zależy od wcześniejszej terapii, miejsca/stopnia nawrotu, okresu od zakończenia poprzedniej terapii i stanu sprawności pacjentki. Niektórzy pacjenci z nawrotem będą silnie odpowiadać na terapię, podczas gdy inni mogą być leczeni tylko paliatywnie. Onkolodzy powinni zapewnić pacjentom opiekę psychologiczną i właściwe postępowanie z wszystkimi objawami, w tym bólem, co stanowi integralną część kompleksowego schematu leczenia. <u>Terapie skojarzone oparte na CIS są związane z wyższym odsetkiem odpowiedzi i dłuższym PFS niż monoterapia CIS, ale z porównywalnym OS. Odpowiedź jest wyraźnie wyższa u pacjentów z dobrym stanem sprawności oraz nawrotem poza miednicą, a niższa u pacjentów uprzednio poddanych radioterapii. Niejasny jest wpływ chemioterapii na łagodzenie bólu i przeżycie. W przypadku nawrotu zlokalizowanego w obrębie miednicy u chorych nie stosujących uprzednio radioterapii zalecane są radiochemioterapia lub leczenie wspomagające, natomiast u pacjentek po radioterapii – zabieg chirurgiczny, leczenie systemowe lub terapia wspomagająca. W przypadku nawrotów zlokalizowanych poza miednicą wytyczne zalecają paliatywną radiochemioterapię lub radioterapię, zabieg chirurgiczny (u wybranych chorych), terapię systemową lub podtrzymującą.</u>
<b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2009</b> <b>Anglia</b>	<u>TOP w połączeniu z CIS jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna dla kobiet z nawracającym (lub w fazie IVB) rakiem szyjki macicy, pod warunkiem, że wcześniej nie otrzymywały CIS. Pacjentki, które uprzednio otrzymywały CIS i obecnie są leczone TOP + CIS powinny mieć możliwość kontynuowania terapii do momentu decyzji o przerwaniu terapii podjętej przez chorego bądź lekarza prowadzącego.</u>
<b>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2008</b> <b>Szkocja</b>	W leczeniu pacjentek <b>w stadium IVB lub z nawrotem raka szyjki macicy</b> <u>zalecane jest stosowanie chemioterapii paliatywnej: (1) CIS 50 mg/m<sup>2</sup> (dzień 1.) + TOP 0,75 mg/m<sup>2</sup> (dzień 1.–3.), co 3 tygodnie; (2) CIS 50 mg/m<sup>2</sup> (dzień 1.) + PAX 135 mg/m<sup>2</sup>, co 3 tygodnie (stopień rekomendacji B).</u> U pacjentek, u których wcześniej nie podawano CIS nie zaleca się terapii dwulekowej złożonej z CIS i TOP. U pacjentów ze stopniem sprawności 0-2 należy rozważyć leczenie z wykorzystaniem CIS + PAX. Przed podjęciem decyzji odnośnie chemioterapii należy dokonać dokładnej oceny ryzyka i korzyści z leczenia. Dla pacjentek z nawrotem w ciągu 1. roku od zakończenia leczenia opcją do rozważenia jest udział w badaniu klinicznym. W momencie opracowywania wytycznych nie było badań RCT porównujących chemioterapię do leczenia wspomagającego u pacjentów <b>w stadium IVB raka szyjki macicy</b> . Zdaniem autorów, monoterapia <u>CIS była</u> <u>leczeniem z wyboru aż do niedawno opublikowanych dowodów na przewagę CIS + TOP nad monoterapią CIS.</u> Zwrócono również uwagę, że istnieją dane wskazujące, że <u>CIS + PAX mogą stanowić akceptowalną alternatywę</u> w tej populacji pacjentów.

W leczeniu przerzutowego raka szyjki macicy (stadium IVB) wytyczne praktyki klinicznej rekomendują chemioterapię paliatywną (działania mające na celu m.in. zmniejszenie guza i łagodzenie objawów choroby), udział pacjenta w badaniu klinicznym, najlepszą opiekę wspomagającą oraz radioterapię (dobrana indywidualnie do pacjentki), której celem jest złagodzenia lub kontrola objawów raka, a także innych dodatkowych chorób w obrębie miednicy. W przypadku przetrwałego lub nawrotowego raka szyjki macicy poszczególne interwencje rekomendowane są w zależności od uprzednio przebytej radioterapii oraz podatności pacjenta na leczenie miejscowe. Rekomendowane są następujące opcje terapeutyczne: chemioterapia (nawrót niekwalifikującego się do leczenia miejscowego), najlepsza opieka wspomagająca, radioterapia, zabieg chirurgiczny oraz udział pacjenta w badaniu klinicznym. W zakresie chemioterapii większość wytycznych wskazuje na CIS z PAX jako preferowany schemat leczenia. Niektóre opracowania wskazują na możliwość zastąpienia CIS karboplatiną, która charakteryzuje się mniejszą ilością zdarzeń niepożądanych oraz łatwiejszym podaniem.

Aktualne polskie wytyczne **PTG 2015** wskazują, że nawrotowy, przetrwały lub rozsiały rak szyjki macicy powinien zostać poddany leczeniu chemioterapią opartą o związki platyny lub TOP łącznie z BEV, a leczenie powinno być kontynuowane do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanych działań niepożądanych. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne rekomenduje zastosowanie kombinacji CIS (50 mg/m<sup>2</sup>) z PAX (135 mg/m<sup>2</sup>), a w przypadku niemożności podania PAX – kombinację CIS z winorelbina, gemcytabiną lub TOP. Na możliwość poprawy całkowitego przeżycia i przeżycia wolnego od progresji poprzez dodanie do chemioterapii BEV zwrócono również w krajowych wytycznych **OK 2015**.

W leczeniu nawrotowego oraz przerzutowego raka szyjki macicy amerykańskie wytyczne **NCCN 2016** jednoznacznie, i w oparciu o dowody wysokiej jakości, rekomendują zastosowanie schematów skojarzonych z BEV, tj. CIS + PAX, PAX + TOP, KBP + TOP, a także terapię dwulekową CIS + PAX. Według zaleceń **NCI 2015** powołujących się na wyniki próby klinicznej GOG-240, dodanie BEV do rekomendowanych schematów chemioterapii może być rozważone w populacji docelowej badania. Autorzy dokumentu **SEOM 2015** wskazują, że schemat z wykorzystaniem BEV powinien być rozpatrywany jako nowy standard leczenia w nawrotowym

i/lub przerzutowym raku szyjki macicy (wysoki stopień rekomendacji). Podobnie, BEV w połączeniu z CIS-PAX rekomendowany jest w wąskiej grupie chorych, którą stanowią pacjenci odpowiadający charakterystyce populacji badania GOG-240 przez kanadyjskie wytyczne **CCO 2014**. Wytyczne **AHS 2015**, **ESMO 2012**, **ESGO 2010**, **GMCT 2009**, **NICE 2009** i **SIGN 2008** nie odnoszą się do chemioterapii z wykorzystaniem BEV.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 9 ekspertów klinicznych. Otrzymano 4 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr n. med. Beata Jagielska – KW w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski – KK w dziedzinie onkologii klinicznej	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
<b>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b>	„Leczenie systemowe oparte o cisplatynę w skojarzeniu z PAX lub TOP, lub CIS w monoterapii”	„Obecnie w Polsce chore z rozpoznaniem zaawansowanego raka szyjki macicy otrzymują chemioterapię (CIS stosowana w skojarzeniu z PAX lub TOP oraz samodzielnie).”	„W Polsce leczenie BEV dostępne jest w leczeniu chorych na raka jelita grubego oraz raka jajnika w ramach PL. Nie posiadamy informacji odnośnie liczebności grup pacjentek leczonych BEV”	„Chemioterapia oparta o pochodne platyny (cis lub karboplatyna) wraz z paklitakselem. Stosowanie paklitakselu i topotekanu jest bardzo mało popularne w Polsce.”
<b>Technologie medyczne, które w rzeczywistej praktyce medycznej zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją</b>	„Wyłączne leczenie oparte o chemioterapię w przypadku przeciwwskazań do BEV (leczenie systemowe oparte o CIS w skojarzeniu z PAX lub TOP, lub CIS w monoterapii)”	„Stosowanie BEV w skojarzeniu z chemioterapią u chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy zastąpi wyłączną chemioterapię u części chorych (część nadal będzie otrzymywać wyłączną chemioterapię z powodu przeciwwskazań do stosowania BEV uwzględnionych w zapisach programu.”	W Polsce chore kwalifikowane do systemowego leczenia paliatywnego otrzymują w pierwszym rzucie chemioterapii 2-lekowe schematy oparte o CIS (CIS z PAX, TOP lub gemcetybiną lub CIS w monoterapii. U pacjentek leczonych uprzednio CIS lub z przeciwwskazaniami do CIS akceptowalna jest zamiennie carboplatyna. U pacjentek w złym stanie ogólnym, z niewielką dynamiką schorzenia oraz nieakceptujących leczenia systemowego, stosowana jest terapia objawowa.”	„Nie dojdzie do zastąpienia jakiejkolwiek technologii – obecnie najczęściej stosowany schemat zostanie uzupełniony o podawanie bewacyzumabu.”
<b>Najtańsze technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b>	„Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wskazaniu podanym na początku formularza to leczenie CIS w monoterapii a jako druga CIS w skojarzeniu z PAX”	„Najtańszą metodą leczenia chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy jest chemioterapia CIS i PAX”	„Stosowane w Polsce dwulekowe schematy oparte o pochodne platyny (CIS/carboplatyna z PAX, TOP lub gemcetybiną lub CIS w monoterapii) mogłyby być zastąpione schematem CIS + PAX lub TOP + BEV.”	„Cisplatyna (w monoterapii) lub cisplatyna z paklitakselem”

Ekspert	Dr n. med. Beata Jagielska – KW w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski – KK w dziedzinie onkologii klinicznej	[REDACTED]	[REDACTED]
<p><b>Technologie uważane za najskuteczniejsze wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b></p>	<p>„Terapia oparta o stosowanie BEV w skojarzeniu z chemioterapią (PAX i CIS lub PAX i TOP) u chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (nowotwór przetrwały lub nawrotowy poza możliwościami leczenia chirurgicznego lub/i radioterapii oraz nowotwór pierwotnie uogólniony) w oparciu o wyniki opublikowanego badania klinicznego randomizowanego fazy III GOG240”</p>	<p>„Najskuteczniejszą metodą leczenia chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy jest chemioterapia stosowana łącznie z PAX, co uzasadniają wyniki badania III fazy GOG240”</p>	<p>„Terapia objawowa w szczególnych grupach chorych. CIS w monoterapii – leczenie suboptymalne. CIS/carboplatyna z PAX – leczenie dotychczas uznawane za optymalne.”</p>	<p>„Cisplatyna z paklitaksem lub karboplatyna z paklitaksem. Obecnie powszechnie stosowana chemioterapia w leczeniu raka szyjki macicy. Platyna z cisplatyną. U osób z wcześniejszym leczeniem platyną wraz z radioterapią wskazana jest karboplatyna. Przy braku wcześniejszej radiochemioterapii – cisplatyna”</p>

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrov. poz. 48), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są: bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, irynotekan, mitomycyna, paklitaksel, topotekan (i.v.), winblastyna, winkrystyna, winorelbina, we wskazaniach:

C53 - nowotwór złośliwy szyjki macicy,

C53.0 - błona śluzowa szyjki macicy3,

C53.1 - błona zewnętrzna szyjki macicy,

C53.8 - zmiana przekraczająca granice szyjki macicy;

C53.9 - szyjka macicy, nieokreślona.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. Produkty lecznicze refundowane ramach katalogu chemioterapii we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>Carboplatinum</b>							
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	18,36	18,36	18,36	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163	40,5	40,5	40,5	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170	102,06	102,06	102,06	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990816187	174,96	174,96	174,96	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194	260,28	260,28	260,28	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990450015	21,6	21,6	21,6	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990450022	46,44	46,44	46,44	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	5909990450039	140,4	140,4	140,4	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	5909990662753	187,92	187,92	187,92	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990662760	270	270	270	bezpłatny	0



Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990776726	12,96	12,96	12,96	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990776733	43,2	43,2	43,2	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990776740	108	108	108	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 60 ml	5909990851058	167,56	167,56	167,56	bezpłatny	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990477418	24,84	24,84	24,84	bezpłatny	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990477425	41,91	41,91	41,91	bezpłatny	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	5909990477432	102,29	102,29	102,29	bezpłatny	0
<b>Bleomycini sulphas</b>							
Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiol.a 10 ml	5909990946983	97,2	102,06	102,06	bezpłatny	0
<b>Cisplatinum</b>							
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990722600	8,64	9,07	9,07	bezpłatny	0
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990722631	32,4	34,02	34,02	bezpłatny	0
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990722648	64,8	68,04	68,04	bezpłatny	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990958481	9,03	9,48	9,48	bezpłatny	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990958504	42,12	44,23	44,23	bezpłatny	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990958535	75,6	79,38	79,38	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	6,48	6,8	6,8	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990838752	20,52	21,55	21,55	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	34,56	36,29	36,29	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	64,8	68,04	68,04	bezpłatny	0
<b>Cyclophosphamidum</b>							
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990240814	72,52	76,15	76,15	bezpłatny	0
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	5909990240913	14,58	15,31	15,31	bezpłatny	0
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.po 75 ml	5909990241019	54,96	57,71	57,71	bezpłatny	0
<b>Dacarbazinum</b>							
Dacarbazin Teva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol.a 100 mg	5909990466924	196,73	206,57	158,76	bezpłatny	0
Dacarbazin Teva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg	10 fiol.a 200 mg	5909990467020	310,07	325,57	317,52	bezpłatny	0
Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	5909991029500	151,2	158,76	158,76	bezpłatny	0
Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	5909991029807	151,2	158,76	158,76	bezpłatny	0
Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	5909991029609	302,4	317,52	317,52	bezpłatny	0
Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	5909991029708	75,6	79,38	79,38	bezpłatny	0
<b>Doxorubicinum</b>							
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990471010	10,93	11,48	8,16	bezpłatny	0
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990471027	36,72	38,56	38,56	bezpłatny	0
Adr blastina R.D., proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp. 5 ml)	5909990235612	10,93	11,48	8,16	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990983018	1836	1927,8	1927,8	bezpłatny	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990429011	8,64	9,07	8,16	bezpłatny	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990429028	43,2	45,36	40,82	bezpłatny	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990614837	86,4	90,72	81,64	bezpłatny	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990614844	172,8	181,44	163,28	bezpłatny	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990859405	16,09	16,89	8,16	bezpłatny	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990859443	30,24	31,75	16,33	bezpłatny	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990859474	38,88	40,82	40,82	bezpłatny	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 75 ml	5909990859481	103,68	108,86	108,86	bezpłatny	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990859535	138,24	145,15	145,15	bezpłatny	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990851386	7,24	7,6	7,6	bezpłatny	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990851393	32,4	34,02	34,02	bezpłatny	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990851409	135	141,75	141,75	bezpłatny	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909991030599	17,28	18,14	16,33	bezpłatny	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909991141882	66,96	70,31	70,31	bezpłatny	0
Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów)	5909990213559	4212	4422,6	4422,6	bezpłatny	0
<b>Etoposidum</b>							
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 2,5 ml	5909990776016	12,96	13,61	7,94	bezpłatny	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990776115	21,6	22,68	15,88	bezpłatny	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 10 ml	5909990776214	43,2	45,36	31,75	bezpłatny	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990776313	86,4	90,72	63,5	bezpłatny	0
Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909991070083	16,2	17,01	15,88	bezpłatny	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909991198121	14,04	14,74	14,74	bezpłatny	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 12,5 ml	5909991198138	35,1	36,86	36,86	bezpłatny	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909991233297	30,24	31,75	31,75	bezpłatny	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909991233303	60,48	63,5	63,5	bezpłatny	0
<b>Fluorouracilum</b>							
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990336258	72,36	75,98	75,98	bezpłatny	0
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990450633	14,57	15,3	15,3	bezpłatny	0
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 250 mg	5 amp.a 5 ml	5909990450657	18,21	19,12	19,12	bezpłatny	0
Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909990477913	14,57	15,3	15,3	bezpłatny	0
Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990477814	7,56	7,94	7,94	bezpłatny	0
Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990478019	72,85	76,49	76,49	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990774777	3,46	3,63	3,63	bezpłatny	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990774784	6,91	7,26	7,26	bezpłatny	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990774791	13,82	14,51	14,51	bezpłatny	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990774807	69,12	72,58	72,58	bezpłatny	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990900961	34,56	36,29	36,29	bezpłatny	0
<b>Ifosfamidum</b>							
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	120,42	126,44	126,44	bezpłatny	0
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217	217,62	228,5	228,5	bezpłatny	0
<b>Irinotecan hydrochloridum trihydricum</b>							
Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990645060	1965,96	2064,26	2064,26	bezpłatny	0
Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990645176	237,39	249,26	249,26	bezpłatny	0
Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990645183	651,02	683,57	683,57	bezpłatny	0
Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990739059	20,44	21,46	21,46	bezpłatny	0
Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990739066	47,19	49,55	49,55	bezpłatny	0
Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990911172	264,6	277,83	277,83	bezpłatny	0
Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990962600	160,92	168,97	168,97	bezpłatny	0
Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990766482	37,8	39,69	39,69	bezpłatny	0
Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990766499	75,6	79,38	79,38	bezpłatny	0
Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990766505	183,6	192,78	192,78	bezpłatny	0
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg	1 fiol.po 2 ml	5909990871056	34,56	36,29	36,29	bezpłatny	0
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990871087	75,6	79,38	79,38	bezpłatny	0
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.po 7,5 ml	5909990871124	127,44	133,81	133,81	bezpłatny	0
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 15 ml	5909990871155	216	226,8	226,8	bezpłatny	0
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 25 ml	5909990871162	394,2	413,91	413,91	bezpłatny	0
<b>Mitomycinum</b>							
Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.po 10 mg	5909990098118	54	56,7	56,7	bezpłatny	0
Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol.po 20 mg	5909990098217	108	113,4	113,4	bezpłatny	0
<b>Paclitaxelum</b>							
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990874347	27	28,35	28,35	bezpłatny	0
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 16,7 ml	5909990874361	52,92	55,57	55,57	bezpłatny	0
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990874385	75,6	79,38	79,38	bezpłatny	0
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990874408	151,2	158,76	158,76	bezpłatny	0
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990874446	302,4	317,52	317,52	bezpłatny	0
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990018383	32,4	34,02	34,02	bezpłatny	0
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 16,7 ml	5909990018390	108	113,4	113,4	bezpłatny	0
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.po 25 ml	5909990018406	162	170,1	170,1	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 50 ml	5909990018420	324	340,2	340,2	bezpłatny	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990840267	27	28,35	28,35	bezpłatny	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990840274	52,92	55,57	55,57	bezpłatny	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990840281	151,2	158,76	158,76	bezpłatny	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909991037086	88,56	92,99	92,99	bezpłatny	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909991037093	303,48	318,65	318,65	bezpłatny	0
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990668878	294,84	309,58	309,58	bezpłatny	0
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990976010	40,74	42,78	42,78	bezpłatny	0
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 16,67 ml	5909990976027	99,79	104,78	104,78	bezpłatny	0
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 43,33 ml	5909990976034	843,48	885,65	885,65	bezpłatny	0
<b>Topotecanum</b>							
Hycamtin, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg	5 fiol.	5909990223244	539,46	566,43	566,43	bezpłatny	0
Hycamtin, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol.po 17 ml	5909990489626	431,57	453,15	453,14	bezpłatny	0
Hycamtin, kaps. twarde, 0,25 mg	10 kaps.	5909990643134	386,1	405,41	405,41	bezpłatny	0
Hycamtin, kaps. twarde, 1 mg	10 kaps.	5909990643141	1544,4	1621,62	1621,62	bezpłatny	0
Topotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/4 ml	5 fiol.a 4 ml	5909990904297	1593	1672,65	1672,65	bezpłatny	0
Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990924660	78,3	82,22	82,22	bezpłatny	0
Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990924677	156,6	164,43	164,43	bezpłatny	0
Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	5909990924684	313,2	328,86	328,86	bezpłatny	0
Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990984756	78,3	82,22	82,22	bezpłatny	0
Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990984770	313,2	328,86	328,86	bezpłatny	0
<b>Vinblastini sulfas</b>							
Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol. z prosz. + 10 fiol. z rozp.po 10 ml	5909990117321	216	226,8	226,8	bezpłatny	0
<b>Vincristini sulfas</b>							
Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol. z prosz. + 10 fiol. z rozp.po 10 ml	5909990117413	259,2	272,16	272,16	bezpłatny	0
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990669493	25,92	27,22	27,22	bezpłatny	0
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990669523	125,28	131,54	131,54	bezpłatny	0
<b>Vinorelbinum</b>							
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	5909990173617	529,2	555,66	555,66	bezpłatny	0
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	5909990173624	2646	2778,3	2778,3	bezpłatny	0
Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	5909990945016	174,59	183,32	183,32	bezpłatny	0
Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	5909990945115	261,88	274,97	274,97	bezpłatny	0
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	5909990573325	648	680,4	567	bezpłatny	0
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	5909990573349	1296	1360,8	1360,8	bezpłatny	0
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990668045	54	56,7	56,7	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990668052	270	283,5	283,5	bezpłatny	0

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Chemioterapie skojarzone (bez bewacyzumabu), podawane w 21-dniowych cyklach: CIS + PAX (cisplatyna w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> dnia 1., paklitaksel 135 lub 175 mg/m<sup>2</sup> dnia 1.), TOP + PAX (topotekan 0,75 mg/m<sup>2</sup>, w dniach 1.-3., paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> dnia 1.)</p>	<p>„Wytyczne praktyki klinicznej w przerzutowym, przetrwałym lub nawrotowym RSM, niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego zalecają w pierwszej kolejności chemioterapie skojarzone oparte na cisplatynie (najczęściej wymieniane są skojarzenia cisplatyny z paklitakselem, topotekaniem, gemcytabiną oraz winorelbina, z czego preferowanym jest schemat CIS + PAX). Wśród innych opcji wymieniana jest również monoterapia CIS, a także skojarzenie TOP + PAX. Wszystkie leki, wymieniane przez wytyczne praktyki klinicznej, są w Polsce zarejestrowane. Finansowania w RSM, oprócz bewacyzumabu, nie ma tylko gemcytabina, dlatego schematy zawierające ten lek (w szczególności CIS + GEM) nie będą stanowiły komparatora dla ocenianej technologii. Wszystkie pozostałe opcje (tj. monoterapia CIS, a także terapie skojarzone oparte na platynie5 oraz połączenie TOP + PAX) były rozważane jako potencjalne komparatory. Jak wskazują wyniki wstępnej oceny dowodów naukowych, terapie skojarzone CIS + PAX, CIS + TOP, CIS + IFO są bardziej skuteczne od monoterapii cisplatyną, aczkolwiek znamienne statystycznie różnice w odniesieniu do OS wykazano wyłącznie na korzyść schematu CIS + TOP. Analiza porównawcza 4 schematów opartych na cisplatynie (w skojarzeniu z PAX, TOP, WIN i GEM) również wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do przeżycia całkowitego, przy czym autorzy badania GOG-204 wskazują na trend w kierunku przewagi schematu CIS + PAX nad pozostałymi trzema opcjami w odniesieniu do poprawy przeżycia całkowitego. Zastąpienie cisplatyny przez karboplatynę, oceniano tylko w połączeniu z paklitakselem i również nie wykazano znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do OS. Na podstawie dostępnych badań oceniających różne schematy chemioterapii stosowane w leczeniu zaawansowanego RSM nie można zatem jednoznacznie wskazać najbardziej skutecznej opcji. Bezpośrednie porównania z ocenianą technologią istnieją wyłącznie dla chemioterapii w schemacie CIS + PAX oraz TOP + PAX. Dla wszystkich pozostałych opcji konieczne byłoby wnioskowanie pośrednie, którego wiarygodność jest niska. Zgodnie z opinią ekspertów terapia skojarzona CIS + PAX jest najczęściej stosowaną opcją zarówno u chorych z rakiem przetrwałym i nawrotowym, jak i u pacjentek z rakiem pierwotnie przerzutowym (IVB). Podsumowując, chemioterapia skojarzona CIS + PAX spełnia wszystkie warunki żeby być komparatorem dla bewacyzumabu w terapii dodanej do CT (CIS + PAX). Dodatkowo, przedstawione zostaną wyniki dla drugiego ocenianego w badaniu GOG-240 schematu, tj. TOP + PAX, który zgodnie z zapisami w charakterystyce produktu leczniczego jest opcją dla pacjentek z przeciwwskazaniami do terapii opartej na platynie.”</p>	<p>Zdaniem Agencji ocenianą interwencję porównano z właściwym komparatorem. Przedstawione przez wnioskodawcę dane na temat komparatora są zgodne ze stanem faktycznym. Zdefiniowany przez wnioskodawcę komparator stanowi aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych oraz opinii ekspertów klinicznych.</p>

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Populację docelową, zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, stanowią dorosłe pacjentki 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.	-	Populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
Interwencja	BEV w dawce 15 mg/kg m.c. dodany do chemioterapii skojarzonej: <ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>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.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania dotyczące stosowania BEV w monoterapii,</li> <li>Badania dotyczące stosowania BEV łącznie z radiochemioterapią,</li> </ul>	Interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
Komparatory	Komparatorami w ramach analiz HTA będą chemioterapie dwulekowe, podawane również w ramach 21-dniowych cykli: <ul style="list-style-type: none"> <li>CIS + PAX (cisplatyna w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> dnia 1., paklitaksel 135 lub 175 mg/m<sup>2</sup> dnia 1.),</li> <li>TOP + PAX (topotekan 0,75 mg/m<sup>2</sup>, w dniach 1.-3., paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> dnia 1.).</li> </ul>	-	Komparatory zdefiniowane prawidłowo
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie całkowite</li> <li>Przeżycie wolne od progresji</li> <li>Odpowiedź na leczenie <ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem</li> <li>całkowita</li> <li>częściowa</li> </ul> </li> <li>Jakość życia</li> <li>Zdarzenia niepożądane</li> </ul>	-	Wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia</li> <li>Badania obserwacyjne dotyczące stosowania BEV + CT w ramach rutynowej praktyki</li> </ul>	-	Metodologiczne kryteria selekcji zdefiniowane prawidłowo

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	klinicznej		
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania opublikowane w formie pełnotekstowej lub wyniki z badań opublikowane w internetowych rejestrach badań klinicznych</li> <li>Badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim</li> <li>Badania przeprowadzone u ludzi</li> </ul>	Badania, w których oceniane interwencje podawano w dawkach niezgodnych ze wskazaniami rejestracyjnymi.	-

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (przez PubMed), EMBASE (przez Ovid), CENTRAL (The Cochrane Library). Jako datę wyszukiwania podano 22.01.2016 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy było odpowiednio czułe oraz zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. W strategii wyszukiwania wykorzystano słowa kluczowe dotyczące populacji i interwencji. Wyniki wyszukiwania w bazie The Cochrane Library zawężono do prób klinicznych (strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania). Ocenie poddano tylko prace w formie pełnotekstowej opublikowane w językach angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim. Uwzględniono również wyniki z badań opublikowane w internetowych rejestrach badań klinicznych. W przeprowadzonym przez wnioskodawcę procesie wyszukiwania uczestniczyło dwóch analityków. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię wykonał jeden analityk. Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka. Na każdym etapie proces selekcji badań przeprowadzono niezależnie przez dwóch analityków. Weryfikacja prac na poziomie abstraktów i tytułów polegała na włączaniu wszystkich doniesień uznanych za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka.

Wnioskodawca nie przedstawił odrębnie strategii wyszukiwania dla opracowań wtórnych. Przy założeniu, że do wyszukiwania opracowań wtórnych zaimplementowano tę samą strategię co do wyszukiwania badań pierwotnych, zastrzeżenia budzić może zawężenie wyników wyszukiwania w bazie The Cochrane Library do kategorii publikacji „Trials”, co mogłoby wiązać się z pominięciem istotnych dla analizy opracowań wtórnych, w tym przeglądów systematycznych. W wyniku przeprowadzonego przez analityków wyszukiwania weryfikacyjnego nie odnaleziono jednak publikacji nieuwzględnionych przez wnioskodawcę.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach < Medline, EMBASE i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji i interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 09.05.2016 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją GOG-240, w którym porównano następujące interwencje wg. schematu 2x2 (*2-by 2 factorial design*): (1) CIS + PAX + BEV, (2) CIS + PAX, (3) TOP + PAX + BEV i (4) TOP + PAX (publikacje: Tewari 2014 i Penson 2015).

### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>GOG - 240</b></p> <p>Tewari 2014, Penson 2015</p> <p>Źródło finansowania: National Cancer Institute</p>	<p><b>Liczba ośrodków:</b> wieloośrodkowe (ośrodki w Hiszpanii i USA);</p> <p><b>Liczba ramion:</b> 4</p> <p><b>Randomizacja:</b> Tak, za pomocą rejestracji internetowej GOG, ze stratyfikacją ze względu na status GOG (0 lub 1), wcześniejsze stosowanie leków zawierających platynę oraz stopień zaawansowania nowotworu (przerzutowy vs przetrwały lub nawrotowy);</p> <p><b>Zaślepienie:</b> brak, badanie przeprowadzone metodą otwartej próby;</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> Superiority TOP + PAX nad CIS + PAX; Superiority CT + BEV nad CT;</p> <p><b>Interwencje:</b></p> <p>Grupa A: cisplatyna (50 mg/m<sup>2</sup>) + paklitaksel (135 lub 175 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1);</p> <p>Grupa B: topotekan (0,75 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-3) i paklitaksel (175 mg/m<sup>2</sup>);</p> <p>Grupa C: cisplatyna (50 mg/m<sup>2</sup>) + paklitaksel (135 lub 175 mg/m<sup>2</sup>) + bewacyzumab (15 mg/kg);</p> <p>Grupa D: topotekan (0,75 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-3) i paklitaksel (175 mg/m<sup>2</sup>) + bewacyzumabu (15 mg/kg);</p> <p><b>Podtyp wg AOTMiT:</b> IIA</p> <p><b>Ocena w skali Jadad:</b> 3/5</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> mediana 20,8 mies.</p>	<p><b>Kluczowe kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przerzutowy (w stadium zaawansowana IVB), nawrotowy lub przetrwały rak szyjki macicy (płaskonabłonkowy, gruczolowy, gruczolowo-płaskonabłonkowy), niekwalifikujący się do radioterapii lub leczenia chirurgicznego.</li> <li>Choroba mierzalna wg tj. <math>\geq 1</math> obszar nowotworu możliwy do zmierzenia przynajmniej w 1 wymiarze; rozmiar każdej zmiany <math>\geq 20</math> mm (przy pomiarze technikami konwencjonalnymi, w tym badaniem palpacyjnym, RTG, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny) lub <math>\geq 10</math> mm (przy pomiarze spiralną tomografią komputerową); w przypadku zmian <math>&lt; 30</math> mm lub na prośbę lekarza prowadzącego wymagane jest potwierdzenie nowotworu biopsją; <math>\leq 1</math> ognisko zmian nowotworowych będące przedmiotem oceny (target lesion) a zgodnie z kryteriami RECISTb.</li> <li>Status sprawności GOG 0 lub 1.</li> <li>Pacjentki po odzyskaniu sił po leczeniu chirurgicznym, radioterapii lub chemioradioterapii (czas od przyjęcia ostatniej chemioradioterapii <math>\leq 6</math> tyg., radioterapii <math>\leq 3</math> tyg., leczenia chirurgicznego <math>\leq 6</math> tyg. przed randomizacją).</li> <li>Brak czynnych infekcji wymagających stosowania antybiotyków.</li> </ul> <p><b>Niektóre kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Obustronne wodonercze, które nie może być załagodzone za pomocą stentów lub drenażu przezskórnego.</li> <li>Pacjentki po uprzedniej chemioterapii (z wyjątkiem chemioterapii z jednoczesną radioterapią).</li> <li>Pacjentki stosujące paklitaksel i/lub topotekan z jednoczesną radioterapią.</li> <li>Przerzuty na obszarze osi mózgowo-rdzeniowej.</li> <li>Współistniejący nowotwór złośliwy (z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry).</li> <li>Pacjentki z historią inwazyjnej choroby nowotworowej (inne niż nieczerniakowy rak skóry) z jej objawami w ciągu ostatnich 5 lat lub z przeciwwskazaniami do leczenia terapią wykorzystywaną w obecnym protokole.</li> <li>Status GOG 2, 3 lub 4.</li> <li>Ciąża lub karmienie piersią.</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie całkowite (OS);</li> <li>Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych (AE)</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odpowiedź na leczenie;</li> <li>PFS;</li> <li>Jakość życia (mierzona za pomocą kwestionariusza FACT-Cx-TOI);</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wcześniejsza terapia bewacyzumabem lub innymi inhibitorami VEGF.</li> <li>• Pacjentki z objawami niedrożności przewodu pokarmowego oraz wymagający pozajelitowego nawadniania i/lub odżywiania</li> <li>• Obecne w historii lub czynne choroby, które w opinii badacza nie kwalifikują pacjentki do badania.</li> <li>• Znacząca choroba naczyń obwodowych.</li> <li>• Historia obwodowej neuropatii stopnia <math>\geq 2</math>.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów: 452</b>            Grupa A: 114            Grupa B: 111            Grupa C: 115            Grupa D: 112</p>	

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 17.3 AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Włączona do analizy głównej próba kliniczna GOG-240 to randomizowane, wielośrodkowe badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo BEV w skojarzeniu z CT (CIS + PAX/ TOP + PAX) w porównaniu z samą CT u pacjentek z nawracającym, przetrwałym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy. Badanie zaprojektowano również w celu oceny poszczególnych schematów zastosowanej CT, tj. TOP + PAX vs CIS + PAX. W celu zapewnienia ukrycia kodu alokacji w powyższym badaniu przeprowadzono randomizację z zastosowaniem rejestracji internetowej Gynecologic Oncology Group (GOG) ze stratyfikacją ze względu na status GOG (0 lub 1), wcześniejsze stosowanie leków zawierających platynę oraz stopień zaawansowania nowotworu (przerzutowy vs przetrwały lub nawrotowy). Z uwagi na brak zaślepienia, próbie klinicznej GOG-240 przyznano 3/5 punktów w skali Jadad. Populacja włączona do badania liczyła 452 pacjentów, a badane grupy były zbilansowane pod względem liczebności badanych grup i ramion badania: CT (n=225), CT + BEV (n=227), CIS + PAX (n=114), TOP + PAX (n=111), CIS + PAX (n=115), TOP + PAX + BEV (n=112). W badaniu GOG-240 zastosowano hipotezę *superiority* a wyniki w zakresie skuteczności oceniano z wykorzystaniem analizy w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT); analiza ITT nie została zachowana w przypadku oceny bezpieczeństwa (analizę bezpieczeństwa oceniono u 439 pacjentek). Przeciętny czas obserwacji pacjentek (mediana) wynosił 20,8 miesiąca, a mediana (zakres) cykli dla poszczególnych interwencji to 6 (0-30) w przypadku CT oraz 7 (0-36) dla CT + BEV.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

W analizie wnioskodawcy odnaleziono fragment, w którym odniesiono się do ograniczenia metodologicznego badania GOG-240:

„(...) Wiarygodność metodologiczną badania oceniono na 3 punkty na 5 możliwych w skali Jadad, przy czym jedynym ograniczeniem metodologicznym pracy był brak zaślepienia, który jak się wydaje, nie powinien mieć wpływu na uzyskiwane wyniki, zwłaszcza na przeżycie. Zaślepienie byłoby zapewne mało skuteczne, z uwagi na działania niepożądane związane z poszczególnymi terapiami, których rodzaj wskazuje na to jaki lek jest podawany.”

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- obiektywnie umiarkowany poziom wiarygodności wg skali Jadad (brak zaślepienia) badania GOG-240.
- Wyniki w zakresie PFS i obiektywnej odpowiedzi na leczenie były oceniane przez badacza, a próba nie była zaślepiena, co może być czynnikiem zakłócającym. W związku z powyższym, znaczenie wyników w tym zakresie jest ograniczone (EMA 2015, SMC 2016). Należy mieć jednak na uwadze, że PFS i odpowiedź na leczenie to drugorzędowe punkty końcowe.

- Ujawnienie przez *Data Safety Monitoring Board* raportu z drugiej analizy interim badaczom i pacjentom w przybliżeniu 8-9 miesięcy przed datą odcięcia w grudniu 2012 r. mogło stanowić czynnik zakłócający (*operational bias*) badania, brakuje jednak dowodów na uzasadnienie tych obaw (EMA 2015).
- Brak danych w zakresie długofalowych efektów dla 21 pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie, którzy przerwali terapię w badaniu GOG-240 (PTAC 2015).
- Pomimo, że badanie GOG-240 przeprowadzono wg. schematu 2x2 (*factorial design*), to nie oceniano w nim interakcji między poszczególnymi schematami leczenia, a jedynie efekty główne (PTAC 2015).
- Zmniejszenie względnego ryzyka zgonu wykazane w badaniu GOG-240 dla porównania CT vs CT+BEV było nieznacznie mniejsze (HR=0,71) niż uznane arbitralnie przez autorów badania za istotne klinicznie (HR≤0,70).

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

1. „Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest dostępność tylko jednego badania oceniającego efektywność kliniczną dodania BEV do chemioterapii w porównaniu z samą chemioterapią. Wspomniana praca jest jednakże randomizowanym badaniem klinicznym o dobrej wiarygodności metodologicznej, dlatego uzyskane wyniki i wnioski można uznać za wiarygodne.
2. W analizie bezpieczeństwa do badania GOG-240 zaprezentowano wyłącznie AE o potencjalnym związku z terapią BEV, przez co niemożliwe było pokazanie pełnego profilu bezpieczeństwa terapii skojarzonej. Tym niemniej profil działań niepożądanych związanych z BEV jest dobrze znany z uwagi na fakt, że jest to terapia stosowana w różnych wskazaniach. Profil bezpieczeństwa leu został szczegółowo zaprezentowany w rozdziale dotyczącym poszerzonej analizy bezpieczeństwa (rozdz. 9 analizy wnioskodawcy).
3. Nie odnaleziono żadnych badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, których celem byłaby ocena efektywności klinicznej BEV dodanego do chemioterapii w RSM.”

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Ostateczna analiza (data odcięcia: grudzień 2012 r.) przeprowadzona na wniosek Data Safety Monitoring Board nie była planowana zgodnie z protokołem badania i uwzględniła 78% wszystkich wymaganych zgonów (SMC 2016).
- Niepewność w zakresie efektu różnicującego na korzyść BEV na ogonie krzywych PFS i OS.

W przypadku analiz OS oraz PFS krzywe BEV zbiegają się z krzywymi komparatora przeważnie między 24 a 30 miesiącem obserwacji, a w przypadku porównania TP vs TP+BEV - między 18 a 24 miesiącem od randomizacji. Powyższa obserwacja może budzić wątpliwości co do korzystnego wpływu dodania BEV do CT na przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji u pacjentów otrzymujących terapię dłużej niż 2 lata. Należy jednak zwrócić uwagę, że w punktach czasowych przecięcia krzywych liczba pacjentów włączonych do analizy OS i PFS jest relatywnie niewielka. Brakuje również danych na temat pacjentów cenzurowanych, którzy zostali wykluczeni z analiz OS i PFS na tym etapie. W związku z powyższym, obserwowany w badaniu GOG-240 brak efektu różnicującego na ogonach krzywych OS i PFS powinien być interpretowany z ostrożnością.

- Niepewność wyników w zakresie zgonów niezwiązanych z chorobą.

Zaobserwowano więcej zgonów w ramieniu pacjentów stosujących wyłącznie CT i większość zgonów była związana z chorobą. Analiza rozpoznawcza zgonów niezwiązanych z progresją choroby występujących w okresie ≤90 dni i >90 dni od otrzymania ostatniej dawki w ramach badanej terapii nie wykazała znamienych różnic. Chociaż liczba pacjentów w podgrupach była niewielka i uniemożliwiała wnioskowanie, to wyniki nie wskazały na długookresowe różnice w zgonach niezależnych od progresji choroby (EMA 2015).

- Niepewność wyników dla subpopulacji wyodrębnionych ze względu na typ histologiczny raka.

Pacjentki z rakiem płaskonabłonkowym wydają się mieć lepszy efekt terapii z zastosowaniem BEV w porównaniu z pacjentkami z gruczolakorakiem lub rakiem gruczołowo-płaskonabłonkowym. W dokumencie EMA 2015 zwrócono jednak uwagę, że analiza w podgrupach miała charakter rozpoznawczy, a liczebność podgrup była niewielka – autorzy opracowania uznali, iż na podstawie

takich danych nie można wyciągnąć wniosków. Dodatkowo, wyniki OS w podgrupach były właściwie spójne z ogólnym oszacowaniem.

- Niepewność wyników w zakresie analizy OS dla subpopulacji pacjentów rasy innej niż biała.

Pomimo, że u pacjentów rasy innej niż biała z rakiem szyjki macicy istnieje podwyższone ryzyko zgonu, analiza OS w podgrupach w badaniu GOG-240 nie wykazała żadnych istotnych różnic między badanymi rasami. Istnieje znaczna niepewność związana z tymi danymi i nie można na tym etapie wyciągać wniosków. Możliwe, iż jest to związane z pewnymi różnicami w charakterystyce wyjściowej między wspomnianymi subpopulacjami (EMA 2015)

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W niniejszej analizie oceniano wpływ wnioskowanej technologii na **przeżycie i jakość życia** pacjentów.

Skuteczność CT + BEV vs CT w leczeniu zaawansowanego raka szyjki macicy oceniano w 1 badaniu RCT (GOG-240), w którym mediana okresu obserwacji wyniosła 20,8 mies. (pierwsza analiza wyników zaplanowana po wystąpieniu zgonu u 173 pacjentek). Mediana (zakres) liczby cykli w przypadku pacjentek otrzymujących CT + BEV wynosiła 7 (0-36), a w grupie otrzymującej komparator 6 (0-30). Wyniki analizy skuteczności w zakresie przeżycia całkowitego (pierwszorzędowy punkt końcowy) i przeżycia wolnego od progresji zamieszczono w poniższej tabeli. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności dla porównania CT + BEV vs CT - przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji (GOG-240).

Podgrupa	CT + BEV		CT		HR (95% CI)
	n/N (%)	Mediana (mies.)	n/N (%)	Mediana (mies.)	
<b>Przeżycie całkowite – analiza pierwotna<sup>^</sup></b>					
<b>CT ogółem</b>	123/227 (58)	17,0	140/225 (62)	13,3	<b>0,71 (0,54; 0,95)*</b>
<b>CIS + PAX</b>	66/115 (58)	17,5	69/114 (61)	14,3	<b>0,68 (0,48; 0,97)</b>
<b>TOP + PAX</b>	65/112 (58)	16,2	71/111 (64)	12,7	0,74 (0,53; 1,05)
<b>Przeżycie całkowite – analiza po dłuższym okresie obserwacji**</b>					
<b>CT ogółem</b>	bd	16,8	bd	13,3	<b>0,76 (0,62; 0,94)</b>
<b>CIS + PAX</b>	bd	17,5	bd	15,0	0,75 (0,55; 1,01)
<b>TOP + PAX</b>	bd	16,2	bd	12,0	0,79 (0,59; 1,07)
<b>Przeżycie wolne od progresji<sup>#</sup></b>					
<b>CT ogółem</b>	183/227 (81)	8,2	184/225 (82)	5,9	<b>0,67 (0,54; 0,82)</b>

<sup>^</sup>analiza pierwotna została przeprowadzona z datą odcięcia danych w dniu 12 grudnia 2012

\*Wynik dla 98% CI

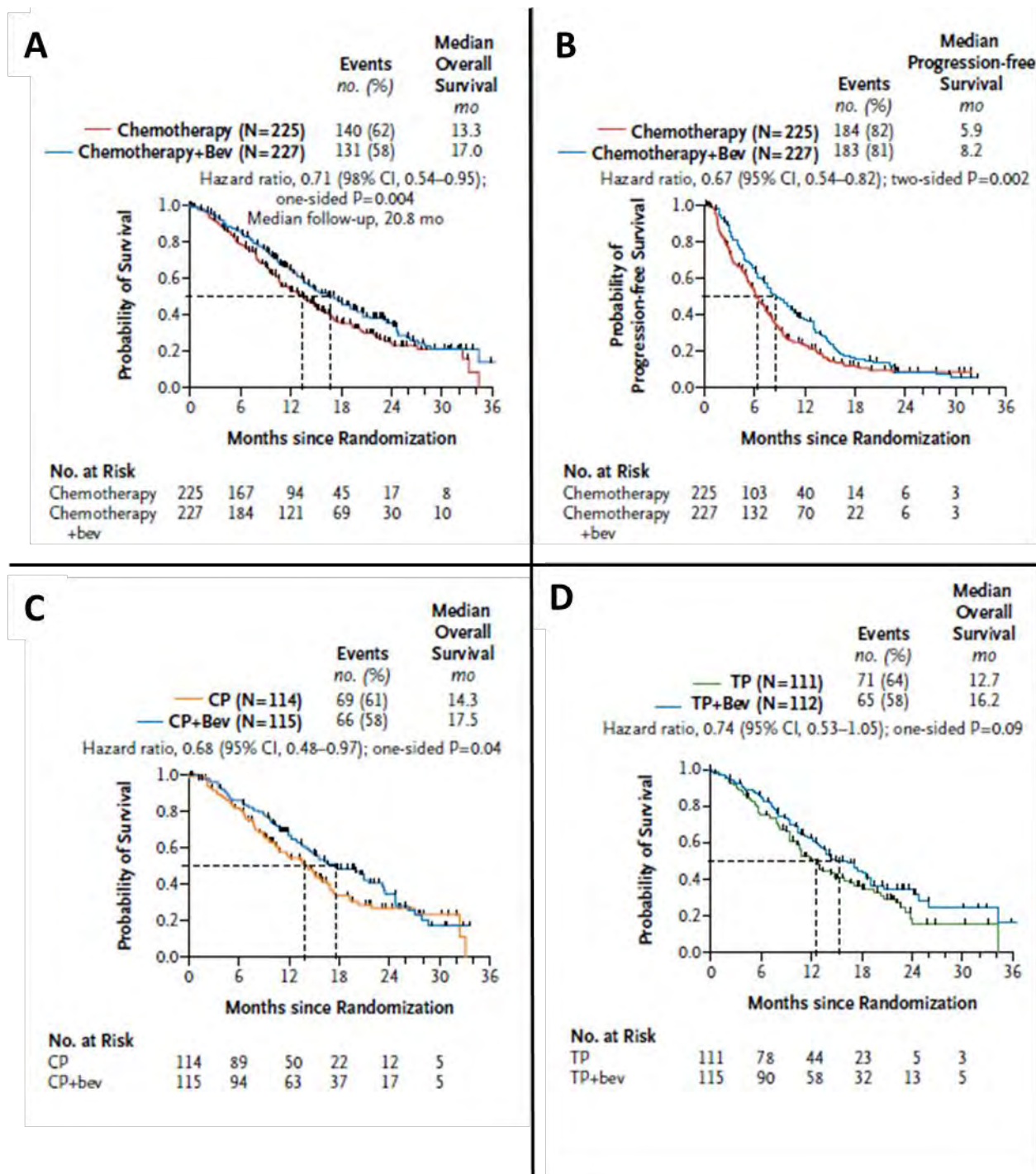
\*\*Data odcięcia danych dla analizy po dłuższym okresie obserwacji to 7 marca 2014, dane na podstawie ChPL Avastin

<sup>#</sup>Spełnienie któregokolwiek z następujących warunków: (1) wzrost sumy LD zmian będących przedmiotem oceny o min. 20% w porównaniu do najmniejszej sumy LD odnotowanej w trakcie badania; (2) w przypadku gdy jedyną zmianą będącą przedmiotem oceny był pojedynczy guz w obrębie miednicy oceniony poprzez badanie fizykalne, niemierzalny radiograficznie: wzrost LD o 50% w porównaniu do najmniejszego LD odnotowanego w trakcie badania; (3) pojawienie się jednej lub więcej nowych zmian; (4) śmierć w wyniku choroby bez wcześniejszej obiektywnej dokumentacji progresji; (5) ogólne pogorszenie stanu zdrowia związane z chorobą wymagające zmian w terapii bez obiektywnych dowodów progresji; (6) wyraźna progresja obecnych zmian niebędących przedmiotem oceny innych niż wysięki, opłucnowe bez cytologicznego dowodu na pochodzenie nowotworowe, w opinii lekarza prowadzącego (w tym przypadku konieczne było wyjaśnienie).

Wyniki badania GOG-240 w zakresie **pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. przeżycia całkowitego (OS)**, wskazują na istotną statystycznie przewagę chemioterapii w skojarzeniu z BEV nad chemioterapią nieskojarzoną (wydłużenie mediany czasu OS z 13,3 mies. do 17,0 mies., HR(95%CI)=**0,71(0,54;0,95)**). Istotność statystyczną na korzyść wnioskowanej technologii uzyskano w podgrupie pacjentek, które w ramach CT stosowały schemat CIS + PAX (HR(95%CI)=**0,68(0,48;0,97)**), natomiast wynik w podgrupie pacjentek otrzymujących schemat TOP + PAX, mimo tendencji na korzyść leczenia skojarzonego z BEV, nie przekroczył progu znamienności statystycznej (HR(95%CI)=0,74(0,53;1,05)). Zastosowanie CT + BEV wiązało się również

z istotną statystycznie poprawą **przeżycia wolnego od progresji (PFS)** w porównaniu do CT nieskojarzonej (HR(95%CI)=**0,67(0,54;0,82)**), - różnica median czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 2,3 mies. (8,2 vs 5,9 mies.)

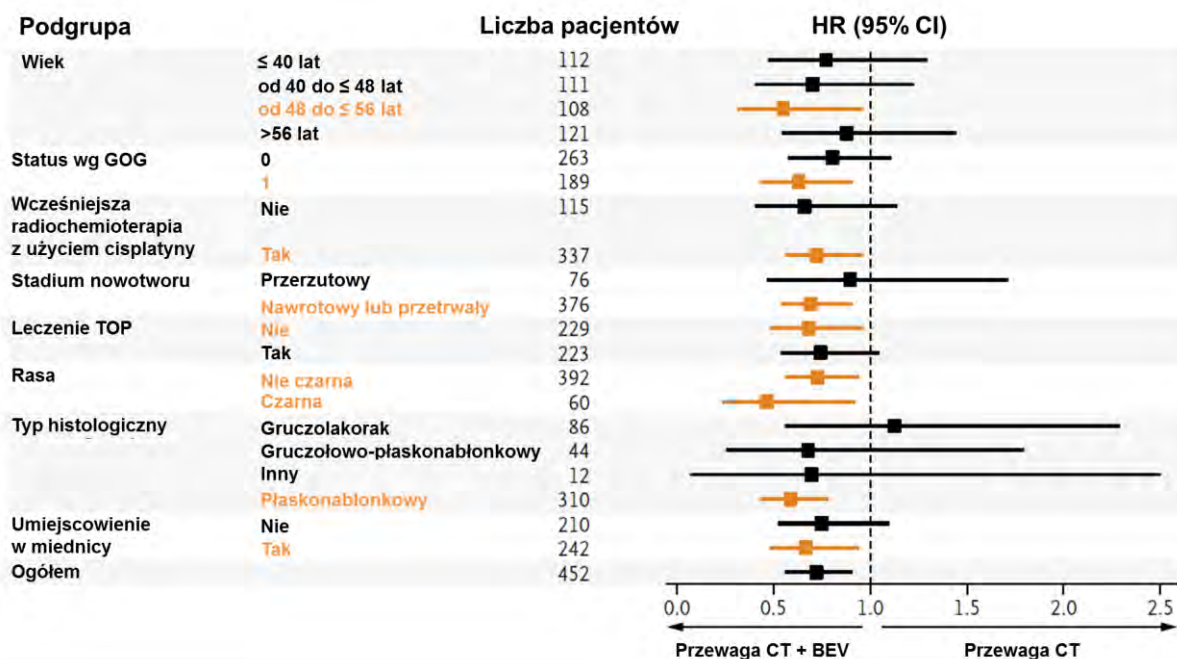
Poniżej przedstawiono wykresy ilustrujące krzywe Kaplana-Meiera na podstawie wyników analizy OS na podstawie badania GOG-240 (Tewari 2014). Pionowymi kreskami na krzywych oznaczono pacjentów ocenzurowanych (usuniętych z mianownika), dla których w danym punkcie czasowym utracono możliwość dalszego zbierania informacji o przeżyciu. Należy zaznaczyć, że cenzura pacjentów zwiększa niepewność wyników.



Rysunek 1. Krzywe OS (A, C, D) i PFS (B) dla porównania CT vs CT + BEV (A, B), CIS + PAX vs CIS + PAX+BEV (C) i TOP + PAX vs TOP + PAX + BEV (D) (Tewari 2014)

Z powyższych wykresów OS i PFS wynika, iż krzywe dla BEV i komparatora zbiegają się przeważnie między 24 a 30 miesiącem obserwacji, a w przypadku porównania TP vs TP + BEV - między 18 a 24 miesiącem od randomizacji.

W próbie klinicznej GOG-240 przeprowadzono dodatkową analizę OS w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, status GOG, wcześniejsze stosowanie radiochemioterapii opartej na platynie, stadium choroby, leczenie TOP, rasę, typ histologiczny oraz umiejscowienie przerzutów. Wyniki analizy skuteczności dla porównania CT + BEV vs CT w zakresie przeżycia całkowitego w poszczególnych podgrupach przedstawiono na poniższej rycinie.

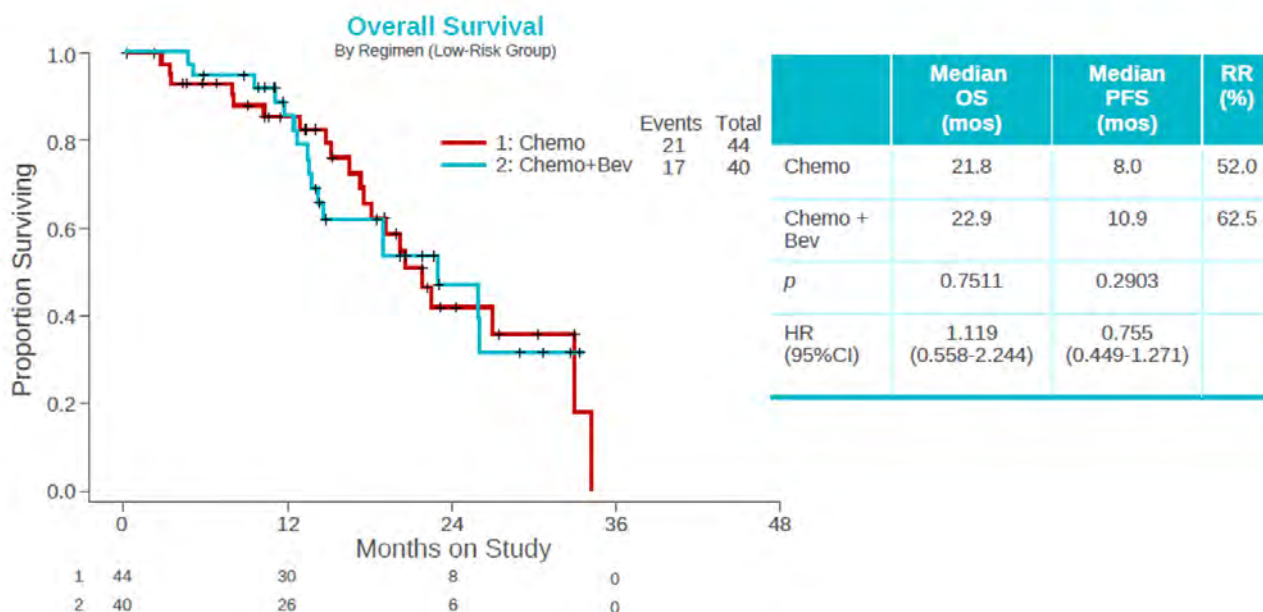


Rysunek 2. Wyniki analizy skuteczności dla porównania CT + BEV vs CT - przeżycie całkowite, analiza w podgrupach (Tewari 2014).

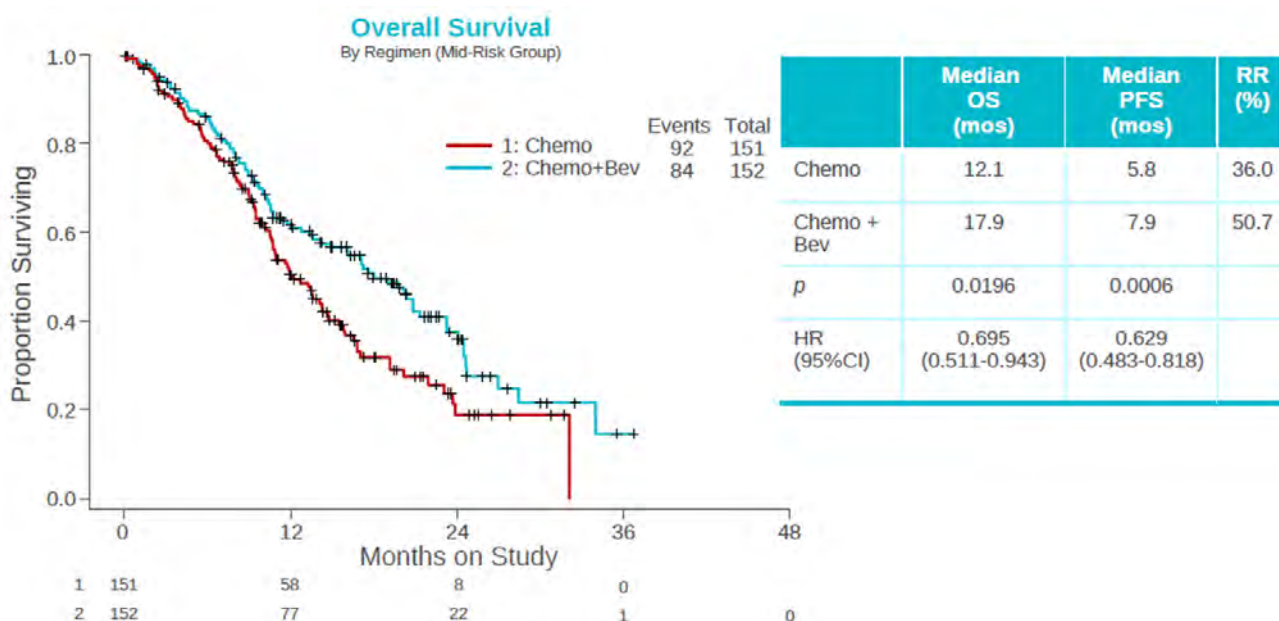
Wyniki istotnie statystycznie na korzyść schematu zawierającego BEV odnotowano u pacjentek: w wieku 48-56 lat, ze statusem sprawności 1, poddawanych wcześniej radiochemioterapii z wykorzystaniem CIS, z nowotworem w stadium nawrotowym lub przetrwałym, nieleczonych TOP, rasy czarnej i nie czarnej, z nowotworem płaskonabłonkowym oraz z lokalizacją nawrotu w miednicy. W przypadku pozostałych wydzielonych podgrup nie odnotowano różnic, które przekroczyły próg istotności statystycznej.

Dodatkowe dane na temat analizy OS i PFS z badania GOG-240 zidentyfikowano w pracy Tewari 2015. Podstawowe cele badawcze pracy obejmowały prospektywną walidację stratyfikacji populacji badania GOG-240 względem ryzyka określanego na podstawie kryteriów Moore'a<sup>1</sup> oraz czy taka stratyfikacja może ukierunkować terapię i pomóc w identyfikacji kohorty nienadającej się do terapii standardowej. Szczególnie ważne w ocenie wnioskowanej technologii mogą być wyniki analizy OS i PFS ze stratyfikacją względem poszczególnych grup ryzyka: niskiego (0-1 czynnik prognostyczny), średniego (2-3) i wysokiego (4-5), które przedstawiono poniżej.

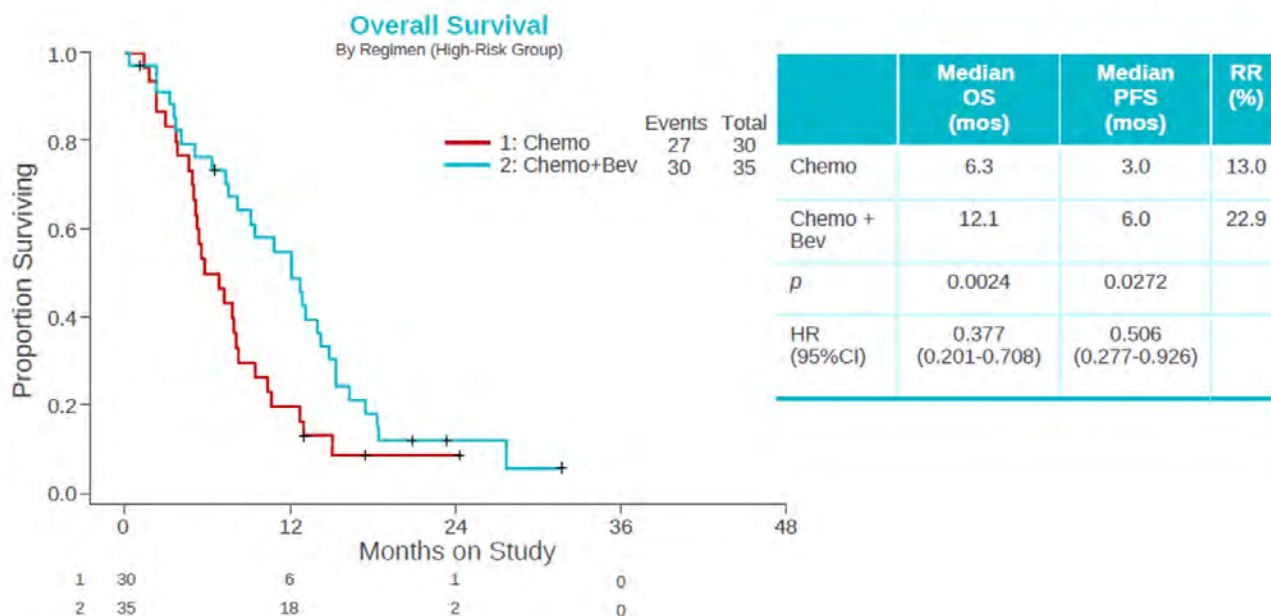
<sup>1</sup> Kryteria Moore'a obejmują stan sprawności ogólnej >0, umiejscowienie choroby w miednicy, pochodzenie afroamerykańskie, czas wolny od choroby poniżej roku, wcześniejsze stosowanie pochodnych platyny.



Rysunek 3 Krzywe OS oraz wyniki OS i PFS dla porównania CT vs CT + BEV w odniesieniu do subpopulacji pacjentek z niskim ryzykiem (0-1 czynnik prognostyczny wg kryteriów Moore'a) (Tewari 2015)



Rysunek 4. Krzywe OS oraz wyniki OS i PFS dla porównania CT vs CT + BEV d odniesieniu do subpopulacji pacjentek ze średnim ryzykiem (2-3 czynniki prognostyczne wg kryteriów Moore'a) (Tewari 2015)



Rysunek 5. Krzywe OS oraz wyniki OS i PFS dla porównania CT vs CT + BEV w odniesieniu do subpopulacji pacjentek z wysokim ryzykiem (4-5 czynników prognostycznych wg kryteriów Moore'a) (Tewari 2015)

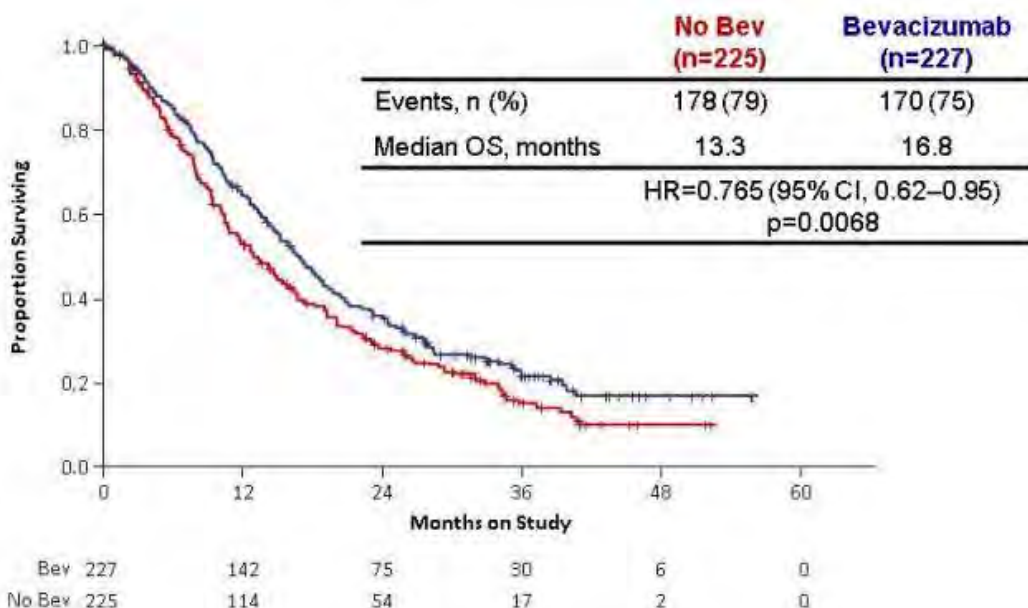
Wyniki analiz OS i PFS dla porównania CT vs CT + BEV w odniesieniu do subpopulacji pacjentek z **niskim ryzykiem** wskazały, że mediana czasu OS dla ramienia CT + BEV jest o 1,1 mies. większa niż mediana dla samej CT (22,9 vs 21,8 mies.), a mediana PFS – większa o 2,9 mies. (10,9 vs 8 mies.), **różnice nie były jednak statystycznie istotne**; HR(95%CI)=1,12(0,56-2,24) dla OS, HR(95%CI)=0,75(0,45-1,27) dla PFS.

Wyniki analiz OS i PFS dla porównania CT vs CT + BEV w odniesieniu do subpopulacji pacjentek ze **średnim ryzykiem** wskazały na **znamienną statystycznie przewagę** wnioskowanej technologii nad komparatorem w przypadku obu badanych parametrów przeżycia; OS - (HR(95%CI)=**0,695(0,51-0,94)**), PFS - HR(95%CI)=**0,63(0,48-0,82)**). Różnica mediany OS wyniosła 5,8 mies. (17,9 vs 12,1 mies.), natomiast różnica median PFS wyniosła 2,1 mies. (7,9 vs 5,8 mies.).

Wyniki analiz przeżycia dla porównania CT vs CT + BEV w odniesieniu do subpopulacji pacjentek z **wysokim ryzykiem** wskazały **istotną statystycznie przewagę** terapii zawierającej BEV zarówno w zakresie OS, jak i PFS, odpowiednio HR(95%CI)=**0,38(0,20-0,71)** i HR(95%CI)=**0,51(0,28-0,93)**. Różnica mediany OS wyniosła 5,8 mies. (12,1 vs 6,3 mies.), natomiast różnica median PFS wyniosła 3,0 mies. (6,0 vs 3,0 mies.).

Wyniki dla pacjentek z podgrupy wysokiego ryzyka należy interpretować ze szczególną ostrożnością, ze względu na stosunkową niewielką liczebność próby. Należy mieć również na uwadze małą liczebność pacjentów w punktach czasowych znajdujących się na ogonie poszczególnych krzywych przeżywalności. W świetle powyższych wyników istotna wydaje się informacja, że populacja docelowa wnioskowanego PL obejmuje pacjentów ze wszystkich grup ryzyka.

Analitycy Agencji zidentyfikowali również dodatkowe dane z badania GOG-240 zamieszczone na stronie European Society for Medical Oncology (ESMO); źródło danych stanowi abstrakt **Tewari 2014a**. Ze względu na formę publikacji i sposób przedstawienia wyników, jakość i wiarygodność prezentowanych danych jest ograniczona. Na stronie ESMO zamieszczono wyniki ostatecznej analizy OS dla porównania CT + BEV vs CT z badania GOG-240, w momencie wystąpienia 348 zgonów (czyli o 2 zgony więcej niż przewidywana liczba zgonów ostatecznej analizy określona a priori protokołem badania, data odcięcia: 7 marca 2014 r.). Poniżej przedstawiono krzywą OS dla tego porównania opublikowaną na stronie ESMO.



Rysunek 6. Krzywa OS dla porównania CT vs CT + BEV w odniesieniu do subpopulacji pacjentek z wysokim ryzykiem (4-5 czynników prognostycznych wg kryteriów Moore'a) (ESMO 2014)

Z powyższego wykresu wynika, że mediana czasu OS w ramieniu pacjentek leczonych terapią skojarzoną z BEV jest o 3,5 mies. większa w porównaniu z ramiem chorych otrzymujących komparator (16,8 mies. vs 13,3 mies.). Ryzyko zgonu w grupie BEV jest statystycznie mniejsze niż w grupie nie otrzymującej ocenianej interwencji (HR(95%CI)=**0,765(0,62-0,95)**). Krzywe BEV i komparatora nie zbiegają się wskazując na przewagę ocenianej technologii także w dłuższym okresie obserwacji badania przekraczającym 36 miesięcy.

Przebieg powyższej krzywej odbiega od przebiegu krzywych wykonanych na podstawie danych raportowanych we wcześniejszych punktach odcięcia (**Tewari 2014**). W poszczególnych punktach czasowych krzywej OS wykonanej w oparciu o dane raportowane 7 marca 2014 r. liczebność pacjentów jest wyraźnie większa niż w przypadku krzywej sporządzonej na danych zamrożonych w grudniu 2012 r. (np. 129 vs 47 pacjentek dla 24 mies. obserwacji). Autorzy badania oraz informacje na stronie ESMO nie odnoszą się do różnic w analizie OS między poszczególnymi okresami raportowania danych z badania GOG-240, co zwiększa niepewność przedstawionych wyników. Ponadto, dane, na które powołuje się ESMO zostały opublikowane jedynie w formie abstraktu.

Wyniki analizy skuteczności w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (odpowiedź na leczenie i jakość życia) przedstawiono w tabeli 16 i 17. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności dla porównania CT + BEV vs CT – jakość życia (GOG-240)

Podgrupa	Średnia*		MD (95% CI)**
	CT + BEV	CT	
<b>Wpływ choroby na życie codzienne wg FACT-Cx-TOI</b>			
CT ogółem	72,7	74,5	-1,2 (-4,1; 1,7)***
CIS + PAX	70,5	74,4	-2,1 (-1,2; 5,3)
TOP + PAX	73,3	74,0	0,1 (-3,1; 3,2)
<b>Nasilenie objawów neurotoksycznych wg FACT/GOG-Ntx – ocena tylko u pacjentek z objawami neurotoksycznymi</b>			
CT ogółem	8,92	8,78	0,23 (-1,19; 1,64)
CIS + PAX	8,87	7,85	0,15 (-1,54; 1,84)
TOP + PAX	8,97	9,79	0,17 (-1,31; 1,65)
<b>Nasilenie bólu wg BPI – ocena tylko u pacjentek z bólem o nasileniu ciężkim</b>			
CT ogółem	5,09	4,69	0,5 (-0,14; 1,14)
CIS + PAX	5,50	5,15	0,77 (-0,13; 1,68)
TOP + PAX	4,68	4,17	0,32 (-0,61; 1,25)

\*Ocena po 9 mies. po zastosowaniu pierwszego cyklu

\*\*Średnia dla całego okresu badania



\*\*\*Wynik dla CI 98,75%

**FACT/GOG-Ntx-4** - Skala oceny jakości życia dla pacjentów z neurotoksycznością, składająca się z 4 pytań dotyczących odczuwania mrowienia oraz dyskomfortu w stopach lub rękach w ciągu 1 tygodnia. Każde pytanie oceniane jest w skali 0 (brak wpływu choroby na życie codzienne pacjenta) do 4 (bardzo duży wpływ choroby na życie pacjenta). **FACT-Cx TOI** - Skala oceny jakości życia dla pacjentek z RSM, składająca się z 4 pytań dotyczących wpływu choroby na życie codzienne w ciągu 1 tygodnia. Oceniane kategorie to: zdrowie fizyczne, samopoczucie, życie społeczne, samopoczucie, funkcjonalność w życiu codziennym oraz dodatkowe problemy. Każde pytanie oceniane jest w skali 0 (brak wpływu choroby na życie codzienne pacjenta) do 4 (bardzo duży wpływ choroby na życie pacjenta). **BPI** - Skala oceniająca nasilenie bólu oraz wpływ bólu na codzienne życie pacjenta w ciągu 24 h

**Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności dla porównania CT + BEV vs CT - odpowiedź na leczenie, występowanie objawów neurotoksycznych i bólu (GOG-240)**

Podgrupa	n/N (%)		RR/OR (95% CI)
	CT + BEV	CT	
<b>Ogólna odpowiedź na leczenie (całkowita i częściowa)</b>			
CT ogółem	109/227 (48)	81/225 (36)	<b>RR = 1,33 (1,07; 1,66)</b>
CIS + PAX	58/115 (50)	51/114 (45)	RR = 1,13 (0,86; 1,48)
TOP + PAX	53/112 (47)	30/111 (27)	<b>RR = 1,75 (1,22; 2,52)</b>
<b>Odpowiedź na leczenie (całkowita)</b>			
CT ogółem	28/227 (12)	14/225 (6)	<b>RR = 1,98 (1,07; 3,66)</b>
CIS + PAX	17/115 (15)	9/114 (8)	RR = 1,87 (0,87; 4,03)
TOP + PAX	11/112 (10)	5/111 (5)	RR = 2,18 (0,78; 6,07)
<b>Występowanie objawów neurotoksycznych wg FACT/GOG-Ntx</b>			
CT ogółem	bd	bd	<b>OR = 0,58 (0,17; 0,98)<sup>#</sup></b>
CIS + PAX	bd	bd	OR = 0,59 (0,1; 1,09)
TOP + PAX	bd	bd	<b>OR = 0,51 (0,11; 0,91)</b>
<b>Występowanie bólu o nasileniu ciężkim wg BPI</b>			
CT ogółem	bd	bd	OR = 0,96 (0,39; 1,52)
CIS + PAX	bd	bd	OR = 1,43 (0,03; 2,82)
TOP + PAX	bd	bd	OR = 0,65 (0,15; 1,15)

<sup>#</sup>Wynik dla CI 98,75%

<sup>#</sup>Wynik różniący z publikacją główną (OR:0,58 [0,29; 1,17], p=0,05)

**Odpowiedź całkowita** - Zanik wszystkich zmian, zarówno będących jak i niebędących przedmiotem oceny oraz brak obecności nowych zmian, udokumentowane przez dwa badania oceniające stopień zaawansowania choroby, oddzielone od siebie o  $\geq 4$  tygodnie; **odpowiedź częściowa** - Zmniejszenie sumy najdłuższych wymiarów (LD) wszystkich wymiernych zmian będących przedmiotem oceny\* o co najmniej 30% w porównaniu do sumy LD tych zmian w okresie baseline oraz brak wyraźnej progresji zmian niebędących przedmiotem oceny i brak nowych zmian, udokumentowane przez dwa badania oceniające stopień zaawansowania choroby, oddzielone od siebie o  $\geq 4$  tygodnie. **FACT/GOG-Ntx-4** - Skala oceny jakości życia dla pacjentów z neurotoksycznością, składająca się z 4 pytań dotyczących odczuwania mrowienia oraz dyskomfortu w stopach lub rękach w ciągu 1 tygodnia. Każde pytanie oceniane jest w skali 0 (brak wpływu choroby na życie codzienne pacjenta) do 4 (bardzo duży wpływ choroby na życie pacjenta). **BPI** - Skala oceniająca nasilenie bólu oraz wpływ bólu na codzienne życie pacjenta w ciągu 24 h.

Wyniki badania GOG-240 **nie wykazały istotnych statystycznie różnic w jakości życia** między ramieniem CT + BEV a ramieniem CT, zarówno w przypadku populacji ogólnej jak i w obu podgrupach wydzielonych ze względu na rodzaj przyjmowanej chemioterapii. **Jakość życia** pacjentek oceniano za pomocą kwestionariusza FACT-Cx-TOI, który badał wpływ choroby na życie codzienne. Kwestionariusz wypełniany był przed rozpoczęciem terapii, podczas cyklu 2 i 5, a także po zakończonym leczeniu, tj. w 6 i 9 mies. od zakończenia cyklu 1. Przed rozpoczęciem badania kwestionariusze wypełniło 94% spośród 452 pacjentek uczestniczących w badaniu GOG-240. Odsetek pacjentów, którzy wypełnili ostatni kwestionariusz wynosił 63% na 307 uczestników pozostających w obserwacji (nie zaobserwowano różnic w *compliance* pomiędzy poszczególnymi ramionami badania). Niniejsza analiza jakości życia obejmuje jedynie pacjentki, dla których dostępne były dane przed rozpoczęciem leczenia oraz wyniki dla co najmniej jednej oceny w toku trwania terapii bądź po jej zakończeniu (390 pacjentek).

Zgodnie z wynikami badania GOG-240 **odsetek pacjentów z objawami neurotoksycznymi wg skali FACT/GOG-Ntx** w ramieniu CT + BEV był istotnie statystycznie mniejszy niż w ramieniu CT. Częstość występowania objawów neurotoksycznych była niższa po stronie ocenianej interwencji zarówno w podgrupie pacjentów stosujących schemat CIS + PAX, jak i TOP + PAX, przy czym istotność statystyczną osiągnięty tylko w przypadku tego drugiego schematu (Tabela 17). W analizie wykonanej w podgrupie pacjentek z objawami neurotoksycznymi nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem średniego nasilenia tych objawów; brak znamienności statystycznej stwierdzono niezależnie od zastosowanego schematu CT (Tabela 16).

Zastosowanie CT w skojarzeniu z BEV nie wiązało się ze wzrostem odsetka pacjentek raportujących **ból** (Tabela 17) oraz nasileniem bólu wg BPI (Tabela 16), zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupach z podziałem na rodzaj przyjmowanej CT.

Istotną statystycznie korzyść schematu CT + BEV w porównaniu z samą CT odnotowano w zakresie **ogólnej (całkowitej i częściowej) odpowiedzi na leczenie**, podobnie jak w przypadku **odpowiedzi całkowitej na leczenie**. Natomiast analiza w podgrupach wydzielonych ze względu na rodzaj otrzymywanej chemioterapii wskazała na brak istotnych różnic między wnioskowaną interwencją a schematem CIS + PAX zarówno w odniesieniu do ogólnej, jak i całkowitej odpowiedzi na leczenie. Brak istotności statystycznej odnotowano również dla porównania badanej interwencji ze schematem TOP + PAX w przypadku odpowiedzi całkowitej na leczenie.

Dane na temat całkowitej odpowiedzi na leczenie zidentyfikowano również w publikacji konferencyjnej **Eskander 2015**, w której przedstawiono wyniki analizy post-hoc z badania GOG-240. Zgodnie z treścią publikacji odpowiedź całkowitą uzyskało 44/452 pacjentek (9,7%), w tym 28 chorych w grupie CT + BEV oraz 16 w grupie CT. Mediana czasu do uzyskania całkowitej odpowiedzi wynosiła 4,5 mies. (zakres 2,9 do 6,8), a mediana czasu trwania całkowitej odpowiedzi - 13,6 mies. (8,0-25,5 mies.). Większość chorych miało nowotwór płaskonabłonkowy (n = 31; 70%), nowotwór nawrotowy/przetwały (n = 39; 81%) i przebytą radioterapię (n = 37; 84%). Nowotwór umiejscowiony był w szyjce macicy (n = 28; 64%), płucach (n = 9; 20%) i węzłach chłonnych (n=28; 64%). Osiemnastu pacjentów (41%) uzyskało odpowiedź całkowitą po napromieniowaniu, większość z nich otrzymywało CT + BEV (n=11; 61%). Obserwowano trend w kierunku szybszej odpowiedzi całkowitej u pacjentów otrzymujących CT + BEV (4,4 vs 5,2 mies.). Mediany PFS i OS u pacjentów z odpowiedzią całkowitą wynosiły odpowiednio 18,3 i 39,3 mies. Mediana OS w przypadku pacjentów z odpowiedzią całkowitą w ramieniu CIS + PAX + BEV nie została osiągnięta.

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniu obserwowano 8 **zgonów** związanych z AE, po 4 w grupie badanej i kontrolnej.

Bezpieczeństwo terapii CT + BEV w porównaniu z CT w leczeniu pacjentek z zaawansowanym rakiem szyjki macicy oceniono w 1 badaniu RCT: GOG-240. Wyniki analizy występowania zdarzeń niepożądanych zamieszczono poniżej. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania CT + BEV vs CT - zdarzenie niepożądane (GOG-240)

Zdarzenie niepożądane	Stopień nasilenia*	n/N (%)		RR (95% CI)
		CT + BEV	CT	
<b>AE ogółem</b>				
Zgon z powodu AE	-	4/220 (2)	4/219 (2)	1,00 (0,25, 3,93)
<b>AE o potencjalnym związku z BEV</b>				
Żołądkowo-jelitowe**	≥2	114/220 (52)	96/219 (44)	1,18 (0,97; 1,44)
Przetoka (ogółem)	≥3	13/220 (6)	1/219 (<1)	<b>12,94 (1,71; 98,07)</b>
Przetoka żołądkowojelitowa	≥3	7/220 (3)	0/219 (0)	<b>14,93 (0,86; 259,9)</b>
Przetoka moczowopłciowa	≥3	6/220 (3)	1/219 (<1)	5,97 (0,73; 49,20)
Nadciśnienie tętnicze	≥2	54/220 (25)	4/219 (2)	<b>13,44 (4,95; 36,47)</b>
Białkomocz	≥3	4/220 (2)	0/219 (0)	8,96 (0,49; 165,42)
Ból	≥2	71/220 (32)	62/219 (28)	1,14 (0,86; 1,52)
Neutropenia	≥4	78/220 (35)	57/219 (26)	<b>1,36 (1,02; 1,81)</b>
Gorączka neutropeniczna	≥3	12/220 (5)	12/219 (5)	1,00 (0,46; 2,17)
Powikłania zatorowozakrzepowe	≥3	18/220 (8)	3/219 (1)	<b>5,97 (1,78; 19,99)</b>
Krwawienie do CUN	≥3	0	0	nd
Krwawienie z przewodu pokarmowego	≥3	4/220 (2)	1/219 (<1)	3,98 (0,45; 35,34)
Krwawienie z układu moczowo-płciowego	≥3	6/220 (3)	1/219 (<1)	5,97 (0,73; 49,20)

\*wg NCI CTCAE

\*\*z wykluczeniem przetok.

W próbie klinicznej GOG-240 odnotowano w sumie 8 zgonów z powodu AE, po 4 przypadki na każde z ramion. Wśród zdarzeń niepożądanych o potencjalnym związku z BEV istotne statystycznie różnice na niekorzyść

ocenianej interwencji odnotowano w przypadku AE związanych z: przetoką ogółem, z przetoką żołądkowo-jelitową, nadciśnieniem tętniczym, neutropenią oraz powikłaniami zatorowo-zakrzepowymi. Wyniki ryzyka względnego dla pozostałych raportowanych AE o potencjalnym związku z zastosowaniem BEV nie osiągnęły progu istotności statystycznej, przy czym w większości przypadków można zaobserwować tendencję na niekorzyść ramienia BEV.

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie zidentyfikowano żadnych badań nad skutecznością oraz bezpieczeństwem CT skojarzonej z BEV dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej u pacjentek z nawrotowym, przetrwałym lub przerzutowym (IVB) rakiem szyjki macicy. Odnaleziono natomiast 3 jednoramienne badania RCT II fazy: Zigelboim 2013, Monk 2009 oraz Schefter 2014, w których zastosowano terapię z użyciem BEV u pacjentek z rakiem szyjki macicy. Tylko w próbie klinicznej Zigelboim 2013 oceniano stosowanie BEV w terapii dodanej do CT, w pracy Monk 2009 badano monoterapię BEV, a w publikacji Schefter 2014 analizowano terapię BEV skojarzoną z radiochemioterapią. Z uwagi na powyższe, w niniejszej analizie postanowiono przedstawić dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii pochodzące z badania Schefter 2014 oraz dane odnoszące się wyłącznie do profilu bezpieczeństwa z pozostałych prób klinicznych: Monk 2009 i Schefter 2014.

##### **Zigelboim 2013**

Publikacja przedstawia wyniki otwartego, jednoramiennego badania II fazy, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii złożonej (TOP + CIS + BEV) u dorosłych pacjentek z nawrotową lub przetrwałą chorobą nowotworową raka szyjki macicy, mierzlaną w chwili rozpoczęcia badania (wg Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), u których dotychczas stosowane leczenie uznano za nieskuteczne i nie zastosowano jeszcze chemioterapii w leczeniu nawrotu. Dodatkowo oceniano potencjalne zastosowanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET), wykonywanej z użyciem 18F-fluorodeoksyglukozy (FDG) i sprzężonej z TK (PET/TK), jako wczesnego wskaźnika odpowiedzi na leczenie.

W ramach terapii zastosowano: cisplatynę (50 mg/m<sup>2</sup>, dzień 1.), topotekan (0,75 mg/m<sup>2</sup>, dzień 1., 2., 3.) oraz bewacyzumab (15 mg/kg, dzień 1.) podawane dożylnie w cyklu co 21 dni do czasu wystąpienia progresji choroby lub toksyczności ograniczającej stosowanie terapii. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił co najmniej 6 miesięczny czas wolny od progresji choroby (PFS). Dodatkowo oceniano przeżycie całkowite OS (czas od rozpoczęcia badania do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny lub ostatniego kontaktu z pacjentem) oraz PFS ogółem (czas od rozpoczęcia badania do odnotowania udokumentowanej progresji choroby, śmierci lub ostatniego kontaktu z pacjentem).

Od grudnia 2007 do września 2009, 27 pacjentek zakwalifikowano do badania. Pacjentką podano 143 cykle terapii, mediana 3 na jedną pacjentkę (1-19). Na grudzień 2012 r., u wszystkich pacjentów przerwano leczenie z powodu: progresji choroby (n=11), odmowy na leczenie (n=2), (n=1), toksyczności zastosowanego leczenia (n=13). 17 pacjentów zmarło na skutek progresji choroby (63%), 8 pozostało przy życiu.

Mediana okresu obserwacji wynosiła 10 miesięcy (1,7 – 33,4). Odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie, badany u 26 pacjentek wyniósł 35% (80% CI, 22 - 49%): Ogółem obserwowano 1 całkowitą (4%, 80%CI 0,4–14%) i 8 częściowych odpowiedzi na leczenie (31%, 80%CI 19 – 45%) osiągając medianę 4,4 miesięcy (1,6 – 9,5). Odsetek 6 miesięcznych przeżyć wolnych od progresji choroby wyniósł 59% (80% CI, 46 - 70%). U 10 pacjentów odnotowano stabilizację choroby (39%; 80% CI: 25–53%) osiągając medianę 2,2 miesięcy. Mediana PFS i OS dla wszystkich pacjentek wyniosła odpowiednio 7,1 miesiąca (80% CI: 4,7–10,1) oraz 13,2 miesiąca (80% CI: 8,0–15,4).

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia należały zdarzenia hematologiczne: trombocytopenia (82%), leukopenia (74%), anemia (63%), neutropenia (56%). Większość pacjentów (78%) wymagała nieprzewidzianej hospitalizacji w celu wprowadzenia dodatkowego leczenia/opieki medycznej z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

W opinii autorów badania, na podstawie powyższych wyników można wnioskować, iż terapia skojarzona: TOP + CIS + BEV stanowi aktywny terapeutycznie schemat leczenia lecz charakteryzuje się wysoką toksycznością.

**RTOG 0417 (Shefter 2012, Shefter 2014)**

Badanie RTOG 0417 to jednoramienne, otwarte badanie II fazy, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania BEV i radiochemioterapii w leczeniu chorych z lokalnie zaawansowanym rakiem szyjki macicy. Pierwotnie do badania zakwalifikowano 60 pacjentek w stadium IB-III B choroby (wg klasyfikacji FIGO). Ocenie podlegały następujące punkty końcowe: OS (przeżycie całkowite, mierzone od daty włączenia do badania do wystąpienia zgonu); LRF (ang. locoregional failure) - wystąpienie niepowodzenia leczenia w okolicy umiejscowienia tj. macicy lub brak odpowiedzi na leczenie w ciągu jednego roku od rozpoczęcia leczenia, DF (ang. distant failure) - wystąpienie odległych przerzutów; PAF (ang. paraaortic nodal failure) - zajęcie węzłów chłonnych okołoaortalnych, PFS (czas wolny od progresji choroby, mierzony od włączenia do badania do wystąpienia LRF).

Ostatecznie ocenie poddano populację 49 pacjentek (mediana wieku 45 lat). U większości pacjentek zdiagnozowano raka płaskonabłonkowego (80%) w stadium określono na IIB, odmiana typu „bulky” (63%). BEV (w dawce 10 mg/kg) podawany był dożylnie, co 2 tygodnie przez 3 cykle w skojarzeniu z chemioterapią cisplatyną (raz w tygodniu 40 mg/m<sup>2</sup>), standardową radioterapią narządów miednicy oraz brachyterapią. Mediana okresu obserwacji wynosiła 3,8 roku (0,8 – 6,0). Media okresu obserwacji dla pacjentek, które przeżyły, wynosiła 3,9 roku (2,1 – 6,0).

11 pacjentek zmarło - 10 zgonów (90,9%) określono jako bezpośrednio związane z rakiem szyjki macicy i 1 z chorobą płuc. U 12 pacjentek odnotowano wystąpienie LRF, u 6 PAF oraz u 4 DF (płuca i wątroba). U 33 pacjentek nie odnotowano żadnego niepowodzenia leczenia (67,3%).

W momencie włączenia do badania u pacjentek nie odnotowano SAE związanych z dotychczas stosowanym leczeniem. W ciągu 90 dni od rozpoczęcia leczenia nie odnotowano występowania ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem. U 15 z 49 pacjentek (31%) odnotowano występowanie AE zdefiniowanych w protokole badania. Najczęściej występowały zaburzenia hematologiczne (12/15; 80%). U 18 pacjentek (37%) odnotowano występowanie AE podczas stosowania leczenia i okresu obserwacji: u 2 pacjentek wystąpiły zaburzenia żołądkowo-jelitowe stopnia 3.

**Monk 2009**

Niniejsza publikacja przedstawia wyniki otwartego, jednoramiennego badania II fazy, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania BEV w leczeniu zaawansowanego raka szyjki macicy. Do badania kwalifikowano pacjentki z nawrotową, przetrwałą chorobą nowotworową, mierzalną w chwili rozpoczęcia badania (wg Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), o sprawności  $\leq 2$  według klasyfikacji GOG. BEV podawano dożylnie, w dawce 15 mg/kg w odstępach 21 dniowych, do czasu progresji choroby lub wystąpienia wykluczającej toksyczności. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła ocena czasu wolnego od progresji choroby oraz bezpieczeństwo stosowanej dawki BEV.

Od kwietnia 2002 r. do listopada 2006 r. do badania zakwalifikowano 50 pacjentek. Ostatecznie do badania włączono 46 pacjentek (średnia wieku 46 lat); 38 pacjentek (82,6%) leczonych było dotychczas radiologicznie, jak również 34 (73,9%) leczone było z zastosowaniem jednego schematu chemioterapii oraz 12 (26,1%) z zastosowaniem dwóch schematów.

Pacjentkom podano 254 cykle BEV (mediana = 4 na jednego pacjenta). Na kwiecień 2008 r., u 43 pacjentów przerwano leczenie z powodu: progresji choroby (n=36), toksyczności terapii (n=4), niedrożności jelita (n=1), odmowy dalszego leczenia (n=1), zakrzepicy nie związanej z zastosowaną terapią (n=1). 1 pacjentka zmarła podczas leczenia infekcji, którą można przypisać zastosowanej terapii. 37 pacjentek zmarło z powodu progresji choroby, 8 (17,4%) pozostało przy życiu.

U wszystkich pacjentów oceniano toksyczność stosowanej terapii. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia należały zdarzenia hematologiczne: trombocytopenia (82%), leukopenia (74%), anemia (63%), neutropenia (56%). Większość pacjentów (78%) wymagała nieprzewidzianej hospitalizacji w celu wprowadzenia dodatkowego leczenia/opieki medycznej z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Odnotowano następujące zdarzenia niepożądane (3 lub 4 stopnia) związane z zastosowanym leczeniem: nadciśnienie (n=7), zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (n=5), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (n = 40), anemię (n = 4), inne zaburzenia układu sercowo – naczyniowego (n = 2), krwawienia z pochwy (n = 1) oraz infekcje (n = 4).

W ocenie autorów badania, wyniki wskazują na dobrą tolerancję BEV w drugiej i trzeciej linii leczenia nawrotowego raka szyjki macicy. Niemniej jednak wymagają potwierdzenia w badaniach III fazy.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie wyników badań Zigelboim 2013, RTOG 0417 i Monk 2009 w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Tabela 19. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (pacjentek z danym AE) w badaniach Zigelboim 2013, RTOG 0417 i Monk 2009

Zdarzenie niepożądane	Zigelboim 2013 (N = 27)		Monk 2009 (N = 46)		Schefter 2013 (N = 49)	
	ogółem	Stopień nasilenia $\geq 3$	ogółem	Stopień nasilenia $\geq 3$	ogółem	Stopień nasilenia $\geq 3$
<b>Hematologiczne AE</b>						
Trombocytopenia	96 <sup>e</sup>	82	7	0	bd	29
Leukopenia	93	74	15	2	bd	29
Anemia	100 <sup>d</sup>	63	43	4	bd	29
Neutropenia	78	56	9	2	bd	29
<b>Niehematologiczne AE</b>						
Alergie	11	0	2	0	bd	bd
Zaburzenia słuchu	4	0	bd	bd	bd	bd
Sercowo-naczyniowe	56	15 <sup>a</sup>	26 <sup>b</sup>	9	bd	2
Nadciśnienie	bd	bd	28	15	bd	bd
Zaburzenia krzepnięcia	33	0	7	2	bd	bd
Objawy ogólne	96	22	52	4	bd	bd
Dermatologiczne	52	0	22	0	bd	bd
Endokrynne	4	0	bd	bd	bd	bd
Żołądkowo-jelitowy	96	19	46	9	bd	4
Moczowo-płciowe	48	30	26	7	bd	2
Krwotoki	22	11	17	2	bd	bd
Wątrobowe	bd	bd	24	0	bd	bd
Infekcje	44	19	13	7	bd	bd
Zw. z u. limfatycznym	26	0	bd	bd	bd	bd
Metaboliczne/parametry laboratoryjne	96	48	37	2	bd	bd
Mięśniowo-szkieletowe	11	0	bd	bd	bd	bd
Neurologiczne	56	7	11	0	bd	4
Zaburzenia wzroku	4	0	11 <sup>c</sup>	0	bd	bd
Ból	89	33	41	13	bd	bd
Płucne	41	4	17	4	bd	bd

<sup>a</sup> w tym jeden zgon

<sup>b</sup> inne serowo-naczyniowe AE

<sup>c</sup> neuropatie sensoryczne

<sup>d</sup> 78% pacjentek wymagało transfuzji erytrocytów

<sup>e</sup> 30% pacjentek wymagało transfuzji koncentratów płytek krwi.

Źródło: Analiza wnioskodawcy

#### 4.2.2.1. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

##### Najczęściej występujących działania niepożądane na podstawie ChPL Avastin

Sumaryczny profil bezpieczeństwa leku Avastin jest oparty na danych pochodzących od 5 200 pacjentów z różnymi nowotworami, w większości otrzymujących Avastin w skojarzeniu z chemioterapią w ramach badań klinicznych. Działania niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) według klasyfikacji układów i narządów:

- zaburzenia krwi i układu chłonnego: gorączka neutropeniczna, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość;
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: anoreksja;
- zaburzenia układu nerwowego: obwodowa neuropatia czuciowa, dyzartria, ból głowy, zaburzenie smaku;
- zaburzenia oka: zaburzenie oka, zwiększone łzawienie;
- Zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie, zakrzepica zatorowa (żylna);
- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność, nieżyt nosa;

- Zaburzenia żołądka i jelit: krwotok z odbytnicy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaparcia, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha;
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: komplikacje w gojeniu ran, zapalenie skóry złuszczone, sucha skóra, przebarwienie skóry;
- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle stawów;
- Zaburzenia nerek i dróg moczowych: białkomocz;
- Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: niewydolność jajników;
- Zmniejszenie masy ciała
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: osłabienie, zmęczenie, gorączka, ból, zapalenie błon śluzowych.

### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Avastin**

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, nazwa handlowa i numer serii produktu stosowanego u pacjenta powinny zostać wyraźnie odnotowane (lub określone) w dokumentacji pacjenta.

#### Perforacje żołądkowo-jelitowe i przetoki

Podczas terapii produktem Avastin pacjenci mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia perforacji w obrębie żołądka, jelit i pęcherzyka żółciowego. Proces zapalny wewnątrz jamy brzusznej może być czynnikiem ryzyka perforacji żołądkowo-jelitowej u pacjentów z rozsianym rakiem okrężnicy lub odbytnicy, w związku z czym należy zachować ostrożność podczas podawania leku tej grupie chorych. Wcześniejsza radioterapia jest czynnikiem ryzyka dla perforacji żołądkowo-jelitowych u pacjentek leczonych produktem Avastin z powodu przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy, wszystkie pacjentki z perforacjami żołądkowo-jelitowymi były uprzednio poddawane radioterapii. Należy zakończyć terapię w przypadku wystąpienia u pacjenta perforacji żołądkowo-jelitowej.

#### Przetoki pomiędzy układem pokarmowym a pochwą w badaniu GOG-0240

Pacjentki leczone produktem Avastin z powodu przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy są narażone na większe ryzyko powstawania przetoki pomiędzy pochwą a przewodem pokarmowym. Uprzednia radioterapia jest istotnym czynnikiem ryzyka powstawania przetok pomiędzy przewodem pokarmowym a pochwą. Wszystkie pacjentki z przetokami pomiędzy przewodem pokarmowym a pochwą były uprzednio poddawane radioterapii. Wznowa nowotworu w obszarach poddawanych radioterapii jest dodatkowym istotnym czynnikiem ryzyka powstawania przetok pomiędzy przewodem pokarmowym a pochwą.

#### Przetoki inne niż żołądkowo-jelitowe

Pacjenci leczeni produktem Avastin mogą być narażeni na zwiększone ryzyko powstawania przetok. Należy całkowicie zaprzestać podawania produktu Avastin jeśli u pacjenta rozwinię się przetoka tchawiczo-przełykowa lub jakakolwiek przetoka 4. stopnia [w/g klasyfikacji US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events Toxicity (NCI-CTCAE) wersja 3.0]. Dostępne są nieliczne dane dotyczące nieprzerwanego stosowania produktu Avastin u pacjentów z innymi rodzajami przetok. W przypadkach stwierdzenia wewnętrznej przetoki, poza przewodem pokarmowym, należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Avastin.

#### Komplikacje w gojeniu ran

Produkt Avastin może mieć niekorzystny wpływ na proces gojenia ran. Donoszono o przypadkach komplikacji w gojeniu ran o ciężkim przebiegu, włączając komplikacje związane z zespoleniami, w tym zakończone zgonem. Terapii produktem Avastin nie należy rozpoczynać w okresie krótszym niż 28 dni po większym zabiegu chirurgicznym lub do momentu całkowitego wygojenia się ran po zabiegu. U pacjentów, u których wystąpiło utrudnione gojenie ran w trakcie terapii, podawanie leku powinno być wstrzymane do momentu całkowitego wygojenia ran. Terapia powinna być wstrzymana w związku z operacjami planowanymi. U chorych przyjmujących Avastin zgłaszano rzadkie przypadki martwiczego zapalenia powięzi, w tym zakończone zgonem. Zdarzenie to jest zazwyczaj wtórne do powikłanego gojenia ran, perforacji układu pokarmowego lub powstania przetoki. U chorych, u których wystąpiło martwicze zapalenie powięzi, należy przerwać terapię produktem Avastin i wdrożyć niezwłocznie odpowiednie leczenie.

#### Nadciśnienie

Obserwowano zwiększoną częstość występowania nadciśnienia u pacjentów leczonych produktem Avastin. Dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa wskazują, że częstość występowania nadciśnienia jest zależna od dawki leku. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Avastin należy odpowiednio kontrolować istniejące już uprzednio nadciśnienie tętnicze. Nie ma danych dotyczących wpływu produktu Avastin w grupie pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem w chwili rozpoczynania terapii. Generalnie zaleca się kontrolę ciśnienia tętniczego podczas terapii. W większości przypadków nadciśnienie było odpowiednio kontrolowane

standardowymi metodami leczenia nadciśnienia, odpowiednimi dla sytuacji danego pacjenta. U pacjentów otrzymujących schematy chemioterapii zawierające cisplatynę, nie zaleca się do leczenia nadciśnienia tętniczego stosowania leków moczopędnych. W przypadku, gdy nie udaje się uzyskać kontroli nadciśnienia, lub u pacjenta rozwinie się przełom nadciśnieniowy lub encefalopatia nadciśnieniowa, należy trwale przerwać stosowanie produktu Avastin.

#### Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome - PRES)

Rzadko donoszono o rozwijaniu się u pacjentów leczonych produktem Avastin objawów podmiotowych i przedmiotowych odpowiadających zespołowi tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES), rzadkiej choroby neurologicznej, która może między innymi dawać następujące objawy: napady drgawkowe, bóle głowy, zmiana stanu psychicznego, zaburzenia widzenia lub ślepota korowa, z towarzyszącym nadciśnieniem lub bez. Rozpoznanie PRES należy potwierdzić metodami obrazowania mózgu, zwłaszcza metodą rezonansu magnetycznego (MRI). U osób z PRES zaleca się stosowanie leczenia określonych objawów, w tym kontrolę nadciśnienia, jak również odstawienie produktu Avastin. Nie zbadano bezpieczeństwa ponownego rozpoczęcia leczenia produktem Avastin u pacjentów, którzy przebyli wcześniej PRES.

#### Białkomocz

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie zwiększa się ryzyko wystąpienia białkomoczu podczas terapii produktem Avastin. Z danych wynika, że występowanie proteinurii wszystkich stopni (w/g klasyfikacji US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events Toxicity [NCI-CTCAE v.3]), może być zależne od dawki produktu Avastin. Zaleca się kontrolę białkomoczu, z użyciem testów paskowych, przed rozpoczęciem i w trakcie terapii. Białkomocz stopnia 4. (zespół nerczycowy) stwierdzano u 1,4% pacjentów leczonych produktem Avastin. Lek należy całkowicie odstawić u pacjentów, u których wystąpi zespół nerczycowy (NCI-CTCAE v.3).

#### Zakrzepica zatorowa tętnic

W badaniach klinicznych częstość występowania zakrzepów z zatorami w obrębie tętnic, włączając w to incydenty naczyniowo-mózgowe (ang. Cerebrovascular Accidents - CVAs), przemijające napady niedokrwienne mózgu (ang. Transient Ischaemic Attacks - TIAs) i zawał mięśnia sercowego (ang. Myocardial Infarctions - MIs), była zwiększona u pacjentów leczonych produktem Avastin w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko chemioterapię. Występowanie tętniczej zakrzepicy zatorowej lub cukrzycy w wywiadzie lub wiek powyżej 65 lat u pacjentów przyjmujących Avastin z chemioterapią, jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakrzepów z zatorami w obrębie tętnic w trakcie terapii. Należy zatem zachować ostrożność podczas leczenia tych grup pacjentów. Leczenie produktem Avastin należy całkowicie przerwać u pacjentów, u których wystąpi zakrzepica zatorowa tętnic.

#### Zakrzepica zatorowa żył

U pacjentów leczonych produktem Avastin może wystąpić zwiększone ryzyko żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zatorowości płucnej. Pacjentki leczone produktem Avastin w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną z powodu przetworzonego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy mogą być narażone na większe ryzyko wystąpienia zakrzepicy zatorowej żył. U pacjentów z zagrażającymi życiu (stopień 4) zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi, w tym zatorowością płucną (NCI-CTCAE v.3), należy przerwać stosowanie produktu Avastin. Pacjentów z zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi stopnia 3 lub niższego należy dokładnie kontrolować (NCI-CTCAE v.3).

#### Krwotoki

U pacjentów przyjmujących produkt Avastin występuje zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoków, w tym krwotoków zależnych od guza. Avastin należy całkowicie odstawić u pacjentów, u których wystąpi krwawienie stopnia 3. lub 4. w trakcie terapii (NCI-CTCAE v.3) (patrz punkt 4.8).

Pacjenci z nieleczonymi przerzutami do OUN byli rutynowo wyłączani z badań klinicznych produktu Avastin w oparciu o badania obrazowe lub objawy kliniczne. Dlatego ryzyko krwawienia do OUN u takich pacjentów nie było ocenione w prospektywnych randomizowanych badaniach klinicznych (patrz punkt 4.8). Pacjenci powinni być kontrolowani w kierunku objawów krwawienia do OUN i terapia preparatem Avastin powinna być przerwana w przypadku krwawienia wewnątrzczaszkowego.

Nie ma danych dotyczących profilu bezpieczeństwa produktu Avastin u pacjentów z wrodzoną skazą krwotoczną, nabytą koagulopatią lub u pacjentów otrzymujących pełne dawki leków przeciwzakrzepowych z powodu zakrzepicy zatorowej przed rozpoczęciem terapii produktem Avastin, jako że pacjenci ci byli wyłączeni z badań klinicznych. Dlatego też należy zachować ostrożność przed rozpoczęciem leczenia w tej grupie pacjentów. Niemniej, pacjenci, u których wystąpi zakrzepica żylna, nie mają zwiększonego ryzyka krwawień w stopniu 3 lub wyższym podczas jednoczesnego podawania w pełnej dawce warfaryny i produktu Avastin (NCI-CTCAE v.3).

#### Krwotok płucny/krwiopłucie

U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca przyjmujących produkt Avastin istnieje ryzyko wystąpienia ciężkich, w niektórych przypadkach śmiertelnych, krwotoków płucnych/krwiopłucia. Pacjenci z przebytymi ostatnio krwotokami płucnymi/krwiopłuciem (> 2,5 ml czerwonej krwi), nie powinni przyjmować produktu Avastin.

#### Zastoinowa niewydolność serca (ang. Congestive Heart Failure - CHF)

W badaniach klinicznych obserwowano objawy wskazujące na zastoinową niewydolność serca. Zdarzenia tego typu obejmowały od bezobjawowego zmniejszenia frakcji wyrzutowej komory lewej do objawowej zastoinowej niewydolności serca, wymagającej leczenia lub hospitalizacji. Należy zachować ostrożność podczas leczenia produktem Avastin pacjentów z klinicznie istotną chorobą sercowo-naczyniową, taką jak występująca wcześniej choroba wieńcowa lub zastoinowa niewydolność serca. Większość pacjentów, u których wystąpiła zastoinowa niewydolność serca, miała raka piersi z przerzutami i otrzymywała wcześniej antracykliny, została poddana wcześniej radioterapii lewej ściany klatki piersiowej lub były obecne inne czynniki ryzyka wystąpienia zastoinowej niewydolności serca. U pacjentów w badaniu AVF3694g leczonych antracyklinami, którzy uprzednio nie otrzymywali antracyklin, nie obserwowano zwiększenia częstości występowania zastoinowej niewydolności serca dowolnego stopnia w grupie leczonej antracykliną z bewacyzumabem w porównaniu do grupy leczonej wyłącznie antracyklinami. Zastoinowa niewydolność serca stopnia co najmniej 3. występowała nieco częściej u pacjentów otrzymujących bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią niż u pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią. Obserwacja ta jest spójna z danymi z innych badań z udziałem pacjentów z rozsiałym rakiem piersi, którzy nie otrzymywali równocześnie antracyklin (NCI-CTCAE v.3) (patrz punkt 4.8).

#### Neutropenia i infekcje

U pacjentów otrzymujących niektóre rodzaje chemioterapii toksyczne dla szpiku jednocześnie z produktem Avastin obserwowano częstsze występowanie ciężkiej neutropenii, gorączki neutropenicznej (w tym również przypadków śmiertelnych) oraz infekcji z lub bez ciężkiej neutropenii w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko chemioterapię. Dotyczyło to przede wszystkim schematów zawierających pochodne platyny lub taksany stosowanych w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, raka piersi z przerzutami oraz schematu zawierającego paklitaksel i topotekan stosowanego u chorych na przerzutowego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy.

#### Reakcje nadwrażliwości/reakcje podczas wlewu

Istnieje ryzyko wystąpienia u pacjentów reakcji nadwrażliwości/reakcji podczas wlewu. Zaleca się uważne obserwowanie chorych podczas podania bewacyzumabu, tak jak w przypadku innych leczniczych humanizowanych przeciwciał monoklonalnych. Jeśli taka reakcja wystąpi należy przerwać podanie i włączyć odpowiednie terapie. Systematyczna premedykacja nie jest zalecana.

#### Martwica kości szczęki lub żuchwy

Wśród pacjentów z chorobą nowotworową leczonych produktem Avastin obserwowano przypadki martwicy kości szczęki lub żuchwy, większość z tych pacjentów była leczona równocześnie lub w przeszłości bisfosfonianami w postaci dożylniej. Stosowanie bisfosfonianów jest uznanym czynnikiem ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki lub żuchwy. Należy zachować ostrożność w przypadku równoczesnego lub sekwencyjnego stosowania produktu Avastin i bisfosfonianów w postaci dożylniej. Inwazyjne procedury dentystryczne uznaje się za dodatkowy czynnik ryzyka. Przed rozpoczęciem stosowania produktu Avastin należy rozważyć badanie stomatologiczne i odpowiednie zabiegi profilaktyczne. U pacjentów wcześniej leczonych lub w trakcie leczenia bisfosfonianami w postaci dożylniej należy, o ile to możliwe, unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych.

#### Stosowanie do ciała szklatego gałki ocznej

Avastin nie jest wytwarzany do podawania do ciała szklatego gałki ocznej.

#### Zaburzenia oka

Donoszono o pojedynczych przypadkach oraz seriach ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących oka, zgłaszanych po niezgodnym z rejestracją podaniu produktu Avastin do ciała szklatego gałki ocznej z fiolek przeznaczonych do zastosowania dożylnego u chorych na raka. Do tych działań niepożądanych należało: zakaźne zapalenie struktur wewnętrznych oka, zapalenie wewnątrzgałkowe, takie jak jałowe wewnętrzne zapalenie oka, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie ciała szklatego, odwarstwienie siatkówki, przedarcie warstwy barwnikowej siatkówki, wzrost ciśnienia śródgałkowego, krwawienie wewnątrzgałkowe, takie jak krwotok do ciała szklatego lub krwotok siatkówkowy, krwawienie spojówkowe. Niektóre z powyższych działań spowodowały utratę wzroku różnego stopnia, łącznie z trwałą ślepotą.

#### Zaburzenia ogólnoustrojowe po zastosowaniu do ciała szklatego oka

Terapia anti-VEGF (VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyń) zastosowana do ciała szklatego gałki ocznej może powodować zmniejszenie stężenia krążącego VEGF. Po zastosowaniu inhibitorów VEGF we wstrzyknięciu do ciała szklatego gałki ocznej zgłaszano przypadki ogólnoustrojowych działań niepożądanych, w tym krwawienia niedotyczące gałki ocznej oraz epizody tętnicznej zakrzepicy zatorowej.



### Niewydolność jajników/płodność

Avastin może upośledzać płodność kobiety. Dlatego też przed zastosowaniem produktu Avastin u kobiety w wieku rozrodczym należy przedyskutować z pacjentką sposoby zachowania płodności.

### **Informacji na temat bezpieczeństwa odnalezione na stronach FDA, EMA i URPL**

W celu odnalezienia informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, w dniu 02.06.2016 r. przeszukano strony internetowe URPL, EMA i FDA.

- FDA

- grudzień 2015 r.: komunikat dotyczący zwiększonego ryzyka wystąpienia podwyższonego poziomu kreatyniny w surowicy (poziom około 1,5–1,9 razy większy niż wartość wyjściowa) u pacjentów leczonych preparatem Avastin w skojarzeniu z CT w porównaniu z chorymi otrzymującymi samą CT. Podwyższony poziom kreatyniny nie powrócił do wartości wyjściowej u około 1/3 pacjentów;
- wrzesień 2015 r.: uaktualnienie ulotki preparatu Avastin o nowe działania niepożądane wykryte w badaniach post-marketingowych: martwicę kości innych niż żuchwa oraz zespół tylnej odwracalnej encefalopatii;
- maj 2015 r. uaktualnienia ulotki preparatu Avastin o informację na temat toksyczności zarodkowo-płodowej;
- sierpień 2014 r. uzupełnienie ulotki preparatu Avastin o informację o występowaniu zdarzeń naczyniowych u pacjentów leczonych tym preparatem;
- marzec 2013 r. informacja o wewnątrzgałkowych infekcjach oka zaobserwowanych w 5 przypadkach, które mogły być wywołane, niezgodnym ze wskazaniem, stosowaniem produktu Avastin;
- grudzień 2013 r. uzupełnienie ulotki preparatu Avastin o specjalne ostrzeżenie odnośnie możliwości wystąpienia tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oraz nowe działanie niepożądane – białkomocz;
- marzec 2013 r. uzupełnienie ulotki preparatu Avastin o informację na temat ryzyka wystąpienia komplikacji w gojeniu ran i nowe działanie niepożądane: martwicze zapalenie powięzi, często będące skutkiem tych komplikacji;
- październik 2012 r. - uzupełnienie ulotki preparatu Avastin: do działań niepożądanych dodano immunogenność;
- maj 2012 r. - uzupełnienie ulotki preparatu Avastin: do działań niepożądanych dodano: zastoinową niewydolność serca, a także zaburzenia wątroby i dróg żółciowych oraz perforację pęcherzyka żółciowego;
- grudzień 2011 r. uaktualnienie ulotki preparatu Avastin roztwór do wstrzykiwań: uzupełnienie o działania niepożądane występujące po podaniu produktu do ciała szklistego gałki ocznej, takie jak zaburzenia oka oraz zaburzenia ogólnoustrojowe;
- wrzesień 2011 r. - aktualizacja ulotki produktu Avastin: dodanie specjalnego ostrzeżenia odnośnie niewydolności jajników oraz nowe działania niepożądane: martwicę kości szczęki, żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe oraz krwawienia u pacjentów stosujących leki przeciwzakrzepowe, a także niewydolność jajników. Dodatkowo zamieszczono informacje odnośnie stosowania preparatu Avastin u kobiet w wieku rozrodczym;
- kwiecień 2007 r. – komunikat skierowany do pracowników służby zdrowia ostrzegający przed możliwością wystąpienia przetoki tchawiczo-przełykowej po jednoczesnym zastosowaniu chemioterapii i radioterapii w skojarzeniu z preparatem Avastin u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuc. Lek Avastin nie jest wskazany do stosowania u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuc;
- październik 2006 - komunikat skierowany do pracowników służby zdrowia ostrzegający przed możliwością wystąpienia zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii

Źródło: <http://www.fda.gov/> (data dostępu: 02.06.2016 r.)

- URPL

- 2013 r. – komunikat zawierający ostrzeżenie dotyczące przypadków występowania martwiczego zapalenia powięzi (w tym przypadki zakończone zgonem) u pacjentów

przyjmujących produkt leczniczy Avastin w ramach badań klinicznych. W powyższych przypadkach zaleca się przerwanie terapii produktem Avastin i rozpoczęcie odpowiedniego leczenia;

- 2010 r. – komunikat dotyczący raportowanych przypadków martwicy kości szczęki/żuchwy u pacjentów z chorobą nowotworową po zastosowaniu produktu Avastin (którzy w większości, otrzymywali równocześnie lub w przeszłości bisfosfoniany w postaci infuzji dożylniej). Występowanie martwicy kości szczęki/żuchwy mogło związane być ze stosowaniem bisfosfonianów, które mogą pozostać aktywne w tkance kostnej przez wiele miesięcy po zakończeniu ich stosowania. Produkt Avastin jest obecnie badany pod kątem wpływu na kliniczny przebieg martwicy kości szczęki/żuchwy, a jego charakterystyka zostanie uzupełniona o dodatkową informację dotyczącą bezpieczeństwa stosowania w kontekście ewentualnego występowania martwicy kości szczęki/żuchwy. W tym samym roku na stronie internetowej URPL zamieszczono również informację dotyczącą częstych ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ) reakcji nadwrażliwości oraz reakcji związanych z podaniem we wlewie produktu Avastin. Producent leku oszacował, iż ryzyko ich wystąpienia wynosi do 5%, a większość reakcji zaobserwowano w stopniu łagodnym do średniego, natomiast reakcje o większym nasileniu odnotowano u 0,2% pacjentów. Do zgłaszanych objawów należały: duszności, zaczerwienienie, wysypka, niedociśnienie lub nadciśnienie, nasycenie tlenem, ból w klatce piersiowej, dreszcze, nudności lub wymioty;
- 2009 r. – komunikat o ciężkim zapaleniu gałki ocznej i jałowym zapaleniu wnętrza gałki ocznej po niezgodnym z zatwierdzonymi wskazaniami doszkliskowym stosowaniu produktu Avastin w Kanadzie (25 przypadków, których objawy obejmowały podrażnienie oka, światłowstręt, niewyraźne widzenie i męty w ciele szklistym);
- 2008 r. - komunikat skierowany do pracowników służby zdrowia dotyczący przypadków wystąpienia zmian charakterystycznych dla mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z przerzutowym rakiem nerki uczestniczących w badaniu I fazy, w którym produkt Avastin stosowany był w niezarejestrowanym schemacie z jabłczanem sunitynibu.

Źródło: <http://urpl.gov.pl/> (data dostępu: 02.06.2016 r.)

- EMA

Uzupełnienie ChPL Avastin o dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa opisane w dokumencie EMA/847581/2015 (EMA 2015), m.in.:

- październik 2015 - dodanie ostrzeżenia o zwiększonym poziomie kreatyniny w surowicy z/bez białkomoczem związanym z podaniem leku Avastin;
- luty 2016 - uwzględnienie informacji o ryzyku zaburzeń płodu;
- wrzesień 2013 - dodanie informacji na temat cukrzycy jako czynnika ryzyka wystąpienia tętniczej zakrzepicy zatorowej;
- kwiecień 2013 - dodanie informacji o martwiczym zapaleniu powięzi.

Źródło: <http://www.ema.europa.eu/ema/> (data dostępu: 02.06.2016 r.)

### 4.3. Komentarz Agencji

#### Opracowania wtórne

W toku wyszukiwania zidentyfikowano 3 przeglądy systematyczne: **Hirte 2015**, **Leath 2013**, **Zagouri 2012**, z których dwa pierwsze dotyczyły oceny efektywności klinicznej chemioterapii stosowanych w zaawansowanym raku szyjki macicy (w tym również schematów zawierających BEV). Poniżej przedstawiono kluczowe informacje (cel, metodyka, wyniki i wnioski) z odnalezionych opracowań wtórnych.

#### Hirte 2015

**Cel:** Wskazanie opcji terapeutycznych w leczeniu nawracającego, przerzutowego lub przetrwałego raka szyjki macicy oraz aktualizacja wytycznych z 2007 Cancer Care Ontario Program.

**Metodyka:** W ramach przeglądu przeszukano: bazy Medline i EMBASE (od marca 2006 r. do kwietnia 2014 r.), The Cochrane Database of Systematic Reviews (wydanie 4/12, kwiecień 2014 r.), Cochrane Central Register of Controlled Trials (Wydanie 3/12, marzec 2014 r.), Canadian Medical Association Infobase, USA National Guidelines Clearinghouse oraz materiały konferencyjne American Society of Clinical Oncology (od 2007 do 2013). Do przeglądu włączono łącznie 3 badania III fazy porównujące różne schematy leczenia stosowane

w raku szyjki macicy. Metaanaliza nie została przeprowadzona ze względu na znaczną heterogeniczność wyników.

**Wyniki i wnioski:** Terapie skojarzone, takie jak CIS-PAX, CIS-TOP, CIS-winorelbina i CIS-gemcytabina są zalecane w leczeniu raka szyjki macicy. Zastąpienie karboplatyny przez CIS w powyższych kombinacjach może być zalecane i jest to związane z mniejszą ilością skutków ubocznych i łatwiejszym podaniem leku. Wybór chemioterapii będzie zależał od profilu toksyczności i preferencji pacjenta oraz innych czynników. BEV w skojarzeniu z CIS-PAX lub karboplatyną-PAX jest zalecany dla konkretnej podgrupy populacji docelowej (stadium IVB) określonej w badaniu GOG-240.

### **Leath 2013**

**Cel:** Przegląd badań klinicznych odnoszących się do chemioterapii w leczeniu pacjentek z pierwotnym w stadium IVB, przetrwałym i nawrotowym rakiem szyjki macicy.

**Metodyka:** W przeglądzie wykorzystano bazę PubMed (zakres wyszukiwania od 1966 do września 2012). Do wyszukiwania użyto haseł: „recurrent cervical cancer”; „chemotherapy”; „advanced cervical cancer”; „stage IVB cervical cancer”. Z przeglądu wykluczono publikacje nieanglojęzyczne oraz próby kliniczne odnoszące się do leczenia biologicznego lub leków niecytotoksycznych. W celu odnalezienia artykułów dotyczących danego wskazania przeszukano również Gynecologic Oncology Group (GOG), Southwest Oncology Group (SWOG), Japanese Oncology Group (JCOG). W odnalezionych manuskryptach wyszukiwano dodatkowych publikacji potencjalnie spełniających kryteria włączenia.

**Wyniki i wnioski:** W oparciu o badania fazy III, terapia skojarzone z CIS i PAX pozostają standardowym postępowaniem w raku szyjki macicy, chociaż schematy alternatywne takie jak CIS-TOP i CIS-gemcytabina mogą być akceptowalną opcją terapeutyczną przy uwzględnieniu potencjalnej toksyczności. Ostatnie dane z badań GOG-240 i JCOG 0505 mają szansę przyczynić się do zaprojektowania w przyszłości prób klinicznych ukierunkowanych na badanie tego problemu zdrowotnego. Leczenie schematem PAX + CIS wykazuje najlepsze efekty w terapii zaawansowanego i nawrotowego raka szyjki macicy. OS po leczeniu różnymi schematami chemioterapii (w tym CIS oraz terapii skojarzone oparte na CIS) na ogół nie przekracza 12 mies., co ma związek ze znaczną toksycznością leczenia.

### **Zagouri 2012**

**Cel:** Przegląd systematyczny literatury w celu syntezy wszystkich dostępnych danych z badań klinicznych i ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych w leczeniu raka szyjki macicy.

**Metodyka:** W ramach przeglądu przeszukano bazę MEDLINE (do 15 stycznia 2012). Do przeglądu włączono 33 publikacje, w tym materiały konferencyjne. Wśród odnalezionych opracowań 5 artykułów odnosi się do stosowania chemioterapii BEV: 2 artykuły opisują rezultaty w badaniach nierandomizowanych (fazy II) i 3 dotyczą badań retrospektywnych; 4 publikacje z użyciem cetuximabu; 3 z użyciem erlotinibu; 1 publikacja z użyciem matuzumabu; 2 z użyciem celecoxibu, oraz publikacje z użyciem imatinibu, TNP—470, pazopanibu, sunitinibu, curcuminu, entinostatu, temisirolimusu

**Wyniki i wnioski:** Leczenie BEV pacjentek z rakiem szyjki macicy było dobrze tolerowane, kliniczne korzyści na podstawie badań fazy II są obiecujące. Aktualnie prowadzone są badania fazy III (GOG-240), w których oceniana jest terapia z zastosowaniem CIS-PAX (z BEV lub bez) oraz TOP-PAX (z BEV lub bez). Badania nad zastosowaniem BEV w przerzutowym, nawrotowym stadium IVB raka szyjki macicy dają obiecujące wyniki.

### **Wniosek końcowy AKL wnioskodawcy:**

„ (...) Podsumowując, dodanie bewacyzumabu do chemioterapii skutkuje znamiennej statystycznie poprawą przeżycia całkowitego oraz wolnego od progresji oraz zwiększeniem odsetka chorych z odpowiedzią na leczenie. Najlepsze wyniki w odniesieniu do OS uzyskano w przypadku połączenia bewacyzumabu z chemioterapią w schemacie CIS + PAX. Dodanie bewacyzumabu do chemioterapii nie wpływało znacząco na obniżenie jakości życia pacjentek, natomiast związane było z mniejszym ryzykiem wystąpienia objawów neurotoksycznych”

Wnioski z AKL wnioskodawcy są zgodne z wnioskami odnalezionych opracowań wtórnych.

### **Podsumowanie Analityków AOTMiT**

Według danych statystycznych opartych o raporty KRN oraz dane otrzymane od polskich ekspertów klinicznych, w Polsce częstość zachorowań oraz śmiertelność na nowotwory szyjki macicy jest wyraźnie wyższa niż średnia dla krajów Unii Europejskiej. Polska należy do krajów europejskich o jednym z najniższych odsetków pięcioletnich przeżyć. Chociaż nieznane są polskie dane dotyczące rozkładu stopni zaawansowania raka szyjki

macicy, to uznaje się, że w Polsce nowotwór ten częściej niż w innych krajach Europy jest rozpoznawany w wyższych stopniach zaawansowania klinicznego. Eksperci zgodni są co do tego, że dotychczasowe sposoby leczenia pacjentek z rakiem szyjki macicy w zaawansowanym stadium w sytuacji niekwalifikującej się do leczenia miejscowego są niezadowalające.

Wnioskowanie oparto o wyniki jedyne go włączonego do analizy głównej badania RCT (GOG-240) o obiektywnie umiarkowanym poziomie wiarygodności wg skali Jadad (brak zaślepienia; 3/5 punktów).

Wyniki próby GOG-240 z datą odcięcia w grudniu 2012 r. wskazują na znamienne statystycznie wydłużenie czasu OS po dodaniu BEV do CT (HR(95%CI)=**0,71(0,54;0,95)**; mediana OS 17,0 vs 13,3 mies.), przy jednoczesnym braku istotnego statystycznie wpływu na jakość życia pacjentów. Ponadto, korzystny wpływ na wydłużenie czasu OS zaobserwowano dla skojarzenia BEV z PAX + CIS (różnica istotna statystycznie; HR(95%CI)=0,68(0,48-0,97), p=0,04, różnica mediana OS 17,5 vs 14,3 mies.). W przypadku skojarzenia BEV z PAX + TOP różnica OS nie osiągnęła istotności statystycznej (HR(95%CI)=0,74(0,53-1,05), p=0,09, mediana 16,2 vs 12,7 mies.). W interpretacji wyników należy uwzględnić, że badanie GOG-240 nie było zaprojektowane do oceny różnic we wpływie BEV na poprawę rokowania w zależności od rodzaju zastosowanego schematu leczenia. W badaniu wykazano również przewagę schematu PAX + CIS nad schematem PAX + TOP (istotna statystycznie różnica w PFS na niekorzyść TOP – HR(95%CI) = 1,39 (1,09;1,77), p=0,008. Pod względem OS nie osiągnięto istotności statystycznej). W związku z powyższym preferowanym schematem chemioterapii powinno być jednak skojarzenie PAX + CIS, a schemat PAX + TOP powinien być stosowany wyłącznie u chorych z przeciwwskazaniem do podania CIS.

Analiza OS stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy badania, a różnica w medianie czasu OS dla porównania CT + BEV vs CT wynosząca **3,7 mies. (13,3 vs 17,0 mies.)** autorzy badania uznali taką różnicę za istotną klinicznie. Należy przy tym podkreślić, że zmniejszenie względnego ryzyka zgonu wykazane w próbie klinicznej GOG-240 było nieznacznie mniejsze (HR=0,71) niż uznane przez badaczy za klinicznie istotne (HR≤0,70). Według KK, prof. Macieja Krzakowskiego, wydłużenie czasu przeżycia, które można uznać za istotne klinicznie, wynosi 3 miesiące.

W analizie zwrócono uwagę na niepewność w zakresie efektu różnicującego na korzyść BEV na ogonie krzywych PFS i OS (dane z badania GOG-240 na podstawie publikacji Tewari 2014). W przypadku analiz OS oraz PFS krzywe BEV zbiegają się z krzywymi komparatora przeważnie między 24 a 30 miesiącem obserwacji, a w przypadku porównania TP vs TP+BEV - między 18 a 24 miesiącem od randomizacji. Powyższa obserwacja może budzić wątpliwości co do korzystnego wpływu dodania BEV do CT na przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji u pacjentów otrzymujących terapię dłużej niż 2 lata. Należy jednak zwrócić uwagę, że w punktach czasowych przecięcia krzywych liczba pacjentów włączonych do analizy OS i PFS jest relatywnie niewielka. Brakuje również danych na temat pacjentów cenzurowanych, którzy zostali wykluczeni z analiz OS i PFS na tym etapie. W związku z powyższym, obserwowany w badaniu GOG-240 brak efektu różnicującego na ogonach krzywych OS i PFS powinien być interpretowany z ostrożnością.

Należy zwrócić uwagę, że w grupie pacjentów ze złym rokowaniem (4-6 niekorzystnych czynników wg. kryteriów Moore'a, w tym stan sprawności ogólnej pow. 0, wznowa w rejonie miednicy, czas wolny od choroby poniżej roku, wcześniejsze stosowanie pochodnych platyny) chemioterapia paliatywna wydaje się bezzasadna, a mediana czasu przeżycia wynosi około 2 miesiące (opinia eksperta klinicznego oparta na danych literaturowych). W niniejszej AWA przedstawiono również **wyniki analiz przeżycia ze stratyfikacją względem ryzyka** zdefiniowanym w oparciu o kryteria prognostyczne wg. Moore'a, tj. dla subpopulacji z niskim (0-1 czynnik prognostyczny), średnim (2-3) i wysokim (4-5) ryzykiem (Tewari 2015). Zaprezentowane dane sugerują, że korzyści kliniczne w zakresie OS i PFS wynikające z dodania BEV do CT dla subpopulacji z niskim stopniem ryzyka są wątpliwe: HR(95%CI)=1,12(0,56-2,24) dla OS oraz HR(95%CI)=0,75(0,45-1,27) dla PFS – brak różnic istotnych statystycznie. Z kolei największą korzyść kliniczną w odniesieniu do przeżycia uzyskali pacjenci średniego (HR(95%CI)=0,695(**0,51-0,94**) dla OS; HR(95%CI)=0,63(**0,48-0,82**) dla PFS) i wysokiego ryzyka (HR(95%CI)=0,38(**0,20-0,71**) dla OS; HR(95%CI)=0,51(**0,28-0,93**) dla PFS).

Dodatkowo na stronie internetowej **Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO)** zidentyfikowano wyniki ostatecznej analizy OS dla porównania CT + BEV vs BEV z badania GOG-240, w momencie wystąpienia 348 zgonów (czyli o 2 zgony więcej niż przewidywana liczba zgonów ostatecznej analizy określona a priori protokołem badania, data odcięcia: marzec 2014 r.), zgodnie z którymi mediana czasu OS w ramieniu pacjentek leczonych terapią skojarzoną z BEV jest o **3,5 mies.** większa w porównaniu z ramieniem chorych otrzymujących komparator (16,8 mies. vs 13,3 mies.), a ryzyko zgonu w grupie BEV jest znamienne statystycznie mniejsze niż w grupie nie otrzymującej ocenianej interwencji (HR(95%CI)=**0,765(0,62-0,95)**). Warto jednak podkreślić, że autorzy badania GOG-240 oraz informacje na stronie ESMO nie odnoszą się do różnic w analizie OS między poszczególnymi okresami raportowania danych z badania GOG-240, co wpływa na niepewność przedstawionych na stronie ESMO wyników. Ponadto, dane, na które powołuje się ESMO

zostały opublikowane jedynie w formie abstraktu. Zastosowanie CT + BEV wiązało się również z istotną statystycznie poprawą przeżycia wolnego od progresji (PFS) w porównaniu do CT nieskojarzonej (**HR(95%CI)=0,67(0,54;0,82)**), - różnica median czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła **2,3 mies.** (8,2 vs 5,9 mies.)

Wyniki badania GOG-240 **nie wykazały istotnych statystycznie różnic w jakości życia** między ramieniem CT + BEV a ramieniem CT, zarówno w przypadku populacji ogólnej jak i w obu podgrupach wydzielonych ze względu na rodzaj przyjmowanej chemioterapii. **Jakość życia** pacjentek oceniano za pomocą kwestionariusza FACT-Cx-TOI, który badał wpływ choroby na życie codzienne. Kwestionariusz wypełniany był przed rozpoczęciem terapii, podczas cyklu 2 i 5, a także po zakończonym leczeniu, tj. w 6 i 9 mies. od zakończenia cyklu 1. Przed rozpoczęciem badania kwestionariusze wypełniło 94% spośród 452 pacjentek uczestniczących w badaniu GOG-240. Odsetek pacjentów, którzy wypełnili ostatni kwestionariusz wynosił 63% na 307 uczestników pozostających w obserwacji (nie zaobserwowano różnic w *compliance* pomiędzy poszczególnymi ramionami badania). Niniejsza analiza jakości życia obejmuje jedynie pacjentki, dla których dostępne były dane przed rozpoczęciem leczenia oraz wyniki dla co najmniej jednej oceny w toku trwania terapii bądź po jej zakończeniu (390 pacjentek).

Istotną statystycznie korzyść schematu CT + BEV w porównaniu z samą CT odnotowano w zakresie **ogólnej (całkowitej i częściowej) odpowiedzi na leczenie**, podobnie jak w przypadku **odpowiedzi całkowitej na leczenie**.

Istotne znaczenie dla wnioskowania ma wynikający z próby klinicznej GOG-240 profil bezpieczeństwa BEV, w szczególności fakt, że częstość występowania i nasilenia działań niepożądanych stanowiły pierwszorzędowe punkty końcowe. W badaniu odnotowano w sumie 8 zgonów z powodu AE, po 4 przypadki w każdym z ramion badania. Dodanie BEV istotnie statystycznie zwiększyło częstość występowania przetok przewodu pokarmowego stopnia przynajmniej 3, nadciśnienia tętniczego stopnia przynajmniej 2, neutropenii stopnia przynajmniej 4 i powikłań zakrzepowo-zatorowych stopnia przynajmniej 3. Z drugiej strony, odsetek pacjentów z objawami neurotoksycznymi wg skali FACT/GOG-Ntx w ramieniu CT + BEV był istotnie statystycznie mniejszy niż w ramieniu CT. Zastosowanie CT w skojarzeniu z BEV nie wiązało się ze wzrostem odsetka pacjentek raportujących ból. Zdaniem 4 polskich ekspertów klinicznych, w tym KK w dziedzinie onkologii klinicznej, których opinie zamieszczono w niniejszej AWA, relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania wnioskowanej technologii jest pozytywna.

Na stronie internetowej ESMO odniesiono się do wyników badania GOG-240 wskazując jednocześnie, że chemioterapia skojarzona z BEV stanowi istotny postęp w terapii przerzutowego raka szyjki macicy, ale postępowanie z toksycznymi skutkami leczenia wciąż stanowi problem do dyskusji. Poddano również pod rozwagę, czy efekty terapii obserwowane w badaniu GOG-240 można przełożyć na realia państw z wysokim odsetkiem występowania raka szyjki macicy, które dysponują ograniczonymi zasobami finansowymi. W publikacji **Hirte 2015** zwrócono uwagę na wysokie koszty terapii i wzrost skutków ubocznych związanych z dodaniem BEV. Ponadto zasugerowano, że korzyści z zastosowania tej technologii mogą być niewspółmierne względem potencjalnie małych zmian obserwowanych w trakcie leczenia, w szczególności biorąc pod uwagę złe rokowania dla pacjentek chorujących na zaawansowanego raka szyjki macicy. Obecnie jednak nie ma badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, których celem byłaby ocena efektywności klinicznej BEV dodanego do chemioterapii w przedmiotowym problemie zdrowotnym. Zdaniem autorów opracowania **Mackay 2015**, chociaż dane z badania GOG-240 przyczyniły się do zmian w standardach leczenia raka szyjki macicy, to nie wszystkie pacjentki odniosły korzyści z leczenia, ponadto korzyści były względnie krótkotrwałe. W związku z powyższym w celu optymalizacji stosowania BEV należy zidentyfikować prognostyczne biomarkery zarówno dla odpowiedzi na leczenie, jak i toksyczności.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) dodanego do chemioterapii (cisplatyna + paklitaksel lub alternatywnie topotekan + paklitaksel) w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) rakiem szyjki macicy (RSM), niekwalifikujących się do wytrzewienia lub radioterapii, ze stopniem sprawności  $\leq 1$  wg WHO.

##### Technika analityczna

Analiza kosztów użyteczności (CUA).

##### Populacja

Populacja docelowa dla bewacyzumabu obejmuje dorosłe pacjentki z przetrwałym, nawrotowym lub pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) RSM, niekwalifikujące się do wytrzewienia lub radioterapii, ze stopniem sprawności  $\leq 1$  wg WHO.

##### Interwencja

Bewacyzumab w dawce 15 mg/kg m. c. dodany do chemioterapii skojarzonej:

- 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,
- 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.

##### Komparator

Terapię skojarzoną z BEV porównywano do stosowania samej chemioterapii:

- dla terapii bewacyzumabem dodanym do cisplatyny skojarzonej z paklitakselem komparator stanowi sama chemioterapia (cisplatyna skojarzona z paklitakselem),
- dla terapii bewacyzumabem dodanym do topotekanu skojarzonego z paklitakselem komparator stanowi sama chemioterapia (topotekan skojarzony z paklitakselem).

Dawkowanie chemioterapii jest takie same w obu porównywanych schematach.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent).

Ze względu na brak kosztów zidentyfikowanych po stronie pacjenta w przypadku terapii ZZSK, perspektywę płatnika publicznego uznano za tożsamą perspektywie poszerzonej (NFZ + pacjent).

##### Horyzont czasowy

Uwzględniono dożywotni horyzont czasowy (30 lat).

##### Komentarz analityka AOTMiT:

Należy zwrócić uwagę, że mediana okresu obserwacji w głównym badaniu wynosiła 20,8 miesiąca, więc w celu wykonania modelu ekonomicznego (w horyzoncie 30 lat; 360 miesięcy) niezbędne było estymowanie danych na znacznie dłuższy okres obserwacji, co zwiększa niepewność oszacowań.

### Dyskontowanie

Uwzględniono 5% stopę dyskontową dla kosztów i 3,5% stopę dyskontową dla efektów zdrowotnych.

### Koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

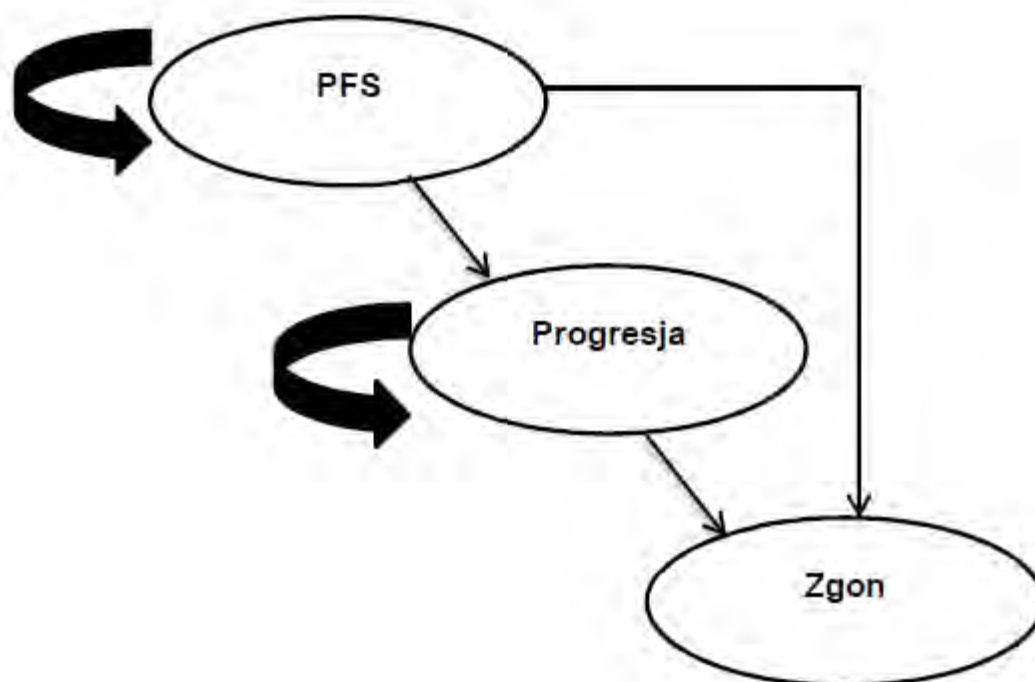
- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania pacjentek leczonych oraz nieleczonych,
- koszty leczenia działań niepożądanych.

### Model

W analizie wykorzystano kohortowy model Markowa wykonany w aplikacji MS Excel. W modelu tym całkowite przeżycie podzielone jest na przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie po progresji.

Pacjent rozpoczyna terapię w stanie „PFS” i w każdym cyklu modelu może przejść do stanu „Progresja” lub „Zgon” lub pozostać w stanie „PFS”. Ze stanu „Progresja” pacjent może przejść do stanu „Zgon” lub pozostać w stanie „Progresja”. Gdy pacjent przejdzie do stanu „Zgon”, nie może już zmienić stanu zdrowia.

Poniżej przedstawiono schemat wykorzystanego modelu.



Rysunek 7. Struktura modelu wnioskodawcy

W modelu tym przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami zdrowia nie są modelowane bezpośrednio. Zamiast tego na podstawie odpowiednich krzywych PFS i OS określono odsetek pacjentów będących w każdym ze stanów. Odsetek pacjentów z progresją został wyznaczony jako różnica pomiędzy tymi krzywymi. W modelu wykorzystano korektę do połowy cyklu.

### Analiza wrażliwości

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili jednokierunkowe i wielokierunkowe analizy wrażliwości w ramach, których testowano wpływ:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- charakterystyk początkowych pacjentek,
- wyboru rozkładu do modelowania całkowitego przeżycia pacjentek,
- sposobu ekstrapolacji długoterminowych danych dotyczących przeżycia pacjentek,
- wyboru rozkładu do modelowania przeżycia wolnego od progresji,
- wyboru rozkładu do modelowania czasu trwania leczenia,
- użyteczności stanów zdrowia,
- spadku użyteczności po progresji choroby,
- kosztów chemioterapii,
- kosztów monitorowania pacjentek leczonych chemioterapią.

Dodatkowo przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości. W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład beta;
- dla parametrów dla krzywych określających przeżycie wolne od progresji i przeżycie po progresji przyjęto wielowymiarowy rozkład normalny.

#### **Komentarz analityka AOTMiT:**

Wnioskodawca nie przeprowadził szacunków w horyzoncie czasowym zbliżonym do horyzontu badania.

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Zakłada się, że oba dostępne opakowania BEV (100 mg/4 ml, 400 mg/16 ml) w dalszym ciągu będą finansowane w ramach istniejącej grupy limitowej (1095.0 Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne – bewacyzumab, w której podstawę limitu finansowania wyznacza produkt Avastin (bevacizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml, 1 fiol. po 4 ml, kod EAN: 5909990010486. Cena za mg substancji w obu dostępnych opakowaniach leku Avastin jest taka sama.

#### **Instrument podziału ryzyka**



(szczegółowe informacje na temat zaproponowanego RSS przedstawiono w rozdz. 3.1.2.1 niniejszej AWA).

### **5.1.2. Dane wejściowe do modelu**

#### **Populacja**

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę populacji uwzględnionej w niniejszej analizie.

**Tabela 20. Charakterystyka populacji**

Parametr	Wartość
Średni wiek *	48,25 lata
Średnia masa ciała **	66,98 kg
Średni wzrost **	164,24 cm
Średnia powierzchnia ciała ***	1,73 m <sup>2</sup>

\* - na podstawie badania GOG 240; \*\* - na podstawie danych GUS; \*\*\* - oszacowano na podstawie średniej masy i średniego wzrostu.



## Efekty zdrowotne

W modelu uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- przeżycie wolne od progresji
- przeżycie całkowite,
- czas trwania terapii,
- wystąpienie działań niepożądanych.

Szczegółowe dane odnośnie wyników analizy efektywności klinicznej przedstawiono w rozdziale 3 niniejszej AWA.

W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione dane odnośnie działań niepożądanych.

Tabela 21. Działania niepożądane uwzględnione w modelu wnioskodawcy

Działanie niepożądane	Stopień	n/N (%)		RR [CI95%]	NNH/RD [CI95%]	p
		BEV + CT	CT			
Przetoka żołądkowo-jelitowa	≥3	7/220 (3)	0/219 (0)	14,93 [0,86;259,9]	31 [17; 140]	0,02
Nadciśnienie tętnicze	≥2	54/220 (25)	4/219 (2)	13,44 [4,95;36,47]	4 [3; 5]	<0,001
Neutropenia	≥4	78/220 (35)	57/219 (26)	1,36 [1,02;1,81]	10 [5; 118]	0,04
Powikłania zatorowo-zakrzepowe	≥3	18/220 (8)	3/219 (1)	5,97 [1,78;19,99]	14 [9; 34]	0,001

## Dawkowanie

W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione dawkowanie poszczególnych leków.

Tabela 22. Dawkowanie leków

Schemat	Lek	Dawka	Częstość podania
BEV+CIS+PAX, BEV+TOP+PAX	Bewacyzumab	15 mg/kg	21 dni
BEV+CIS+PAX, CIS+PAX	Cisplatyna	50 mg/m <sup>2</sup>	
	Paklitaksel	175 mg/m <sup>2</sup>	
BEV+TOP+PAX, TOP+PAX	Topotekan	0,75 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1.–3.	
	Paklitaksel	175 mg/m <sup>2</sup>	

## Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania pacjentek leczonych oraz nieleczonych,
- koszty leczenia działań niepożądanych.

W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione w niniejszej analizie **koszty poszczególnych schematów leczenia**. Koszty szacowano 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.

Tabela 23. Koszty leków na 1 cykl terapii (3 tygodnie)

Schemat leczenia	Koszt
BEV	z RSS: do 6. cyklu – [redacted] zł, od 7. cyklu – [redacted] zł; bez RSS: [redacted] zł
CIS + PAX	357,65 zł
TOP + PAX	623,44 zł

**Komentarz analityka AOTMiT:**

Należy zauważyć, że cena bewacyzumabu zgodnie z aktualnym na dzień przekazania AWA Obwieszczeniem MZ jest niższa niż cena uwzględniona przez autorów analizy wnioskodawcy [redacted]. Różnica ta prowadzi do zawyżenia wyników bez RSS, w stosunku do sytuacji aktualnej.

**Koszty podania leków** oszacowano na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ (Zarządzenie 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 programu zdrowotne (lekowe) oraz 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 chemioterapii). Koszty na jeden cykl terapii uwzględnione w analizie wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Koszty podania leków na 1 cykl terapii (3 tygodnie)

Schemat leczenia	Koszt
BEV + CIS + PAX	468 zł
BEV + TOP + PAX	1 404 zł
CIS + PAX	520 zł
TOP + PAX	1 560 zł

**Komentarz analityka AOTMiT:**

Zgodnie z AE wnioskodawcy: „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).” Zdaniem analityków brak jest uzasadnienia dla przyjęcia wyższych kosztów podania samej chemioterapii w porównaniu do chemioterapii skojarzonej z bewacyzumabem. Przyjęcie takiego założenia skutkuje zawyżeniem kosztów w ramieniu komparatora i tym samym zaniżeniem wartości współczynnika ICUR.

Sposób monitorowania pacjentów jest różny w zależności od stosowanego leczenia aktywnego lub jego braku. W ramach analizy podstawowej założono, że koszty monitorowania nie są różnicą pomiędzy porównywanymi interwencjami i wynoszą dla pacjentek leczonych 47,54 zł na tydzień, natomiast dla pacjentek nieleczonych koszty te wynoszą 8,05 zł.

Poniżej przedstawiono uwzględnione w analizie koszty związane z leczeniem działań niepożądanych.

Tabela 25. Tygodniowy koszt leczenia działań niepożądanych

Schemat leczenia	NFZ	NFZ + pacjent
BEV+CIS+PAX	85,20 zł	86,75 zł
BEV+TOP+PAX	85,20 zł	86,75 zł
CIS+PAX	48,23 zł	48,34 zł
TOP+PAX	48,23 zł	48,34 zł

Szczegóły szacowania kosztów leczenia działań niepożądanych przedstawiono w AE wnioskodawcy, rozdział 3.7.4.

**Użyteczności stanów zdrowia**

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeszukania użyteczności autorzy AE wnioskodawcy nie odnalazł wiarygodnych danych dotyczących stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W analizie dla stanu

zdrowia wolnego od progresji wykorzystano dane dotyczące jakości życia pacjentek z zaawansowanym RSM z badania GOG 240. Spadek użyteczności po progresji przyjęto zgodnie z danymi dla raka jajnika oraz raka piersi.

Ostatecznie w analizie podstawowej przyjęto następujące wartości użyteczności:

- PFS 0,79;
- Progresja 0,63.

### **Komentarz analityka AOTMiT:**

Należy zwrócić uwagę na ograniczenie wiarygodności niniejszej analizy wynikające z braku danych dotyczących użyteczności w stanie progresja. Uwzględnienie względnego spadku użyteczności na podstawie danych odnośnie innych nowotworów (rak piersi i rak jajnika) jest założeniem obciążonym dużą niepewnością. Parametr ten testowano jednak w ramach analizy wrażliwości, która wykazała brak znaczącego wpływu na wyniki analizy.

### **Analiza wrażliwości**

Tabela 26. Zestawienie parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości
Horyzont czasowy	30 lat	15 lat
Dyskontowanie	5% - koszty; 3,5% - efekty	a) 5% - koszty; 5% - efekty; b) 0% - koszty; 0% - efekty; c) 5% - koszty; 0% - efekty;
Metoda ekstrapolacji długoterminowego przeżycia	Dane z bazy SEER, rozkład gamma	a) baza SEER, rozkład log-normalny; b) publikacja Davy 2003; c) ekstrapolacja danych z badania GOG 240
Funkcja dopasowania OS do badania GOG 240, dane krótkoterminowe	a) schematy zawierające CIS – rozkład log-normalny; b) schematy zawierające TOP – rozkład log-logistyczny	a) r. Weibulla; b) r. wykładniczy; c) r. log-logistyczny; d) r. gamma; e) r. Gompertza; f) krzywa Kaplana-Meiera
Funkcja dopasowania PFS do badania GOG 240	a) schematy zawierające CIS – rozkład gamma; b) schematy zawierające TOP – rozkład log-normalny	c) r. Weibulla; d) r. wykładniczy; e) r. log-logistyczny; f) r. gamma; g) r. Gompertza; h) krzywa Kaplana-Meiera, ogon: rozkład Weibulla; i) krzywa Kaplana-Meiera, ogon: rozkład wykładniczy; j) krzywa Kaplana-Meiera, ogon: rozkład log-logistyczny; k) krzywa Kaplana-Meiera, ogon: rozkład log-normalny; l) krzywa Kaplana-Meiera, ogon: rozkład gamma; m) krzywa Kaplana-Meiera, ogon: rozkład Gompertza.
Czas trwania leczenia	krzywa Kaplana-Meiera, ogon: rozkład Weibulla	a) r. Weibulla; b) r. wykładniczy; c) r. log-logistyczny; d) r. log-normalne; e) r. gamma; f) krzywa Kaplana-Meiera, ogon: rozkład wykładniczy; g) krzywa Kaplana-Meiera, ogon: rozkład log-logistyczny; h) krzywa Kaplana-Meiera, ogon:

		rozkład log-normalny; i) krzywa Kaplana-Meiera, ogon: rozkład gamma;
<b>Spadek użyteczności dla progresji choroby</b>	20% w stosunku do użyteczności PFS	a) 9,6%; b) 33,9%.
<b>Użyteczności stanu zdrowia stanu PFS oraz stanu progresja</b>	0,79 oraz 0,63	1,0 oraz 0,5
<b>Masa ciała i wzrost pacjentek</b>	66,98 kg i 164,24 cm	75,46 kg i 162,39 cm
<b>Koszty chemioterapii za mg</b>	CIS – 0,73 zł; TOP – 100,17 zł; PAX –1,06 zł.	a) CIS:0,68 zł; TOP:82,22 zł; PAX:0,53 zł; b) CIS:0,95 zł; TOP:136,08 zł; PAX:3,41 zł;
<b>Tygodniowy koszt monitorowania chemioterapii</b>	47,54 zł	a) 19,93 zł; b) 59,79 zł.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Oceniana interwencja w obu przeprowadzonych porównaniach (**BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX** oraz **BEV + TOP + PAX vs TOP + PAX**) jest użyteczna kosztowo uwzględniając zaproponowany RSS, natomiast wykazuje brak kosztowej użyteczności bez uwzględnienia RSS.

Wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)

Tabela 27. Wyniki AE wnioskodawcy, wariant podstawowy, perspektywa NFZ

Parametr	BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX	BEV + TOP + PAX vs TOP + PAX
<b>Różnica efektów (QALYG)</b>	0,35	0,37
<b>Różnica kosztów (zł)*</b>	/ 115 285	/ 111 341
<b>ICUR (zł/QALYG)*</b>	/ 327 050	/ 301 459

\* - wyniki z RSS / bez RSS

Zgodnie z analizą podstawową wnioskodawcy wartość współczynnika ICUR z perspektywy NFZ wynosi dla porównania BEV+CIS+PAX vs CIS+PAX 327 050 zł/QALY bez RSS ( / zł/QALY z RSS), natomiast dla porównania BEV+TOP+PAX vs TOP+PAX 301 459 zł/QALY bez RSS ( / zł/QALY z RSS). Tylko w przypadku uwzględnienia RSS interwencja jest kosztowo użyteczna dla obu porównań (próg opłacalności wynosi 129 955 zł).

Wyniki z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent)

Tabela 28. Wyniki AE wnioskodawcy, wariant podstawowy, perspektywa poszerzona (NFZ+pacjent)

Parametr	BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX	BEV + TOP + PAX vs TOP + PAX
<b>Różnica efektów (QALYG)</b>	0,35	0,37
<b>Różnica kosztów (zł)*</b>	/ 115 320	/ 111 376
<b>ICUR (zł/QALYG)*</b>	/ 327 149	/ 301 553

\* - wyniki z RSS / bez RSS

Zgodnie z analizą podstawową wnioskodawcy wartość współczynnika ICUR z perspektywy poszerzonej (NFZ+pacjent) wynosi dla porównania BEV+CIS+PAX vs CIS+PAX 327 149 zł/QALY bez RSS ( / zł/QALY z RSS), natomiast dla porównania BEV+TOP+PAX vs TOP+PAX 301 553 zł/QALY bez RSS ( / zł/QALY z RSS). Tylko w przypadku uwzględnienia RSS interwencja jest kosztowo użyteczna dla obu porównań (próg opłacalności wynosi 129 955 zł).

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa **ceny zbytu netto** leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności (125 955 zł), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- z perspektywy NFZ:

- dla porównania BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX:
  - opakowanie 100 mg: [redacted] zł bez RSS; [redacted] zł z RSS;
  - opakowanie 400 mg: [redacted] zł bez RSS; [redacted] zł z RSS
- dla porównania BEV + TOP + PAX vs TOP + PAX:
  - opakowanie 100 mg: [redacted] zł bez RSS; [redacted] zł z RSS;
  - opakowanie 400 mg: [redacted] zł bez RSS; [redacted] zł z RSS;

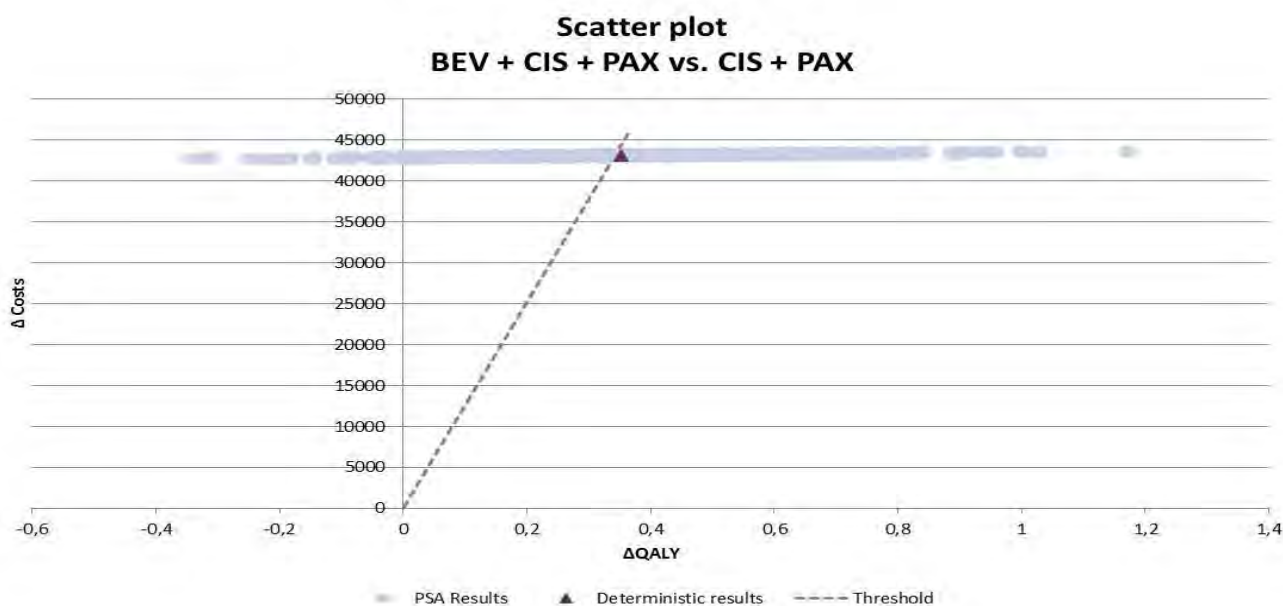
- z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent):

- dla porównania BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX:
  - opakowanie 100 mg: [redacted] zł bez RSS; [redacted] zł z RSS;
  - opakowanie 400 mg: [redacted] zł bez RSS; [redacted] zł z RSS;
- dla porównania BEV + TOP + PAX vs TOP + PAX:
  - opakowanie 100 mg: [redacted] zł bez RSS; [redacted] zł z RSS;
  - opakowanie 400 mg: [redacted] zł bez RSS; [redacted] zł z RSS.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

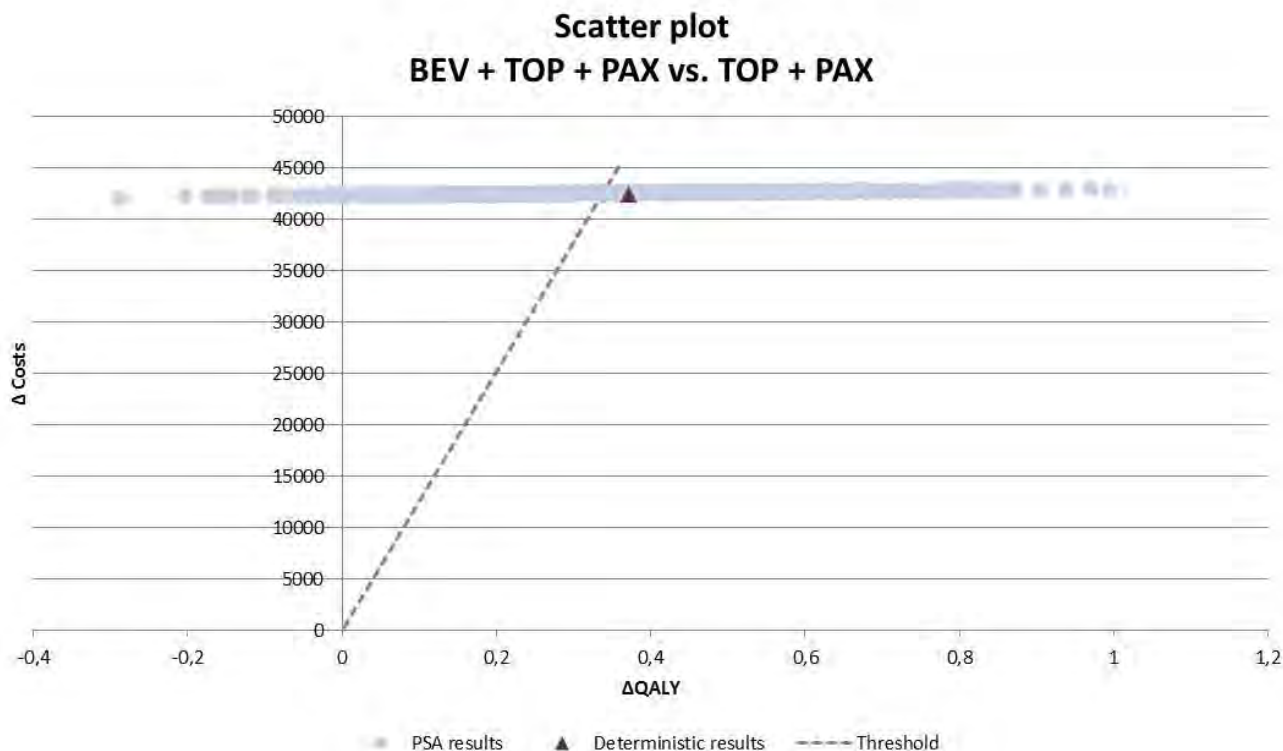
Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Można zauważyć, że **niepewność analizy związana jest z szacowaniem efektów zdrowotnych** (co jest zbieżne z wynikami deterministycznej analizy wrażliwości opisanej poniżej). Opisane niżej wyniki odnoszą się do perspektywy NFZ (wyniki dla perspektywy poszerzonej NFZ+pacjent są bardzo zbliżone i wnioskowanie na ich podstawie można uznać za tożsame).

#### BEV+CIS+PAX vs CIS+PAX



Rysunek 8. „Scatter plot” dla porównania BEV+CIS+PAX vs CIS+PAX

**Prawdopodobieństwo, że BEV+CIS+PAX będzie kosztowo użyteczny w stosunku do CIS+PAX, uwzględniając RSS, wynosi 50,6% (nie uwzględniając RSS prawdopodobieństwo to wynosi tylko 0,6%).**



**Rysunek 9.** „Scatter plot” dla porównania BEV+TOP+PAX vs TOP+PAX

**Prawdopodobieństwo, że BEV+TOP+PAX będzie kosztowo użyteczny w stosunku do TOP+PAX, uwzględniając RSS, wynosi 57,6% (nie uwzględniając RSS prawdopodobieństwo to wynosi tylko 0,4%).**

Oprócz probabilistyczne analizy wrażliwości autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili jednokierunkowe analizy wrażliwości. Parametrami mającymi największy wpływ na wyniki były: horyzont czasowy (skracanie horyzontu czasowego skutkuje wzrostem ICUR), metoda ekstrapolacji długoterminowego przeżycia (potencjalny wzrost ICUR o ponad 20%), metoda dopasowania do danych odnośnie OS z badania GOG 240 (potencjalny spadek ICUR o ok 20%) oraz masa i wzrost pacjentek (zwiększanie masy ciała skutkuje wzrostem ICUR). Kluczowym aspektem wydaje się być metoda ekstrapolacji danych odnośnie długoterminowego przeżycia, autorzy wykorzystali najlepsze dostępne dane lecz nadal pozostaje duża niepewność związana tym parametrem, który ma znaczący wpływ na wyniki analizy. Poniżej bardziej szczegółowo opisano wpływ parametrów mających największe znaczenia na wyniki AE.

- Horyzont czasowy:

Przyjęcie krótszego horyzontu czasowego (15 lat zamiast 30) skutkuje wzrostem wartości współczynnika ICUR o ok. 13%. Dalsze **skracanie horyzontu czasowego skutkuje dalszym wzrostem ICUR**. Przyjmując 10-letni horyzont czasowy ICUR wzrasta o ok. 25-28%, w zależności od porównania (odpowiednio schematy zawierające CIS lub TOP). Ograniczając horyzont analizy do horyzontu zbliżonego do okresu obserwacji badania - 4 lata - wartość współczynnika ICUR rośnie o 84-93%, w zależności od porównania (odpowiednio schematy zawierające CIS lub TOP). Można zatem przyjąć, że horyzont czasowy analizy ma bardzo duży wpływ na wyniki analizy i jego skracanie w znacznym stopniu wpływa na wzrost wartości ICUR. Można w związku tym wnioskować, że **kluczowe dla wiarygodności niniejszej analizy są długoterminowe dane odnośnie przeżycia pacjentów**, które z powodu braku dokładnych danych są obciążone niepewnością.

- Dopasowanie danych związanych z przeżyciem (OS) do badania GOG 240:

W zależności od przyjętej funkcji parametrycznej dopasowanej do danych odnośnie przeżycia całkowitego z badania GOG 240 (dla początkowych 37,5 miesięcy horyzontu czasowego analizy, po którym dane odnośnie przeżycia są ekstrapolowane z użyciem alternatywnych źródeł danych) wartość ICUR może ulegać zmianie. **Zmiana krzywej w stosunku do krzywej przyjętej w ramach analizy podstawowej skutkuje (w znacznej większości przypadków) spadkiem wartości ICUR.**

**Dla schematów zawierających CIS** w analizie podstawowej przyjęto rozkład log-normalny, największy spadek ICUR można zaobserwować przyjmując rozkład Weibulla – spadek ICUR o ok. 20% (podobna sytuacja – ok. 20% spadek ICUR – występuje dla rozkład wykładniczego i Gompertza). Przyjmując rozkład log-logistyczny, gamma czy krzywą Kaplana-Meiera z badania ICUR spada o 4-7%. Dobór powyższego rozkładu dla schematów zawierających CIS można uznać za konserwatywny (**rozkład przyjęty w analizie podstawowej jest najmniej korzystny dla ocenianej interwencji**).

**Dla schematów zawierających TOP** w analizie podstawowej przyjęto rozkład log-logistyczny, największy spadek ICUR można zaobserwować przyjmując rozkład Weibulla – spadek ICUR o ok. 8%. Natomiast przyjęcie rozkładu log-normalnego skutkuje wzrostem ICUR o ok. 5%. Przyjęcie alternatywnych rozkładów skutkuje spadkiem wartości ICUR od 1% do 4%.

Podsumowując odpowiednie dopasowanie danych uwzględnionych w modelowaniu w stosunku do danych z badania GOG 240 ma znaczny wpływ na wyniki analizy (szczególnie dla schematów zawierających CIS, gdzie przyjęcie alternatywnej metody skutkuje spadkiem ICUR nawet o 20%; w przypadku schematów zawierających TOP w zależności od przyjętej metody ICUR może spaść o ok. 8% lub wzrosnąć o ok. 5%).

- Szacowanie długoterminowego przeżycia:

Po czasie 37,5 miesiąca dane odnośnie przeżycia pacjentów są ekstrapolowane na podstawie różnych źródeł informacji (w wariancie podstawowym szacunki oparto na danych z rejestru SEER, bazując na rozkładzie gamma). **W zależności od metody szacowania przeżycia długoterminowego wartość ICUR, w każdym przypadku rośnie w stosunku do wartości z analizy podstawowej.**

Przyjmując alternatywne metody szacowania długoterminowego przeżycia wartość ICUR rośnie, w każdym przypadku. Najmniejszy wzrost ICUR związany jest z przyjęciem danych z publikacji Davy 2004 – wzrost ICUR o ok.9 -10%, w zależności od porównania (odpowiednio schematy zawierające TOP lub CIS). Największy wzrost ICUR związany jest z ekstrapolacją danych z badania GOG 240 – wzrost ICUR o ok.21 - 25%, w zależności od porównania (odpowiednio schematy zawierające TOP lub CIS).

Podsumowując można stwierdzić znaczny wpływ na wyniki analizy założeń związanych z szacowaniem długoterminowego przeżycia pacjentek, co jest spójne z wnioskami odnośnie analizy wpływu horyzontu czasowego. Autorzy AE wnioskodawcy przyjęli w tym parametrze wariant najbardziej korzystny dla ocenianej interwencji.

- Masa ciała i wzrost:

Przyjmując większą masę ciała (75,46 zamiast 66,98 kg) oraz niższy wzrost (162,39 zamiast 164,24 cm) wartość współczynnika ICUR rośnie o ok. 12 %. Powyższa zmiana wynika praktycznie jedynie ze wzrostu masy ciała pacjentek, która związana jest ze zwiększonym dawkowaniem leków. Powyższe powoduje wzrost kosztów związanych z bewacyzumabem, który to wzrost przekłada się na wzrost ICUR. Dalsze zwiększanie masy ciała skutkuje wzrostem wartości ICUR, natomiast zmniejszanie masy ciała skutkuje spadkiem wartości ICUR.

Powyższe zmiany procentowe przedstawiono dla wariantów uwzględniających zaproponowany przez wnioskodawcę RSS. Zmiany są praktycznie identyczne dla obu perspektyw analizy.

Szczegółowe wyniki przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w AE wnioskodawcy, rozdział 5.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/)	Komentarz oceniającego
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W ramach analizy przyjęto dożywni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Przeszukano jedynie bazy PubMed oraz CEA Registry.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę deterministyczną oraz probabilistyczną. Autorzy AE wnioskodawcy nie testowali jednak wyników w horyzoncie czasowym zbliżonym do horyzontu czasowego badania.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

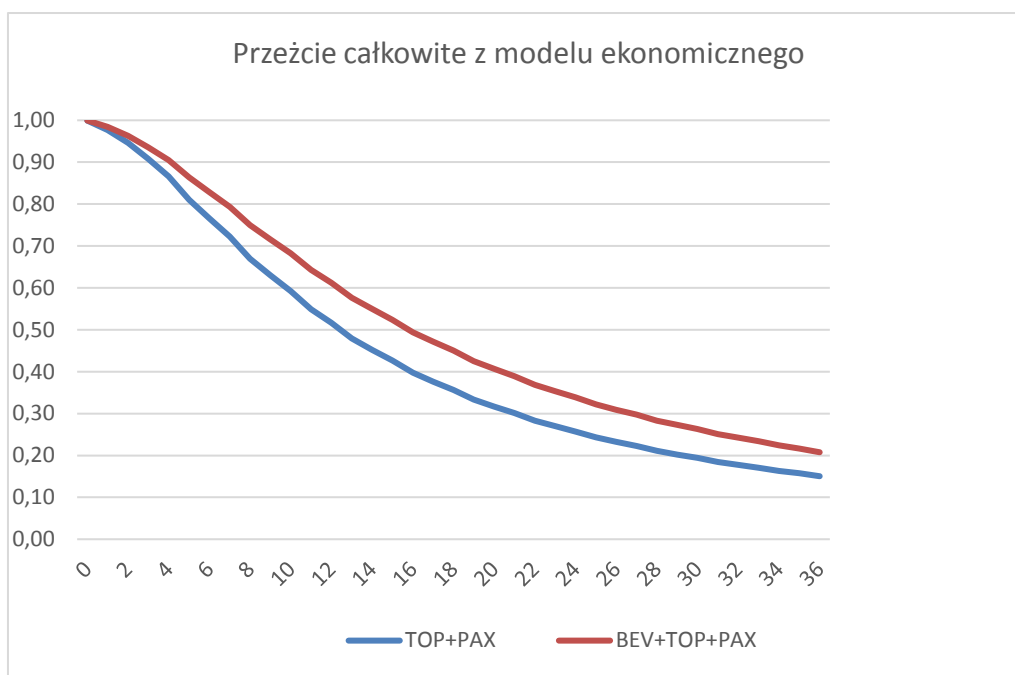
Analitycy AOTMiT nie odnaleźli błędów w strukturze modelu wykorzystanego przez wnioskodawcę. Zdaniem analityków struktura modelu jest odpowiednia do rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Model dostarczony do Agencji daje możliwość modyfikacji parametrów wejściowych oraz weryfikacji wyników.

Należy zauważyć, że zgodnie z AE wnioskodawcy: „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).” Zdaniem analityków brak jest uzasadnienia dla przyjęcia wyższych kosztów podania samej chemioterapii w porównaniu do chemioterapii skojarzonej z bewacyzumabem. Przyjęcie takiego założenia skutkuje zawyżeniem kosztów w ramieniu komparatora i tym samym zaniżeniem wartości współczynnika ICUR. Analitycy Agencji wykonali obliczenia własne przyjmując równe koszty podania dla porównywanych interwencji.

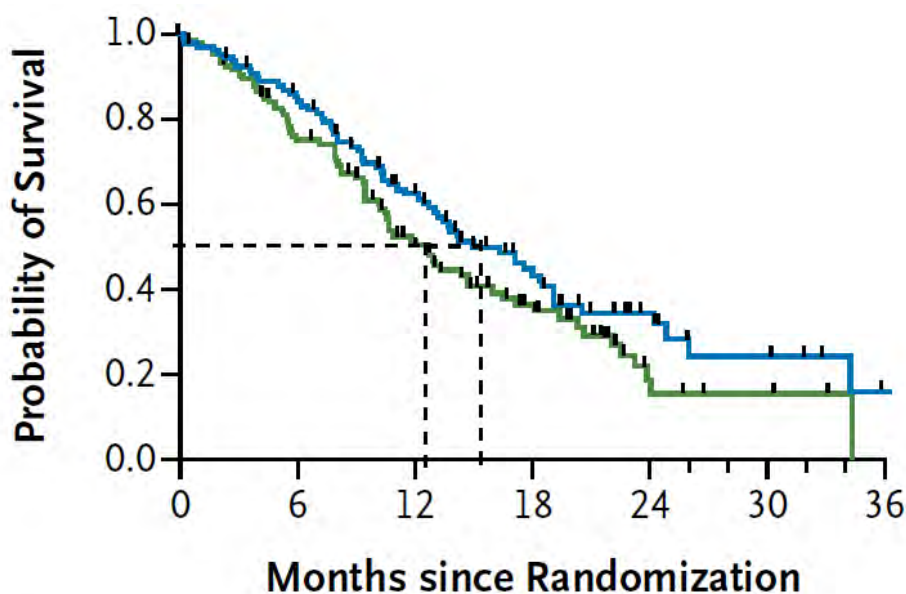
Dodatkowo należy zwrócić uwagę na ograniczenie wiarygodności niniejszej analizy wynikające z braku danych dotyczących użyteczności w stanie progresja. Uwzględnienie względnego spadku użyteczności na podstawie danych odnośnie innych nowotworów (rak piersi i rak jajnika) jest założeniem obciążonym dużą niepewnością. Parametr ten testowano jednak w ramach analizy wrażliwości.

Należy zwrócić uwagę, że mediana okresu obserwacji w głównym badaniu wynosiła 20,8 miesiąca, więc w celu wykonania modelu ekonomicznego (360 miesięcy) niezbędne było estymowanie danych na znacznie dłuższy okres obserwacji, co zwiększa niepewność oszacowań. W celu estymacji danych na dłuższy horyzont czasowy autorzy AE wnioskodawcy wykorzystali alternatywne źródła danych – dane z rejestru SEER (The Surveillance, Epidemiology and End Results). Po czasie 37,5 miesiąca model ekonomiczny wnioskodawcy bazuje na danych z rejestru SEER. Poniżej przedstawiono wykresy całkowitego przeżycia pochodzące z modelu ekonomicznego wnioskodawcy oraz z badania GOG 240 dla okresu 36 miesięcy, dla którego dane były dostępne w badaniu GOG 240.





Rysunek 10. Krzywa przeżycia z modelu ekonomicznego wnioskodawcy: BEV+TOP+PAX vs TOP+PAX

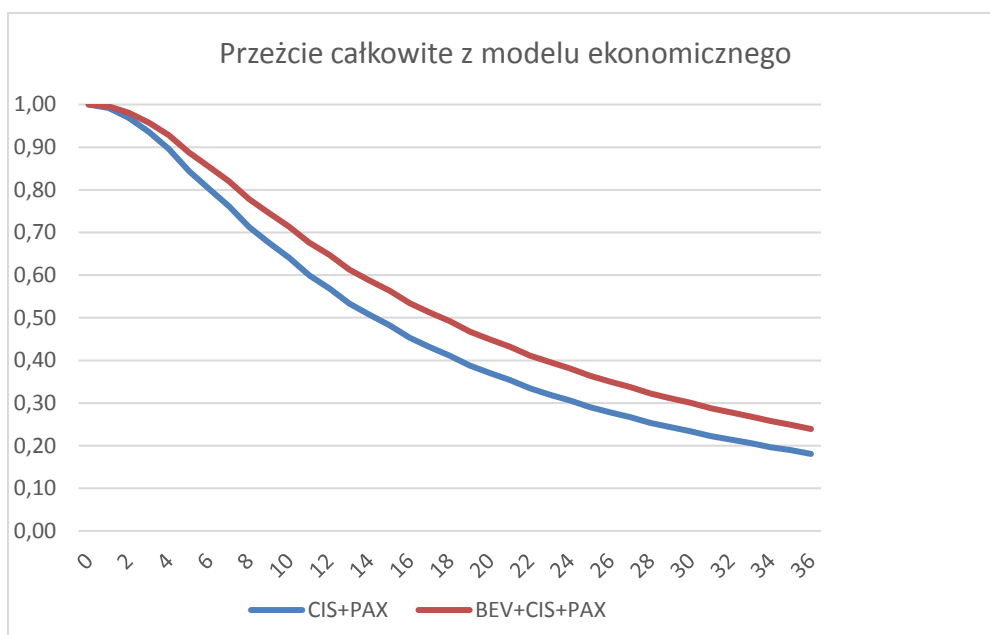


**No. at Risk**

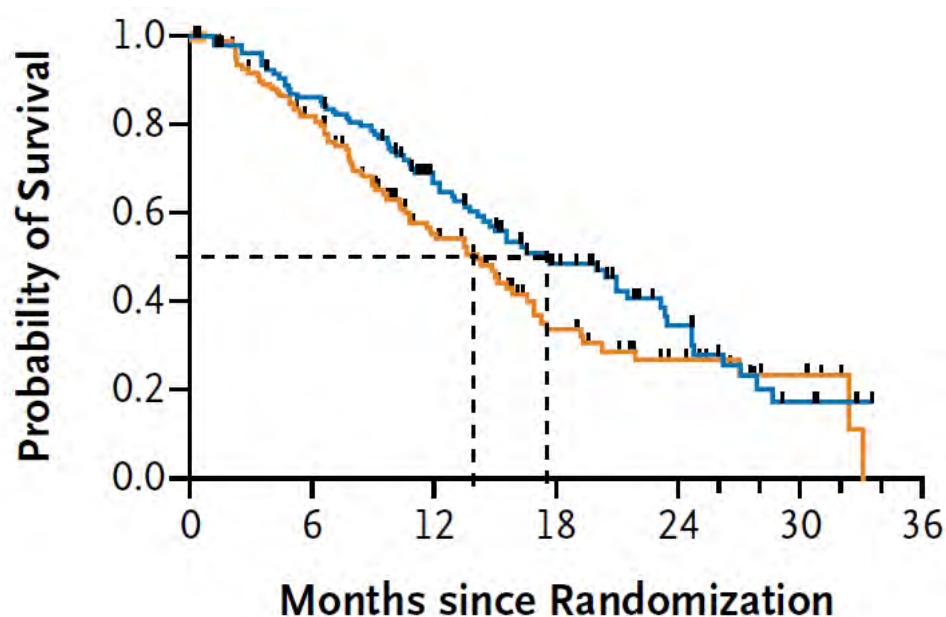
TP	111	78	44	23	5	3
TP+bev	115	90	58	32	13	5

Rysunek 11. Krzywa przeżycia z badania GOG 240 BEV+TOP+PAX vs TOP+PAX (Tewari 2014)

Należy zwrócić uwagę na to, że na podstawie wykresu z publikacji Tewari 2014 można stwierdzić, że około 19 miesiąca krzywe przeżycia dla BEV+TOP+PAX i TOP+PAX bardzo się do siebie zbliżają, po czym krzywe rozchodzą się. W modelu wnioskodawcy brak jest uwzględnienia tego zjawiska co może mieć wpływ na zawyżenie zysku efektów zdrowotnych.



Rysunek 12. Krzywa przeżycia z modelu ekonomicznego wnioskodawcy: BEV+CIS+PAX vs CIS+PAX



**No. at Risk**

CP	114	89	50	22	12	5
CP+bev	115	94	63	37	17	5

Rysunek 13. Krzywa przeżycia z badania GOG 240 BEV+CIS+PAX vs CIS+PAX (Tewari 2014)

W przypadku analizy krzywych przeżycia dla BEV+CIS+PAX i CIS+PAX należy zwrócić uwagę na fakt przecięcia się tych krzywych w badaniu około 26 miesiąca, w modelu wnioskodawcy nie odzwierciedlono tego zjawiska co może prowadzić do zawyżenia zysku efektów zdrowotnych.

Należy podkreślić, że w przypadku wyników z badania GOG 240 dane dla okresu powyżej 24 miesięcy obejmują bardzo nieliczną grupę pacjentów (szczególnie po 30 miesiącu), co w znacznym stopniu ogranicza wnioskowanie dla dłuższego okresu obserwacji. Analizując jednak krzywe przeżycia z publikacji Tewari 2014 można zauważyć, że krzywe dla porównywanych interwencji zbliżają się do siebie (w przypadku porównania

BEV+CIS+PAX vs CIS+PAX krzywe te nawet się przecinają) co może świadczyć, że w dłuższym horyzoncie czasowym różnice pomiędzy interwencjami zmniejszają się. Uwzględniając powyższe należy z dużą ostrożnością podchodzić do ekstrapolacji danych poza okres obserwacji badania. Autorzy AE wnioskodawcy ekstrapolowali dane do okresu 360 miesięcy, należy podkreślić, że dane dla okresu powyżej 24 miesięcy są obarczone dużą niepewnością. **Brak długoterminowych danych stanowi główne ograniczenie niniejszej analizy.** Autorzy AE wnioskodawcy wykorzystali jednak najlepsze dostępne dane i na ich podstawie przeprowadzili modelowanie w ramach niniejszej analizy.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe do modelu są zgodne z deklarowanymi źródłami. Dane kosztowe są zgodne ze stanem faktycznym. Nie odnaleziono błędów w ekstrakcji danych. **Podsumowując dane wykorzystane w modelu wnioskodawcy są zgodne z deklarowanymi źródłami, a dane kosztowe są aktualne.**

Należy jednak zauważyć, że cena bewacyzumabu zgodnie z aktualnym na dzień przekazania AWA Obwieszczeniem MZ jest niższa niż cena uwzględniona przez autorów analizy wnioskodawcy

Zmiana ta prowadzi do zawyżenia wyników bez RSS.

**Dodatkowo należy podkreślić brak danych odnośnie użyteczności stanu zdrowia dla pacjentek w stanie „Progresja”, co obniża wiarygodność niniejszej analizy.** Uwzględnienie względnego spadku użyteczności na podstawie danych odnośnie innych nowotworów (rak piersi i rak jajnika) jest założeniem obciążonym dużą niepewnością. Parametr ten testowano jednak w ramach analizy wrażliwości, a jego wpływ na wyniki analizy nie jest znaczny.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W strukturze modelu nie odnaleziono błędów, więc można stwierdzić, że model wnioskodawcy jest poprawny i wiarygodny pod względem wprowadzonych do niego danych oraz struktury wewnętrznej.

Analizy AOTMiT przeprowadzili porównanie wyników modelowania z wynikami badania GOG 240. Przeanalizowano wyniki modelowania pod kątem wartości mediany czasu całkowitego przeżycia (OS). Niemożliwa była weryfikacja modelu pod kątem czasu wolnego od progresji (PFS), ponieważ brak jest danych z badania odnoszących się osobno dla porównywanych terapii (przedstawiono łączne dane dla porównania BEV+CT vs CT, nie wyodrębniono wyników dla BEV+CIS+PAX i BEV+TOP+PAX).

Mediana całkowitego przeżycia z badania GOG 240 dla **BEV+CIS+PAX** wynosi 17,5 miesiąca, natomiast mediana odczytana z modelu wnioskodawcy (wariant podstawowy) wynosi 17,7 miesiąca, natomiast mediany dla **CIS+PAX** wynoszą odpowiednio 14,3 i 14,3 miesięcy. Wyniki uzyskane w badaniu są bardzo zbliżone do wyników wygenerowanych przez model ekonomiczny, warto jednak zauważyć, że model generuje nieznacznie bardziej korzystne dla ocenianej technologii wyniki w stosunku do wyników badania, różnica ta wynosi około 0,2 miesiąca na korzyść ocenianej interwencji.

Mediana przeżycia z badania GOG 240 dla **BEV+TOP+PAX** wynosi 16,2 miesiąca, natomiast mediana odczytana z modelu wnioskodawcy (wariant podstawowy) wynosi 15,9 miesiąca, natomiast mediany dla **TOP+PAX** wynoszą odpowiednio 12,7 i 12,4. Wyniki uzyskane w badaniu są bardzo zbliżone do wyników wygenerowanych przez model ekonomiczny, natomiast wynik inkrementalny jest praktycznie identyczny jak ten pochodzący z badania.

**Podsumowując, jeśli chodzi o analizę mediany OS można przyjąć, że model AE wnioskodawcy generuje wyniki bardzo zbliżone do wyników z badania GOG 240, można więc uznać, że w tym aspekcie model jest wiarygodny.**

Wyniki niniejszej analizy porównano z wynikami przedstawionymi w odnalezionych analizach ekonomicznych - Minion 2015 i Phippen 2015. Obie z odnalezionych publikacji opierały się na wynikach badania GOG 240 i uwzględniały populację pacjentek zbieżną z populacją uwzględnioną w niniejszej analizie.

W publikacji Phippen 2015 przedstawiono wyniki dla porównania BEV+CIS+PAX vs CIS+PAX, inkrementalny efekt zdrowotny oszacowano na 0,31 QALY. W niniejszej analizie dla tego porównania uzyskano inkrementalny wynik na poziomie 0,35 QALY.

W publikacji Minion 2015 przedstawiono wyniki dla porównania BEV+CT vs CT, inkrementalny efekt zdrowotny oszacowano na 0,25 QALY. Powyższa analiza została przeprowadzona w 5-letnim horyzoncie czasowym, stąd może wynikać różnica między jej wynikami a wynikami niniejszej analizy: 0,35 QALY dla porównania BEV+CIS+PAX vs CIS+PAX oraz 0,37 QALY dla porównania BEV+TOP+PAX vs TOP+PAX. Wyniki niniejszej analizy w 5-letnim horyzoncie to odpowiednio: 0,21 QALY i 0,22 QALY.

**Podsumowując wyniki niniejszej analizy są zbieżne z wynikami raportowanymi z odnalezionych publikacjach**, a nieznaczne różnice mogą wynikać z innej metody modelowania, przyjęcia odmiennych danych odnośnie użyteczności stanów zdrowia czy stóp dyskontowych.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniając równe koszty podania dla porównywanych interwencji (koszt jednego podania przyjęto na poziomie 468 zł – zgodnie z kosztem uwzględnionym przez wnioskodawcę dla terapii zawierających BEV; w ramach analizy podstawowej autorzy AE wnioskodawcy przyjęli koszt podania dla schematów zawierających samą chemioterapię, bez BEV na poziomie 520 zł). Dodatkowo w ramach obliczeń w wariantcie bez RSS analitycy uwzględnili cenę bewacyzumabu zgodnie z aktualnym na dzień przekazania AWA Obwieszczenie MZ.

Wnioskowanie nie uległo zmianie w stosunku wariantu podstawowego AE wnioskodawcy. Zmiana wyniku dla schematów zawierających CIS z RSS: wzrost ICUR poniżej 1%; zmiana wyniku bez RSS: spadek ICUR ok 5%. Zmiana wyniku dla schematów zawierających TOP z RSS: wzrost ICUR poniżej 3%; zmiana wyniku bez RSS: spadek ICUR ok 4,5%. Oceniana interwencja w obu przeprowadzonych porównaniach (**BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX oraz BEV + TOP + PAX vs TOP + PAX**) jest użyteczna kosztowo uwzględniając zaproponowany RSS, natomiast wykazuje brak kosztowej użyteczności bez uwzględnienia RSS.

Zgodnie z obliczeniami Agencji wartość współczynnika ICUR z perspektywy NFZ wynosi dla porównania BEV+CIS+PAX vs CIS+PAX 310 106 zł/QALY bez RSS ( [redacted] zł/QALY z RSS), natomiast dla porównania BEV+TOP+PAX vs TOP+PAX 288 007 zł/QALY bez RSS ( [redacted] zł/QALY z RSS). Tylko w przypadku uwzględnienia RSS interwencja jest kosztowo użyteczna dla obu porównań (próg opłacalności wynosi 129 955 zł).

Zgodnie z obliczeniami Agencji wartość współczynnika ICUR z perspektywy NFZ wynosi dla porównania BEV+CIS+PAX vs CIS+PAX 310 205 zł/QALY bez RSS ( [redacted] zł/QALY z RSS), natomiast dla porównania BEV+TOP+PAX vs TOP+PAX 288 101 zł/QALY bez RSS ( [redacted] zł/QALY z RSS). Tylko w przypadku uwzględnienia RSS interwencja jest kosztowo użyteczna dla obu porównań (próg opłacalności wynosi 129 955 zł).

Przy wartości ICUR oszacowanej w ramach obliczeń własnych Agencji, oszacowana przez analityków wartość progowa **ceny zbytu netto** leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności (125 955 zł), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- z perspektywy NFZ:

- dla porównania BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX:
  - opakowanie 100 mg: [redacted] zł bez RSS; [redacted] zł z RSS;
  - opakowanie 400 mg: [redacted] zł bez RSS; [redacted] zł z RSS
- dla porównania BEV + TOP + PAX vs TOP + PAX:
  - opakowanie 100 mg: [redacted] zł bez RSS; [redacted] zł z RSS;
  - opakowanie 400 mg: [redacted] zł bez RSS; [redacted] zł z RSS;

- z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent):

- dla porównania BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX:
  - opakowanie 100 mg: [redacted] zł bez RSS; [redacted] zł z RSS;

- opakowanie 400 mg: ██████████ zł bez RSS; ██████████ zł z RSS;
- dla porównania BEV + TOP + PAX vs TOP + PAX:
  - opakowanie 100 mg: ██████████ zł bez RSS; ██████████ zł z RSS;
  - opakowanie 400 mg: ██████████ zł bez RSS; ██████████ zł z RSS.

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) dodanego do chemioterapii (cisplatyna + paklitaksel lub alternatywnie topotekan + paklitaksel) w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) rakiem szyjki macicy (RSM), niekwalifikujących się do wytrzewienia lub radioterapii, ze stopniem sprawności  $\leq 1$  wg WHO.

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności w dożywotnim (30 lat) horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ oraz z perspektywy poszerzonej NFZ + pacjent. Uwzględniono 5% stopę dyskontową dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych. Populacja docelowa uwzględniona w modelu odpowiada populacji wnioskowanej. W modelu uwzględniono koszty leków, koszty podania leków, koszty monitorowania pacjentek leczonych i nieleczonych oraz koszty leczenia działań niepożądanych. W ramach analizy przeprowadzono dwa porównania: BEV+CIS+PAX vs CIS+PAX oraz BEV+TOP+PAX vs TOP+PAX.

W analizie wykorzystano kohortowy model Markowa wykonany w aplikacji MS Excel. W modelu tym całkowite przeżycie podzielone jest na przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie po progresji. Pacjent rozpoczyna terapię w stanie „PFS” i w każdym cyklu modelu może przejść do stanu „Progresja” lub „Zgon” lub pozostać w stanie „PFS”. Ze stanu „Progresja” pacjent może przejść do stanu „Zgon” lub pozostać w stanie „Progresja”. Gdy pacjent przejdzie do stanu „Zgon”, nie może już zmienić stanu zdrowia.

Analitycy AOTMiT nie odnaleźli błędów w strukturze modelu wykorzystanego przez wnioskodawcę. Zdaniem analityków struktura modelu jest odpowiednia do rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Dane wejściowe do modelu są zgodne z deklarowanymi źródłami. Dane kosztowe są zgodne ze stanem faktycznym.

Należy zauważyć, że zgodnie z AE wnioskodawcy: „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).” Zdaniem analityków brak jest uzasadnienia dla przyjęcia wyższych kosztów podania samej chemioterapii w porównaniu do chemioterapii skojarzonej z bewacyzumabem. Przyjęcie takiego założenia skutkuje zawyżeniem kosztów w ramieniu komparatora i tym samym zaniżeniem wartości współczynnika ICUR. Analitycy Agencji wykonali obliczenia własne przyjmując równe koszty podania dla porównywanych interwencji.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę na ograniczenie wiarygodności niniejszej analizy wynikające z braku danych dotyczących użyteczności w stanie progresja. Uwzględnienie względnego spadku użyteczności na podstawie danych odnośnie innych nowotworów (rak piersi i rak jajnika) jest założeniem obciążonym dużą niepewnością. Parametr ten testowano jednak w ramach analizy wrażliwości i jego wpływ nie jest kluczowy dla wyników analizy.

Oprócz tego należy zwrócić, uwagę, że mediana okresu obserwacji w głównym badaniu wynosiła 20,8 miesiąca, więc w celu wykonania modelu ekonomicznego (360 miesięcy) niezbędne było estymowanie danych na znacznie dłuższy okres obserwacji, co zwiększa niepewność oszacowań. W celu estymacji danych na dłuższy horyzont czasowy autorzy AE wnioskodawcy wykorzystali alternatywne źródła danych – dane z rejestru SEER (The Surveillance, Epidemiology and End Results). Po czasie 37,5 miesiąca model ekonomiczny wnioskodawcy bazuje na danych z rejestru SEER. **Brak długoterminowych danych stanowi główne ograniczenie niniejszej analizy.** Autorzy AE wnioskodawcy wykorzystali jednak najlepsze dostępne dane i na ich podstawie przeprowadzili modelowanie w ramach niniejszej analizy.

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Zakłada się, że oba dostępne opakowania BEV (100 mg/4 ml, 400 mg/16 ml) w dalszym ciągu będą finansowane w ramach istniejącej grupy limitowej (1095.0 Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne – bewacyzumab, w której podstawę limitu finansowania wyznacza produkt Avastin (bevacizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml, 1 fiol. po 4 ml, kod EAN: 5909990010486.

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili probabilistyczną oraz jednokierunkowe i wielokierunkowe analizy wrażliwości.

Na podstawie przeprowadzonej przez autorów AE wnioskodawcy probabilistycznej analizy wrażliwości można zauważyć, że **niepewność analizy związana jest z szacowaniem efektów zdrowotnych** (co jest zbieżne z wynikami deterministycznej analizy wrażliwości). Na podstawie deterministycznej analizy wrażliwości można stwierdzić, że parametrami mającymi największy wpływ na wyniki są: horyzont czasowy (skracanie horyzontu czasowego skutkuje wzrostem ICUR), metoda ekstrapolacji długoterminowego przeżycia (potencjalny wzrost ICUR o ponad 20%), metoda dopasowania do danych odnośnie OS z badania GOG 240 (potencjalny spadek ICUR o ok 20%) oraz masa i wzrost pacjentek (zwiększanie masy ciała skutkuje wzrostem ICUR). Kluczowym aspektem wydaje się być metoda ekstrapolacji danych odnośnie długoterminowego przeżycia, autorzy wykorzystali najlepsze dostępne dane lecz nadal pozostaje duża niepewność związana tym parametrem, który ma znaczący wpływ na wyniki analizy.

#### Wyniki:

Zgodnie z analizą podstawową wnioskodawcy wartość współczynnika ICUR z **perspektywy NFZ** wynosi dla porównania BEV+CIS+PAX vs CIS+PAX 327 050 zł/QALY bez RSS ( [redacted] zł/QALY z RSS), natomiast dla porównania BEV+TOP+PAX vs TOP+PAX 301 459 zł/QALY bez RSS ( [redacted] zł/QALY z RSS). Tylko w przypadku uwzględnienia RSS interwencja jest kosztowo użyteczna dla obu porównań (próg opłacalności wynosi 129 955 zł).

Prawdopodobieństwo, że BEV+CIS+PAX będzie kosztowo użyteczny w stosunku do CIS+PAX, uwzględniając RSS, wynosi 50,6% (nie uwzględniając RSS prawdopodobieństwo to wynosi tylko 0,6%). Prawdopodobieństwo, że BEV+TOP+PAX będzie kosztowo użyteczny w stosunku do TOP+PAX, uwzględniając RSS, wynosi 57,6% (nie uwzględniając RSS prawdopodobieństwo to wynosi tylko 0,4%).

Zgodnie z analizą podstawową wnioskodawcy wartość współczynnika ICUR z **perspektywy poszerzonej (NFZ+pacjent)** wynosi dla porównania BEV+CIS+PAX vs CIS+PAX 327 149 zł/QALY bez RSS ( [redacted] zł/QALY z RSS), natomiast dla porównania BEV+TOP+PAX vs TOP+PAX 301 553 zł/QALY bez RSS ( [redacted] zł/QALY z RSS). Tylko w przypadku uwzględnienia RSS interwencja jest kosztowo użyteczna dla obu porównań (próg opłacalności wynosi 129 955 zł).

#### W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa **ceny zbytu netto** leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności (125 955 zł), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- z perspektywy NFZ:

- dla porównania BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX:
  - opakowanie 100 mg: [redacted] zł bez RSS; [redacted] zł z RSS;
  - opakowanie 400 mg: [redacted] zł bez RSS; [redacted] zł z RSS
- dla porównania BEV + TOP + PAX vs TOP + PAX:
  - opakowanie 100 mg: [redacted] zł bez RSS; [redacted] zł z RSS;
  - opakowanie 400 mg: [redacted] zł bez RSS; [redacted] zł z RSS;

- z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent):

- dla porównania BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX:
  - opakowanie 100 mg: [redacted] zł bez RSS; [redacted] zł z RSS;
  - opakowanie 400 mg: [redacted] zł bez RSS; [redacted] zł z RSS;
- dla porównania BEV + TOP + PAX vs TOP + PAX:
  - opakowanie 100 mg: [redacted] zł bez RSS; [redacted] zł z RSS;
  - opakowanie 400 mg: [redacted] zł bez RSS; [redacted] zł z RSS.

#### Obliczenia własne Agencji:

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniając równe koszty podania dla porównywanych interwencji (koszt jednego podania przyjęto na poziomie 468 zł – zgodnie z kosztem uwzględnionym przez wnioskodawcę dla terapii zawierających BEV; w ramach analizy podstawowej autorzy AE wnioskodawcy przyjęli koszt podania dla schematów zawierających samą chemioterapię, bez BEV na poziomie 520 zł). Dodatkowo w ramach obliczeń w wariantcie bez RSS analitycy uwzględnili cenę bewacyzumabu zgodnie z aktualnym na dzień przekazania AWA Obwieszczenie MZ.

Wnioskowanie nie uległo zmianie w stosunku wariantu podstawowego AE wnioskodawcy. Zmiana wyniku dla schematów zawierających CIS z RSS: wzrost ICUR poniżej 1%; zmiana wyniku bez RSS: spadek ICUR ok 5%. Zmiana wyniku dla schematów zawierających TOP z RSS: wzrost ICUR poniżej 3%; zmiana wyniku bez RSS: spadek ICUR ok 4,5%. Oceniana interwencja w obu przeprowadzonych porównaniach (**BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX oraz BEV + TOP + PAX vs TOP + PAX**) jest użyteczna kosztowo uwzględniając zaproponowany RSS, natomiast wykazuje brak kosztowej użyteczności bez uwzględnienia RSS.

Zgodnie z obliczeniami Agencji wartość współczynnika ICUR z **perspektywy NFZ** wynosi dla porównania BEV+CIS+PAX vs CIS+PAX 310 106 zł/QALY bez RSS ( [redacted] zł/QALY z RSS), natomiast dla porównania BEV+TOP+PAX vs TOP+PAX 288 007 zł/QALY bez RSS ( [redacted] zł/QALY z RSS). Tylko w przypadku uwzględnienia RSS interwencja jest kosztowo użyteczna dla obu porównań (próg opłacalności wynosi 129 955 zł).

Zgodnie z obliczeniami Agencji wartość współczynnika ICUR z **perspektywy NFZ+pacjent** wynosi dla porównania BEV+CIS+PAX vs CIS+PAX 310 205 zł/QALY bez RSS ( [redacted] zł/QALY z RSS), natomiast dla porównania BEV+TOP+PAX vs TOP+PAX 288 101 zł/QALY bez RSS ( [redacted] zł/QALY z RSS). Tylko w przypadku uwzględnienia RSS interwencja jest kosztowo użyteczna dla obu porównań (próg opłacalności wynosi 129 955 zł).

Przy wartości ICUR oszacowanej w ramach obliczeń własnych Agencji, oszacowana przez analityków wartość progowa **ceny zbytu netto** leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności (125 955 zł), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- z perspektywy NFZ:

- dla porównania BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX:
  - opakowanie 100 mg: [redacted] zł bez RSS; [redacted] zł z RSS;
  - opakowanie 400 mg: [redacted] zł bez RSS; [redacted] zł z RSS
- dla porównania BEV + TOP + PAX vs TOP + PAX:
  - opakowanie 100 mg: [redacted] zł bez RSS; [redacted] zł z RSS;
  - opakowanie 400 mg: [redacted] zł bez RSS; [redacted] zł z RSS;

- z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent):

- dla porównania BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX:
  - opakowanie 100 mg: [redacted] zł bez RSS; [redacted] zł z RSS;
  - opakowanie 400 mg: [redacted] zł bez RSS; [redacted] zł z RSS;
- dla porównania BEV + TOP + PAX vs TOP + PAX:
  - opakowanie 100 mg: [redacted] zł bez RSS; [redacted] zł z RSS;
  - opakowanie 400 mg: [redacted] zł bez RSS; [redacted] zł z RSS.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego 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 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.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (ze względu na zakładany sposób finansowania - program lekowy - wszystkie koszty różniące są ponoszone przez NFZ, więc perspektywa wspólna jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego). Jedynie koszty leczenia działań niepożądanych obciążają zarówno płatnika publicznego, jak i pacjentów i mogą stanowić koszty różniące. Z tego powodu autorzy BIA wnioskodawcy przeprowadzili również szacunki z perspektywy poszerzonej NFZ + pacjent, których wyniki są praktycznie tożsame z wynikiem z perspektywy NFZ.

##### Horyzont czasowy

3 letni (lipiec 2016- 2018)

##### Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- **Scenariusz istniejący**- zakładający brak finansowania bewacyzumabu ze środków publicznych dodanego do chemioterapii w leczeniu zaawansowanego raka szyjki macicy; wszystkie pacjentki z populacji docelowej leczone są wyłącznie chemioterapią.
- **Scenariusz nowy**- zakładający objęcie refundacją bewacyzumabu dodanego do obecnie stosowanych schematów chemioterapii w ramach programu lekowego w populacji docelowej, część pacjentek będzie stosować terapię zawierającą bewacyzumab.

Jako bazową wartość do obliczeń ostatecznej liczebności populacji docelowej wybrano roczną liczbę zgonów z powodu raka szyjki macicy na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) - wariant podstawowy analizy. W wariantcie minimalnym uwzględniono roczną liczbę nowych zachorowań na raka szyjki macicy z KRN, a w wariantcie maksymalnym dane z raportu nr AOTM-RK-431-19/2014. Szczegóły związane z szacowaniem wielkości populacji docelowej oraz uwzględnionymi kosztami opisano w rozdziale 6.1.2 „Dane wejściowe do modelu”.

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Zakłada się, że oba dostępne opakowania BEV (100 mg/4 ml, 400 mg/16 ml) w dalszym ciągu będą finansowane w ramach istniejącej grupy limitowej (1095.0 Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne – bewacyzumab, w której podstawę limitu finansowania wyznacza produkt Avastin (bevacizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml, 1 fiol. po 4 ml, kod EAN: 5909990010486. Cena za mg substancji w obu dostępnych opakowaniach leku Avastin jest taka sama.



Analiza BIA wnioskodawcy uwzględnia wyłącznie koszty bezpośrednie związane z refundacją leków, podaniem leków, monitorowaniem pacjentek leczonych i przerywających terapię oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Średnie koszty chemioterapii oraz średnie koszty podania leków określono na podstawie częstości stosowania poszczególnych schematów chemioterapii oszacowanej na podstawie opinii ekspertów. Koszty tygodniowe monitorowania pacjentek oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej.

(szczegółowe informacje na temat zaproponowanego RSS przedstawiono w rozdz. 3.1.2.1 niniejszej AWA)

#### **Komentarz analityka AOTMiT:**

Należy zauważyć, że cena BEV zgodnie z aktualnym na dzień przekazania AWA Obwieszczeniem MZ jest niższa niż cena uwzględniona przez autorów analizy wnioskodawcy

Zmiana ta prowadzi do zawyżenia wyników bez RSS.

#### **Ograniczenia według wnioskodawcy**

Zgodnie z BIA wnioskodawcy:

„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.”

### **6.1.2. Dane wejściowe do modelu**

#### **Populacja**

Zgodnie z ChPL wnioskowanego produktu leczniczego Avastin, wnioskowana technologia może być stosowana w następujących wskazaniach:

- w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami;
- w skojarzeniu z chemioterapią opartą o paklitaksel w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi;
- w skojarzeniu z kapecytabiną w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi, u których inny rodzaj chemioterapii, w tym taksany lub antracykliny, nie został uznany za odpowiedni;
- w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa;
- w skojarzeniu z interferonem alfa-2a jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsiałym rakiem nerki;

- w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stadium IIIB, IIIC i IV wg klasyfikacji FIGO Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa) rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej;
- w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwszym nawrotem wrażliwego na związki platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF;
- w skojarzeniu z paklitakselem, topotekaniem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotem opornego na związki platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, którzy otrzymali wcześniej nie więcej niż dwa schematy chemioterapii i u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF;
- **w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny, w skojarzeniu z paklitakselem i topotekaniem, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwiałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.**

Aktualnie lek ten jest refundowany w ramach programów lekowych:

- „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10: C56, C57, C48)”;
- „Leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-20)”.

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa od wskazania rejestracyjnego leku - wskazanie zarejestrowane dotyczy leczenia dorosłych pacjentek z przetrwiałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy. Wskazanie wnioskowane do objęcia refundacją jest węższe, ponieważ dotyczy chorych 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. Ponadto, kryteria kwalifikacji PL wymagają spełnienia kryteriów związanych z wynikami morfologii krwi z rozmazem, wskaźnikami koagulacyjnymi, wskaźnikami czynności wątroby i nerek oraz uwzględniają przeciwwskazania do zastosowania BEV, których nie uwzględniono w ChPL (kryteria kwalifikacji do PL szczegółowo przedstawiono w rozdz. 3.1.2.2.). Według wnioskodawcy ograniczenia te powinny zapewnić dostęp do terapii najbardziej potrzebującym pacjentom, u których spodziewane jest uzyskanie najwyższych korzyści klinicznych, oraz zapewnić kontrolę wydatków z budżetu płatnika publicznego.

Wnioskodawca nie odnalazł wiarygodnych opublikowanych danych epidemiologicznych na temat chorobowości raka szyjki macicy w Polsce. W związku z powyższym, do obliczeń wykorzystano dostępne **dane KRN** dotyczące rocznej liczby nowych zachorowań i rocznej liczby zgonów na raka szyjki macicy oraz dane z **raportu AOTM-RK-431-19/2014** (również oparte na danych KRN). W raporcie AOTMiT nr AOTM-RK-431-19/2014 przedstawiono dane na temat liczby pacjentek z rakiem szyjki macicy w latach 2001-2011 wraz z prognozą liniową na lata 2012-2014. W BIA wnioskodawcy prognoza liczebności pacjentek z rakiem szyjki macicy z raportu AOTMiT została rozszerzona na lata 2015-2018. Powyższe oszacowania wykorzystano w ramach **wariantu maksymalnego** analizy. Natomiast w **wariacie minimalnym** uwzględniono założenie, że w przypadku raka szyjki macicy liczba chorych w Polsce jest równa liczbie nowych zachorowań raportowanych przez KRN w latach 1999-2013. Powyższe dane posłużyły wnioskodawcy do prognozy nowych zachorowań w latach 2014-2018 z wykorzystaniem modelu regresji liniowej. Z kolei **wariant podstawowy** niniejszej analizy BIA opiera się na założeniu, że liczebność populacji pacjentek z przetrwiałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy w określonym roku był równy liczbie zgonów z powodu raka szyjki macicy w tym roku. Zgodnie z BIA wnioskodawcy za powyższym założeniem przemawiają następujące argumenty:

- do leczenia BEV zakwalifikowane mogą być tylko pacjentki z rakiem szyjki macicy zaraz po nawrocie choroby, niepowodzeniu wcześniejszej terapii lub z noworozpoznanym rakiem przerzutowym, gdyż decyzja na temat sposobu leczenia pacjentek, u których rak zaawansowany został wykryty w latach poprzednich, została podjęta już wcześniej;
- obserwuje się stabilizację liczby zgonów i zachorowań w latach 1999–2018 (dane z KRN na lata 1999-2013 uzupełnione o prognozę wnioskodawcy na lata 2014-2018 z wykorzystaniem najlepiej dopasowanej regresji wykładniczej);
- zgon pacjentki z rakiem szyjki macicy następuje tylko w zaawansowanym stadium choroby.

Odsetki pacjentek w danym stadium choroby, tj. z rakiem przetrwiałym, nawrotowym lub przerzutowym, określono na podstawie badania **Quinn 2006**. Założono, że nawrót może wystąpić tylko u pacjentek z wcześniejszą odpowiedzią na leczenie.

Na podstawie powyższych szacunków przyjęto w ramach wariant podstawowego, że liczba pacjentek z rakiem przetrwałym, nawrotowym lub w stanie IVB będzie wynosić odpowiednio **1 627, 1 611 i 1 596 w latach 2016, 2017 i 2018**. Założono, że wśród powyżej oszacowanej liczby pacjentek ok. 8% to pacjentki z stanie IVB, pozostały odsetek (ok. 92%) stanowią pacjentki z rakiem przetrwałym lub nawrotowym.

Oszacowanie liczby pacjentek, które kwalifikują się do leczenia BEV wśród pacjentek z przerzutowym, przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki niekwalifikujących się do wytrzewienia lub radioterapii przeprowadzono za pomocą badania ankietowego, w którym wzięło udział 3 ekspertów klinicznych. Eksperti odrębnie określili odsetki dla pacjentek z rakiem przerzutowym lub nawrotowym (stadium I-IVA) oraz dla pacjentek w stadium IVB na odpowiednio 56,7% i 65%.

W celu określenia odsetka chorych na raka szyjki macicy ze stanem ogólnym WHO 0-1 przyjęto średnią wartość z parametrów oszacowanych na podstawie badań **Tinker 2005, Papadimitriou 2000, Perez-Regadera 2011, Pectasides 2009, Serkies 2006**. Przyjęto, że 75,1% pacjentek będzie w stanie 0-1 wg WHO.

Ostatecznie **roczną liczebność populacji docelowej**, wskazanej we wniosku (spełniającą kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego), oszacowano jak poniżej:

**Tabela 30. Roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku**

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

Autorzy wnioskodawcy założyli, że w każdym tygodniu poszczególnych lat horyzontu analizy będzie rozpoczynać leczenie proporcjonalna liczba pacjentek spośród oszacowanej powyżej populacji.

### Udziały w rynku

Oszacowania rozpowszechnienia BEV w populacji docelowej, ze względu na brak odpowiednich danych, wnioskodawca przeprowadził z wykorzystaniem dostępnych danych dotyczących stosowania BEV w leczeniu zaawansowanego raka jajnika w **programie lekowym: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)”**. Program zaczął działać w marcu 2013 r., po wprowadzeniu zmian do programu jego obecna forma obowiązuje od marca 2014 r. Zdaniem autorów BIA wnioskodawcy, kryteria kwalifikacji tego PL, takie jak stan zaawansowany choroby, 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 BEV są zbliżone do kryteriów wnioskowanego PL. Ponadto, oszacowania rozpowszechnienia dotyczą tego samego leku wprowadzonego do zbliżonej jednostki chorobowej przy analogicznym systemie finansowania i kryteriach programowych. Przyjęto zatem założenie, że rozpowszechnienie BEV w ocenianym wskazaniu po wydaniu pozytywnej decyzji o jego finansowaniu będzie podobne do jego rozpowszechnienia wśród pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika. Źródłem danych na temat liczby pacjentek stosujących BEV w PL leczenia raka jajnika był **raport Polskiego Towarzystwa Onkologicznego**. W celu wyznaczenia rozpowszechnienia BEV w populacji docelowej zastosowano również **dane z Uchwał Rady NFZ, dane KRN** oraz dane na temat populacji docelowej oszacowanej dla raka jajnika (na podstawie **Analizy Weryfikacyjnej** do wniosku o objęcie refundacją leku Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika. Wartości uwzględnione w niniejszej analizie przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 31. Udziały w rynku BEV, wariant podstawowy**

2016		2017		2018	
I półrocze	II półrocze	I półrocze	II półrocze	I półrocze	II półrocze
0,00%	29,82%	29,82%	40,77%	40,77%	48,27%

Częstości stosowania poszczególnych schematów CT pacjentek z rakiem przetrwałym lub nawrotowym w stadium I-IVA oraz przerzutowym (IVB) uzyskano na podstawie opinii eksperckich. W tabeli poniżej przedstawiono udziały w rynku poszczególnych schematów CT uwzględnionych w niniejszej analizie. Należy podkreślić, że w ramach BIA uwzględniono więcej schematów chemioterapii niż w ramach analizy klinicznej oraz ekonomicznej, jednak założenia takie wydaje się uzasadnione.

Tabela 32. Udziały w rynku BEV, wariant podstawowy

Schemat chemioterapii	Udział w rynku
Cisplatyna + paklitaksel	61,9 %
Topotekan + paklitaksel	15,0 %
Cisplatyna + fluorouracyl	5,2 %
Cisplatyna + topotekan	8,0 %
Cisplatyna (monoterapia)	5,3 %
Ifosfamid + mesna	4,7 %

**Komentarz analityka AOTMiT:**

BEV stosowany jest jako terapia dodana do chemioterapii, można więc zakładać, że niepewność związana z szacowaniem udziałów w rynku poszczególnych schematów CT nie powinna mieć znaczącego wpływu na wyniki BIA.

**Koszty**

W niniejszej analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków;
- koszty podania leków;
- koszty monitorowania pacjentek;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Przyjęte wartości poszczególnych składowych kosztowych są tożsame z kosztami przyjętymi w ramach analizy ekonomicznej (szczegóły patrz analiza ekonomiczna, rozdział 5.1.2 „Dane wejściowe do modelu”). W celu odpowiedniego naliczenia kosztów terapii, kosztów podania leków, kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych oraz kosztów monitorowania pacjentek leczonych w analizie BIA wnioskodawcy wykorzystano dane dotyczące czasu trwania terapii (*Time to off treatment*, TTOT) i przeżycia całkowitego (OS) przyjęte zgodnie z **modelem ekonomicznym wnioskodawcy**.

**Komentarz analityka AOTMiT:**

Zgodnie z AE wnioskodawcy: „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 BEV będzie wykonywane w ramach „hospitalizacji związanej z wykonaniem programu” (5.08.07.0000001).” Zdaniem analityków brak jest uzasadnienia dla przyjęcia wyższych kosztów podania samej chemioterapii w porównaniu do chemioterapii skojarzonej z BEV. Przyjęcie takiego założenia skutkuje zawyżeniem kosztów w scenariuszu istniejącym i tym samym zaniżeniem kosztów inkrementalnych.

Dane na temat dawkowania i sposobu stosowania BEV oraz poszczególnych schematów chemioterapii u pacjentek z rakiem przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym pozyskano z prób klinicznych: **Tewari 2014** (GOG 240), **Monk 2009**, **Omura 1997** i **Hsiao 2008**. Dawkowanie BEV przyjęto na poziomie zgodnym z ChPL (analogicznie jak w ramach analizy ekonomicznej).

Jako, że w ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono szersze spektrum chemioterapii niż w przypadku analizy ekonomicznej, średni koszt chemioterapii oszacowano jako średnią ważoną udziałami poszczególnych schematów. Ostatecznie średni koszt jednego cyklu CT w ramach analizy podstawowej przyjęto 422,03 zł.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Poniżej przedstawione są wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie bez RSS oraz z RSS.

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	2016	2017	2018
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku *	701	694	687
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0	0

Populacja	2016	2017	2018
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym **	104	309	410

\* - całkowita liczba pacjentek, w celach szacowania wydatków założono, że nie wszystkie pacjentki rozpoczynają terapię na początku roku, lecz są stopniowo włączone do leczenia (proporcjonalnie do upływającego czasu); \*\* - liczba pacjentek, które przyjmą w danym roku co najmniej jeden cykl leczenia.

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [mln zł] – wariant podstawowy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ z RSS/bez RSS [mln zł]*			Perspektywa wspólna z RSS/bez RSS [mln zł]*		
	2016	2017	2018	2016	2017	2018
<b>Scenariusz istniejący</b>						
Koszty BEV	0	0	0	0	0	0
Koszty CT	1,5	2,1	2,1	1,5	2,1	2,1
Podanie leków	2,9	4,0	4,0	2,9	4,0	4,0
Monitorowanie	0,5	0,9	1,8	0,5	0,9	1,8
Zdarzenia niepożądane	0,5	0,7	1,4	0,5	0,7	1,4
<b>Koszty sumaryczne</b>	<b>5,5</b>	<b>7,6</b>	<b>9,3</b>	<b>5,5</b>	<b>7,6</b>	<b>9,3</b>
<b>Scenariusz nowy</b>						
Koszty BEV	■/5,5	■22,5	■31,2	■/5,5	■22,5	■31,2
Koszty CT	1,5/1,5	2,1/2,1	2,2/2,2	1,5/1,5	2,1/2,1	2,2/2,2
Podanie leków	2,9/2,9	4,0/4,0	4,0/4,0	2,9/2,9	4,0/4,0	4,0/4,0
Monitorowanie	0,5/0,5	0,9/0,9	1,9/1,9	0,5/0,5	0,9/0,9	1,9/1,9
Zdarzenia niepożądane	0,5/0,5	0,9/0,9	1,8/1,8	0,5/0,5	0,9/0,9	1,9/1,9
<b>Koszty sumaryczne</b>	<b>■/11,1</b>	<b>■/30,3</b>	<b>■/41,1</b>	<b>■/11,1</b>	<b>■/30,3</b>	<b>■/41,2</b>
<b>Koszty inkrementalne</b>						
Koszty BEV	■/5,5	■/22,5	■/31,2	■/5,5	■22,5	■/31,2
Koszty CT	0,0/0,0	0,0/0,0	0,1/0,1	0,0/0,0	0,0/0,0	0,1/0,1
Podanie leków	0,0/0,0	-0,1/-0,1	0,0/0,0	0,0/0,0	-0,1/-0,1	0,0/0,0
Monitorowanie	0,0/0,0	0,0/0,0	0,1/0,1	0,0/0,0	0,0/0,0	0,1/0,1
Zdarzenia niepożądane	0,0/0,0	0,2/0,2	0,5/0,5	0,0/0,0	0,2/0,2	0,5/0,5
<b>Koszty sumaryczne</b>	<b>■/5,6</b>	<b>■/22,7</b>	<b>■/31,9</b>	<b>■/5,6</b>	<b>■/22,7</b>	<b>■/31,9</b>

\* - wariant z RSS / bez RSS

Z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) we wnioskowanym wskazaniu spowodują, przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok. ■ mln zł w pierwszym roku refundacji, ■ mln zł w drugim roku oraz ok. ■ mln zł w trzecim roku finansowania przedmiotowej technologii. Natomiast, przy założeniu, że proponowany instrument dzielenia ryzyka nie zostanie wprowadzony, koszt refundacji wnioskowanego leku dla budżetu państwa wzrośnie o ok. 5,6, 22,7 i 31,9 mln zł w odpowiednio pierwszym, drugim i trzecim roku refundacji. Wydatki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wydatków z perspektywy NFZ, zarówno w wariantcie z RSS, jak i bez RSS.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Opis, na jakiej podstawie oszacowano liczebność populacji docelowej, jest wystarczający. Ze względu na brak precyzyjnych i jednoznacznych danych trudno wiarygodnie oszacować wielkość populacji docelowej.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Należy zauważyć, że cena BEV zgodnie z aktualnym na dzień przekazania AWA Obwieszczeniem MZ jest niższa niż cena uwzględniona przez autorów analizy wnioskodawcy [redacted]. Zmiana ta prowadzi do zawyżenia wyników bez RSS.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Należy zwrócić uwagę na niepewność tych szacunków z powodu braku danych odnoszących się do wnioskowanego wskazania. Zmiany w rynku szacowano na podstawie zmian dotyczących leczenia pacjentek w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)”. Stanowi to ograniczenie wiarygodności niniejszej analizy, jednak trzeba zwrócić uwagę na brak bardziej odpowiednich danych.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W ramach analizy klinicznej oraz ekonomicznej schematy zawierające BEV porównywano jedynie ze schematami CIS+PAX i TOP+PAX, natomiast w ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono szersze spektrum schematów chemioterapii (szczegóły patrz rozdział 6.1.2 Dane wejściowe do modelu). Podejście takie należy jednak uznać za w pełni uzasadnione i poprawne.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie danych NFZ nie jest możliwa weryfikacja założeń BIA wnioskodawcy.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Patrz rozdz. 6.1.1 niniejszej AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów: liczebności populacji docelowej, rozpowszechnienia BEV, kosztów chemioterapii, kosztów podania leków, efektywności terapii.

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,

- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Należy zauważyć, że zgodnie z BIA wnioskodawcy: „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).” Zdaniem analityków brak jest uzasadnienia dla przyjęcia wyższych kosztów podania samej chemioterapii w porównaniu do chemioterapii skojarzonej z bewacyzumabem. Przyjęcie takiego założenia skutkuje zawyżeniem kosztów w scenariuszu istniejącym i tym samym zaniżeniem kosztów inkrementalnych. Analitycy Agencji wykonali obliczenia własne przyjmując równe koszty podania dla porównywanych interwencji.

Dodatkowo należy zauważyć, że cena bewacyzumabu zgodnie z aktualnym na dzień przekazania AWA Obwieszczeniem MZ jest niższa niż cena uwzględniona przez autorów analizy wnioskodawcy

Zmiana ta prowadzi do zawyżenia wyników bez RSS. Z tego powodu analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Poza ograniczeniami/wątpliwościami wskazanymi w poprzednich rozdziałach w ocenie analityków Agencji w modelu nie istnieją błędy, które powodowałyby jego nieprawidłowe działanie.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości: oszacowania wnioskodawcy, koszty inkrementalne [mln zł]

Wariant	Perspektywa NFZ z RSS/bez RSS [mln zł]*			Perspektywa wspólna z RSS/bez RSS [mln zł]*		
	2016	2017	2018	2016	2017	2018
<b>Liczebność populacji docelowej</b>						
Podstawowy	/5,6	/22,7	/31,9	/5,6	/22,7	/31,9
Minimalny	/3,1	/12,3	/17,0	/3,0	/12,3	/17,0
Maksymalny	/6,2	/24,9	/34,6	/6,2	/24,9	/34,6
<b>Rozpowszechnienie BEV</b>						
Podstawowy	/5,6	/22,7	/31,9	/5,6	/22,7	/31,9
Minimalny	/4,0	/16,5	/23,2	/4,0	/16,5	/23,2
Maksymalny	/7,1	/28,9	/40,5	/7,1	/28,9	/40,5
<b>Koszt cyklu chemioterapii</b>						
Podstawowy	/5,6	/22,7	/31,9	/5,6	/22,7	/31,9
Minimalny	/5,6	/22,7	/31,8	/5,6	/22,7	/31,8
Maksymalny	/5,6	/22,8	/32,1	/5,6	/22,8	/32,1
<b>Koszt podania leków/cykl</b>						
Podstawowy	/5,6	/22,7	/31,9	/5,6	/22,7	/31,9
Minimalny	/5,6	/22,7	/31,9	/5,6	/22,7	/31,9
Maksymalny	/5,5	/22,6	/31,9	/5,5	/22,6	/31,9
<b>Efektywność terapii</b>						
Podstawowy	/5,6	/22,7	/31,9	/5,6	/22,7	/31,9
Minimalny	/5,6	/22,6	/31,9	/5,6	/22,6	/31,9
Maksymalny	/5,6	/23,1	/31,9	/5,6	/23,1	/31,9

\* - wariant z RSS / bez RSS

Największy wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet ma przyjęta w ramach analizy wrażliwości liczebność populacji docelowej oraz rozpowszechnienie BEV w populacji docelowej.

Przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka przyjęcie założenia o minimalnej liczebności populacji docelowej przyczyni się do spadku wydatków inkrementalnych na BEV z [ ] mln zł na [ ] mln zł w pierwszym roku, z [ ] mln zł na [ ] mln zł w drugim roku oraz z [ ] mln zł na [ ] mln zł w trzecim roku refundacji, w porównaniu z wynikami wariantu podstawowego (spadek całkowity wydatków inkrementalnych o ok 46–47% względem scenariusza podstawowego). Z kolei w wariantcie maksymalnym, wydatki inkrementalne na wnioskowaną technologię wzrosną do poziomu [ ] mln zł, odpowiednio w roku 2016, 2017 i 2018 (wzrost o ok 9-10% względem wariantu podstawowego). Liczebność populacji docelowej w wariantcie minimalnym bez RSS spowoduje spadek wydatków inkrementalnych na BEV z 5,6 mln zł na 3,1 mln zł w pierwszym roku, z 22,7 mln zł na 12,3 mln zł w drugim roku oraz z 31,9 mln zł na 17,0 mln zł w trzecim roku refundacji, w porównaniu z wynikami wariantu podstawowego (spadek całkowity wydatków inkrementalnych o 45–47% względem scenariusza podstawowego). Natomiast w wariantcie maksymalnym wzrost wydatków inkrementalnych na BEV wzrośnie do poziomu 6,2, 24,9 i 34,6 mln zł w kolejnych latach refundacji, odpowiednio w 2016, 2017 i 2018 r. (wzrost całkowitych wydatków inkrementalnych o ok 11-27%).

Przy uwzględnieniu proponowanego RSS w ramach minimalnego wariantu rozpowszechnienia finansowanie wnioskowanej technologii spowoduje spadek wydatków inkrementalnych do poziomu [ ] mln zł w 2016 roku, do [ ] mln zł w 2017 oraz do poziomu [ ] mln zł w 2018 roku. Natomiast w wariantcie maksymalnym z RSS decyzja o refundacji przyczyni się do wzrost wydatków inkrementalnych na BEV do poziomu [ ] mln zł, [ ] mln zł oraz [ ] mln zł, odpowiednio w 2016, 2017 i 2018 r. Analiza wrażliwości w zakresie parametru związanego z rozpowszechnieniem BEV w populacji docelowej wykazała, że uwzględnienie minimalnego wariantu bez RSS spowoduje spadek wydatków inkrementalnych na BEV do poziomu 4,0 mln zł w pierwszym roku, do 16,5 mln zł w drugim roku oraz do poziomu 23,2 mln zł w trzecim roku. Przy założeniach wariantu maksymalnego wydatki inkrementalne na wnioskowaną technologię wzrosną do poziomu 7,1 mln zł, 28,9 mln zł oraz 40,5 mln zł w kolejno 2016, 2017 i 2018 r. W rozważanych powyżej wariantach w zakresie rozpowszechnienia BEV w populacji docelowej spadek/wzrost całkowitych wydatków inkrementalnych względem wariantu podstawowego mieści się w zakresie 27–28%.

W przypadku pozostałych parametrów analizy wrażliwości zmiany w wydatkach względem analizy podstawowej nie przekraczają 2%.

Przy przyjętym poziomie dokładności wyników wydatki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wydatków z perspektywy NFZ, zarówno w wariantcie z RSS, jak i bez RSS.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniając równe koszty podania dla porównywanych interwencji (koszt jednego podania przyjęto na poziomie 468 zł – zgodnie z kosztem uwzględnionym przez wnioskodawcę dla terapii zawierających BEV; w ramach analizy podstawowej autorzy AE wnioskodawcy przyjęli koszt podania dla schematów zawierających samą chemioterapię, bez BEV na poziomie 520 zł). Dodatkowo w ramach obliczeń w wariantcie bez RSS analitycy uwzględnili cenę bewacyzumabu zgodnie z aktualnym na dzień przekazania AWA Obwieszczenie MZ.

**W wariantcie z RSS uzyskane wyniki są praktycznie tożsame z wynikami uzyskanymi przez autorów BIA wnioskodawcy. W przypadku wariantu bez RSS wyniki uzyskane przez analityków są nieco niższe niż wyniki uzyskane przez Autorów BIA wnioskodawcy.**

Na podstawie obliczeń własnych Agencji można stwierdzić, że z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) we wnioskowanym wskazaniu spowodują, przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok. [ ] mln zł w pierwszym roku refundacji, [ ] mln zł w drugim roku oraz ok. [ ] mln zł w trzecim roku finansowania przedmiotowej technologii. Różnica w stosunku do wariantu podstawowego BIA wnioskodawcy w kolejnych latach wynosi odpowiednio 0,03 mln zł, 0,13 mln zł i 0,17 mln zł. Natomiast, przy założeniu, że proponowany instrument dzielenia ryzyka nie zostanie wprowadzony, koszt refundacji wnioskowanego leku dla budżetu państwa wzrośnie o ok. 5,3, 21,6 i 30,3 mln zł w odpowiednio pierwszym, drugim i trzecim roku refundacji. Wydatki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wydatków z perspektywy NFZ, zarówno w wariantcie z RSS, jak i bez RSS. Różnica w stosunku do wariantu podstawowego BIA wnioskodawcy w kolejnych latach wynosi odpowiednio -0,28 mln zł, -1,13 mln zł i -1,58 mln zł.



## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego 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 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.

Analizę przeprowadzono w 3-letnim (lipiec 2016 – 2018) horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ oraz z perspektywy poszerzonej NFZ + pacjent. Wyniki uzyskane z obu perspektyw są bardzo zbliżone.

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- **Scenariusz istniejący**- zakładający brak finansowania bewacyzumabu ze środków publicznych dodanego do chemioterapii w leczeniu zaawansowanego raka szyjki macicy; wszystkie pacjentki z populacji docelowej leczone są wyłącznie chemioterapią.
- **Scenariusz nowy**- zakładający objęcie refundacją bewacyzumabu dodanego do obecnie stosowanych schematów chemioterapii w ramach programu lekowego w populacji docelowej, część pacjentek będzie stosować terapię zawierającą bewacyzumab.

Wielkość populacji docelowej szacowano na podstawie danych odnośnie rocznej liczby zgonów pacjentek z rakiem szyjki macicy na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów. W celu oszacowania liczby pacjentek w poszczególnych stadiach choroby wykorzystano opublikowane dane literaturowe. Aby oszacować wielkości populacji spełniającej kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego wykorzystano dodatkowo opinie ekspertów klinicznych oraz dane literaturowe. Rozpowszechnienie bewacyzumabu w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej przyjęto na podstawie danych pochodzących z programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)”. Dane odnośnie szacowania wielkości populacji docelowej oraz rozpowszechnienia BEV w scenariuszu nowym stanowią największą niepewność ocenianej analizy. Autorzy BIA wnioskodawcy wykorzystali jednak najlepsze dostępne dane, co jednak nie wyklucza niepewności związanej ze wspomnianymi oszacowaniami.

Analiza BIA wnioskodawcy uwzględnia wyłącznie koszty bezpośrednie związane z refundacją leków, podaniem leków, monitorowaniem pacjentek leczonych i przerywających terapię oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Średnie koszty chemioterapii oraz średnie koszty podania leków określono na podstawie częstości stosowania poszczególnych schematów chemioterapii oszacowanej na podstawie opinii ekspertów.

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Zakłada się, że oba dostępne opakowania BEV (100 mg/4 ml, 400 mg/16 ml) w dalszym ciągu będą finansowane w ramach istniejącej grupy limitowej (1095.0 Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne – bewacyzumab, w której podstawę limitu finansowania wyznacza produkt Avastin (bevacizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml, 1 fiol. po 4 ml, kod EAN: 5909990010486).

Analizy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniając równe koszty podania dla porównywanych interwencji (koszt jednego podania przyjęto na poziomie 468 zł – zgodnie z kosztem uwzględnionym przez wnioskodawcę dla terapii zawierających BEV; w ramach analizy podstawowej autorzy AE wnioskodawcy przyjęli koszt podania dla schematów zawierających samą chemioterapię, bez BEV na poziomie 520 zł). Dodatkowo w ramach obliczeń w wariantcie bez RSS analitycy uwzględnili cenę bewacyzumabu zgodnie z aktualnym na dzień przekazania AWA Obwieszczenie MZ.

W wariantcie z RSS uzyskane przez analityków wyniki są praktycznie tożsame z wynikami uzyskanymi przez autorów BIA wnioskodawcy. W przypadku wariantu bez RSS wyniki uzyskane przez analityków są nieco niższe niż wyniki uzyskane przez Autorów BIA wnioskodawcy.

### Wyniki analizy wnioskodawcy:

W ramach wariantu podstawowego oszacowano, że z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) we wnioskowanym wskazaniu spowodują, przy

uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wzrost kosztów dla budżetu płatnika na poziomie ok. [ ] mln zł w pierwszym roku refundacji, [ ] mln zł w drugim roku oraz ok. [ ] mln zł w trzecim roku finansowania przedmiotowej technologii. Natomiast, przy założeniu, że proponowany instrument dzielenia ryzyka nie zostanie wprowadzony, koszt refundacji wnioskowanego leku dla budżetu państwa wzrośnie o ok. 5,6, 22,7 i 31,9 mln zł w odpowiednio pierwszym, drugim i trzecim roku refundacji. Wydatki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wydatków z perspektywy NFZ, zarówno w wariancie z RSS, jak i bez RSS.

#### **Obliczenia własne Agencji:**

Na podstawie obliczeń własnych Agencji można stwierdzić, że z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) we wnioskowanym wskazaniu spowodują, przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok. [ ] mln zł w pierwszym roku refundacji, [ ] mln zł w drugim roku oraz ok. [ ] mln zł w trzecim roku finansowania przedmiotowej technologii. Różnica w stosunku do wariantu podstawowego BIA wnioskodawcy w kolejnych latach wynosi odpowiednio 0,03 mln zł, 0,13 mln zł i 0,17 mln zł. Natomiast, przy założeniu, że proponowany instrument dzielenia ryzyka nie zostanie wprowadzony, koszt refundacji wnioskowanego leku dla budżetu państwa wzrośnie o ok. 5,3, 21,6 i 30,3 mln zł w odpowiednio pierwszym, drugim i trzecim roku refundacji. Wydatki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wydatków z perspektywy NFZ, zarówno w wariancie z RSS, jak i bez RSS. Różnica w stosunku do wariantu podstawowego BIA wnioskodawcy w kolejnych latach wynosi odpowiednio -0,28 mln zł, -1,13 mln zł i -1,58 mln zł.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analiza racjonalizacyjna odnosi się do wyników analizy wpływu na budżet płatnika publicznego podjęcia pozytywnej decyzji odnośnie refundacji BEV w leczeniu raka szyjki macicy. Wnioskodawca przedstawił rozwiązania, których wprowadzenie od lipca 2016 do grudnia 2018 przyniesie oszczędności pozwalające pokryć koszty refundacji wnioskowanej terapii BEV.

Źródło oszczędności stanowić będzie proponowana przez podmiot odpowiedzialny umowa podziału ryzyka (RSS), oraz wprowadzenie na rynek leków generycznych zawierających pregabalinę oraz iwabradynę.

Zaproponowane w ramach AR rozwiązanie polega na wygenerowaniu oszczędności poprzez wprowadzenie na rynek leku generycznego w grupie limitowej 242.0 (Leki działające na układ nerwowy – pregabalina). Według wnioskodawcy spowoduje to spadek kosztów refundacji leków z grupy limitowej 242.0 o minimum 25%. Na rynku jedynym refundowanym preparatem we wspomnianej grupie limitowej jest produkt leczniczy Lyrica. Przeprowadzono analizę sprzedanych opakowań tego leku w okresie od stycznia 2014 do września 2015 oraz prognozę sprzedaży do grudnia 2018. Przy założeniu 25% obniżenia limitu finansowania spowodowanego wprowadzeniem leku generycznego stworzono prognozę wydatków płatnika publicznego która wykazała że wprowadzenie odpowiednika leku Lyrica do tej grupy limitowej spowoduje wygenerowanie oszczędności w wysokości : 1,53 mln zł w 2016; 3,81 mln zł w 2017; 4,82 mln zł w 2018 co daje łącznie 10,17 mln zł w latach 2016-2018.

Wnioskodawca proponuje także wprowadzenie leku generycznego w grupie limitowej 31.1 (Inne leki kardiologiczne – iwabradyna). Preparat Procoralan jest jedynym refundowanym lekiem w grupie limitowej 31.1. Założenia dotyczące szacowania potencjalnych oszczędności są analogiczne jak dla preparatu Lyrica. Wygenerowane oszczędności wyniosą: 3,43 mln zł, 8,31 mln zł i 10,24 mln zł kolejno w roku 2016, 2017, 2018 co daje łącznie 21,98 mln zł w latach 2016-2018.

Wielkość uwolnionych środków finansowych oszacowanych w ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy w kolejnych latach jego funkcjonowania przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 37. Wyniki analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy - podsumowanie**

Wariant		2016	2017	2018	2016-2018
Wydatki inkrementalne związane z refundacją leku [mln zł]	bez RSS	5,6	22,7	31,9	<b>60,1</b>
	z RSS				
Oszczędności związane z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)					
Oszczędności związane z wprowadzeniem na rynek leku generycznego w grupie limitowej 242.0 [mln zł]		1,53	3,81	4,82	<b>10,17</b>
Oszczędności związane z wprowadzeniem na rynek leku generycznego w grupie limitowej 31.1 [mln zł]		3,43	8,31	10,24	<b>21,98</b>
Oszczędności ogółem [mln zł]					

Według obliczeń autorów AR wnioskodawcy wprowadzenie przedstawionych rozwiązań spowoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ związane z refundacją bewacyzumabu w leczeniu raka szyjki macicy, jedynie w wariantcie uwzględniającym RSS. Nie uwzględniając zaproponowanego RSS zaproponowane rozwiązania nie są wystarczające aby pokryć wzrost wydatków NFZ związanych z refundacją bewacyzumabu.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

- Wnioskowany PL nie precyzuje dopuszczalnego, maksymalnego czasu między podaniami kolejnych kursów leczenia.
- W badaniu GOG-240 oceny odpowiedzi na leczenie dokonywano co drugi kurs, a progresję choroby miała połowa pacjentów między 6 a 8 miesiącem od momentu włączenia do badania. W świetle powyższych spostrzeżeń można rozważyć, czy w ramach proponowanego PL oceny odpowiedzi nie powinno dokonywać się częściej.
- Kryteria kwalifikacji wnioskowanego PL powinny zawierać zapis jednoznacznie wskazujący, że do leczenia kwalifikowani są jedynie pacjenci, którzy niestosowali wcześniej samodzielnej chemioterapii.
- Należy rozważyć, czy zapis dotyczący schematu dawkowania w ramach wnioskowanego PL nie powinien jasno ograniczać stosowania schematu PAX + TOP do pacjentów z przeciwwskazaniami do podania CIS, co ma silne uzasadnienie na podstawie wyników badania GOG-240. We wspomnianej próbie klinicznej wykazano, że schemat PAX + TOP był znamienne gorszy niż schemat CIS+PAX. Ponadto, zgodnie z ChPL: „Bewacyzumab, w skojarzeniu z paklitaksemem i cisplatyną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny, w skojarzeniu z paklitaksemem i topotekaniem, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.”
- „W punkcie nr 2 zasad kwalifikowania do leczenia bardziej właściwy wydaje się zapis „przetrwały, nawrotowy lub pierwotnie przerzutowy (stadium IVB) rak szyjki macicy u pacjentek niekwalifikujących się do wytrzewienia lub radioterapii” – opinia KK prof. Macieja Krzakowskiego.
- „W oparciu o ChPL proponuję zapis dotyczący wskazań do leczenia: Przetrwały, nawrotowy lub pierwotnie przerzutowy (stadium IVB) rak szyjki macicy u pacjentek niekwalifikujących się do wytrzewienia lub radioterapii” – opinia KW dr. n. med. Beaty Jagielskiej.
- 3 spośród 4 ekspertów uważa, że do PL nie powinny być kwalifikowane pacjentki po wcześniejszej samodzielnej chemioterapii z powodu choroby zaawansowanej, nieoperacyjnej i niekwalifikującej się do radioterapii, z uwagi na określoną w badaniu GOG-240 grupę pacjentek. Innego zdania jest KW dr. n. med. Beata Jagielska: „W mojej opinii leczenie oparte o BEV może dotyczyć chorych uprzednio leczonych terapia skojarzoną. Brak uzasadnienia dla włączania do programu chorych uprzednio leczonych w pierwszej linii chemioterapii paliatywnej”
- Szereg uwag do wnioskowanego PL przedstawił w swojej opinii [REDACTED]: „Uważam że KRYTERIA KWALIFIKACJI powinny być opisane w sposób następujący: Pacjentki z przerzutowym (IVB), przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy. Z programu wyklucza się pacjentki z nawrotowym rakiem szyjki macicy, które mogą być leczone za pomocą wytrzewienia i/lub radioterapii. Uważam że punkt 10 powinien być jako PRZECIWSKAZANIA DO UDZIAŁU w programie. Podwójne przeczenia (obecnie: nieobecność przeciwwskazań) utrudniają zrozumienie tekstu. Uważam że w tym punkcie brakuje informacji, że wykluczają z udziału w programie:
  - obecność obustronnego zwężenia moczowodów nawet jeżeli została ona leczona drenażem przezskórnym lub cewnikiem moczowodowym;
  - wcześniejsze zastosowanie chemioterapii innej niż będącej elementem radiochemioterapii.”

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Avastin w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C 53)” przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 06.06.2016 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: „Avastin”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne i 1 rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wyniki badania GOG-240 wskazujące na przewagę wnioskowanej technologii nad komparatorem w zakresie OS i PFS oraz na brak różnic w jakości życia. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w szczególności nadciśnienia, zdarzeń zakrzepowo zatorowych oraz przetok przewodu pokarmowego, oraz wysoki koszt terapii w porównaniu z korzyścią kliniczną. W 3 dokumentach wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 38. Rekomendacje refundacyjne dla leku Avastin

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2016	W połączeniu z PAX i CIS lub, opcjonalnie, z PAX i TOP, u pacjentów z przeciwwskazaniem do terapii platynami, w leczeniu dorosłych z przetrwałym, nawracającym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy	<p><b>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem</b> do stosowania wyłącznie w skojarzeniu z CIS i PAX.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Uwzględniono wyniki badania GOG-240 w zakresie OS, PFS i odpowiedzi na leczenie wskazujące na przewagę BEV + CT w porównaniu z CT oraz brak różnic w zakresie jakości życia. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa były zgodne z przewidywaniami, przy czym perforacje przewodu pokarmowego (w tym przetoka pochwy), żylne choroby zatorowo-zakrzepowe w stopniu 3 lub wyższym oraz wskaźniki krwawień w stopniu 3 lub wyższym, częściej występowały u pacjentów stosujących BEV niż u pacjentów leczonych w ramach poprzednich prób klinicznych. Wśród innych zdarzeń niepożądanych znacząco częściej występujących w ramieniu BEV wymieniono m.in. nadciśnienie, hiperglukemię i krwawienie z nosa. Pacjenci leczeni BEV mogą być w grupie podwyższonego ryzyka rozwoju perforacji układu pokarmowego, a pacjentki we wnioskowanym wskazaniu mają również większe ryzyko rozwoju przetoki w obrębie układu pokarmowego i pochwy. W podgrupie pacjentów stosujących schemat CIS + PAX, dodanie BEV zwiększyło medianę OS, ale badanie nie miało wystarczającej mocy statystycznej do wykazania różnic w tej subpopulacji. Chociaż korzyść związana z przeżywalnością w ramieniu CIS + PAX + BEV była numerycznie większa niż w ramieniu TOP + PAX + BEV, to liczba odpowiadających na leczenie była podobna i EMA uznała, że kombinacja TOP + PAX + BEV jest wartościową alternatywą dla pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia CIS. Dodanie BEV do CIS + PAX numerycznie zwiększyło OS, podobnie jak PFS, jednocześnie nie pogorszyło jakości życia. Wyniki w zakresie PFS i obiektywnej odpowiedzi na leczenie były oceniane przez badacza, a próba nie była zaślepiona, co może być czynnikiem zakłócającym. Ostateczna ocena była drugą niezaplanowaną analizą danych przeprowadzoną na prośbę DSMB, która uwzględniła 78% wszystkich wymaganych zgonów. Ponieważ pacjenci badania nie byli poddani leczeniu chirurgicznemu lub radioterapii, dowody z badania głównego przemawiają za paliatywnym zastosowaniem BEV.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2015	BEV w skojarzeniu z CT, w leczeniu pacjentów z przetrwałym, nawracającym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy	<p><b>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem</b> do wszystkich typów histologicznych za wyjątkiem raka drobnokomórkowego (chorzy z odpowiednim stanem sprawności).</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Warunkiem finansowania BEV + CT jest poprawa efektywności kosztowej to akceptowalnego poziomu. Leczenie powinno być kontynuowane do momentu progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, pełnej odpowiedzi. W porównaniu z aktualną terapią stwierdzono kliniczną korzyść, m.in. w oparciu o klinicznie istotną poprawę w OS i stabilne wskaźniki jakości życia. W rekomendacji zwrócono też uwagę na ryzyko powstawania przetok u pacjentek leczonych BEV + CT – pacjentki winny być o nim poinformowane przed rozpoczęciem terapii.</p>
National Health Service 2015 Anglia	BEV w skojarzeniu z CT w leczeniu zaawansowanego raka szyjki macicy	<p><b>Rekomendacja negatywna</b> dla dalszego finansowania leku w połączeniu z pierwszą linią chemioterapii opartej na związkach platyny u pacjentów z nawracającym lub przetrwałym rakiem szyjki macicy</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Panel ekspertów CDF uwzględnił wyniki badania GOG-240, w którym wykazano znaczną poprawę w zakresie PFS i OS na korzyść CT+BEV w porównaniu z CT oraz brak różnic w odniesieniu do jakości życia. Większą toksyczność odnotowano dla ramienia BEV, statystycznie częściej raportowano występowanie przetok, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oraz nadciśnienia. Panel CDF wziął pod uwagę, że były inne dostępne terapie systemowe w leczeniu raka szyjki macicy oraz, że próba kliniczna dotyczyła BEV dodanego do chemioterapii. Nie uznano również korzyści płynących z terapii BEV w tym wskazaniu jako znaczącej zmiany w leczeniu raka szyjki macicy zważywszy na niewielkie dowody na korzyść w zakresie OS oraz na brak wiarygodnych sugestii co do efektu różnicującego na korzyść BEV z upływem czasu na ogonie krzywych PFS i OS. Wzięto natomiast pod uwagę, że w ostatnich latach postęp w leczeniu systemowym raka szyjki macicy był niewie ki. Z uwagi na powyższe panel CDF nie przyznał BEV w tym wskazaniu oceny pozytywnej w doniesieniu do spełnienia „niezapokojonej potrzeby leczniczej” (ang. „unmet need”)</p>
PTAC 2015 Nowa Zelandia	BEV w skojarzeniu z CT w leczeniu nawrotowego, przetrwałego lub przerzutowego raka szyjki macicy	<p><b>Rekomendacja pozytywna z niskim priorytetem i ograniczeniem</b> do stosowania przez lekarzy specjalizujących się w onkologii w zaawansowanym lub przerzutowym raku szyjki macicy.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>W decyzji Komitet wziął pod uwagę między innymi wskaźniki zapadalności i umieralności na raka szyjki macicy w Nowej Zelandii. Powołał się również na rezultaty badania GOG-240, a w szczególności na znaczącą poprawę w zakresie PFS, OS, odpowiedzi na leczenie u pacjentów stosujących CT + BEV w porównaniu z CT. Zdaniem komitetu dowody naukowe stanowiące podstawę niniejszej decyzji są umiarkowanie silne i dobrej jakości. Mimo, że badanie miało schemat 2x2 (factoria design), to oceniało tylko główne efekty, a nie interakcje między interwencjami. Ponadto, stosowanie BEV wiązało się z częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych, a w szczególności nadciśnienia w stopniu 2. lub wyższym, zdarzeń zakrzepowo zatorowych w stopniu 3 lub wyższym oraz przetok przewodu pokarmowego. Według autorów, powyższe efekty uboczne mogą spowodować istotną utratę zdrowia oraz generować koszty i dlatego należy je zestawzić z potencjalną korzyścią wynikającą z leczenia. Na podstawie wyników aktualnych badań oceniających użyteczność kosztową wnioskowanej technologii uznano, że koszty terapii BEV były nieproporcjonalne do jej korzyści.</p>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 39. Warunki finansowania wnioskowanych leków ze środków publicznych w krajach UE i EFTA


Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
<b>Avastin 100 i 400 mg</b>			
Austria	100%	refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	nie zawarto
Belgia	0%	produkt nie jest refundowany	nie zawarto
Bułgaria	0%	produkt nie jest refundowany	nie zawarto
Cypr	0%	produkt nie jest refundowany	nie zawarto
Czechy	0%	produkt nie jest refundowany	nie zawarto
Dania	100%	refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	nie zawarto
Estonia	0%	produkt nie jest refundowany	nie zawarto
Finlandia	100%	refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	nie zawarto
Francja	0%	produkt nie jest refundowany	nie zawarto
Grecja	100%	refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	nie zawarto
Hiszpania	0%	produkt nie jest refundowany	nie zawarto
Holandia	100%	refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	nie zawarto
Irlandia	100%	refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	nie zawarto
Islandia	0%	produkt nie jest refundowany	nie zawarto
Liechtenstein	0%	produkt nie jest refundowany	nie zawarto
Litwa	0%	produkt nie jest refundowany	nie zawarto
Luksemburg	100%	refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	nie zawarto
Łotwa	0%	produkt nie jest refundowany	nie zawarto
Malta	0%	produkt nie jest refundowany	nie zawarto
Niemcy	100%	refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	nie zawarto
Norwegia	100%	refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	nie zawarto
Portugalia	0%	produkt nie jest refundowany	nie zawarto
Rumunia	0%	produkt nie jest refundowany	nie zawarto
Słowacja	100%	refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	nie zawarto
Słowenia	0%	produkt nie jest refundowany	nie zawarto
Szwajcaria	0%	produkt nie jest refundowany	nie zawarto
Szwecja	100%	refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	nie zawarto
Węgry	0%	produkt nie jest refundowany	nie zawarto
Wielka Brytania	100%	refundacja dla pacjentek chorych na rak szyjki macicy w pierwotnym stopniu zaawansowania IVB, nawrotowym lub przetrwałym niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego i / lub radioterapii. Leczenie bewacyzumabem w skojarzeniu, za wyjątkiem skojarzenia z topotekanem	nie zawarto
Włochy	0%	produkt nie jest refundowany	nie zawarto

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Avastin jest finansowany w 12 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W 1 kraju finansowanie leku Avastin jest ograniczone do leczenia w skojarzeniu z wyłączeniem TOP pacjentek chorych na rak szyjki macicy w pierwotnym stopniu zaawansowania IVB, nawrotowym lub przetrwałym niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego i/lub radioterapii. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.


## 11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

### 11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 40. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p><b>Dr n. med. Beata Jagielska – KW w dziedzinie onkologii klinicznej</b></p>	<p>Wyniki opublikowanego badania klinicznego randomizowanego fazy III; wykazano, że zastosowanie BEV z CT u chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy znamienne wydłuża czas przeżycia całkowitego, zmniejsza ryzyko zgonu oraz zmniejsza ryzyko progresji.</p>	<p>„Nie ma uzasadnienia dla braku finansowanie powyższej terapii ze środków publicznych”</p>	<p>Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych w oparciu o wyniki opublikowanego badania klinicznego randomizowanego fazy III GOG-240.</p>
<p><b>Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski – KK w dziedzinie onkologii klinicznej</b></p>	<p>Finansowanie wnioskowanej technologii jest uzasadnione na podstawie wyników badania III fazy GOG240. W następstwie stosowania BEV łącznie z CT w porównaniu do wyłącznej CT-observacji z medianą 20 miesięcy-uzyskano znamienne wydłużenie czasu OS, PFS oraz znamienne zwiększenie odsetka obiektywnych odpowiedzi. Porównanie wskaźników jakości życia wykazało, że dodanie BEV do CT – niezależnie od częstszego występowania pow. kł. (nadciśnienie, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, neutropenia, przetoki układu pokarmowego, białkomocz) – nie pogorszyło znamienne wyników określonych za pomocą czynnościowej skali oceny w raku szyjki macicy.</p>	<p>„Nie dotyczy - wnioskowana technologia powinna być finansowana (podstawa – zaplanowane i przeprowadzone prawidłowo badanie III fazy)”</p>	<p>„Finansowanie BEV – stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (PAX i CIS lub PAX i TOP) – u chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (nowotwór przetrwały lub nawrotowy poza możliwościami leczenia chirurgicznego lub/i radioterapii nowotworów pierwotnie uogólniony) jest uzasadnione w ramach lekowego programu, którego zapisy są zgodne z obecnym stanem wiedzy.”</p>
	<p>Kluczowe elementy opinii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Według danych KRN częstość zachorowań na nowotwory szyjki macicy w Polsce była o około 15% wyższa niż średnia dla krajów UE, a śmiertelność – o 70% wyższa (dane z 2009 r.). Polska należy do krajów europejskich o jednym z najniższych odsetków pięcioletnich przeżyć;</li> <li>Dotychczas stosowane sposoby leczenia pacjentek z rakiem szyjki macicy w stadium rozsiewu lub nieoperacyjnego nawrotu w sytuacji niekwalifikującej się do leczenia miejscowego należy uznać za niezadowolające;</li> <li>W opinii odniesiono się do wyników próby klinicznej</li> </ul>	<p>„Nie ma takich powodów. Obecna sytuacja epidemiologiczna oraz wyniki leczenia chorych na raka szyjki powodują konieczność wdrażania nowych standardów profilaktyki, diagnostyki i terapii w celu poprawy wyników leczenia.”</p>	<p>„W kontekście szczególnego problemu zdrowotnego jakim jest rak szyjki macicy w Polsce, chemioterapia oparta o pochodne platyny w skojarzeniu z BEV powinna być obecnie standardem leczenia pacjentek w dobrym stanie sprawności/stanie ogólnym z rakiem szyjki macicy w stadium rozsiewu lub nieoperacyjnego nawrotu w sytuacji niekwalifikującej się do leczenia miejscowego”</p>



Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	<p>GOG-240: statystycznie znamienne wydłużenie przeżycia całkowitego chorych otrzymujących BEV; ryzyko zgonu w grupie chorych leczonych BEV w porównaniu do chorych otrzymujących jedynie chemioterapię zostało zmniejszone o blisko 30%; jakość życia chorych otrzymujących CT oraz CT z BEV nie różniła się znamienne; stosowanie BEV związane było z występowaniem nadciśnienia tętniczego, ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz przetok.</p>		
	<p>Wnioskowana technologia statystycznie istotnie wydłuża zarówno czas do progresji (korzyść 2,3 miesiąca; 8,2 v. 5,9 miesięcy) jak i całkowity czas przeżycia (korzyść 3,4 miesiąca; 17 v. 13,3 miesiąca). Wprowadzenie leczenia bewacyzumabem poprawi wyniki leczenia w tej grupie chorych w bardzo szybkim czasie, bez istotnych kosztów związanych z rozbudową infrastruktury</p>	<p>„Największy postęp w redukcji śmiertelności z powodu raka szyjki macicy dają działania profilaktyczne. Populacyjny program wykrywania raka szyjki macicy i oraz program szczepień przeciwko wysoce onkogennym wirusom HPV są w perspektywie długofalowej najbardziej efektywne.”</p>	<p>„Uważam, że jest niezwykle zasadne wprowadzenie leczenia bewacyzumabem u chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy. Wyniki badania GOG 240 wskazują że korzyści dotyczą zarówno całej populacji chorych jak i najbardziej źle rokujących podgrup. Poprawi to szybko wyniki leczenia raka szyjki macicy bez konieczności inwestycji infrastrukturalnych. W całej grupie badanej dodatnie bewacyzumabu do chemioterapii statystycznie istotnie wydłuża zarówno czas do progresji (korzyść 2,3 miesiąca; 8,2 v. 5,9 miesięcy) jak i całkowity czas przeżycia (korzyść 3,4 miesiąca; 17 v. 13,3 miesiąca). Istotnie zmniejszało się ryzyko zgonu (HR=0,71).”</p>

## 11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Brak.

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 27.04.2016 r., znak PLR.4600.441.2016.4.BR (data wpływu do AOTMiT 28.04.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Avastin (bevacizumabum), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 400 mg/16 ml, 1 fiol. po 16 ml, kod EAN: 5909990010493;
- Avastin (bevacizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml, 1 fiol. po 4 ml, kod EAN: 5909990010486

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 13.05.2016 r., znak OT.4351.17.2016.Aza\_PW.2. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 01.06.2016 r. pismem Ministerstwa Zdrowia znak: PLR.4600.441.2016.5.BR z dnia 01.06.2016 r.

Dnia 15.06.2016 r. do Agencji wpłynęło pismo Ministra Zdrowia znak: PLR.4600.441.2016.6.BR, z dnia 13.06.2016 r. przekazujące skorygowany, zgodnie z sugestią wnioskodawcy, program lekowy „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)”. Zmiana dotyczyła zastąpienia w pkt. 1.1 kryteria kwalifikacji, w ppkt. 2, słowa „oraz słowem „lub”, tj. zastąpienia zapisu: „przetrzywały lub nawrotowy rak szyjki macicy u pacjentek niekwalifikujących się do wytrzewienia lub radioterapii oraz pierwotnie przerzutowy rak szyjki macicy w stopniu zaawansowania IVB” zapisem: „przetrzywały lub nawrotowy rak szyjki macicy u pacjentek niekwalifikujących się do wytrzewienia lub radioterapii lub pierwotnie przerzutowy rak szyjki macicy w stopniu zaawansowania IVB”.

### Problem zdrowotny

Rak szyjki macicy (łac. *carcinoma cervicis uteri*, ang. *cervical cancer*) to pierwotny nowotwór złośliwy szyjki macicy. Najczęstszym typem histologicznym raka szyjki macicy jest rak płaskonabłonkowy (około 80%), a znacznie rzadziej występuje rak gruczolowy (około 10%). Według międzynarodowej klasyfikacji chorób, nowotwór złośliwy szyjki macicy oznaczany jest kodem ICD-10 C53. Rak szyjki macicy stanowi około 4% zachorowań i zgonów nowotworowych u kobiet. Nowotwory szyjki macicy w 2011 roku rozpoznano u ponad 3 400 kobiet i zanotowano 1 650 zgonów. Wskaźnik 5-letnich przeżyć wynosił 54% dla kobiet z rozpoznaniem ustalonym w latach 2000-2005. W Polsce nastąpił istotny postęp w ograniczaniu umieralności z powodu nowotworów szyjki macicy, jednak trendy i wartość współczynników (w 2011 r. umieralność –  $4,8/10^5$ ) nie odbiegają od charakterystycznych dla innych krajów naszego regionu, ale są zdecydowanie wyższe niż średnia w Unii Europejskiej ( $3,7/10^5$  w 2012 r.). Wśród młodych kobiet rak szyjki macicy stanowi jeden z najczęstszych nowotworów (8% zachorowań i 12% zgonów). Rokowania pacjentek zależą do czynników ryzyka wg Moore'a (stan sprawności > 0, wznowa miednicy, pochodzenie afroamerykańskie, czas wolny od choroby < 1 roku, wcześniejsze zastosowanie pochodnych platyny). Niekorzystnym czynnikiem rokowniczym jest także wiek > 50 r.ż.

### Alternatywne technologie medyczne

Komparator wybrany przez wnioskodawcę to chemioterapie skojarzone (bez bevacyzumabu), podawane w 21-dniowych cyklach: CIS + PAX (cisplatyna w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> dnia 1., paklitaksel 135 lub 175 mg/m<sup>2</sup> dnia 1.) oraz TOP + PAX (topotekan 0,75 mg/m<sup>2</sup>, w dniach 1.-3., paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> dnia 1.).

Opinia ekspertów klinicznych: leczenie systemowe oparte o CIS w skojarzeniu z PAX lub TOP, lub CIS w monoterapii.

### Analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Według danych statystycznych opartych o raporty KRN oraz dane otrzymane od polskich ekspertów klinicznych, w Polsce częstość zachorowań oraz śmiertelność na nowotwory szyjki macicy jest wyraźnie wyższa niż średnia

dla krajów Unii Europejskiej. Polska należy do krajów europejskich o jednym z najniższych odsetków pięcioletnich przeżyć. Chociaż nieznane są polskie dane dotyczące rozkładu stopni zaawansowania raka szyjki macicy, to uznaje się, że w Polsce nowotwór ten częściej niż w innych krajach Europy jest rozpoznawany w wyższych stopniach zaawansowania klinicznego. Eksperci zgodni są co do tego, że dotychczasowe sposoby leczenia pacjentek z rakiem szyjki macicy w zaawansowanym stadium w sytuacji niekwalifikującej się do leczenia miejscowego są niezadowolające.

Wnioskowanie oparto o wyniki jedyne go włączonego do analizy głównej badania RCT (GOG-240) o obiektywnie umiarkowanym poziomie wiarygodności wg skali Jadad (brak zaślepienia; 3/5 punktów).

Wyniki próby GOG-240 z datą odcięcia w grudniu 2012 r. wskazują na znamienne statystycznie wydłużenie czasu OS po dodaniu BEV do CT (HR(95%CI)=**0,71(0,54;0,95)**; mediana OS 17,0 vs 13,3 mies.), przy jednoczesnym braku istotnego statystycznie wpływu na jakość życia pacjentów. Ponadto, korzystny wpływ na wydłużenie czasu OS zaobserwowano dla skojarzenia BEV z PAX + CIS (różnica istotna statystycznie; HR(95%CI)=0,68(0,48-0,97), p=0,04, różnica mediana OS 17,5 vs 14,3 mies.). W przypadku skojarzenia BEV z PAX + TOP różnica OS nie osiągnęła istotności statystycznej (HR(95%CI)=0,74(0,53-1,05), p=0,09, mediana 16,2 vs 12,7 mies.). W interpretacji wyników należy uwzględnić, że badanie GOG-240 nie było zaprojektowane do oceny różnic we wpływie BEV na poprawę rokowania w zależności od rodzaju zastosowanego schematu leczenia. W badaniu wykazano również przewagę schematu PAX + CIS nad schematem PAX + TOP (istotna statystycznie różnica w PFS na niekorzyść TOP – HR(95%CI) = 1,39 (1,09;1,77), p=0,008. Pod względem OS nie osiągnięto istotności statystycznej). W związku z powyższym preferowanym schematem chemioterapii powinno być jednak skojarzenie PAX + CIS, a schemat PAX + TOP powinien być stosowany wyłącznie u chorych z przeciwwskazaniem do podania CIS.

Analiza OS stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy badania, a różnica w medianie czasu OS dla porównania CT + BEV vs CT wynosząca **3,7 mies. (13,3 vs 17,0 mies.)** autorzy badania uznali taką różnicę za istotną klinicznie. Należy przy tym podkreślić, że zmniejszenie względnego ryzyka zgonu wykazane w próbie klinicznej GOG-240 było nieznacznie mniejsze (HR=0,71) niż uznane przez badaczy za klinicznie istotne (HR≤0,70). Według KK, prof. Macieja Krzakowskiego, wydłużenie czasu przeżycia, które można uznać za istotne klinicznie, wynosi 3 miesiące.

W analizie zwrócono uwagę na niepewność w zakresie efektu różnicującego na korzyść BEV na ogonie krzywych PFS i OS (dane z badania GOG-240 na podstawie publikacji Tewari 2014). W przypadku analiz OS oraz PFS krzywe BEV zbiegają się z krzywymi komparatora przeważnie między 24 a 30 miesiącem obserwacji, a w przypadku porównania TP vs TP+BEV - między 18 a 24 miesiącem od randomizacji. Powyższa obserwacja może budzić wątpliwości co do korzystnego wpływu dodania BEV do CT na przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji u pacjentów otrzymujących terapię dłużej niż 2 lata. Należy jednak zwrócić uwagę, że w punktach czasowych przecięcia krzywych liczba pacjentów włączonych do analizy OS i PFS jest relatywnie niewielka. Brakuje również danych na temat pacjentów cenzurowanych, którzy zostali wykluczeni z analiz OS i PFS na tym etapie. W związku z powyższym, obserwowany w badaniu GOG-240 brak efektu różnicującego na ogonach krzywych OS i PFS powinien być interpretowany z ostrożnością.

Należy zwrócić uwagę, że w grupie pacjentów ze złym rokowaniem (4-6 niekorzystnych czynników wg kryteriów Moore'a, w tym stan sprawności ogólnej pow. 0, wznowa w rejonie miednicy, czas wolny od choroby poniżej roku, wcześniejsze stosowanie pochodnych platyny) chemioterapia paliatywna wydaje się bezzasadna, a mediana czasu przeżycia wynosi około 2 miesiące (opinia eksperta klinicznego oparta na danych literaturowych). W niniejszej AWA przedstawiono również **wyniki analiz przeżycia ze stratyfikacją względem ryzyka** zdefiniowanym w oparciu o kryteria prognostyczne wg. Moore'a, tj. dla subpopulacji z niskim (0-1 czynnik prognostyczny), średnim (2-3) i wysokim (4-5) ryzykiem (Tewari 2015). Zaprezentowane dane sugerują, że korzyści kliniczne w zakresie OS i PFS wynikające z dodania BEV do CT dla subpopulacji z niskim stopniem ryzyka są wątpliwe: HR(95%CI)=1,12(0,56-2,24) dla OS oraz HR(95%CI)=0,75(0,45-1,27) dla PFS – brak różnic istotnych statystycznie. Z kolei największą korzyść kliniczną w odniesieniu do przeżycia uzyskali pacjenci średniego (HR(95%CI)=0,695(**0,51-0,94**) dla OS; HR(95%CI)=0,63(**0,48-0,82**) dla PFS) i wysokiego ryzyka (HR(95%CI)=0,38(**0,20-0,71**) dla OS; HR(95%CI)=0,51(**0,28-0,93**) dla PFS).

Dodatkowo na stronie internetowej **Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO)** zidentyfikowano wyniki ostatecznej analizy OS dla porównania CT + BEV vs BEV z badania GOG-240, w momencie wystąpienia 348 zgonów (czyli o 2 zgony więcej niż przewidywana liczba zgonów ostatecznej analizy określona a priori protokołem badania, data odcięcia: marzec 2014 r.), zgodnie z którymi mediana czasu OS w ramieniu pacjentek leczonych terapią skojarzoną z BEV jest o **3,5 mies.** większa w porównaniu z ramieniem chorych otrzymujących komparator (16,8 mies. vs 13,3 mies.), a ryzyko zgonu w grupie BEV jest znamienne statystycznie mniejsze niż w grupie nie otrzymującej ocenianej interwencji (HR(95%CI)=**0,765(0,62-0,95)**). Warto jednak podkreślić, że autorzy badania GOG-240 oraz informacje na stronie ESMO nie odnoszą się

do różnic w analizie OS między poszczególnymi okresami raportowania danych z badania GOG-240, co wpływa na niepewność przedstawionych na stronie ESMO wyników. Ponadto, dane, na które powołuje się ESMO zostały opublikowane jedynie w formie abstraktu. Zastosowanie CT + BEV wiązało się również z istotną statystycznie poprawą przeżycia wolnego od progresji (PFS) w porównaniu do CT nieskojarzonej (**HR(95%CI)=0,67(0,54;0,82)**), - różnica median czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła **2,3 mies.** (8,2 vs 5,9 mies.)

Wyniki badania GOG-240 **nie wykazały istotnych statystycznie różnic w jakości życia** między ramieniem CT + BEV a ramieniem CT, zarówno w przypadku populacji ogólnej jak i w obu podgrupach wydzielonych ze względu na rodzaj przyjmowanej chemioterapii. **Jakość życia** pacjentek oceniano za pomocą kwestionariusza FACT-Cx-TOI, który badał wpływ choroby na życie codzienne. Kwestionariusz wypełniany był przed rozpoczęciem terapii, podczas cyklu 2 i 5, a także po zakończonym leczeniu, tj. w 6 i 9 mies. od zakończenia cyklu 1. Przed rozpoczęciem badania kwestionariusze wypełniło 94% spośród 452 pacjentek uczestniczących w badaniu GOG-240. Odsetek pacjentów, którzy wypełnili ostatni kwestionariusz wynosił 63% na 307 uczestników pozostających w obserwacji (nie zaobserwowano różnic w *compliance* pomiędzy poszczególnymi ramionami badania). Niniejsza analiza jakości życia obejmuje jedynie pacjentki, dla których dostępne były dane przed rozpoczęciem leczenia oraz wyniki dla co najmniej jednej oceny w toku trwania terapii bądź po jej zakończeniu (390 pacjentek).

Istotną statystycznie korzyść schematu CT + BEV w porównaniu z samą CT odnotowano w zakresie **ogólnej (całkowitej i częściowej) odpowiedzi na leczenie**, podobnie jak w przypadku **odpowiedzi całkowitej na leczenie**.

Istotne znaczenie dla wnioskowania ma wynikający z próby klinicznej GOG-240 profil bezpieczeństwa BEV, w szczególności fakt, że częstość występowania i nasilenia działań niepożądanych stanowiły pierwszorzędowe punkty końcowe. W badaniu odnotowano w sumie 8 zgonów z powodu AE, po 4 przypadki w każdym z ramion badania. Dodanie BEV istotnie statystycznie zwiększyło częstość występowania przetok przewodu pokarmowego stopnia przynajmniej 3, nadciśnienia tętniczego stopnia przynajmniej 2, neutropenii stopnia przynajmniej 4 i powikłań zakrzepowo-zatorowych stopnia przynajmniej 3. Z drugiej strony, odsetek pacjentów z objawami neurotoksycznymi wg skali FACT/GOG-Ntx w ramieniu CT + BEV był istotnie statystycznie mniejszy niż w ramieniu CT. Zastosowanie CT w skojarzeniu z BEV nie wiązało się ze wzrostem odsetka pacjentek raportujących ból. Zdaniem 4 polskich ekspertów klinicznych, w tym KK w dziedzinie onkologii klinicznej, których opinie zamieszczono w niniejszej AWA, relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania wnioskowanej technologii jest pozytywna.

Na stronie internetowej ESMO odniesiono się do wyników badania GOG-240 wskazując jednocześnie, że chemioterapia skojarzona z BEV stanowi istotny postęp w terapii przerzutowego raka szyjki macicy, ale postępowanie z toksycznymi skutkami leczenia wciąż stanowi problem do dyskusji. Poddano również pod rozwagę, czy efekty terapii obserwowane w badaniu GOG-240 można przełożyć na realia państw z wysokim odsetkiem występowania raka szyjki macicy, które dysponują ograniczonymi zasobami finansowymi. W publikacji **Hirte 2015** zwrócono uwagę na wysokie koszty i wzrost skutków ubocznych związanych z dodaniem BEV. Ponadto zasugerowano, że korzyści z zastosowania tej technologii mogą być niewspółmierne względem potencjalnie małych zmian obserwowanych w trakcie leczenia, w szczególności biorąc pod uwagę złe rokowania dla pacjentek chorujących na zaawansowanego raka szyjki macicy. Obecnie jednak nie ma badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, których celem byłaby ocena efektywności klinicznej BEV dodanego do chemioterapii w przedmiotowym problemie zdrowotnym. Zdaniem autorów opracowania **Mackay 2015**, chociaż dane z badania GOG-240 przyczyniły się do zmian w standardach leczenia raka szyjki macicy, to nie wszystkie pacjentki odniosły korzyści z leczenia, ponadto korzyści były względnie krótkotrwałe. W związku z powyższym w celu optymalizacji stosowania BEV należy zidentyfikować prognostyczne biomarkery zarówno dla odpowiedzi na leczenie, jak i toksyczności.

## **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

### **Wyniki wnioskodawcy:**

Zgodnie z analizą podstawową wnioskodawcy wartość współczynnika ICUR z perspektywy NFZ wynosi dla porównania BEV+CIS+PAX vs CIS+PAX 327 050 zł/QALY bez RSS ( [redacted] zł/QALY z RSS), natomiast dla porównania BEV+TOP+PAX vs TOP+PAX 301 459 zł/QALY bez RSS ( [redacted] zł/QALY z RSS). Tylko w przypadku uwzględnienia RSS interwencja jest kosztowo użyteczna dla obu porównań (próg opłacalności wynosi 129 955 zł).

Zgodnie z analizą podstawową wnioskodawcy wartość współczynnika ICUR z perspektywy poszerzonej (NFZ+pacjent) wynosi dla porównania BEV+CIS+PAX vs CIS+PAX 327 149 zł/QALY bez RSS ( [redacted] zł/QALY z RSS), natomiast dla porównania BEV+TOP+PAX vs TOP+PAX 301 553 zł/QALY bez RSS

( [redacted] zł/QALY z RSS). Tylko w przypadku uwzględnienia RSS interwencja jest kosztowo użyteczna dla obu porównań (próg opłacalności wynosi 129 955 zł).

### W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa **ceny zbytu netto** leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności (125 955 zł), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- z perspektywy NFZ:

- dla porównania BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX:
  - opakowanie 100 mg: [redacted] zł bez RSS; [redacted] zł z RSS;
  - opakowanie 400 mg: [redacted] zł bez RSS; [redacted] zł z RSS
- dla porównania BEV + TOP + PAX vs TOP + PAX:
  - opakowanie 100 mg: [redacted] zł bez RSS; [redacted] zł z RSS;
  - opakowanie 400 mg: [redacted] zł bez RSS; [redacted] zł z RSS;

- z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent):

- dla porównania BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX:
  - opakowanie 100 mg: [redacted] zł bez RSS; [redacted] zł z RSS;
  - opakowanie 400 mg: [redacted] zł bez RSS; [redacted] zł z RSS;
- dla porównania BEV + TOP + PAX vs TOP + PAX:
  - opakowanie 100 mg: [redacted] zł bez RSS; [redacted] zł z RSS;
  - opakowanie 400 mg: [redacted] zł bez RSS; [redacted] zł z RSS.

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniając równe koszty podania dla porównywanych interwencji (koszt jednego podania przyjęto na poziomie 468 zł – zgodnie z kosztem uwzględnionym przez wnioskodawcę dla terapii zawierających BEV; w ramach analizy podstawowej autorzy AE wnioskodawcy przyjęli koszt podania dla schematów zawierających samą chemioterapię, bez BEV na poziomie 520 zł). Dodatkowo w ramach obliczeń w wariancie bez RSS analitycy uwzględnili cenę bewacyzumabu zgodnie z aktualnym na dzień przekazania AWA Obwieszczenie MZ.

Wnioskowanie nie uległo zmianie w stosunku wariantu podstawowego AE wnioskodawcy. Zmiana wyniku dla schematów zawierających CIS z RSS: wzrost ICUR poniżej 1%; zmiana wyniku bez RSS: spadek ICUR ok 5%. Zmiana wyniku dla schematów zawierających TOP z RSS: wzrost ICUR poniżej 3%; zmiana wyniku bez RSS: spadek ICUR ok 4,5%. Oceniana interwencja w obu przeprowadzonych porównaniach (**BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX oraz BEV + TOP + PAX vs TOP + PAX**) jest użyteczna kosztowo uwzględniając zaproponowany RSS, natomiast wykazuje brak kosztowej użyteczności bez uwzględnienia RSS.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

#### Wyniki wnioskodawcy:

W ramach wariantu podstawowego oszacowano, że z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) we wnioskowanym wskazaniu spowodują, przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wzrost kosztów dla budżetu płatnika na poziomie ok. [redacted] mln zł w pierwszym roku refundacji, [redacted] mln zł w drugim roku oraz ok. [redacted] mln zł w trzecim roku finansowania przedmiotowej technologii. Natomiast, przy założeniu, że proponowany instrument dzielenia ryzyka nie zostanie wprowadzony, koszt refundacji wnioskowanego leku dla budżetu państwa wzrośnie o ok. 5,6, 22,7 i 31,9 mln zł w odpowiednio pierwszym, drugim i trzecim roku refundacji. Wydatki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wydatków z perspektywy NFZ, zarówno w wariancie z RSS, jak i bez RSS.

### Uwagi do zapisów programu lekowego

- Wnioskowany PL nie precyzuje dopuszczalnego, maksymalnego czasu między podaniami kolejnych kursów leczenia.
- W badaniu GOG-240 oceny odpowiedzi na leczenie dokonywano co drugi kurs, a progresję choroby miała połowa pacjentów między 6 a 8 miesiącem od momentu włączenia do badania. W świetle powyższych spostrzeżeń można rozważyć, czy w ramach proponowanego PL oceny odpowiedzi nie powinno dokonywać się częściej.

- Kryteria kwalifikacji wnioskowanego PL powinny zawierać zapis jednoznacznie wskazujący, że do leczenia kwalifikowani są jedynie pacjenci, którzy niestosowali wcześniej samodzielnej chemioterapii.
- Należy rozważyć, czy zapis dotyczący schematu dawkowania w ramach wnioskowanego PL nie powinien jasno ograniczać stosowania schematu PAX + TOP do pacjentów z przeciwwskazaniami do podania CIS, co ma silne uzasadnienie na podstawie wyników badania GOG-240. We wspomnianej próbie klinicznej wykazano, że schemat PAX + TOP był znamienne gorszy niż schemat CIS+PAX. Ponadto, zgodnie z ChPL: „Bewacyzumab, w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatiną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny, w skojarzeniu z paklitakselem i topotekaniem, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.”
- „W punkcie nr 2 zasad kwalifikowania do leczenia bardziej właściwy wydaje się zapis „przetrwały, nawrotowy lub pierwotnie przerzutowy (stadium IVB) rak szyjki macicy u pacjentek niekwalifikujących się do wytrzewienia lub radioterapii” – opinia KK prof. Macieja Krzakowskiego.
- „W oparciu o ChPL proponuję zapis dotyczący wskazań do leczenia: Przetrwały, nawrotowy lub pierwotnie przerzutowy (stadium IVB) rak szyjki macicy u pacjentek niekwalifikujących się do wytrzewienia lub radioterapii” – opinia KW dr. n. med. Beaty Jagielskiej.
- 3 spośród 4 ekspertów uważa, że do PL nie powinny być kwalifikowane pacjentki po wcześniejszej samodzielnej chemioterapii z powodu choroby zaawansowanej, nieoperacyjnej i niekwalifikującej się do radioterapii, z uwagi na określoną w badaniu GOG-240 grupę pacjentek. Innego zdania jest KW dr. n. med. Beata Jagielska: „W mojej opinii leczenie oparte o BEV może dotyczyć chorych uprzednio leczonych terapią skojarzoną. Brak uzasadnienia dla włączenia do programu chorych uprzednio leczonych w pierwszej linii chemioterapii paliatywnej”
- Szereg uwag do wnioskowanego PL przedstawił w swojej opinii [REDAKTOWANE]: „Uważam że KRYTERIA KWALIFIKACJI powinny być opisane w sposób następujący: Pacjentki z przerzutowym (IVB), przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy. Z programu wyklucza się pacjentki z nawrotowym rakiem szyjki macicy, które mogą być leczone za pomocą wytrzewienia i/lub radioterapii. Uważam że punkt 10 powinien być jako PRZECIWSKAZANIA DO UDZIAŁU w programie. Podwójne przeczenia (obecnie: nieobecność przeciwwskazań) utrudniają zrozumienie tekstu. Uważam że w tym punkcie brakuje informacji, że wykluczają z udziału w programie:
  - obecność obustronnego zwężenia moczowodów nawet jeżeli została ona leczona drenażem przezskórnym lub cewnikiem moczowodowym;
  - wcześniejsze zastosowanie chemioterapii innej niż będącej elementem radiochemioterapii.”

### Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 06.06.2016 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: „Avastin”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne i 1 rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wyniki badania GOG-240 wskazujące na przewagę wnioskowanej technologii nad komparatorem w zakresie OS i PFS oraz na brak różnic w jakości życia. W rekomendacji negatywnej zwraca się głównie uwagę na częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w szczególności nadciśnienia, zdarzeń zakrzepowo zatorowych oraz przetok przewodu pokarmowego, oraz wysoki koszt terapii w porównaniu z korzyścią kliniczną.

### Uwagi dodatkowe

Brak.

## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Bellati 2012 Bellati F, Napoletano C, Gasparri ML, Ruscito I, Marchetti C, Pignata S, Tomao F, Benedetti Panici P, Nuti M. (2012) Current knowledge and open issues regarding bevacizumab in gynaecological neoplasms. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 83(1):35–46
- Chao 2014 Chao A, Lin C-T, Lai C-H. (2014) Updates in systemic treatment for metastatic cervical cancer. *Curr Treat Options Oncol* 15(1):1–13
- Eskander 2014 Eskander RN, Tewari KS. (2014) Targeting angiogenesis in advanced cervical cancer. *Ther Adv Med Oncol* 6(6):280–292
- Eskander 2015 Eskander RN, Java J, Monk BJ, Tewari KS. (2015) Complete responses in the irradiated field following treatment with chemotherapy with and without bevacizumab in advanced cervical cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology* 137:28.
- ESMO 2014 Dodatkowe dane z badania GOG-240 opublikowane na stronie European Society for Medical Oncology, ESMO 2014: Final Overall Survival Analysis of the Phase III Randomised Trial of Chemotherapy With and Without Bevacizumab for Advanced Cervical Cancer  
<http://www.esmo.org/Conferences/Past-Conferences/ESMO-2014-Congress/News-Articles/Final-Overall-Survival-Analysis-of-the-Phase-III-Randomised-Trial-of-Chemotherapy-With-and-Without-Bevacizumab-for-Advanced-Cervical-Cancer>
- Hirte 2015 Hirte H, Kennedy EB, Elit L, Fung Kee Fung M. (2015) Systemic therapy for recurrent, persistent, or metastatic cervical cancer: a clinical practice guideline. *Curr Oncol* 22(3):211–219
- Jackson 2014 Jackson MW, Rusthoven CG, Fisher CM, Schefter TE. (2014) Clinical potential of bevacizumab in the treatment of metastatic and locally advanced cervical cancer: current evidence. *Onco Targets Ther* 7:751–759
- Leath 2013 Leath CA, Straughn JM. (2013) Chemotherapy for advanced and recurrent cervical carcinoma: results from cooperative group trials. *Gynecol. Oncol.* 129(1):251–25
- Mountzios 2012 Mountzios G, Soultati A, Pectasides D, Pectasides E, Dimopoulos M-A, Papadimitriou CA. (2013) Developments in the systemic treatment of metastatic cervical cancer. *Cancer Treat. Rev.* 39(5):430–443
- Padilla 2012 Diaz-Padilla I, Monk BJ, Mackay HJ, Oaknin A. (2012) Treatment of metastatic cervical cancer: future directions involving targeted agents. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 85(3):303–314
- Peiretti 2012 Peiretti M, Zapardiel I, Zanagnolo V, Landoni F, Morrow CP, Maggioni A. (2012) Management of recurrent cervical cancer: a review of the literature. *Surg Oncol* 21(2):e59–66
- Penson 2015 Penson RT, Huang HQ, Wenzel LB, Monk BJ, Stockman S, Long HJ, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJA, Leitao MM, Method M, Michael H, Tewari KS. (2015) Bevacizumab for advanced cervical cancer: patient-reported outcomes of a randomised, phase 3 trial (NRG Oncology-Gynecologic Oncology Group protocol 240). *Lancet Oncol.* 16(3):301–311
- Tewari 2014, Tewari 2014a 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. *New England Journal of Medicine* 370(8):734–743
- Tewari 2014a Tewari, K. S., et al. "LBA26 final overall survival analysis of the phase iii randomized trial of chemotherapy with and without bevacizumab for advanced cervical cancer: a nrg oncology-gynecologic oncology group study." *Annals of Oncology* 25.suppl 4 (2014): mdu438-27.
- Tewari 2015 Tewari KS, Sill MW, Monk BJ, Penson RT, Long HJ, Poveda A, Landrum LM, Leitao MM, Brown J, Reid TJA, Michael HE, Moore DH. (2015) Prospective Validation of Pooled Prognostic Factors in Women with Advanced Cervical Cancer Treated with Chemotherapy with/without Bevacizumab: NRG Oncology/GOG Study. *Clin. Cancer Res.* 21(24):5480–5487.
- Tomao 2014 Tomao F, Papa A, Rossi L, Zaccarelli E, Caruso D, Zoratto F, Benedetti Panici P, Tomao S. (2014) Angiogenesis and antiangiogenic agents in cervical cancer. *Onco Targets Ther* 7:2237–2248
- Vici 2014 Vici P, Mariani L, Pizzuti L, Sergi D, Di Lauro L, Vizza E, Tomao F, Tomao S, Mancini E, Vincenzoni C, Barba M, Maugeri-Saccà M, Giovinazzo G, Venuti A. (2014) Emerging Biological Treatments for Uterine Cervical Carcinoma. *J Cancer* 5(2):86–97
- Zagouri 2012 Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Filipits M, Bartsch R. (2012) Molecularly targeted therapies in cervical cancer. A systematic review. *Gynecol. Oncol.* 126(2):291–303

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AHS 2015 Wytuczne Alberta Health Services. Cancer of the Uterine Cervix  
<http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gyne004-cervical.pdf> (data dostępu: 06.06.2016 r.)
- CCO 2014 Wytuczne Cancer Care Ontario (CCO). Systemic Therapy for Recurrent, Metastatic, or Persistent Cervical Cancer. <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34224> (data dostępu:06.06.2016 r.)
- ESGO 2010 Wytuczne ESGO. Algorytm postępowania Raka szyjki macicy.  
<http://www.esgo.org/Meetings/Documents/ESGO%20Algorithm%20Polish%20version.pdf> (data dostępu:06.06.2016 r.)

GCMT 2009	Wytyczne GMCT. Gynaecological Cancer Guidelines. (data dostępu:06.06.2016 r.)
NCCN 2015	NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer, version 1.2016
NCI 2014	Wytyczne NCI. Cervical Cancer Treatment. (data dostępu: 02.06.2016 r.)
NICE 2009	Wytyczne NICE. Topotecan for the treatment of recurrent and stage IVB cervical cancer. (TAG 183). (data dostępu: 02.06.2016 r.)
PTG 2015	Nowak-Matkwitz E, Basta A, Kotarski J, Markowska J, Oszukowski P, Sajdak S, Sawicki W, Spaczyński M. (2015) Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego> Leczenie systemowe nawrotowego i przetrwałego raka szyjki macicy. Ginekologia Polska 86(9):712–714.
SEOM 2015	Oaknin A, Rubio MJ, Redondo A, De Juan A, Cueva Bañuelos JF, Gil-Martin M, Ortega E, Garcia-Arias A, Gonzalez-Martin A, Bover I. (2015) SEOM guidelines for cervical cancer. Clin Transl Oncol
SIGN 2008	Wytyczne SIGN. Management of cervical cancer. (data dostępu:06.06.2016 r.)

#### Pozostałe publikacje

AOTM-RK-431-19/2014	Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport Nr: AOTM-RK-431-19/2014. (data dostępu:02.06.2016 r.)
CADTH 2015	Rekomendacja pan Canadian Oncology Drug Review (pODR) z dnia 23 marca 2015 r. w sprawie finansowania bevacyzumabu u pacjentek z rakiem szyjki macicy (data dostępu:02.06.2016 r.)
ChPL Avastin	Charakterystyka Produktu Leczniczego Avastin (02.2013)
Davy 2003	Davy MLJ, Dodd TJ, Luke CG, Roder DM. (2003) Cervical cancer: effect of glandular cell type on prognosis, treatment, and survival. Obstet Gynecol 101(1):38–45.
EMA 2015	(data dostępu: 06.06.2016 r.)
FDA 2016	(data dostępu: 06.06.2016 r.)
ICO 2015	Human Papillomavirus and Related Diseases Report (data dostępu:06.06.2016 r.)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów; (data dostępu:06.06.2016 r.)
Krzakowski 2014	Krzakowski, Maciej, et al. "Onkologia kliniczna Tom I." Via Medica, Gdańsk (2014).
Mackay 2015	Rodriguez-Freixinos, Victor, and Helen J. Mackay. "Breaking down the evidence for bevacizumab in advanced cervical cancer: past, present and future." Gynecologic Oncology Research and Practice 2.1 (2015): 1.
Minion 2015	Minion LE, Bai J, Monk BJ, Robin Keller L, Ramez EN, Forde GK, Chan JK, Tewari KS. (2015) A Markov model to evaluate cost-effectiveness of antiangiogenesis therapy using bevacizumab in advanced cervical cancer. Gynecologic Oncology 137(3):490–496.
Monk 2009	Monk BJ, Sill MW, Burger RA, Gray HJ, Buekers TE, Roman LD. (2009) Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous 96el carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. J.Clin.Oncol. 27(1527-7755 (Electronic)):1069–1074
NCI	National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Cervical Cancer. (data dostępu:06.06.2016 r.)
NHS 2015	Decision and summary for rationale. Bevacizumab n combination with chemotherapy for advanced cervical cancer. Dostęp:https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2015/09/cdf-decision-summ-bevacizumab-cervical.pdf (data dostępu: 06.06.2016 r.)
Phippen 2015	Phippen NT, Leath CA, Havrilesky LJ, Barnett JC. (2015) Bevacizumab in recurrent, persistent, or advanced stage carcinoma of the cervix: Is it cost-effective? Gynecologic Oncology 136(1):43–47.
Schefter 2012	Schefter T, Winter K, Kwon JS, Stuhr K, Balaraj K, Yaremko BP, Small W, Sause W, Gaffney D. (2012) Rtoq 0417: Efficacy of bevacizumab in combination with definitive radiation therapy and cisplatin chemotherapy in untreated patients with locally advanced cervical carcinoma 192. Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 84(3):S17.
Schefter 2014	Schefter T, Winter K, Kwon JS, Stuhr K, Balaraj K, Yaremko BP, Small W, Sause W, Gaffney D, Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). (2014) RTOG 0417: efficacy of bevacizumab in combination with definitive radiation therapy and cisplatin chemotherapy in untreated patients with locally advanced cervical carcinoma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 88(1):101–105
URLP 2016	(data dostępu: 06.06.2016 r.)
Zigelboim 2013	Zigelboim I, Wright JD, Gao F, Case AS, Massad LS, Mutch DG, Powell MA, Thaker PH, Eisenhauer EL, Cohn DE, Valea FA, Alvarez Secord A, Lippmann LT, Dehdashti F, Rader JS. (2013) Multicenter phase II trial of topotecan, cisplatin and bevacizumab for recurrent or persistent cervical cancer. Gynecol. Oncol. 130(1):64– 68



## 14. Załączniki

- Zał. 1. 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; Analiza kliniczna z analizą problemu decyzyjnego, Wersja 1.1.; [REDACTED]; HTA Consulting Sp. z o. o, Kraków, luty 2016 r.;
- Zał. 2. 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; Analiza ekonomiczna Wersja 1.1.; [REDACTED]; HTA Consulting Sp. z o. o, Kraków, luty 2016 r.;
- Zał. 3. 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; Analiza wpływu na budżet Wersja 1.1.; [REDACTED]; HTA Consulting Sp. z o. o Kraków luty 2016 r.;
- Zał. 4. 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; Analiza racjonalizacyjna Wersja 1.1.; [REDACTED]; HTA Consulting Sp. z o. o, Kraków, luty 2016 r.;
- Zał. 5. Uzgodniony projekt programu lekowego;