



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Avastin (bewacyzumab)
we wskazaniu:

rozsiały platynooporny neuroendokryny
rak szyjki macicy (ICD-10: C53)

**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.74.2019

Data ukończenia: 10 września 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Registration GmbH).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Registration GmbH 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Registration GmbH

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. Z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AE	zdarzenie niepożądane (ang. adverse event)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EGFR	receptor naskórkowego czynnika wzrostu
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności (ang. Food and Drug Administration)
FIGO	Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa
GCIC	Gynecologic Cancer InterGroup
HER2	receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2
HPV	wirus brodawczaka ludzkiego (ang. human papilloma virus)
HR	ryzyko względne (ang. hazard ratio)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211 z późn. zm.)
MBIG	metajodobenzylguanidyna
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n/o	nie oszacowano
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
non-TPB	Terapia inna niż terapia skojarzona: topotekan, paklitaksel, bewacyzumab
NOS	Skala <i>Newcastle-Ottawa</i>
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	ogólny wskaźnik odpowiedzi (ang. overall response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSUR	Okresowy raport o bezpieczeństwie (ang. periodic safety update report)
PTG	Polskie Towarzystwo Ginekologiczne
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)

RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowej
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. serious adverse event)
SGO	Society of Gynecologic Oncology
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz.1373. z późn. zm.)
TPB	Terapia skojarzona: topotekan, paklitaksel, bewacyzumab
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz.1373. z późn. zm.)
VEGF	czynniki wzrostu śródbłonna naczyń
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
ŻChZZ	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
1. Podsumowanie	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Problem zdrowotny.....	11
3.2. Technologia wnioskowana	13
3.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	13
3.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	13
4. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją	15
5. Analiza kliniczna	17
5.1. Opis metodyki.....	17
5.2. Opis badań włączonych do przeglądu	17
5.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	18
5.3. Wyniki.....	19
5.3.1. Analiza skuteczności	19
5.3.2. Analiza bezpieczeństwa	22
5.3.2.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie badania Frumovitz 2016	22
5.3.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	22
5.3.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy	24
6. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	25
7. Konkurencyjność cenowa	26
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	28
9. Istnienie alternatywnej technologii medycznej.....	29
10. Piśmiennictwo	33
11. Załączniki.....	34
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	34
11.2. Diagram selekcji badań bewacyzumabu	37

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT i znak pisma zlecającego:

22.08.2019 r., znaki pisma: PLD.46434.4419.2019.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

Avastin (bewacyzumb), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 25 mg/ml

- Wnioskowane wskazanie:

rozsiany platynooporny neuroendokrynnny rak szyjki macicy (ICD-10: C53).

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
 - art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
-

Wartość netto wnioskowanej terapii:

██████████ / 3 miesiące (15 ampułek á 25 mg/ml)

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 22.08.2019 r., znak PLD.46434.4419.2019.AK (data wpływu do AOTMiT 22.08.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: rozsiały platynooporny neuroendokrynnny rak szyjki macicy (ICD-10 C53), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu, bewacyzumab miałby być stosowany w schemacie z topotekaniem i paklitakselem.

Produkt leczniczy Avastin był oceniany przez Agencję dwukrotnie we wskazaniu rak szyjki macicy. W 2014 r. pozytywnie zaopiniowano jego usunięcie ze świadczeń gwarantowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej (lek ten nie miał wówczas rejestracji w tym wskazaniu). W 2016 r. podczas oceny zastosowania bewacyzumabu w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C 53)” Prezes Agencji wydał negatywną rekomendację w tej sprawie, natomiast Rada Przejrzystości zajęła pozytywne stanowisko wskazując na niekorzystne rokowanie wnioskowanej populacji.

Oceniany w 2016 r. program lekowy nie zawierał zapisów wykluczających możliwość terapii chorych z analizowanym obecnie wskazaniem. Jednak wytyczne kliniczne i dane literaturowe wskazują, że typ neuroendokrynnny raka szyjki macicy powinien być traktowany odrębnie względem pozostałych typów histologicznych. Ponadto, eksperci kliniczni wskazywali na konieczność uzupełnienia proponowanych wówczas zapisów programu lekowego o kryteria, które uniemożliwiłyby włączenie chorych stosujących wcześniej samodzielnie chemioterapię, co zgodnie z informacjami stanowiącymi załącznik do zlecenia MZ dotyczy ocenianej populacji docelowej.

Problem zdrowotny

Neuroendokrynnny rak szyjki macicy (ang. cervical cancer), kod ICD-10 C53 występuje niezwykle rzadko (poniżej 2% raków szyjki macicy), zwykle u kobiet w wieku 55-69 lat. Jego powstanie powiązane jest najczęściej z infekcją wirusem HPV typu 18 i/lub 16. Późniejsze stadia choroby mogą dawać objawy niespecyficzne, takie jak: upławy, krwawienia z dróg rodnych lub bóle w okolicy podbrzusza, okolicy krzyżowej. Raki neuroendokrynnne szyjki macicy wiążą się ze znacznie gorszym rokowaniem niż rak płaskonabłonkowy. Średnie przeżycie pacjentek z neuroendokrynnnym rakiem szyjki macicy wynosi 22-25 miesięcy, zaś 5-letnie przeżycia kobiet z późnymi stadiami choroby (II - IV) wynoszą 0-7%. Optymalny schemat leczenia drobnokomórkowego raka szyjki macicy (najczęstszy nowotwór neuroendokrynnny szyjki macicy) nie został określony. W IV stopniu zaawansowania stosuje się najczęściej chemioterapię paliatywną.

Technologie alternatywne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 publikacji wytycznych klinicznych: 1 polskie (PTG 2015), 2 amerykańskie: NCCN 2019 i ASCO 2016, 1 europejskie (ESMO 2017) oraz 1 międzynarodowe (SGO 2011). W żadnym z odnalezionych wytycznych nie odniesiono się w sposób bezpośredni do ocenianego wskazania, tj. platynoopornego neuroendokrynnnego raka szyjki macicy w stadium rozsiewu. Zgodnie z zapisami wszystkich wytycznych, podstawą leczenia chorych z przerzutowym nowotworem neuroendokrynnnym zlokalizowanym w drogach rodnych/o lokalizacji pozapłucnej, jak również z przerzutowym rakiem szyjki macicy jest chemioterapia. Wskazywane schematy lub ich składowe nie mogą jednak stanowić technologii alternatywnej ze względu na zawartość związku platyny, refundację (ratunkowy dostęp do technologii lekowych zakłada wykorzystanie wszystkich refundowanych opcji terapeutycznych) lub brak rejestracji w ocenianym wskazaniu. W związku z tym, w niniejszym opracowaniu przyjęto, że technologię alternatywną dla terapii bewacyzumabem w skojarzeniu z topotekaniem i paklitakselem stanowi brak aktywnego leczenia z jednoczesnym stosowaniem najlepszej terapii wspomagającej.

Skuteczność kliniczna

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań klinicznych dla bewacyzumabu stosowanego w skojarzeniu z paklitakselem oraz topotekaniem (TPB) przeprowadzonych w populacji pacjentek z rozsiałym platynoopornym neuroendokrynnnym rakiem szyjki macicy. Odnaleziono natomiast jedno retrospektywne badanie obserwacyjne, dotyczące zastosowania ww. leczenia skojarzonego (TPB) u pacjentek z nawrotowym neuroendokrynnnym rakiem szyjki macicy – Frumovitz 2016. Badanie obejmowało łącznie 34 pacjentki, podzielonych na 2 grupy. Na grupę 1 składało się 13 pacjentek przyjmujących terapię skojarzoną TPB, natomiast na grupę 2 składało się 21 pacjentek otrzymujących terapię inną niż TPB (non-

TPB). Rodzaj terapii w grupie kontrolnej zależał od decyzji lekarza. Do najczęściej stosowanych schematów należała terapia karboplatiną + paklitaksemem (14%), karboplatiną w monoterapii (14%) oraz paklitaksemem w monoterapii (14%). Z uwagi na liczne różnice w charakterystyce populacji biorącej udział w badaniu Frumovitz 2016 oraz populacji docelowej, stopień w jakim można odnieść wyniki ww. badania do rozpatrywanego problemu decyzyjnego jest bardzo ograniczony. Terapia stosowana w grupie kontrolnej nie odpowiada komparatorowi obranemu w analizie (brak aktywnego leczenia z jednoczesnym stosowaniem najlepszej terapii wspomagającej). Z tego względu w niniejszym opracowaniu wyniki dla grupy kontrolnej przedstawiono jedynie w celach poglądowych.

W ramach oceny przeżycia całkowitego (OS) mediana przeżycia w grupie chorych stosujących TPB wyniosła 9,7 mies. (95% CI: 7,8; nie osiągnięto). Dla porównania w grupie leczonej schematem dobranym wg decyzji lekarza mediana przeżycia osiągnęła wartość 9,4 mies. (95% CI: 6,9; 10,9). Nie uzyskano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie OS. Wyniki badania Frumovitz 2016 wskazują natomiast, że ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu w grupie badanej jest IS o 79% mniejsze w porównaniu do grupy kontrolnej (HR=0,21, 95% CI: 0,09; 0,54, p=0,001). Mediana PFS w grupie badanej wyniosła 7,8 mies. (95% CI: 4,5; 21,8), natomiast w grupie kontrolnej – 4,0 mies. (95% CI: 2,5; 5,7).

Odsetek odpowiedzi na leczenie oceniono jedynie w grupie badanej (TPB). W publikacji nie określono zastosowanych kryteriów, nie podano również kiedy dokonywano oceny odpowiedzi. Trzy pacjentki (23%) uzyskały odpowiedź całkowitą. Odsetek pacjentek, które osiągnęły całkowitą odpowiedź w zakresie zmian w klatce piersiowej, brzuchu i miednicy z jednoczesnym stwierdzeniem przerzutów do mózgu wyniósł 15%. Odpowiedź częściową uzyskało 23% pacjentek, natomiast odpowiedź w postaci stabilnej choroby osiągnęło 15% pacjentek.

Bezpieczeństwo

Autorzy publikacji Frumovitz 2016 wskazali, że analiza bezpieczeństwa była przedmiotem oceny w badaniu, z zamiarem dostarczenia danych dla przyszłego badania klinicznego. W publikacji Frumovitz 2016 nie przedstawiono jednak szczegółowych informacji dot. oceny bezpieczeństwa. Wskazano natomiast, że w przypadku jednej pacjentki (ok. 8%) konieczne było przerwanie leczenia ocenianym schematem spowodowane toksycznością terapii. Nie stwierdzono innych działań niepożądanych niż raportowane w badaniu rejestracyjnym leku Avastin.

Na podstawie danych z ChPL Avastin do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą m.in. gorączka neutropeniczna, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, anoreksja, hipomagnezemia, hiponatremia, obwodowa neuropatia czuciowa, dyzartria, ból głowy czy zaburzenie smaku.

Dodatkowo analitycy Agencji na stronie URPL zidentyfikowali 2 komunikaty bezpieczeństwa nt. Avastinu dotyczące przypadków występowania martwicy kości szczęki/żuchwy, u (większości) pacjentów przyjmujących równocześnie lub w przeszłości bisfosfoniany oraz przypadków martwiczego zapalenia powięzi, niektóre zakończone zgonem. ChPL Avastin został zaktualizowany o powyższe informacje. Ponadto zidentyfikowano komunikaty bezpieczeństwa na stronie EMA dotyczące występowania: rozwarstwienia tętnic i tętniaków, szoku anafilaktycznego, drgawek toniczno-klonicznych oraz zawału śledziony, a także komunikaty ze strony FDA dotyczące występowania: przetok w ścianie żołądka lub jelita, spowolnienia gojenia się ran, a także ciężkich krwawień, zagrażających życiu pacjentów.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Na podstawie uzyskanych opinii eksperckich określono, że liczebność populacji docelowej zawiera się w zakresie 10 – 50 pacjentek. W opracowaniu przyjęto zatem trzy warianty oszacowań: minimalny – zakładający liczebność populacji w wysokości 10 pacjentek, pośredni – 30 pacjentek oraz maksymalny – 50 pacjentek. Koszt refundacji 1 cyklu terapii skojarzonej bewacyzumabem z topotekanem i paklitaksemem u pojedynczej pacjentki przyjęto w wysokości 15 111 PLN zgodnie z ceną leku Avastin wg Obwieszczenia MZ, gdzie koszt bewacyzumabu wynosi 14 765 PLN. Biorąc pod uwagę cenę leku Avastin podaną w zleceniu MZ, koszt 1 cyklu terapii wynosi ██████ PLN, w tym koszt bewacyzumabu – ██████ PLN. Koszt 3-miesięcznej terapii wynosi natomiast 75 555 PLN wg danych z Obwieszczenia MZ oraz ██████ PLN wg danych ze zlecenia MZ, koszty bewacyzumabu stanowią odpowiednio 73 823 PLN i ██████ PLN.

Koszt 3-miesięcznej terapii w minimalnym wariantcie populacyjnym wynosi 755 550 PLN (w tym Avastin 738 234 PLN) wg danych z Obwieszczenia MZ oraz ██████ PLN (w tym Avastin ██████ PLN) zgodnie z informacjami podanymi w zleceniu MZ. Koszt rocznej terapii w tym wariantcie wynosi odpowiednio 2,72 mln (Avastin: 2,66 mln) oraz ██████ PLN (Avastin: ██████ PLN).

W wariantcie pośrednim koszt 3-miesięcznej terapii wyniesie 2,27 mln PLN (Avastin: 2,21 mln PLN) zgodnie z Obwieszczeniem MZ oraz ██████ PLN (Avastin: ██████ PLN) wg danych ze zlecenia MZ. Koszt roczny

natomiast wyniesie odpowiednio 8,16 mln PLN (Avastin: 7,97 mln PLN) oraz ██████ PLN (Avastin: ██████ PLN).

Terapia 3-miesięczna w wariantcie maksymalnym wiąże się z wydatkami na poziomie 3,78 mln PLN (Avastin: 3,69 mln PLN) zgodnie z danymi z Obwieszczenia MZ oraz ██████ PLN (Avastin: ██████ PLN) wg danych ze zlecenia MZ. Koszt rocznej terapii w tym wariantcie wynosi odpowiednio 13,60 mln PLN (Avastin: 13,29 mln PLN) oraz ██████ PLN (Avastin: ██████ PLN).

2. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 22.08.2019 r., znak PLD.46434.4419.2019.AK (data wpływu do AOTMiT 22.08.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 25 mg/ml

we wskazaniu: rozsiały płatynooporny neuroendokrynnny rak szyjki macicy (ICD-10: C53). W załączniku do zlecenia doprecyzowano, że dotychczasowe leczenie obejmowało: histerektomię i radioterapię, metastazektomię płuca, chemioterapię (cisplatyna+etopozyd), a zastosowanie bewacyzumabu ma obejmować skojarzenie z topotekaniem i paklitakselem.

Produkt leczniczy Avastin był przedmiotem oceny Agencji wielokrotnie w różnych wskazaniach, natomiast w raku szyjki macicy oceniano ten produkt :

- w 2014 r. w ramach oceny zasadności usunięcia ze świadczeń gwarantowanych wykonywanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych m.in. do kodu ICD-10: C53 Nowotwór złośliwy szyjki macicy. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości pozytywnie odnieśli się do usunięcia ww. świadczenia, wskazując na brak rejestracji bewacyzumabu w ocenianym wskazaniu¹, brak wpływu na jakość życia oraz brak efektywności kosztowej leku (Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 137/2014 z dnia 26.05.2014 r., Stanowisko Rady Przejrzystości nr 159/2014 z dnia 26 maja 2014 r.);
- w 2016 r. w ramach analizy weryfikacyjnej dla zastosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w postaci schematów: paklitaksel + cisplatyna lub paklitaksel + topotekan w programie lekowym „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C 53)”. Prezes Agencji uznał refundację leku Avastin w ww. wskazaniu za niezasadną z uwagi na brak wpływu ocenianej interwencji na jakość życia, toksyczność terapii, brak wiarygodnych danych dot. długookresowego stosowania leku (Rekomendacja nr 37/2016 z dnia 8 lipca 2016 r.). Natomiast Rada Przejrzystości zajęła pozytywne stanowisko w tej sprawie, wskazując jednak na potrzebę korekty zapisów proponowanego programu lekowego zgodnie z opiniami ekspertów oraz modyfikację instrumentu podziału ryzyka. W stanowisku podkreślono, że program dotyczy populacji o najmniej korzystnym rokowaniu (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2016 z dnia 4 lipca 2016 r.).

Ww. program lekowy oceniany w 2016 r. w przedłożonej do Agencji wersji nie zawierał zapisów wykluczających możliwość terapii chorych z analizowanym obecnie wskazaniem. Jednakże wydaje się, że płatynooporny neuroendokrynnny rak szyjki macicy należy rozpatrywać osobno względem wskazania określonego programem ocenianym w 2016 r. Przede wszystkim należy mieć na uwadze, że część wytycznych klinicznych dot. postępowania w raku szyjki macicy (w tym wytyczne NCCN) wyraźnie definiuje typy histologiczne nowotworu, których dotyczą, wykluczając w ten sposób nowotwory pochodzenia neuroendokrynnego. Odmienny charakter nowotworu neuroendokrynnego szyjki macicy względem częściej występujących nowotworów płaskonabłonkowych lub gruczołowych jest również podkreślany w literaturze (Tempfer 2018, Salvo 2019, Kuc-Rajca 2011) wraz ze wskazaniem braku jednoznacznie ustalonego postępowania w omawianym typie nowotworu. Ponadto należy zauważyć, że w AWA nr OT.4351.17.2016 podkreślono, że kryteria kwalifikacji wnioskowanego PL powinny zawierać zapis jednoznacznie wskazujący, że do leczenia kwalifikowani są jedynie pacjenci, którzy nie stosowali wcześniej samodzielnej chemioterapii, co było podnoszone przez ekspertów klinicznych. Taki zapis uniemożliwiłby terapię chorych z ocenianym obecnie wskazaniem, u których zgodnie z załącznikiem do zlecenia zastosowano samodzielną chemioterapię opartą o związek platyny. Dodatkowo, podstawą wniosku refundacyjnego z 2016 r. były wyniki badania GOG 240, do którego włączano jedynie pacjentki z następującymi typami histologicznymi raka szyjki macicy: płaskonabłonkowym, gruczołowo-płaskonabłonkowym lub gruczołowym.

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 30 sierpnia 2019 r. produkt leczniczy Avastin jest refundowany w ramach programów lekowych dot. zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20) i zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48).

¹ Lek Avastin został zarejestrowany w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny, w skojarzeniu z paklitakselem i topotekaniem) w marcu 2015 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

Rak szyjki macicy (ang. cervical cancer), kod ICD-10 C53 to pierwotny nowotwór złośliwy szyjki macicy. Raka szyjki macicy poprzedza stan zwany śródnabłonkową (wewnątrznabłonkową) neoplazją szyjki macicy (ang. cervical intraepithelial neoplasia, CIN). Nowotwory neuroendokrynne wywodzą się z komórek pochodzących z neuroektodermy, wykazujących cechy immunohistochemiczne podobne do komórek gruczołów endokrynnych. Wyróżniamy raki neuroendokrynne szyjki macicy o małej złośliwości (rakowiak, rakowiak atypowy) i dużej złośliwości (drobno- i wielkokomórkowe raki neuroendokrynne). Rak drobnokomórkowy szyjki macicy z reguły ma agresywny przebieg i wymaga wysokospecjalistycznego podejścia.

Epidemiologia

Według Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce w 2016 roku odnotowano 2622 przypadki zachorowania na raka szyjki macicy i 1570 zgonów z tego powodu. 80% zachorowań dotyczy kobiet w wieku powyżej 45 roku życia, a najwięcej zachorowań obserwuje się w wieku 55-69 lat.

Najczęstszym typem histologicznym raka szyjki macicy jest rak płaskonabłonkowy (około 80%), a znacznie rzadziej występuje rak gruczolowy (około 10%). Wedle publikacji Angiolo 2016, rak neuroendokryny szyjki macicy występuje w 0,9-1,5% przypadków raka szyjki macicy, a wedle publikacji Tempfer 2018 – w 1,41%. W literaturze nie odnaleziono bezpośrednich odniesień do epidemiologii w populacji polskiej.

Najczęściej występujące podtypy histologiczne neuroendokryny raka szyjki macicy to rak drobnokomórkowy (80,4% przypadków) i wielkokomórkowy (12% przypadków).

Etiologia i patogeneza

W przypadku neuroendokryny raka szyjki macicy, powiązanie choroby z zakażeniem wirusem HPV nie jest tak dokładnie udokumentowane, jak w przypadku innych typów raka szyjki macicy. Jednakże, autorzy publikacji Alejo 2018 odnaleźli DNA wirusa HPV w 86% przypadków raków neuroendokryny, a infekcja pojedynczym typem wirusa HPV została zidentyfikowana w 98% przypadków raków neuroendokryny szyjki macicy. Najczęściej odnajdowane typy wirusa HPV to: HPV16 oraz HPV18. Wirus HPV18 czterokrotnie częściej występował w rakach neuroendokryny niż w innych histologicznych typach raka szyjki macicy. Badacze odkryli również, że raki neuroendokryny częściej były związane z równoczesnymi zmianami gruczolowymi niż płaskonabłonkowymi.

Inne czynniki zwiększające prawdopodobieństwo zachorowania na raka szyjki macicy to: niski status socjoekonomiczny oraz powiązane z nim nieprawidłowe odżywianie się, gorszy dostęp do opieki zdrowotnej, brak prawidłowej higieny, wczesna inicjacja seksualna. Wśród innych czynników wymienia się posiadanie wielu partnerów seksualnych, mnogość ciąż i porodów, długotrwałe (powyżej 5 lat) stosowanie hormonalnej antykoncepcji, palenie tytoniu.

Diagnostyka i objawy

Rak szyjki macicy nie daje charakterystycznych objawów klinicznych. Stany przedrakowe i wczesne stadia zaawansowania przebiegają bezobjawowo, późniejsze stadia zaawansowania choroby mogą dawać objawy niespecyficzne, takie jak: upławy, krwawienia z dróg rodnych lub bóle w okolicy podbrzusza, okolicy krzyżowej. Rozpoznanie histopatologiczne stawiane jest w oparciu o obraz preparatu barwionego hematoksyliną i eozyną. Dodatkowo immunohistochemicznie ocenia się obecność markerów neuroendokryny, takich jak chromogranina, synaptofizyna czy CD56. Barwienia te są dodatnie w około 80% przypadków. Większości przypadków towarzyszy infekcja typem 18 i/lub 16 HPV.

Klasyfikacja oceny zaawansowania nowotworów

Tabela 1 Klasyfikacja zmian nowotworowych wg FIGO z 2009 r.

Stopień	Charakterystyka
I	Rak ściśle ograniczony do szyjki macicy
IA	Rak mikroinwazyjny, rozpoznawany wyłącznie mikroskopowo na podstawie materiału obejmującego całą zmianę nowotworową

Stopień	Charakterystyka
IA1	Głębokość naciekania podścieliska ≤ 3 mm od błony podstawnej, średnica zmiany ≤ 7 mm
IA2	Głębokość naciekania podścieliska ≤ 5 mm od błony podstawnej, średnica zmiany ≤ 7 mm
IB	Wszystkie przypadki zmian większych niż określone w stopniu IA2, widocznych klinicznie lub nie
IB1	Klinicznie widoczna zmiana ≤ 4 cm
IB2	Klinicznie widoczna zmiana > 4 cm
II	Rak przechodzi poza szyjkę macicy bez dochodzenia do ścian miednicy, ale nacieka pochwę jedynie w górnych 2/3 długości
IIA	Naciek przechodzi na sklepienie i/lub pochwę, ale nie przekracza 2/3 górnej części i nie nacieka przymacicz
IIA1	Klinicznie widoczna zmiana ≤ 4 cm
IIA1	Klinicznie widoczna zmiana > 4 cm
IIB	Nacieki przymacicz niedochodzące do kości miednicy (bez nacieku pochwy lub z naciekiem)
III	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
IIIA	Rak nacieka 1/3 dolną pochwy, w przymaciczach nie stwierdza się nacieków do kości
IIIB	Nacieki w przymaciczach do kości, obecność wodonercza lub nieczynnej nerki
IV	Przejście raka poza obszar miednicy mniejszej lub zajęcie śluzówki pęcherza moczowego bądź odbytnicy
IVA	Naciekanie sąsiednich narządów
IVB	Przerzuty odległe

Leczenie

Optymalny schemat leczenia drobnokomórkowego raka neuroendokrynnego szyjki macicy nie został określony. Dominują dwa kierunki postępowania: próbuje się implementować zasady postępowania opracowane dla neuroendokrynnych nowotworów płuc z uwagi na duże podobieństwo morfologiczne i kliniczne drobnokomórkowego raka szyjki macicy i drobnokomórkowego raka płuca lub podejmuje się próby leczenia tak jak raka płaskonabłonkowego szyjki macicy. Trudno ustalić, który ze sposobów jest bardziej właściwy.

Wg publikacji Kuc-Rajca 2011 w IV stopniu zaawansowania stosuje się najczęściej chemioterapię paliatywną. Salvo i współpracownicy w publikacji przeglądowej z 2019 roku jako schemat leczenia z wyboru u pacjentów z nawracającą lub progresywną chorobą, którzy byli już leczeni chemioterapią opartą na platynie i etopozydzie wskazują skojarzenie topotekanu, paklitakselu i bewacyzumabu (dawkowane jak w badaniu klinicznym GOG 240).

Zgodnie z opinią prof. Kojasa leczenie w ocenianym wskazaniu ma charakter paliatywny.

Rokowanie

Raki neuroendokrynnego szyjki macicy wiążą się ze znacznie gorszym rokowaniem niż rak płaskonabłonkowy. Częstsze zajęcie węzłów chłonnych i wczesne przerzutowanie drogą krwionośną wpływa na pogorszenie rokowania oraz wymusza stosowanie leczenia skojarzonego już we wczesnym zaawansowaniu. Do wznowy choroby dochodzi najczęściej w ciągu 35 miesięcy od rozpoznania. Najczęściej są to przerzuty odległe zlokalizowane w płucach, wątrobie, kościach, mózgu i węzłach chłonnych.

W ujęciu całkowitym 5-letnie przeżycia obserwuje się u 36% pacjentów, a średnie przeżycie całkowite wynosi 22-25 miesięcy. 5-letnie przeżycia kobiet z wczesnymi stadiami choroby (I-II) wynoszą 31-51%, zaś późniejsze stadia choroby dają przeżycia 5-letnie na poziomie 0-7%.

W przesłanej do Agencji opinii prof. Krzakowski wskazuje, że *rokowanie chorych na uogólnionego raka szyjki macicy jest bardzo złe (nie odnotowuje się przeżyć 5-letnich), co szczególnie dotyczy chorych z opornością na wcześniejszą chemioterapię 2-lekową z udziałem pochodnych platyny.*

Źródło: Kuc-Rajca 2011, Salvo 2019, ESMO 2017, Raport OT.4351.17.2016, KRN 2019, Tempfer 2018, Wareńczak-Florczak 2013

3.2. Technologia wnioskowana

3.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie	Avastin 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 16 ml,
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	L01XC07 Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, pozostałe leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	bewacyzumab
Wnioskowane wskazanie	Rozsiany platynooporny neuroendokrynnny rak szyjki macicy (ICD-10: C53)
Dawkowanie	15 mg/kg masy ciała co 21 dni
Droga podania	Do podawania dożylnego po rozcieńczeniu
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Bewacyzumab wiąże się z czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF), kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonna. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa nowopowstałe unaczynienie guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje wzrost guza.

Zródło: ChPL Avastin, zlecenie MZ

3.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego w Polsce

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenia do obrotu: 12 stycznia 2005, Data przedłużenia pozwolenia: 14 stycznia 2015. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w ocenianym wskazaniu: marzec 2015 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami.</p> <p>Terapia skojarzona bewacyzumabem z chemioterapią opartą o paklitaksel jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsianym rakiem piersi (rejestracja na podstawie badania przeprowadzonego w populacji z przewagą pacjentek HER-2 ujemnych).</p> <p>Terapia skojarzona bewacyzumabem 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 (rejestracja na podstawie badania przeprowadzonego w populacji pacjentek HER-2 ujemnych).</p> <p>Bewacyzumab 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.</p> <p>Bewacyzumab w skojarzeniu z erlotynibem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niepłaskonabłonkowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z aktywującymi mutacjami w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).</p> <p>Bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem alfa-2a jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsianym rakiem nerki.</p> <p>Bewacyzumab 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.</p> <p>Bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną lub w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem 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.</p> <p>Bewacyzumab w skojarzeniu z paklitakselem, topotekanem lub pegylowaną liposomalną dokсорubicyną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotem opornego na związki platyny</p>

	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. Bewacyzumab, w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny, w skojarzeniu z paklitakselem i topotekanem, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania produktu Avastin (zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków).

Źródło: ChPL Avastin, zlecenie MZ.

Status rejestracyjny w Stanach Zjednoczonych

Produkt leczniczy Avastin, jak również pozostałe produkty lecznicze zawierające bewacyzumab, tj. Mvasi i Zirabev są dopuszczone do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych m.in. w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub paklitakselem i topotekanem w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy. Tym samym zarejestrowane wskazanie przez FDA dotyczące raka szyjki macicy jest tożsame ze wskazaniem zarejestrowanym przez EMA.

Źródło:

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=125085>;

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=761028>;

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=761099>

[data dostępu: 30.08.2019 r.]

Komentarz Agencji

Podstawą rejestracji bewacyzumabu we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny, w skojarzeniu z paklitakselem i topotekanem są wyniki badania GOG 240. Badanie to dotyczyło chorych z nawrotowym, przetrwałym lub przerzutowym płaskonabłonkowym, gruczołowo-płaskonabłonkowym lub gruczołowym rakiem szyjki macicy, czyli typami histologicznymi raka szyjki macicy traktowanymi przez wytyczne odrębnie względem nowotworu neuroendokrynnego. Ponadto, do badania nie włączano chorych, u których uprzednio zastosowano samodzielną (brak skojarzenia z radioterapią) chemioterapię, natomiast zgodnie z informacjami ze zlecenia MZ niniejsze opracowanie dotyczy takich chorych. Populacja w badaniu GOG 240 nie została również zdefiniowana pod względem platynooporności. Dodatkowo, pacjenci w zaawansowanym stadium choroby stanowili <20% badanej grupy. W związku z powyższym, badanie rejestracyjne leku Avastin w raku szyjki macicy odbiega pod względem wskazania od aktualnie ocenianego, dlatego nie może stanowić źródła informacji w tym temacie.

4. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie eksperckie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W toku przygotowywania niniejszego opracowania otrzymano dwie opinie od prof. Krzakowskiego oraz prof. Kojsa. Eksperti w przesłanych opiniach odnieśli się do istotności wnioskowanej technologii medycznej, co przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Ekspert	
	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. Zbigniew Kojs Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	-	-
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	-	-
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	X	-
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	-	X
Uzasadnienie	<i>Oceniane leczenie przedłuża czas przeżycia, ale nie zapobiega zgonowi.</i>	

Ekspertów zapytano również o stan przed i po zastosowaniu wnioskowanej interwencji (w tej kwestii wypowiedział się jedynie prof. Krzakowski) oraz o następstwa choroby, a odpowiedzi zestawiono w tabelach poniżej.

Tabela 5. Opinia eksperta – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia

Uzyskany stan	Ekspert	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	
		stan przed leczeniem	stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem	X	X
	Jakieś problemy z chodzeniem		
	Brak możliwości chodzenia		
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką		X
	Jakieś problemy z samoopieką	X	
	Brak możliwości mycia lub ubierania się		
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności	X	
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności		X
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności		
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu		
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	X	X
	Krańcowy ból lub dyskomfort		
Niepokój/przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia		
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie		X
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie	X	

Tabela 11. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia²

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Ekspert	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. Zbigniew Kojs Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej
Przedwczesny zgon		X	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji		X	X
Niezdolność do pracy		X	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba		X	X
Obniżenie jakości życia		X	X

Dodatkowo w opinii prof. Krzakowskiego *objawy są związane z charakterem zmian (naciekanie miejscowe – objawy uciskowe i następstwa w postaci upośledzenia drożności dróg moczowych lub krwawienia i wtórna niedokrwistość, przerzuty – różne objawy zależne od umiejscowienia zmian*. Prof. Kojs jako najbardziej dotkliwe objawy choroby wskazał *dolegliwości bólowe, pogorszenie stanu sprawności, ew. wcześniejszy zgon*.

²Wg Ustawy o świadczeniach

5. Analiza kliniczna

5.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania bewacyzumabu we wnioskowanym wskazaniu, przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase, Cochrane Library oraz rejestr badań klinicznych: clinicaltrials.gov. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 30.08.2019 r. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 12.1. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (aneks 12.2). W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu (100% zgodności).

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania.

Populacja: pacjenci z rozsiałym płatynoopornym neuroendokrynnym rakiem szyjki macicy (ICD-10: C53).

Interwencja: bewacyzumab podawany w postaci infuzji dożylniej w dawce 15 mg/kg m.c. co 21 dni w skojarzeniu z paklitakselem i topotekaniem.

Komparator: nie ograniczono.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne; serie przypadków i opisy przypadków. W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania o najwyższej jakości.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji, badania z dostępnymi wynikami.

5.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań dla bewacyzumabu w skojarzeniu z paklitakselem i topotekaniem (TPB) uwzględniających pacjentki z rozsiałym płatynoopornym neuroendokrynnym rakiem szyjki macicy. Odnaleziono natomiast jedno retrospektywne badanie obserwacyjne dotyczące zastosowania ww. leczenia skojarzonego (TPB) u pacjentek z nawrotowym neuroendokrynnym rakiem szyjki macicy – Frumovitz 2016. Jednym z kryteriów włączenia pacjentek do powyższego badania było występowanie histologicznie potwierdzonego drobnokomórkowego raka szyjki macicy. Do badania włączano pacjentki w każdym stopniu zaawansowania choroby i nie wyodrębniono wyników dla poszczególnych stadiów rozwoju choroby. Oceniana populacja tj. pacjentki z rozsiałym płatynoopornym neuroendokrynnym rakiem szyjki macicy stanowi więc subpopulację pacjentek włączonych do badania.

W badaniu Frumovitz 2016 porównano terapię TPB z chemioterapią obejmującą różne schematy leczenia w zależności od decyzji lekarza. Szczegóły dot. terapii w ramieniu kontrolnym przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Schematy leczenia stosowane u pacjentów w ramieniu kontrolnym badania Frumovitz 2016.

Schemat leczenia	Liczba pacjentów leczona danym schematem (%*)
Karboplatyna + paklitaksel	3 (14%)
Karboplatyna	3 (14%)
Paklitaksel	3 (14%)
Winkrystyna + cyklofosfamid + cisplatyna + bleomycyna + doksorubicyna + etopozyd	2 (10%)
Topotekan + bewacyzumab	2 (10%)
Paklitaksel + bewacyzumab	1 (5%)
Docetaksel + bewacyzumab	1 (5%)
Topotekan	1 (5%)
Paklitaksel + topotekan	1 (5%)

Schemat leczenia	Liczba pacjentów leczona danym schematem (%*)
Ciplatyna + etopozyd	1 (5%)
Cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna	1 (5%)
Karboplatyna + etopozyd	1 (5%)
Topotekan + ME344	1 (5%)

*Oszacowania własne analityków

W ramieniu kontrolnym najwięcej pacjentek otrzymywało karboplatynę w skojarzeniu z paklitakselem (14%), karboplatynę w monoterapii (14%) oraz paklitaksel w monoterapii (14%). Wśród zastosowanych schematów leczenia jest również bewacyzumab, który zastosowano w skojarzeniu z chemioterapią pojedynczą substancją, tj. topotekaniem (2 chore), paklitakselem (1 chora) oraz docetakselem (1 chora) łącznie u 4 pacjentek (19%). Zastosowana chemioterapia w ramieniu komparatora w badaniu Frumovitz 2016 nie stanowi technologii alternatywnej dla terapii skojarzonej bewacyzumab + topotekan + paklitaksel w ocenianym problemie decyzyjnym, gdyż ww. chemioterapeutyki są refundowane w analizowanym wskazaniu. W ramach niniejszego raportu przedstawiono wyniki uzyskane przez pacjentów w ramieniu kontrolnym jedynie w celach poglądowych.

5.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Poniżej przedstawiono charakterystykę włączonego do opracowania badania Frumovitz 2016.

Tabela 7. Charakterystyka badania włączonego do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Frumovitz 2016 <u>Źródło finansowania:</u> badanie zostało sfinansowane przez Międzynarodowy Instytut ds. Nowotworów w Międzynarodowym Instytucie Zdrowia pod numerem dofinansowania: P30CA016672</p>	<p>Obserwacyjne badanie retrospektywne. Badanie przeprowadzono w oparciu o rejestr NeCTuR przy centrum onkologicznym Uniwersytetu w Teksasie – MD Anderson Cancer Center <u>Grupa 1 (TPB):</u> - topotekan 0,75 mg/m² od 1. do 3. dnia 21-dniowego cyklu; - paklitaksel 175 mg/m² w 1. dniu 21-dniowego cyklu; - bewacyzumab 15 mg/kg w 1. dniu 21-dniowego cyklu. <u>Grupa 2 (non-TPB):</u> Pacjenci otrzymywali różne schematy leczenia, w zależności od decyzji lekarza (najczęstszym stosowanym schematem była karboplatyna w skojarzeniu z paklitakselem 14% (3/21), monoterapia karboplatyną 14% (3/21) i monoterapia paklitakselem 14% (3/21). Pacjenci kontynuowali podjęte leczenie do momentu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnych działań toksycznych niepożądanych. Ocenę odpowiedzi na leczenie wykonywano co 2-3 cykle za pomocą tomografii komputerowej lub pozytonowej tomografii emisyjnej. <u>Okres obserwacji:</u> 25 miesięcy w ramieniu TPB 31 miesięcy w ramieniu non-TPB</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjentki z potwierdzonym patologicznie drobnokomórkowym nowotworem szyjki macicy. Pacjentki, które otrzymały pierwszą terapię z zamiarem wyleczenia. Pacjentki, które otrzymały chemioterapię w ramach leczenia pierwszego rzutu. <p>Dodatkowo włączano również pacjentki, które w ramach leczenia pierwszego rzutu otrzymywały m.in. paliatywną radioterapię.</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjentki, u których pierwszy nawrót leczony był albo radykalną radioterapią albo poprzez operację choroby oligometastatycznej. Pacjentki z nowotworem wie kokomórkowym lub rakowiakiem. Pacjentki, które otrzymały dwa lub mniej niż dwa cykle chemioterapii w leczeniu pierwszego nawrotu. Pacjentki, które otrzymały leczenie TPB (topotekan, paklitaksel, bewacyzumab) w drugiej linii leczenia nowotworu nawrotowego. <p><u>Liczba pacjentów:</u> Grupa 1: 13, Grupa 2: 21. W grupie 1 31% pacjentów stanowiły pacjentki z IV stopniem zaawansowania choroby (4 pacjentki); W grupie 2 nie było pacjentek w IV stopniu zaawansowania choroby.</p>	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS), odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa, odpowiedź w postaci stabilnej choroby.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Pacjenci z nieznanym stadium rozwoju choroby w grupie kontrolnej stanowili 10% (2 pacjentki), a w grupie badanej nie było pacjentek w nieznanym stadium rozwoju choroby.	

Skróty: NeCTuR – Neuroendocrine Cervical Tumor Registry; non-TPB – terapia inna niż terapia skojarzona topotekan, bewacyzumab, paklitaksel, OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival), TPB – terapia skojarzona topotekan, paklitaksel, bewacyzumab

5.3. Wyniki

5.3.1. Analiza skuteczności

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badania Frumovitz 2016 dot. skuteczności leczenia bewacyzumabem w skojarzeniu z paklitakselem i topotekanem. Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką.

W grupie pacjentów stosujących terapię skojarzoną TPB 62% pacjentek kontynuowało terapię >6 miesięcy, natomiast w grupie kontrolnej (non-TPB) 19% procent pacjentek kontynuowało terapię >6 miesięcy ($p=0,02$). Terapię >12. miesięcy kontynuowało 31% pacjentów w ramieniu interwencji, a w grupie kontrolnej 10% pacjentów (różnica między grupami była nieistotna statystycznie).

Istotne klinicznie punkty końcowe

Przeżycie całkowite

Wyniki analizy skuteczności wskazują, że w momencie oceny zgon nastąpił u 62% pacjentek, u których zastosowano bewacyzumab w skojarzeniu z topotekanem oraz paklitakselem. Mediana przeżycia w tej grupie wyniosła 9,7 mies. (95% CI: 7,8 mies.; nie osiągnięto). W grupie kontrolnej odsetek zgonów wyniósł 100%. Różnica między grupami w zakresie ryzyka zgonu była nieistotna statystycznie (HR=0,53, 95% CI: 0,23; 1,22, $p=0,13$). Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 8. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie całkowite dla obydwu ramion badania.

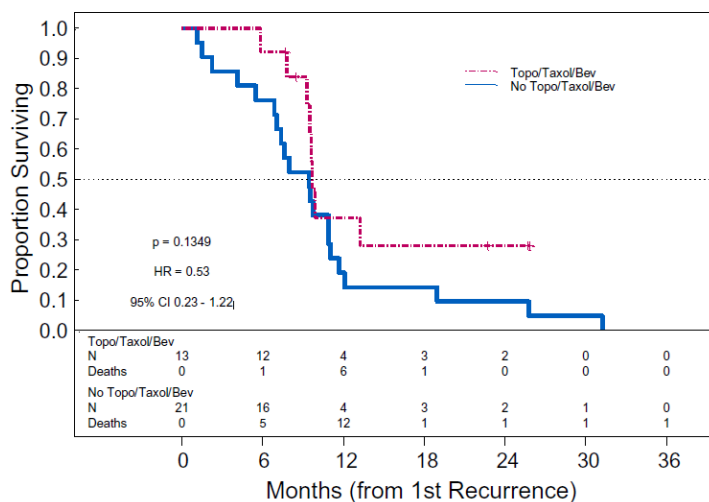
Punkt końcowy	TPB			non-TPB			HR (95% CI) wartość p
	n* (%) (95% CI)	N	Mediana (95% CI) [mies.]	n* (%) (95% CI)	N	Mediana (95% CI) [mies.]	
OS	8 (62) (32%; 86%)	13	9,7 (7,8; n/o)	21 (100) (84%; 100%)	21	9,4 (6,9; 10,9)	0,53 (0,23; 1,22) $p=0,13$

* Oszacowania własne analityków

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), HR – ryzyko względne (ang. hazard ratio), n – liczba pacjentów, n/o – nie oszacowano, non-TPB – terapia inna niż terapia skojarzona topotekan, paklitaksel, bewacyzumab, OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), TPB – terapia skojarzona topotekan, paklitaksel, bewacyzumab

Krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS) dla obydwu ramion badania przedstawiono poniżej.

Rysunek 1. Krzywa Kaplana Meiera – przeżycie całkowite (OS) dla grupy TPB oraz grupy non-TPB. Źródło: Frumovitz 2016.



Jakość życia

Jakość życia nie była przedmiotem oceny w badaniu Frumovitz 2016.

Pozostałe punkty końcowe

Przeżycie wolne od progresji

Odsetek pacjentek, w grupie badanej, które osiągnęły zdarzenie związane z PFS (zgon lub progresja) w momencie oceny wyniósł 85%, natomiast odsetek pacjentek, które osiągnęły ww. zdarzenie w grupie kontrolnej wyniósł 100%. Wyniki analizy wskazują, że ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu w grupie badanej było o 79% mniejsze w porównaniu do grupy kontrolnej (HR=0,21, 95% CI: 0,09; 0,54, p=0,001). Powyższy wynik osiągnął poziom istotności statystycznej.

Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie wolne od progresji dla obydwu ramion badania.

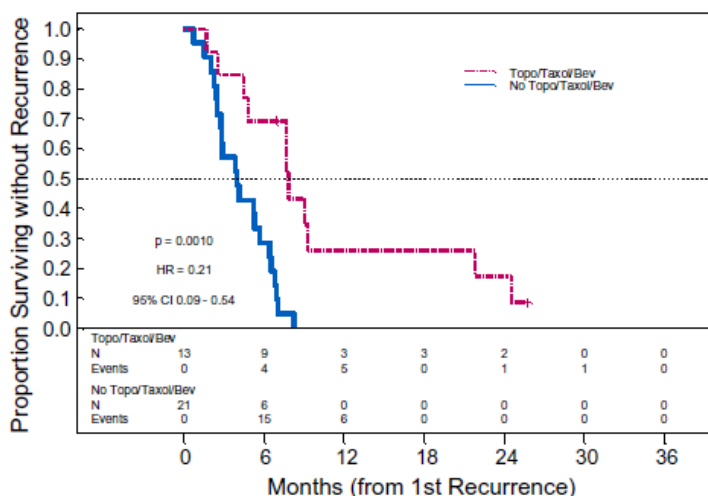
Punkt końcowy	TPB			non-TPB			HR (95% CI) wartość p
	n* (%) (95% CI)	N	Mediana (95% CI) [mies.]	n* (%) (95% CI)	N	Mediana (95% CI) [mies.]	
PFS	11 (85) (55%; 98%)	13	7,8 (4,5; 21,8)	21 (100) (84%; 100%)	21	4,0 (2,5; 5,7)	0,21 (0,09; 0,54) p=0,001

* Oszacowania własne analityków

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), HR – ryzyko względne (ang. hazard ratio), n – liczba pacjentów, n/o – nie oszacowano, non-TPB – terapia inna niż terapia skojarzona topotekan, paklitaksel, bewacyzumab, PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival), TPB – terapia skojarzona topotekan, paklitaksel, bewacyzumab

Krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla obydwu ramion badania przedstawiono poniżej.

Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera – przeżycie wolne od progresji (PFS) dla grupy TPB oraz grupy non-TP. Źródło: Frumovitz 2016.



Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie została oceniona jedynie w grupie pacjentów stosujących terapię skojarzoną TPB. W publikacji nie określono zastosowanych kryteriów, nie podano również kiedy dokonywano oceny odpowiedzi. Dwie pacjentki (15%, 95% CI: 2%; 24%) uzyskały odpowiedź w postaci stabilnej choroby, a 3 pacjentki (23%, 95% CI: 5%; 54%) uzyskały częściową odpowiedź, jednak do momentu ukończenia publikacji u ww. pacjentek wystąpiła progresja choroby. Dwie pacjentki (15%, 95% CI: 2%; 45%) osiągnęły odpowiedź całkowitą w zakresie zmian w klatce piersiowej, brzuchu i miednicy, jednak doszło u nich do rozszania przerzutów do mózgu. Trzy inne pacjentki (23%, 95% CI: 5%; 54%) uzyskały całkowitą odpowiedź – do momentu opublikowania danych jedna pacjentka nie doświadczyła progresji do 8. miesiąca terapii, druga pacjentka nie doświadczyła progresji do 27. miesiąca terapii (pacjentka ta pozostała wyłącznie na leczeniu bewacyzumabem), a kolejna pacjentka, która przerwała leczenie po 12 cyklach z powodu toksycznych działań niepożądanych doświadczyła ostatecznie progresji choroby. Szczegóły zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności dla grupy badanej (TPB) – odsetek odpowiedzi na leczenie.

Punkt końcowy	TPB (N=13)	
	n (%)	95% CI
Odpowiedź całkowita	3 (23)	n/o
Odpowiedź częściowa	3 (23)	(5%; 54%)
Odpowiedź całkowita w zakresie zmian w klatce piersiowej, brzuchu i miednicy z jednoczesną obecnością przerzutów do mózgu	2 (15)	(2%; 45%)
Odpowiedź w postaci stabilnej choroby	2 (15)	(2%; 45%)

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), n – liczba pacjentów, n/o – nie oszacowano, TPB – terapia skojarzona topotekan, paklitaksel, bewacyzumab,

Komentarz Agencji

Profesor Krzakowski w swojej opinii nadmienia, iż wartość bewacyzumabu stosowanego w skojarzeniu z paklitakselem i topotekaniem, oceniono jedynie w badaniach retrospektywnych z uwagi na rzadkość występowania drobnokomórkowego raka szyjki macicy (1% wszystkich nowotworów szyjki macicy). Wyniki przedstawione w publikacji Frumovitz i wsp. (...) wskazują na możliwość uzyskania odpowiedzi obiektywnych u około 45% chorych na nawrotowego raka szyjki macicy z medianą czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wynoszącą około 8 miesięcy oraz czasu przeżycia całkowitego około 10 miesięcy. Teoretyczną przesłanką za wykorzystaniem bewacyzumabu u chorych na drobnokomórkowego raka szyjki macicy jest bardzo częste występowanie wysokiej ekspresji receptora dla czynnika wzrostu śródbłonna naczyń, co uzasadnia stosowanie leczenia anty-angiogennego.

5.3.2. Analiza bezpieczeństwa

5.3.2.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie badania Frumovitz 2016

Autorzy publikacji wskazują, że analiza bezpieczeństwa była przedmiotem oceny w badaniu, z zamiarem dostarczenia danych dla przyszłego badania klinicznego. W publikacji Frumovitz 2016 nie przedstawiono jednak szczegółowych informacji dot. oceny bezpieczeństwa. Wskazano natomiast, że w przypadku jednej pacjentki (ok. 8%) konieczne było przerwanie leczenia ocenianym schematem spowodowane toksycznością terapii. Nie stwierdzono innych działań niepożądanych niż raportowane w badaniu rejestracyjnym leku Avastin (GOG 240).

5.3.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL Avastin:

W ChPL Avastin podano, że sumaryczny profil bezpieczeństwa leku jest oparty na danych pochodzących od 5 700 pacjentów z różnymi nowotworami, w większości otrzymujących Avastin w skojarzeniu z chemioterapią w ramach badań klinicznych. Do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: gorączka neutropeniczna, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, anoreksja, hipomagnezemia, hiponatremia, obwodowa neuropatia czuciowa, dyzartria, ból głowy, zaburzenie smaku, zaburzenie oka, zwiększone łzawienie, nadciśnienie, zakrzepica zatorowa (żylna), duszność, nieżyt nosa, krwawienie z nosa, kaszel, krwotok z odbytnicy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaparcia, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, komplikacje w gojeniu się ran, złuszczone zapalenie skóry, sucha skóra, przebarwienie skóry, bóle stawów, ból mięśni, białkomocz, niewydolność jajników, osłabienie, zmęczenie, gorączka, zapalenie błon śluzowych oraz zmniejszenie masy ciała.

Ponadto w ChPL Avastin w sekcji specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wskazano, że pacjenci leczeni produktem leczniczym Avastin narażeni są na:

- zwiększone ryzyko wystąpienia perforacji w obrębie żołądka, jelit i pęcherzyka żółciowego;
- zwiększone ryzyko powstawania przetoki pomiędzy pochwą a przewodem pokarmowym z powodu przetrwalego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy;
- zwiększone ryzyko powstawania przetok (innych niż żołądkowo-jelitowe) np. tchawiczo-przełykowych;
- niekorzystny wpływ produktu Avastin na gojenie się ran. U chorych przyjmujących Avastin zgłaszano rzadkie przypadki martwiczego zapalenia powięzi, w tym zakończone zgonem;
- zwiększone ryzyko występowania nadciśnienia;
- zwiększone ryzyko rozwijaniu się u pacjentów objawów podmiotowych i przedmiotowych odpowiadających zespołowi tylnej odwracalnej encefalopatii;
- zwiększone ryzyko wystąpienia białkomoczu;
- zwiększone ryzyko wystąpienia zakrzepów z zatorami w obrębie tętnic, włączając w to incydenty naczyniowo-mózgowe, przemijające napady niedokrwienne mózgu i zawał mięśnia sercowego u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkt Avastin w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do pacjentów otrzymujących samą chemioterapię;
- zwiększone ryzyko żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych w tym zatorowości płucnej;
- zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoków, szczególnie krwotoków zależnych od guza;
- ryzyko wystąpienia ciężkich, w niektórych przypadkach śmiertelnych, krwotoków płucnych/krwiopłucia u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca;
- zwiększone ryzyko wystąpienia zastoinowej niewydolności serca (szczególnie u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami);
- częstsze występowanie ciężkiej neutropenii, gorączki neutropenicznej oraz infekcji z lub bez ciężkiej neutropenii u pacjentów przyjmujących niektóre rodzaje chemii toksyczne dla szpiku jednocześnie z produktem Avastin w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko chemioterapię;

- zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości/reakcji podczas wlewu;
- zwiększone ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki lub żuchwy (większość z tych pacjentów była równocześnie leczona bisfosfonianami w postaci dożylniej).

Ponadto:

- Avastin może upośledzać płodność kobiety.

WHO:

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby podejrzewanych działań niepożądanych dla leku Avastin (bewacyzumab).

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (20 212 przypadków), w tym najczęściej raportowano: śmierć (6 724 przypadków), progresję choroby (3 348 przypadków) i zmęczenie (3 100 przypadków);
- zaburzenia żołądka i jelit (15 560 przypadków), w tym najczęściej raportowano: biegunkę, nudności i wymioty (kolejno: 3 543, 3 543, 2 573 przypadków).
- zaburzenia naczyniowe (8 532 przypadków), w tym najczęściej raportowano: nadciśnienie (3 802 przypadków), zakrzepicę żył głębokich (1 012 przypadków) i niedociśnienie (541 przypadków);

URPL

Na stronie URPL odnaleziono dwa komunikaty bezpieczeństwa związane ze stosowaniem produktu leczniczego Avastin. Komunikat z 30 listopada 2010 r. dotyczył występowania martwicy kości szczęki/żuchwy, natomiast drugi komunikat z 15 maja 2013 r. dotyczył zgłaszanych przypadków martwiczego zapalenia powięzi. Charakterystyka Produktu Leczniczego Avastin została zaktualizowana o powyższe zdarzenia.

EMA

Na stronie EMA odnaleziono łącznie 5 komunikatów bezpieczeństwa dotyczące stosowania produktu Avastin.

Odnaleziono raport ze spotkania Komisji PRAC (ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) z dnia 26-29 listopada 2018 r. dotyczący występowania rozwarstwienia tętnic i tętniaków po zastosowaniu produktu Avastin. Komisja PRAC wskazuje, że informacje o produkcie Avastin powinny zostać zaktualizowane o dane działanie niepożądane tj. zespół wieńcowy (w tym zawał mięśnia sercowego i skurcz tętnic wieńcowych oraz dusznica bolesna u pacjentów leczonych oksaliplatyną w skojarzeniu z 5-FU i bewacyzumabem) wraz z podaniem informacji o częstości oraz nasileniu występujących zdarzeń.

Raport ze spotkania Komisji PRAC z 13-16 maja 2013 wskazuje, iż zastosowanie leku Avastin wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia szoku anafilaktycznego (zdarzenie wystąpiło łącznie u 88 pacjentów). Komisja PRAC wskazuje, że podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest do przedłożenia danych z badań klinicznych na temat bezpieczeństwa w zakresie ww. działania. Raport ze spotkania Komisji PRAC z 4-7 listopada 2013 odnosi się do przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny danych z badań klinicznych związanych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia szoku anafilaktycznego. Komisja PRAC wskazuje, że informacje o reakcji anafilaktycznych na bewacyzumab są zgodne z aktualnymi informacjami o produkcie w ChPL i nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa; dlatego Komisja nie zleca dalszych działań regulacyjnych. Jednocześnie Komisja PRAC podnosi, że podmiot odpowiedzialny powinien nadal monitorować wszelkie reakcje nadwrażliwości, które mogą być zgłaszane podczas stosowania bewacyzumabu.

Raport ze spotkania Komisji PRAC z 3-6 listopada 2015 roku odnosi się do zgłoszenia występowania drgawek toniczno-klonicznych po zastosowaniu bewacyzumabu. Komisja PRAC wskazuje, iż podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć EMA w następnym okresowym raporcie o bezpieczeństwie PSUR (ang. periodic safety update report – PSUR) łączny przegląd zdarzeń niepożądanych związanych z bewacyzumabem ze szczególnym uwzględnieniem napadów drgawek kliniczno-tonicznych.

Odnaleziono również raport ze spotkania Komisji PRAC z dnia 11-14 lutego 2019, w którym podano informację o nowym sygnale dotyczącym występowania zawału śledziony u pacjentów stosujących produkt Avastin.

FDA

Na stronie FDA odnaleziono rekomendowaną przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków informację dla pacjentów (MedlinePlus), w której wskazuje się, że zastosowanie produktu Avastin może powodować

powstanie przetok w ścianie żołądka lub jelita, spowolnienie gojenia się ran, a także ciężkie krwawienia, które mogą zagrażać życiu pacjentów.

Baza ADRR

Analitycy Agencji przeszukali również bazę ADRR. Odnaleziono zestawienie liczby podejrzewanych działań niepożądanych dla leku Avastin (bewacyzumab). Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą:

- zaburzenia żołądka i jelit (7 456 przypadków);
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (6 781 przypadków);
- zaburzenie naczyniowe (4 213 pacjentów).

5.3.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonego badania:

- badanie Frumovitz 2016 obejmowało pacjentki z histologicznie potwierdzonym drobnokomórkowym rakiem szyjki macicy, który jest jednym z podtypów neuroendokrynnego raka szyjki macicy, a więc nie jest to cała populacja objęta zleceniem MZ. Warto jednak podkreślić, że na podstawie danych epidemiologicznych z publikacji Kuc-Rajca 2011, drobnokomórkowy rak szyjki macicy stanowi ok. 80% wszystkich neuroendokrynnych nowotworów szyjki macicy,
- zlecenie MZ dotyczy pacjentek z rozszanym rakiem szyjki macicy, czyli pacjentek w stadium IVB rozwoju choroby wg klasyfikacji FIGO. Badanie Frumovitz 2016 obejmuje pacjentki w każdym stadium rozwoju choroby. Pacjentki w IV stadium stanowiły jedynie 31% populacji w ramieniu interwencji, natomiast w ramieniu kontrolnym nie było pacjentek w IV stadium zaawansowania choroby,
- nie odnaleziono dowodów z najwyższego poziomu wiarygodności, a retrospektywny charakter badania może mieć wpływ na jakość zebranych danych. Jakość badania Frumovitz 2016 analitycy Agencji ocenili za skali NOS (ang. Newcastle-Ottawa Scale), służącej ocenie badań kohortowych. W zakresie doboru próby przyznano trzy gwiazdki, dla porównywalności – jedną gwiazdkę, a dla domeny „punkt końcowy” – dwie gwiazdki,
- włączone do raportu badanie Frumovitz 2016 przeprowadzono na nielicznej próbie, jednak należy mieć na uwadze, że neuroendokrynnny rak szyjki macicy występuje stosunkowo rzadko i stanowi ok. jedynie 1,41% wszystkich nowotworów szyjki macicy (Tempfer 2018),
- populacja objęta zleceniem MZ to pacjentki z płatynoopornym rakiem szyjki macicy. W publikacji Frumovitz 2016 nie przedstawiono danych na temat stosowanych wcześniej typów chemioterapii, nie określono również czasu jaki upłynął od terapii do wystąpienia nawrotu, w związku z czym nie można wnioskować, czy w badanej grupie znalazły się pacjentki ze stwierdzoną płatynoopornością,
- badanie Frumovitz 2016 dotyczy chorych z pierwszym nawrotem drobnokomórkowego raka szyjki macicy, tymczasem informacje podane w zleceniu MZ nie pozwalają na dokładne określenie liczby nawrotów u rozpatrywanej populacji. Możliwe zatem, że w ramach rozpatrywanej populacji znajdują się chorzy >1. nawrotu choroby,
- choć autorzy badania wskazują, że bezpieczeństwo stosowania bewacyzumabu było przedmiotem oceny, to w publikacji Frumovitz 2016 nie podano szczegółowych danych w tym zakresie.

6. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Avastin jest wskazany m.in. w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub w przypadku pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny, w skojarzeniu z paklitakselem i topotekaniem.

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy wskazania: rozsiały płatynooporny neuroendokrynnny rak szyjki macicy. Wskazania rejestracyjne produktu Avastin nie określa typów histologicznych raka szyjki macicy. Należy jednak zaznaczyć, że podstawą rejestracji leku Avastin przez EMA były wyniki badania GOG 240, które dotyczy populacji różniącej się znacznie względem ocenianej, co zostało opisane w rozdziale 3.2.2. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

W opinii prof. Krzakowskiego *korzyści* (ze stosowania bewacyzumabu – przypis analityka) są *znaczące wobec braku wartościowych metod postępowania u chorych na nawrotowego raka drobnokomórkowego szyjki macicy*. Prof. Kojs wskazał *brak możliwości określenia takich relacji*.

Tabela 11. Ocena EMA relacji korzyści do ryzyka stosowania leku Avastin w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (źródło: EPAR 2015)

Korzyści	Ryzyko	Relacja korzyści do ryzyka stosowania
<p>Wyniki badania GOG 240 wykazały, że dodanie bewacyzumabu do chemioterapii prowadzi do istotnej statystycznie i klinicznie korzyści w zakresie OS (wydłużenie przeżycia całkowitego o 3,9 mies.). Efekt ten został potwierdzony różnicą w zakresie PFS wie kości 2,3 mies. Odszetek ORR był istotnie statystycznie wyższy w grupie leczonej bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią (45,4%) w porównaniu do chemioterapii (33,8%). Dane dotyczące jakości życia nie wskazują na poważne pogorszenie jakości życia w związku ze stosowaniem bewacyzumabu. W ramach niepewności związanych z oceną korzyści wskazano brak zaślepienia badaczy przy ocenie PFS i ORR, które stanowiły jednak drugorzędowe punkty końcowe. Zwrócono również uwagę na możliwość wystąpienia operacyjnego błędu systematycznego związanego z drugą analizą cząstkową (ang. interim), w której na podstawie oceny OS wskazano, że topotekan nie wykazuje wyższości w przypadku stosowania go w miejscu cisplatyny w skojarzeniu z paklitakselem.</p> <p>Wg analizy eksploracyjnej w podgrupach chore z płaskonabłonkowym typem nowotworu szyjki macicy odnoszą większe korzyści z leczenia bewacyzumabem w porównaniu do pacjentek z typem gruczolowo-płaskonabłonkowym lub gruczolowym – jednak ograniczenia tej analizy nie pozwalają na jednoznaczne wnioskowanie w tej sprawie. Ponadto, wyniki analizy OS w poszczególnych podgrupach były spójne z wynkiem analizy ogólnej.</p>	<p>Profil bezpieczeństwa bewacyzumabu jest dobrze poznany. Działania niepożądane obejmują nadciśnienie, białkomocz, zaburzenia gojenia ran, krwawienie śluzówkowo-skórne, incydenty żyłnej i tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej, perforacje przewodu pokarmowego i przetoki. W badaniu GOG 240 zaobserwowano więcej AE w ramieniu bewacyzumabu niż przewidywano. Jednak większość AE była możliwa do wyleczenia. W grupach stosujących bewacyzumab odnotowano więcej incydentów ŻChZZ niż wśród chorych stosujących jedynie chemioterapię. Wśród chorych stosujących bewacyzumab częściej obserwowano również krwawienie ≥ 3 stopnia, perforacje przewodu pokarmowego, nadciśnienie ≥ 3 stopnia. W grupie stosującej bewacyzumab i schemat z topotekaniem w porównaniu do grupy stosującej jedynie schemat z topotekaniem zaobserwowano wyższą częstość SAE w postaci: zmęczenia, nudności, odwodnienia i przetoki odbytu.</p> <p>W grupie chorych stosujących jedynie chemioterapię odnotowano więcej zgonów, z których większość związana była z chorobą. Analiza eksploracyjna dot. zgonów niezwiązanych z progresją choroby ≤ 90 dni i > 90 dni od ostatniego podania leku wykazała brak znaczących różnic w częstości tego typu zgonów, która była ogółem niska, co nie pozwala na wnioskowanie w tej sprawie. Nic nie wskazuje jednak na istnienie różnic w częstości zgonów niezwiązanych z progresją choroby w dłuższym okresie.</p>	<p>Uznano, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy jest pozytywny. Nieco większa częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych oraz przetok w wyniku dodania bewacyzumabu do chemioterapii nie przeważa nad obserwowanym wzrostem mediany przeżycia. Wydłużenie OS o 3,9 mies. jest tym istotniejsze dla populacji chorych z nawrotowym, przetrwałym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, że nie obserwowano tak istotnych klinicznie wyników przez prawie dekadę.</p>

AE – ang. adverse event, zdarzenie niepożądane; ORR – ang. overall response rate, ogólny wskaźnik odpowiedzi; OS – ang. overall survival, przeżycie całkowite; PFS – ang. progression-free survival, przeżycie bez progresji; SAE – and. serious adverse events, ciężkie zdarzenia niepożądane; ŻChZZ – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

7. Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 30 sierpnia 2019 r. produkt leczniczy Avastin (bewacyzumab) jest obecnie refundowany w ramach programów lekowych B.4 Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20) oraz B.50 Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48). Dostępne są dwie refundowane prezentacje leku Avastin: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml oraz koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16 ml. Przedmiotem niniejszego opracowania jest prezentacja 400 mg/16 ml. Należy wskazać, że w przeliczeniu na zawartość substancji czynnej koszt stosowania ww. prezentacji zarówno wg Obwieszczenia, jak i danych DGL (za ostatni okres, dla którego sprawozdawano dane umożliwiające oszacowanie ceny leku, tzn. styczeń-marzec 2019 r.) jest niemal identyczny.

Cena hurtowa brutto (CHB) leku Avastin: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 400 mg/16 ml zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ wynosi 4 921,56 PLN za fiolkę i jest [REDAKTOWANE] od CHB obliczonej na podstawie danych w zleceniu MZ, która wynosi [REDAKTOWANE] PLN. Cena ocenianej prezentacji leku wg komunikatu DGL za okres styczeń-marzec 2019 r.³ jest [REDAKTOWANE] kosztu podanego w zleceniu i wynosi [REDAKTOWANE], z tego względu zrezygnowano z oszacowań opartych o dane DGL.

Zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu MZ, 3-miesięczna terapia wiązać się ma z podaniem pacjentowi łącznie 15 fiolek. Zgodnie z ChPL Avastin lek należy podawać 1. dnia 21-dniowego cyklu w dawce 15 mg/kg m.c. W przybliżeniu na 3 miesięczny okres terapii składa się 12,9 tygodnia. W ciągu tego okresu pacjent może otrzymać jedynie 4 podania leku (w 1. 4. 7. i 10. tygodniu), co biorąc pod uwagę treść zlecenia MZ, wiązałoby się z wykorzystaniem niecałkowitej liczby fiolek w trakcie jednego podania. Z uwagi na powyższe w celu wykonania niezbędnych obliczeń założono, iż na 3 miesięczny cykl terapii składa się 13 tygodni, co wiąże się łącznie z 5 podaniami leku i wykorzystaniem 3 fiolek leku na 1 podanie.

Tabela 12. Koszt leczenia bewacyzumabem w przeliczeniu na 1 pacjenta na podstawie informacji ze zlecenia MZ i Obwieszczenia MZ

Dane kosztowe	Avastin (bewacyzumab) 400 mg/16 ml [brutto PLN]	
	Cena z Obwieszczenia MZ	Cena ze zlecenia MZ
Koszt 1 opakowania	4 921,56	[REDAKTOWANE]
Koszt 3 opakowań (1 podanie)	14 764,68	[REDAKTOWANE]
Koszt 3 miesięcznej terapii	73 823,40	[REDAKTOWANE]

Skróty: MZ- ministerstwo zdrowia

Zgodnie z informacjami podanymi w załączniku do zlecenia MZ w niniejszym raporcie rozpatrywane jest stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z topotekaniem i paklitakselem. W celu obliczenia kosztu podania topotekanu i paklitakselu niezbędna jest znajomość powierzchni ciała. Zlecenie MZ nie zawierało takich danych, dlatego przyjęto założenie, że powierzchnia ciała pacjenta wynosi 1,8 m². Schemat dawkowania paklitakselu i topotekanu przyjęto taki, jak w badaniu Frumovitz 2016 z uwagi na brak danych w zleceniu MZ. W badaniu Frumovitz 2016 paklitaksel był podawany pierwszego dnia cyklu w dawce 175 mg/m², a więc na potrzeby niniejszego raportu przyjęto jednorazową dawkę paklitakselu w wysokości 315 mg (175 mg/m²*1,8 m²). Topotekan był podawany w dawce 0,75 mg/m² w pierwszych trzech dniach cyklu. Jednorazowa dawka topotekanu wynosi 1,35 mg (0,75 mg/m²*1,8 m²), natomiast pojedynczy cykl wymaga podania 4,05 mg topotekanu. Przyjęte koszty stosowania 1 mg paklitakselu oraz 1 mg topotekanu w postaci pozajelitowej pochodzą z komunikatu DGL⁴.

Całkowity koszt zastosowania schematu bewacyzumab + paklitaksel + topotekan u 1 pacjenta przedstawiono poniżej.

³ Komunikat dotyczący wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za miesiąc marzec 2019 r.

⁴ Koszt 1 mg paklitakselu oraz topotekanu zaczerpnięto z komunikatu DGL (29.08.2019 r.) dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w ramach chemioterapii i programów lekowych. Przyjęto koszty za ostatni miesiąc, dla którego dostępne były dane, tzn. czerwiec 2019 r.

Tabela 13. Koszt leczenia paklitakselem, topotekaniem oraz terapią skojarzoną TPB w przeliczeniu na 1 pacjenta

Kategoria kosztów	Koszt paklitakselu [brutto PLN]	Koszt topotekanu [brutto PLN]	Koszt terapii skojarzonej TPB [brutto PLN]	
			Wg Obwieszczenia MZ*	Wg zlecenia MZ
Koszt 1 mg	0,35	58,29	-	-
Koszt 1 cyklu	110,25	236,07	15 111,00	██████████
Koszt 3 miesięcznej terapii (5 cykli)	551,25	1 180,37	75 555,02	██████████

Skróty: TPB – terapia skojarzona topotekan, paklitaksel, bewacyzumab

*Dotyczy jedynie kosztu bewacyzumabu. Koszty stosowania paklitakselu i topotekanu przyjęto na podstawie danych DGL.

W niniejszym raporcie za technologię alternatywną dla ocenianej interwencji przyjęto brak aktywnego leczenia z jednoczesnym stosowaniem najlepszej terapii wspomagającej. Z uwagi na brak możliwości zdefiniowania składowych takiego postępowania, odstąpiono od oszacowań w tym zakresie.

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

W toku prac nad raportem otrzymano dane z bazy NFZ dot. liczby pacjentów z rozpoznaniem C53 wg kodów ICD-10: nowotwór złośliwy szyjki macicy oraz dane na temat liczby pacjentek z ww. rozpoznaniem, u których zrefundowano w ramach katalogu chemioterapii cisplatynę lub karboplatynę, czyli jeden z dwóch związków platyny refundowanych w ocenianym wskazaniu. W 2018 r. całkowita liczba chorych z rozpoznaniem C53 wyniosła 22 700, a liczba pacjentek z rozpoznaniem C53 leczonych związkami platyny – 2 045.

Dane NFZ dotyczą pacjentów ze wskazaniem nowotwór złośliwy szyjki macicy, więc jest to populacja szersza niż wskazana w zleceniu MZ tj. pacjenci z rozsiałym neuroendokrynnym platynoopornym rakiem szyjki macicy. W publikacji Tempfer 2018 wskazano, że odsetek pacjentów z neuroendokrynnym rakiem szyjki macicy wśród wszystkich chorych na raka szyjki macicy wynosi 1,41%. Zatem przyjęto, że liczba pacjentek z neuroendokrynnym rakiem szyjki macicy w 2018 r. w Polsce wyniosła ok. 320. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych pozwalających na dokładniejsze oszacowanie analizowanej populacji docelowej, w związku z czym w dalszych obliczeniach odstąpiono od wykorzystania danych NFZ.

W opinii prof. Krzakowskiego, przy założeniu, że drobnokomórkowy rak stanowi 1% wszystkich rozpoznanych raków szyjki macicy oraz po uwzględnieniu przeciwwskazań do zastosowania leczenia z udziałem chemioterapii i bewacyzumabu (upośledzony stan sprawności, znacząca utrata masy ciała, niewydolność czynności istotnych narządów, przeciwwskazania do stosowania leków anty-angiogennych) leczenie może być rozważane u około 10-15 chorych rocznie. Prof. Kojs w swojej opinii stwierdza, iż brak jest dostępnych danych umożliwiających dokładne oszacowanie i wskazuje, że liczba pacjentek wyniesie najprawdopodobniej 30-50 rocznie.

Z uwagi na rozbieżne opinie ekspertów dotyczące szacunkowej wielkości populacji docelowej analitycy Agencji zdecydowali o oszacowaniu wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w 3 wariantach: wariantie minimalnym – zakładającym liczebność populacji w wysokości 10 pacjentek, wariantie pośrednim – 30 pacjentek oraz wariantie maksymalnym – 50 pacjentek.

W celu zachowania spójności z założeniami przyjętymi w rozdziale 7, przyjęto, że na roczną terapię składa się 18 podań leku (18. podanie rozpoczyna cykl, który zakończy się w kolejnym roku). Wyniki oszacowań wpływu na budżet płatnika (w 3 wariantach) zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Wyniki oszacowania wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Kategoria kosztów	Koszt bewacyzumabu [brutto PLN]		Koszt terapii skojarzonej TPB [brutto PLN]	
	Wg Obwieszczenia MZ	Wg zlecenia MZ	Wg Obwieszczenia MZ*	Wg zlecenia MZ
Wariant minimalny (10 pacjentów)				
Koszt 3 miesięcznej terapii	738 234	██████	755 550	██████
Koszt rocznej terapii	2,66 mln	██████	2,72 mln	██████
Wariant pośredni (30 pacjentów)				
Koszt 3 miesięcznej terapii	2,21 mln	██████	2,27 mln	██████
Koszt rocznej terapii	7,97 mln	██████	8,16 mln	██████
Wariant maksymalny (50 pacjentów)				
Koszt 3 miesięcznej terapii	3,69 mln	██████	3,78 mln	██████
Koszt rocznej terapii	13,29 mln	██████	13,60 mln	██████

Skróty: TPB – terapia skojarzona topotekan, paklitaksel, bewacyzumab

*Dotyczy jedynie kosztu bewacyzumabu. Koszty stosowania paklitakselu i topotekanu przyjęto na podstawie danych DGL.

9. Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
- Polska Unia Onkologii (PUO);
- Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO);
- Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTGIN);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE);
- European Society for Medical Oncology (ESMO);
- European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Korzystano również z baz informacji medycznych (Medline, Embase, Cochrane Library) oraz wyszukiwarki google. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 02.09.2019 r. Poszukiwano wytycznych polskich, europejskich, amerykańskich i międzynarodowych odnoszących się do leczenia pacjentów z platynoopornym neuroendokrynnym rakiem szyjki jajnika w stadium rozsiewu lub populacji szerszej – pacjentów z przerzutowym nowotworem neuroendokrynnym szyjki macicy lub w lokalizacji pozapłucnej.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 publikacji wytycznych klinicznych: 1 polskie (PTG 2015), 2 amerykańskie: NCCN 2019 i ASCO 2016, 1 europejskie (ESMO 2017) oraz 1 międzynarodowe (SGO 2011). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
PTG (PTGIN) 2015 (Polska) Konflikt interesów: autorzy nie zgłosili konfliktu interesów	Wytyczne dotyczą leczenia systemowego nawrotowego, przetrwałego lub przerzutowego raka szyjki macicy <ul style="list-style-type: none"> – Nawrotowy, przetrwały lub rozsiany rak szyjki macicy powinien zostać poddany leczeniu chemioterapią opartą o związki platyny lub topotekanu łącznie z bewacyzumabem:[^] – Leczenie powinno być kontynuowane do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanych działań niepożądanych. <i>Brak informacji o poziomie rekomendacji i jakości dowodów</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i>
Rekomendacje zagraniczne	
NCCN 2019 (amerykańskie) Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów	Wytyczne dotyczą postępowania w przypadku guzów neuroendokrynnych i guzów nadnerczy Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania bewacyzumabu w ocenianym wskazaniu. W przypadku guzów neuroendokrynnych o lokalizacji pozapłucnej w stadium przerzutowym wytyczne zalecają stosowanie chemioterapii (siła zaleceń 2A) w postaci następujących schematów: cisplatyna + etopozyd, karboplatyna + etopozyd, FOLFOX (5-fluorouracyl, oksaliplatyna, leukoworyna), FOLFIRI (kwas folinowy, 5-fluorouracyl, irynotekan), temozolomid ± kapecytabina. W przypadku stosowania jednocześnie radioterapii, opcje chemioterapii ograniczają się do skojarzenia cisplatyny z etopozydem lub karboplatyny z etopozydem. Można również rozważyć zastosowanie pembrolizumabu w przypadku chorych z guzami z niezgodnością deficytu naprawczego (mismatch repair deficient – dMMR) lub wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (microsatellite instability-high, MSI-H), którzy doświadczyli progresji podczas wcześniejszego leczenia i nie jest dostępne dla nich alternatywne leczenie. W przypadku guzów neuroendokrynnych w postaci zwojaków w stadium przerzutów odległych zalecana jest obserwacja (choroba bezobjawowa) lub kontynuacja terapii jak dla guzów wydzielnicznych (blokada receptorów alfa za pomocą terazosyny, doksazosyny, prazosyny lub fenoksybenzaminy oraz dieta o wysokiej zawartości soli) z jednoczesnym zastosowaniem: <ul style="list-style-type: none"> – resekcji cytoredukcyjnej, – włączeniem do badania klinicznego, – chemioterapią układową (schemat CVD: cyklofosamid + winkrystyna + dakarbazyna lub temozolomid),

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje														
	<ul style="list-style-type: none"> - w przypadku pozytywnego wyniku skanu MIBG – zastosowanie 131I-MBIG, - w przypadku pozytywnych wyników obrazowania pod kątem występowania receptorów somatostatyny – radioizotopowa terapia celowana molekularnie z zastosowaniem Lu177-dotatate, - oktreotyd lub lanreotyd, - w przypadku przerzutów do kości – paliatywna radioterapia. <p><u>Siła zaleceń:</u> 1 – jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o wysokiej jakości dowody 2A – jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości 2B – konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>														
<p>ESMO 2017 (europejskie)</p> <p>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła potencjalne konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w raku szyjki macicy</p> <p>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania bewacyzumabu w neuroendokrynnym raku szyjki macicy. W wytycznych wskazano, że z uwagi na rzadkie występowanie drobnokomórkowego neuroendokrynnego raka szyjki macicy, istnieją jedynie nieliczne dane, ograniczające możliwość sformułowania rekomendacji dotyczących leczenia tego typu nowotworu. Podano, że w praktyce klinicznej w przypadku choroby przerzutowej preferowana jest chemoterapia paliatywna z wykorzystaniem schematów typowych dla drobnokomórkowego raka płuca*.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u> nie dotyczy</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>														
<p>ASCO 2016 (amerykańskie)</p> <p>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w przypadku inwazyjnego raka szyjki macicy w zależności od możliwych do wykorzystania zasobów**</p> <p>W przypadku choroby w stopniu zaawansowania IVB (przerzuty odległe) zaleca się stosowanie chemioterapii (cisplatyna/karboplatyna + paklitaksel) ± bewacyzumab[^] ± zindywidualizowana radioterapia i/lub opiekę paliatywną. (Typ rekomendacji: oparta na dowodach naukowych; poziom dowodów: wysoki; siła rekomendacji: silna)</p> <p>Typ rekomendacji</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 30%;">Oparta na dowodach</td> <td>Dowody z opublikowanych badań wystarczające do wydania rekomendacji.</td> </tr> <tr> <td>Formalny konsensus</td> <td>Dostępne dowody uznano za niewystarczające do wydania rekomendacji. Rekomendację wydano w drodze formalnego konsensusu.</td> </tr> <tr> <td>Nieformalny konsensus</td> <td>Dostępne dowody uznano za niewystarczające do wydania rekomendacji. Stwierdzono, że nie jest potrzebne przeprowadzenie procedury formalnego konsensusu.</td> </tr> <tr> <td>Brak rekomendacji</td> <td>Dostępne dowody są niewystarczające, nie ma pewności lub porozumienia umożliwiających wydanie rekomendacji.</td> </tr> </table> <p>Siła rekomendacji</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 15%;">Silna</td> <td> Duża pewność, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę, oparta na: <ul style="list-style-type: none"> - pewnych dowodach prawdziwego efektu leczenia (przewagi korzyści nad ryzykiem); - spójnych wynkach pozbawionych odstępstw lub z nieznaczącymi odstępstwami; - braku lub niewielkich wątpliwościach odnośnie jakości badań; - skali porozumienia panelu ekspertów - lub uwarunkowana innymi specyficznymi okolicznościami. </td> </tr> <tr> <td>Umiarkowana</td> <td> Umiarkowana pewność, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę, oparta na: <ul style="list-style-type: none"> - wystarczających dowodach prawdziwego efektu leczenia (przewagi korzyści nad ryzykiem); - spójnych wynkach z nieznaczącymi lub nielicznymi odstępstwami; - nieznaczących lub nielicznych wątpliwościach odnośnie jakości badań; - skali porozumienia panelu ekspertów - lub uwarunkowana innymi specyficznymi okolicznościami. </td> </tr> <tr> <td>Słaba</td> <td> Pewność, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę jest nieduża, co zostało oparte na: <ul style="list-style-type: none"> - ograniczonych dowodach odnośnie prawdziwego efektu leczenia (przewagi korzyści nad ryzykiem); - spójnych wynkach badań ze znaczącymi odstępstwami; - wątpliwościach odnośnie jakości badań; - skali porozumienia panelu ekspertów - lub uwarunkowana innymi specyficznymi okolicznościami. </td> </tr> </table> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	Oparta na dowodach	Dowody z opublikowanych badań wystarczające do wydania rekomendacji.	Formalny konsensus	Dostępne dowody uznano za niewystarczające do wydania rekomendacji. Rekomendację wydano w drodze formalnego konsensusu.	Nieformalny konsensus	Dostępne dowody uznano za niewystarczające do wydania rekomendacji. Stwierdzono, że nie jest potrzebne przeprowadzenie procedury formalnego konsensusu.	Brak rekomendacji	Dostępne dowody są niewystarczające, nie ma pewności lub porozumienia umożliwiających wydanie rekomendacji.	Silna	Duża pewność, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę, oparta na: <ul style="list-style-type: none"> - pewnych dowodach prawdziwego efektu leczenia (przewagi korzyści nad ryzykiem); - spójnych wynkach pozbawionych odstępstw lub z nieznaczącymi odstępstwami; - braku lub niewielkich wątpliwościach odnośnie jakości badań; - skali porozumienia panelu ekspertów - lub uwarunkowana innymi specyficznymi okolicznościami. 	Umiarkowana	Umiarkowana pewność, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę, oparta na: <ul style="list-style-type: none"> - wystarczających dowodach prawdziwego efektu leczenia (przewagi korzyści nad ryzykiem); - spójnych wynkach z nieznaczącymi lub nielicznymi odstępstwami; - nieznaczących lub nielicznych wątpliwościach odnośnie jakości badań; - skali porozumienia panelu ekspertów - lub uwarunkowana innymi specyficznymi okolicznościami. 	Słaba	Pewność, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę jest nieduża, co zostało oparte na: <ul style="list-style-type: none"> - ograniczonych dowodach odnośnie prawdziwego efektu leczenia (przewagi korzyści nad ryzykiem); - spójnych wynkach badań ze znaczącymi odstępstwami; - wątpliwościach odnośnie jakości badań; - skali porozumienia panelu ekspertów - lub uwarunkowana innymi specyficznymi okolicznościami.
Oparta na dowodach	Dowody z opublikowanych badań wystarczające do wydania rekomendacji.														
Formalny konsensus	Dostępne dowody uznano za niewystarczające do wydania rekomendacji. Rekomendację wydano w drodze formalnego konsensusu.														
Nieformalny konsensus	Dostępne dowody uznano za niewystarczające do wydania rekomendacji. Stwierdzono, że nie jest potrzebne przeprowadzenie procedury formalnego konsensusu.														
Brak rekomendacji	Dostępne dowody są niewystarczające, nie ma pewności lub porozumienia umożliwiających wydanie rekomendacji.														
Silna	Duża pewność, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę, oparta na: <ul style="list-style-type: none"> - pewnych dowodach prawdziwego efektu leczenia (przewagi korzyści nad ryzykiem); - spójnych wynkach pozbawionych odstępstw lub z nieznaczącymi odstępstwami; - braku lub niewielkich wątpliwościach odnośnie jakości badań; - skali porozumienia panelu ekspertów - lub uwarunkowana innymi specyficznymi okolicznościami. 														
Umiarkowana	Umiarkowana pewność, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę, oparta na: <ul style="list-style-type: none"> - wystarczających dowodach prawdziwego efektu leczenia (przewagi korzyści nad ryzykiem); - spójnych wynkach z nieznaczącymi lub nielicznymi odstępstwami; - nieznaczących lub nielicznych wątpliwościach odnośnie jakości badań; - skali porozumienia panelu ekspertów - lub uwarunkowana innymi specyficznymi okolicznościami. 														
Słaba	Pewność, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę jest nieduża, co zostało oparte na: <ul style="list-style-type: none"> - ograniczonych dowodach odnośnie prawdziwego efektu leczenia (przewagi korzyści nad ryzykiem); - spójnych wynkach badań ze znaczącymi odstępstwami; - wątpliwościach odnośnie jakości badań; - skali porozumienia panelu ekspertów - lub uwarunkowana innymi specyficznymi okolicznościami. 														
<p>SGO 2011 (międzynarodowe)</p>	<p>Opinia ekspercka dotycząca postępowania w przypadku nowotworów neuroendokrynnych dróg rodnych</p> <p>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania bewacyzumabu w ocenianym wskazaniu, wskazują jednak na trwające badania dot. zastosowania bewacyzumabu w innych nowotworach neuroendokrynnych.</p>														

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Konflikt interesów: autorzy nie zgłosili konfliktu interesów	<p><u>Słabo zróżnicowane nowotwory neuroendokryne – drobnokomórkowy i wielkokomórkowy nowotwór szyjki macicy</u></p> <p>W zaawansowanych stadiach choroby (IIB-IV) zalecanym postępowaniem jest złożona chemioterapia (z zastosowaniem schematu cisplatyna + etopozyd) i jednoczesna radioterapia.</p> <p>W dokumencie wskazano również na możliwość zastosowania schematu winkrystyna + doksorubicyna + cyklofosfamid (VAC) z następującym po nim schematem cisplatyna + etopozyd (PE) – schemat VAC/PE (podobnie jak w drobnokomórkowym raku płuca).</p> <p>Ze względu na podobieństwo histologiczne i kliniczne drobnokomórkowego raka płuca i drobnokomórkowych nowotworów dróg rodnych, badania prowadzone w raku płuca mogą przyczynić się do poprawy opieki nad chorymi ginekologicznymi.</p> <p><i>Brak informacji o poziomie rekomendacji i jakości dowodów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>

Skróty: ESMO – European Society for Medical Oncology; GCIC – Gynecologic Cancer InterGroup; MBIG – metajodobenzylguanidyna; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; SGO – Society of Gynecologic Oncology

^W wytycznych powołano się na wyniki badania GOG 240, które dotyczyło chorych z nowotworem, przetrwałym lub przerzutowym płaskonabłonkowym, gruczołowo-płaskonabłonkowym lub gruczołowym rakiem szyjki macicy; do badania nie włączano chorych, u których zastosowano już chemioterapię w leczeniu nawrotu, pacjenci w zaawansowanym stadium choroby stanowili <20% badanej grupy.

*Zgodnie z wytycznymi ESMO z 2013 r., w leczeniu II linii przerzutowego drobnokomórkowego raka płuca zalecane są: w przypadku chorych z chorobą nawrotową i chorych z chorobą oporną na leczenie, u których doszło do wczesnego nawrotu (< 6 tyg.) – udział w badaniu klinicznym lub najlepsza terapia wspomagająca; w przypadku chorych z chorobą nawrotową lub wrażliwą na leczenie – topotekan lub schemat cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna; w przypadku chorych z nawrotem po stwierdzeniu wrażliwości na leczenie korzystne może być zastosowanie leczenia jak w I linii.

Źródło: <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Small-Cell-Lung-Cancer> [data dostępu: 02.09.2019]

**Wytyczne ASCO 2016 wyróżniają rekomendacje zależne od dostępu do określonych technologii lekowych (zasobów). W niniejszym opracowaniu przedstawiono jedynie wytyczne uwzględniające dostęp do największych zasobów – zgodnie z zaleceniem ASCO, aby decydenci w systemie ochrony zdrowia kierowali się rekomendacjami odpowiednimi dla tego poziomu zasobów.

W żadnym z odnalezionych wytycznych nie odniesiono się w sposób bezpośredni do ocenianego wskazania, tj. platynoopornego neuroendokrynnego raka szyjki macicy w stadium rozsiewu. Zgodnie z zapisami wszystkich wytycznych, podstawą leczenia chorych z przerzutowym nowotworem neuroendokrynnym zlokalizowanym w drogach rodnych/o lokalizacji pozapłucnej, jak również z przerzutowym rakiem szyjki macicy jest chemioterapia. Jako możliwe do zastosowania schematy wskazano: w wytycznych NCCN 2019 – FOLFIRI (kwas folinowy, 5-fluorouracyl, irynotekan), temozolomid ± kapecytabina. Pozostałe wymieniane schematy obejmują związki platyny, które ze względu na stwierdzoną platynooporność nie mają zastosowania w ocenianym wskazaniu. W żadnym z wytycznych nie zdefiniowano linii leczenia.

Wytyczne NCCN 2019 wskazują na możliwość zastosowania pembrolizumabu w przypadku wybranych chorych z nowotworem neuroendokrynnym o lokalizacji pozapłucnej.

Jedynie wytyczne polskie PTG 2015 i amerykańskie ASCO 2016 odnoszą się do stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w przypadku raka szyjki macicy bez wskazania typów histologicznych nowotworu, przy czym w obu przypadkach rekomendacje wydano na podstawie wyników badania GOG 240, które obejmowało chorych z płaskonabłonkowym, gruczołowo-płaskonabłonkowym lub gruczołowym rakiem szyjki macicy, czyli odmiennymi typami histologicznymi w porównaniu do nowotworu neuroendokrynnego. Należy zaznaczyć, że część wytycznych dot. postępowania w raku szyjki macicy ogranicza się jedynie do typów: płaskonabłonkowego, gruczołowo-płaskonabłonkowego lub gruczołowego, co wskazuje, że charakterystyka histologiczna nowotworu ma wpływ na postępowanie terapeutyczne.

W wytycznych NCCN 2019 wskazano ponadto postępowanie w przypadku guzów neuroendokrynnych w postaci zwojaków. Jednak dodatkowe informacje podane w zleceniu MZ dot. dotychczasowego leczenia (histerektomia + radioterapia, metastazektomia, chemioterapia) w porównaniu z zaleceniami odnośnie postępowania w przypadku zwojaków opisanymi w publikacji NCCN 2019 sugeruje, że zlecenie nie dotyczy tego typu nowotworu. Z tego względu zrezygnowano z uwzględniania ww. zaleceń jako możliwości terapeutycznych w ocenianym wskazaniu.

Zarówno wytyczne ESMO 2017, jak i rekomendacje SGO 2011 wskazują na możliwość wzorowania schematów terapeutycznych wykorzystywanych w leczeniu drobnokomórkowego raka szyjki macicy na tych zalecanych w drobnokomórkowym raku płuca.

Opinie ekspertów

W poniższej tabeli przedstawiono odpowiedzi ekspertów w zakresie technologii stosowanych w ocenianym wskazaniu w Polsce.

Tabela 16. Przegląd interwencji stosowanych w ocenianym wskazaniu wg ekspertów klinicznych

Ekspert Technologia	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. Zbigniew Kojs Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu	<i>Chemioterapia 1-lekowa (np. paklitaksel lub topotekan) lub jedynie postępowanie objawowe w przypadku przeciwwskazań do chemioterapii.</i>	<i>Ze względu na rzadkość występowania brak jest standardów leczenia w płatynoopornym neuroendokrynnym raku szyjki macicy</i>
Najtańsza technologia stosowana obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu	<i>Paklitaksel w odniesieniu do chorych bez przeciwwskazań do chemioterapii.</i>	Leczenie objawowe
Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce w ocenianym wskazaniu	Paklitaksel.	Dostępne dane z piśmiennictwa wskazują na skuteczność schematu paklitaksel+ topotekan+ avastin (...)
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce w ocenianym wskazaniu	<i>Polskie rekomendacje nie odnoszą się do leczenia drugiej linii chorych na drobnokomórkowego raka szyjki macicy.</i>	<i>Ze względu na rzadkość występowania brak jest standardów leczenia w płatynoopornym neuroendokrynnym raku szyjki macicy. Dostępne dane z piśmiennictwa wskazują na skuteczność schematu paklitaksel+ topotekan+ avastin w wyżej wymienionym wskazaniu.</i>

Status rejestracyjny i refundacyjny potencjalnych komparatorów

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 30 sierpnia 2019 r., we wskazaniu nowotwór złośliwy szyjki macicy (C53 wg kodów ICD-10) refundowane są następujące substancje czynne z katalogu chemioterapii: siarczan bleomycyny, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, irynotekan, mitomycyna, paklitaksel, topotekan, winkrystyna i winorelbina.

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

W żadnym z odnalezionych wytycznych klinicznych nie wskazano bezpośrednio postępowania zalecanego w II linii leczenia neuroendokrynnego raka szyjki macicy w stadium rozsiewu. Zgodnie z wytycznymi NCCN 2019 w przerzutowych nowotworach neuroendokrynnych o lokalizacji pozapłucnej można zastosować temozolomid w skojarzeniu z kapecytabiną lub w monoterapii. Jednak żaden z produktów zawierających temozolomid dopuszczonych do obrotu centralnie (Temomedac, Temodal, Temozolomide Teva, Temozolomide Hexal, Temozolomide Sandoz, Temozolomide Accord, Temozolomide Sun) lub wg procedury zdecentralizowanej (Temozolomide FAIR-MED, Blastomat) nie posiada rejestracji w ocenianym wskazaniu. Stosowanie temozolomidu jest wskazane w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym w skojarzeniu z radioterapią, a następnie w monoterapii dzieci od 3 lat, młodzieży oraz pacjentów dorosłych z glejakiem złośliwym, wykazującym wznowę lub progresję po standardowym leczeniu. Inny zalecany schemat – FOLFIRI składa się z substancji refundowanych w ocenianym wskazaniu. Ze względu na fakt, że tryb ratunkowego dostępu do technologii lekowych zakłada wyczerpanie wszystkich refundowanych opcji terapeutycznych, uznano, że schemat FOLFIRI nie może stanowić technologii alternatywnej. Terapia pembrolizumabem wg wytycznych NCCN 2019 stanowi dodatkową opcję i dotyczy tylko wybranej grupy chorych, przede wszystkim jednak pembrolizumab również nie jest zarejestrowany w leczeniu raka szyjki macicy, ani nowotworów neuroendokrynnych.

Prof. Krzakowski wskazał, że w ocenianym wskazaniu stosuje się chemioterapię pojedynczą substancją – paklitakselem lub topotekaniem. Oba leki są refundowane we wskazaniu określonym kodem ICD-10 C53, w związku z czym biorąc pod uwagę charakter zlecenia, tj. ratunkowy dostęp do technologii lekowej należy przyjąć, że nie mogłyby zostać zastosowane w niniejszym wskazaniu (ew. zostały wykorzystane na wcześniejszym etapie leczenia) i nie mogą stanowić komparatora w rozpatrywanym problemie decyzyjnym. Prof. Kojs natomiast podkreślił *brak (...) standardów leczenia w płatynoopornym neuroendokrynnym raku szyjki macicy.*

Zgodnie z powyższym zdecydowano, że za alternatywną technologię medyczną dla zastosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią paklitaksel + topotekan w ocenianym wskazaniu jest brak aktywnego leczenia z jednoczesnym stosowaniem najlepszej terapii wspomagającej (ang. best supportive care, BSC).

10. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Frumovitz 2016	Frumovitz M, Munsell M, F, Burzawa J, K. et.al, Combination therapy with topotecan, paclitaxel, and bevacizumab improves progression-free survival in recurrent small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix, 2016.
Rekomendacje kliniczne	
ASCO 2016	Chuang T, L, Temin S, Camacho R, et.al, Management and Care of Women With Invasive Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource-Stratified Clinical Practice Guideline, Journal of Global Oncology Volume 2, Issue 5, październik 2016.
ESMO 2017	Marth C, Landoni F, Mahner S, et.al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Clinical Practice Guidelines, Annals of Oncology 28, 2017.
NCCN 2019	Neuroendocrine and Adrenal Tumors, National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 1.2019-march, 2019.
PTGING 2015	Nowak-Markwitz E, Basta A, Kotarski J, Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Leczenie systemowe nawrotowego i przetrwałego raka szyjki macicy, Ginekol Pol. 2015, 86, 712-714.
SGO 2011	Gardner G, J, Reidy-Lagunes D, Gehrig P, A, Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical document, Gynecologic Oncology 122 (2011) 190–198.
Pozostałe publikacje	
AOTMiT OT.4351.17.2016	AOTMiT. Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: leczenie zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53) w ramach programu lekowego. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. OT.4351.17.2016. 24 czerwca 2016 r.
ChPL Avastin	Charakterystyka produktu leczniczego Avastin https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_pl.pdf , data dostępu 04.09.2019 r.
ChPL Avastin FDA	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125085s301lbl.pdf ; data dostępu: 05.09.2019 r.
EMA Assessment Report	https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/avastin-h-c-582-ii-0072-epar-assessment-report-variation_en.pdf (data dostępu: 06.09.2019 r.)
Interna Szczeklika 2017	Interna Szczeklika 2017, Medycyna Praktyczna, Kraków 2017
Komunikat bezpieczeństwa FDA	Specjalne ostrzeżenie dla pacjentów stosujących Avastin: https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a607001.html (data dostępu: 05.09.2019 r.).
Osowiecka 2013	Osowiecka K, Rucińska M, Nawrocki S, Przeżycie chorych na raka szyjki macicy leczonych napromienianiem w latach 2003–2006 w Samodzielnym Publicznym Zakładzie Opieki Zdrowotnej Ministerstwa, Nowotwory Journal Oncology, vol 63, nr 3, p. 227-233, 2013. Spraw Wewnętrznych z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie
Raport ze spotkania PRAC 13-16.05.2013	Raport ze spotkania Komitetu PRAC 13-16.11.2013, EMA/PRAC/336080/2013
Raport ze spotkania PRAC 04-07.11.2013	Raport ze spotkania Komitetu PRAC 4-7.11.2013, EMA/PRAC/799709/2015
Raport ze spotkania PRAC 03-06.11.2015	Raport ze spotkania Komitetu PRAC 3-6.11.2015, EMA/PRAC/729184/2013
Raport ze spotkania PRAC 26-29.11.2018	Raport ze spotkania Komitetu PRAC 26-29.11.2018, EMA/PRAC/109243/2019
Raport ze spotkania PRAC 11-14.02.2019	Raport ze spotkania Komitetu PRAC 11-14.02.2019, EMA/PRAC/216303/2019
Salvo 2019	Salvo G, Gonzales Martin A, Gonzales N, R, Frumovitz M, Updates and management algorithm for neuroendocrine tumors of the uterine cervix, Int J Gynecol Cancer 2019;29:986–995.
Tempfer 2018	Tempfer C, B, Tischoff I, Dogan A, et.al, Neuroendocrine carcinoma of the cervix: a systematic review of the literature, Research article, BMC Cancer, 2018.
URPL_Komunikat_15.05.2013_Avastin	Komunikat bezpieczeństwa do Pracowników Ochrony Zdrowia dotyczący przypadków martwiczego zapalenia powięzi zgłaszanych w związku z zastosowaniem produktu Avastin 15.05.2013.
URPL_Komunikat_30.11.2010_Avastin	Komunikat bezpieczeństwa dotycząca przypadków martwicy kości szczęki/rzuchwy u pacjentów z chorobą nowotworową leczonych bewacyzumabem (Avastin) oraz otrzymujących równocześnie lub uprzednio bisfosfoniany, 30.11.2010.
Wareńczak-Florczak 2013	Wareńczak-Florczak Ż, Wpływ czynników prognostycznych na wyniki radiochemioterapii chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy, Rozprawa doktorska, Poznań, 2013.

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 30.08.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Bevacizumab[MeSH Terms]	10873
2	Bevacizumab[Title/Abstract]	14965
3	Bevacizumab-awwb[Title/Abstract]	4
4	Bevacizumab awwb[Title/Abstract]	4
5	Avastin[Title/Abstract]	1476
6	Mvasi[Title/Abstract]	3
7	Altuzan[Title/Abstract]	2
8	((((Bevacizumab[MeSH Terms]) OR Bevacizumab[Title/Abstract]) OR Bevacizumab-awwb[Title/Abstract]) OR Bevacizumab awwb[Title/Abstract]) OR Avastin[Title/Abstract]) OR Mvasi[Title/Abstract]) OR Altuzan[Title/Abstract]	17075
9	Uterine Cervical Neoplasms[MeSH Terms]	72379
10	neuroendocrine[Title/Abstract]	48652
11	cervical[Title/Abstract]	212842
12	cervix[Title/Abstract]	48617
13	cancer*[Title/Abstract]	1677608
14	neoplasm*[Title/Abstract]	265113
15	carcinoma*[Title/Abstract]	637825
16	Neurosecretory system*[Title/Abstract]	904
17	Small cell carcinoma[Title/Abstract]	6734
18	Large cell carcinoma[Title/Abstract]	1672
19	(neuroendocrine[Title/Abstract]) OR Neurosecretory system*[Title/Abstract]	49480
20	((neuroendocrine[Title/Abstract]) OR Neurosecretory system*[Title/Abstract]) AND Uterine Cervical Neoplasms[MeSH Terms]	309
21	((cervical[Title/Abstract]) OR cervix[Title/Abstract])	241285
22	((cancer*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]	2203761
23	((cervical[Title/Abstract]) OR cervix[Title/Abstract]) AND ((cancer*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]	93564
24	((cervical[Title/Abstract]) OR cervix[Title/Abstract]) AND ((cancer*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) AND ((neuroendocrine[Title/Abstract]) OR Neurosecretory system*[Title/Abstract])	571
25	((Small cell carcinoma[Title/Abstract]) AND ((cervical[Title/Abstract]) OR cervix[Title/Abstract]))	395
26	((Large cell carcinoma[Title/Abstract]) AND ((cervical[Title/Abstract]) OR cervix[Title/Abstract]))	26
27	((((neuroendocrine[Title/Abstract]) OR Neurosecretory system*[Title/Abstract]) AND Uterine Cervical Neoplasms[MeSH Terms]) OR (((cervical[Title/Abstract]) OR cervix[Title/Abstract]) AND ((cancer*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]))) AND ((neuroendocrine[Title/Abstract]) OR Neurosecretory system*[Title/Abstract]) OR ((Small cell carcinoma[Title/Abstract]) AND ((cervical[Title/Abstract]) OR cervix[Title/Abstract])) OR ((Large cell carcinoma[Title/Abstract]) AND ((cervical[Title/Abstract]) OR cervix[Title/Abstract]))	874
28	(((((neuroendocrine[Title/Abstract]) OR Neurosecretory system*[Title/Abstract]) AND Uterine Cervical Neoplasms[MeSH Terms]) OR (((cervical[Title/Abstract]) OR cervix[Title/Abstract]) AND ((cancer*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]))) AND ((neuroendocrine[Title/Abstract]) OR Neurosecretory system*[Title/Abstract]) OR ((Small cell carcinoma[Title/Abstract]) AND ((cervical[Title/Abstract]) OR cervix[Title/Abstract])) OR ((Large cell carcinoma[Title/Abstract]) AND ((cervical[Title/Abstract]) OR cervix[Title/Abstract]))) AND (((Bevacizumab[MeSH Terms]) OR Bevacizumab[Title/Abstract]) OR Bevacizumab-awwb[Title/Abstract]) OR Bevacizumab awwb[Title/Abstract]) OR Avastin[Title/Abstract]) OR Mvasi[Title/Abstract]) OR Altuzan[Title/Abstract]	4

Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania 30.08.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	bevacizumab/	54414
2	Bevacizumab.ab,kw,ti.	27935

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
3	Bevacizumab-awwb.ab,kw,ti.	5
4	Bevacizumab awwb.ab,kw,ti.	5
5	Avastin.ab,kw,ti.	2442
6	Mvasi.ab,kw,ti.	3
7	Altuzan.ab,kw,ti.	4
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	55951
9	uterine cervix tumor/	15473
10	neuroendocrine.ab,kw,ti.	70440
11	cervical.ab,kw,ti.	273044
12	cervix.ab,kw,ti.	51648
13	"cancer*".ab,kw,ti.	2376991
14	"neoplasm*".ab,kw,ti.	253489
15	"carcinoma*".ab,kw,ti.	835845
16	"Neurosecretory system*[".ab,kw,ti.	704
17	Small cell carcinoma.ab,kw,ti.	9634
18	Large cell carcinoma.ab,kw,ti.	2711
19	10 or 16	71050
20	9 and 19	74
21	11 or 12	298164
22	13 or 14 or 15	2936016
23	21 and 22	118381
24	19 and 23	1038
25	17 and 21	607
26	18 and 21	43
27	20 or 24 or 25 or 26	1446
28	8 and 27	12
29	limit 28 to embase	8

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 30.08.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Bevacizumab] explode all trees	1533
2	(Bevacizumab):ti,ab,kw	5436
3	(Bevacizumab-awwb):ti,ab,kw	1
4	(Bevacizumab awwb):ti,ab,kw	1
5	(Avastin):ti,ab,kw	741
6	(Mvasi):ti,ab,kw	0
7	(Altuzan):ti,ab,kw	1
8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	5487
9	MeSH descriptor: [Uterine Cervical Neoplasms] explode all trees	1890
10	(neuroendocrine):ti,ab,kw	2496
11	(cervical):ti,ab,kw	17560
12	(cervix):ti,ab,kw	6990
13	(cancer*):ti,ab,kw	147514
14	(neoplasm*):ti,ab,kw	72314
15	(neoplasm*):ti,ab,kw	38853
16	(Neurosecretory system*):ti,ab,kw	20
17	(Small cell carcinoma):ti,ab,kw	6949
18	(Large cell carcinoma):ti,ab,kw	1256
19	#10 or #16	2540
20	#19 and #9	3

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
21	#11 or #12	19742
22	#13 orz #14 or #15	38853
23	#21 and #22	2388
24	#23 and #19	19
25	#17 and #21	115
26	#18 and #21	60
27	#20 or #24 or #25 or #26	170
28	#8 and #27	5

11.2. Diagram selekcji badań bewacyzumabu

