



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Avastin (bewacyzumab)
we wskazaniu:

rozsiały gruczołowy rak szyjki macicy
(ICD-10: C53)

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

Nr: OT.422.103.2019

Data ukończenia: 4 grudnia 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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
PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej

PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowej
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. serious adverse event)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz.1373. z późn. zm.)
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	9
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Problem zdrowotny.....	11
3.2. Technologia wnioskowana	14
3.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	14
3.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	14
4. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją	16
5. Analiza kliniczna	18
5.1. Opis metodyki.....	18
5.2. Opis badań włączonych do przeglądu	18
5.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	19
5.3. Wyniki.....	20
5.3.1. Analiza skuteczności	20
5.3.2. Analiza bezpieczeństwa	21
5.3.2.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie badania GOG-0240.....	22
5.3.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	22
5.3.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy	25
6. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	26
7. Konkurencyjność cenowa	28
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	30
9. Istnienie alternatywnej technologii medycznej.....	31
10. Piśmiennictwo	36
11. Załączniki.....	37
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	37
11.2. Diagram selekcji badań bewacyzumabu	39

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT i znak pisma zlecającego:

13.11.2019 r., znaki pisma: PLD.46434.6255.2019.AK

Wnioskowana technologia:

▪ Produkt leczniczy:

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

▪ Wnioskowane wskazanie:

Rozsiany gruczolowy 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 (10 fiołek á 16 ml)

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 13.11.2019 r., znak PLD.46434.6255.2019.AK (data wpływu do AOTMiT 13.11.2019 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 gruczolowy rak szyjki macicy (ICD-10: C53). W załączniku do zlecenia wskazano, że **dotychczasowe leczenie obejmowało paklitaksel w połączeniu z cisplatyną. Doprecyzowano także, iż pacjentka nie kwalifikuje się do leczenia za pomocą radioterapii i leczenia miejscowego. Planowane jest dołączenie leku Avastin do schematu paklitaksel+cisplatyna.**

Produkt leczniczy Avastin był niedawno oceniany przez Agencję w zbliżonym wskazaniu w ramach RDTL (rak szyjki macicy w IV stadium – typ płaskonabłonkowy z rozsiewem do węzłów chłonnych; zlecenie nr 266/2019 w BIP Agencji). Niniejszy wniosek również dotyczy pacjentki z rozsiałym rakiem szyjki macicy, ale z typem gruczolowym. W ramach poprzedniego raportu przeprowadzono szerokie wyszukiwanie, nie ograniczające strategii wyszukiwania ze względu na typ nowotworu. Informacje dotyczące typu nowotworu były analizowane na etapie selekcji abstraktów i publikacji pełnotekstowych. W ramach ówczesnego wyszukiwania odnaleziono dowody obejmujące szerszą populację, tj. pacjentki z różnymi typami nowotworów, w tym z płaskonabłonkowym i gruczolowym. W związku z tym spełniają one kryteria włączenia także dla niniejszej oceny. Dotyczy to także wytycznych klinicznych, które odnoszą się ogólnie do raka szyjki macicy. Wobec tego w niniejszym raporcie analizę kliniczną oraz istnienie alternatywnej technologii oparto na wcześniejszym raporcie Agencji (nr OT.422.100.2019). Zaktualizowano natomiast informacje otrzymane od ekspertów klinicznych oraz dane kosztowe (wnioskowane jest inne niż w poprzednim wniosku opakowanie leku Avastin).

Problem zdrowotny

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

Technologie alternatywne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 publikacji wytycznych klinicznych: 3 polskie (PTGO 2017, PTG 2015, PTOK 2013), 2 amerykańskie: NCCN 2019 i ASCO 2016, 2 europejskie (ESMO 2017, NICE 2018).

Postępowanie w przypadku zaawansowanego (stadium IV) oraz nawracającego raka szyjki macicy uzależnione jest od wcześniejszego leczenia, lokalizacji przerzutów oraz stanu zdrowia pacjentki. Wśród możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych wymienia się: radykalną histerektomię, egzenterację, ponowne leczenie chirurgiczne (jeśli możliwe, w zależności od lokalizacji przerzutów), chemioterapię, radioterapię, chemioradioterapię, brachyterapię oraz leczenie paliatywne i wspomagające. Schematem chemioterapii rekomendowanym przez wytyczne w analizowanym wskazaniu jest chemioterapia oparta na związkach platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w skojarzeniu z paklitakselem. Dodatkowo wytyczne NCCN 2019 w II linii leczenia nawrotowej choroby zalecają pembrolizumab, ale tylko dla nowotworów PD-L1+ lub MSI-H/dMMR. Wytyczne polskie, europejskie oraz amerykańskie (PTG 2015, ESMO 2017, NCCN 2019, ASCO 2016) rekomendują również zastosowanie **bewacyzumabu w skojarzeniu z cisplatyną i paklitakselem** (dopuszcza się skojarzenie bewacyzumabu także z karboplatyną i topotekenenem). Rekomendacje dotyczące bewacyzumabu są silnymi rekomendacjami, opartymi na dowodach wysokiej jakości.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do analizy włączono 1 przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową: publikacja **Rosen 2017**. Dodatkowo przedstawiono ostateczne wyniki badania rejestracyjnego GOG-0240 (**Tewari 2017**), opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego przez autorów przeglądu Rosen 2017. Warto wspomnieć, że szczegółowe wyniki GOG-0240 zostały zaprezentowane przez AOTMiT w ramach oceny leku Avastin w 2016 r. (AWA nr OT.4351.17.2016).

Rosen 2017:

Wyniki metaanalizy sieciowej sugerują, że schematy zawierające bewacyzumab (Ci+Pa+B oraz Pa+T+B) wydłużają przeżycie całkowite chorych w porównaniu do schematów niezawierających bewacyzumabu. Uzyskane mediany HR dla schematu Ci+Pa+B wynosiły od 0,45 do 0,75, a dla schematu Pa+T+B zakres ten wyniósł 0,55-0,90. Według rankingu terapii schemat Ci+Pa+B uzyskał najwyższe prawdopodobieństwo bycia najbardziej skutecznym (68%) w porównaniu do pozostałych schematów.

GOG-0240 (Tewari 2017):

W przedłużonej analizie przeżycia, schematy oparte na bewacyzumabie nadal wykazywały znaczną poprawę OS w porównaniu do schematów opartych na samej chemioterapii (16,8 w porównaniu z 13,3 mies. (HR 0,77; 95% CI 0,62–0,95; p = 0,0068). W porównaniu do schematu chemioterapii opartej na cisplatynie i paklitakselu, dodanie bewacyzumabu zmniejszyło ryzyko zgonu o 27% (17,5 mies. vs 15,0 mies. ; (HR 0,73; 95% CI, 0,54–0,99); p = 0,04).

Bezpieczeństwo

W ramach przeglądu systematycznego z metaanalizą Rosen 2017 nie analizowano bezpieczeństwa terapii.

GOG-0240 (Tewari 2017):

W badaniu klinicznym (GOG-0240) u pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, przetoki (dowolnego stopnia) wystąpiły u 14,5% (n = 32) otrzymujących bewacyzumab (wszystkie pacjentki były uprzednio poddawane radioterapii). Przetoki (w stopniu 3-5) rozwinęły się u 5,9% (n = 13) i nie spowodowały nagłej interwencji chirurgicznej, posocznicy i / lub śmierci. Analiza post-hoc wskazuje, że wśród osób leczonych bewacyzumabem występowanie neutropenii stopnia 2 lub wyższego może być związane z poprawą OS. I odwrotnie, rozwój choroby zakrzepowo-zatorowej (w stopniu 3 lub wyższym) i przetok (w stopniu 3 lub wyższym) może niekorzystnie wpływać na przeżycie.

ChPL Avastin:

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 odbyticy, 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.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

W oparciu o zawarte w zleceniu MZ szacowano, że koszt brutto 3 miesięcznej terapii skojarzonej (cisplatyna+paklitaksel+bewacyzumab) na 1 pacjenta wyniesie ██████████ PLN, z czego koszt bewacyzumabu to ██████████ PLN.

2. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 13.11.2019 r., znak PLD.46434.6255.2019.AK (data wpływu do AOTMiT 13.11.2019 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 gruczolowy rak szyjki macicy (ICD-10: C53). W załączniku do zlecenia wskazano, że **dotychczasowe leczenie obejmowało paklitaksel w połączeniu z cisplatiną. Doprecyzowano także, iż pacjentka nie kwalifikuje się do leczenia za pomocą radioterapii i leczenia miejscowego. Planowane jest dołączenie leku Avastin do schematu paklitaksel+cisplatina.**

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 (zlecenie w BIP Agencji [083/2014](#)). Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości pozytywnie odnieśli się do usunięcia ww. świadczenia, wskazując na brak rejestracji bewacyzumabu w ocenianym wskazaniu, 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 + cisplatina lub paklitaksel + topotekan w programie lekowym „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C 53)” (zlecenie w BIP Agencji nr [110/2016](#)). 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.).
- w 2019 r. w ramach zbadania zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu: rozsiały platynooporny neuroendokrynnny rak szyjki macicy (ICD-10: C53) (zlecenie w BIP Agencji [185/2019](#)). Prezes Agencji jak i Rada Przejrzystości uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Avastin we wskazaniu rozsiały platynooporny neuroendokrynnny rak szyjki macicy w ramach RDTL (Opinia Rady Przejrzystości nr 298/2019 z dnia 16 września 2019 r. i Opinia Prezesa Agencji 78/2019 z dnia 20 września 2019 r.).
- w 2019 r. w ramach zbadania zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu: rak szyjki macicy w IV stadium (ICD-10: C53.8) (zlecenie w BIP Agencji [266/2019](#)). Prezes Agencji jak i Rada Przejrzystości uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Avastin we wskazaniu rak szyjki macicy w IV stadium (Opinia Rady Przejrzystości nr 380/2019 z dnia 25 listopada 2019 r. i Opinia Prezesa Agencji 105/2019 z dnia 27 listopada 2019 r.).

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 23 października 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).

Komentarz Agencji:

Produkt leczniczy Avastin był niedawno oceniany przez Agencję w zbliżonym wskazaniu w ramach RDTL (rak szyjki macicy w IV stadium – typ płaskonabłonkowy z rozsiewem do węzłów chłonnych; zlecenie nr 266/2019 w BIP Agencji). Niniejszy wniosek również dotyczy pacjentki z rozsiałym rakiem szyjki macicy, ale z typem gruczolowym. W ramach poprzedniego raportu przeprowadzono szerokie wyszukiwanie, nie ograniczające

strategii wyszukiwania ze względu na typ nowotworu. Informacje dotyczące typu nowotworu były analizowane na etapie selekcji abstraktów i publikacji pełnotekstowych. W ramach ówczesnego wyszukiwania odnaleziono dowody obejmujące szerszą populację, tj. pacjentki z różnymi typami nowotworów, w tym z płaskonabłonkowym i gruczołowym. W związku z tym spełniają one kryteria włączenia także dla niniejszej oceny. Dotyczy to także wytycznych klinicznych, które odnoszą się ogólnie do raka szyjki macicy. Wobec tego w niniejszym raporcie analizę kliniczną oraz istnienie alternatywnej technologii oparto na wcześniejszym raporcie Agencji (nr OT.422.100.2019). Zaktualizowano natomiast informacje otrzymane od ekspertów klinicznych oraz dane kosztowe (wnioskowane jest inne niż w poprzednim wniosku opakowanie leku Avastin).

3. Problem decyzyjny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

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

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

Klasyfikacja

Według międzynarodowej klasyfikacji chorób, nowotwór złośliwy szyjki macicy oznaczany jest kodem ICD 10 -C53:

C53 Nowotwór złośliwy szyjki macicy

C53.0 Błona śluzowa kanału szyjki macicy

C53.1 Błona śluzowa zewnętrznej powierzchni szyjki macicy

C53.8 Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie szyjki macicy

C53.9 Szyjka macicy, umiejscowienie nieokreślone

Poniżej przedstawiono istniejące klasyfikacje zmian przedrakowych i nowotworowych szyjki macicy. Nomenklatura obejmuje wszystkie obowiązujące obecnie systemy oceny wymazów z szyjki macicy (w tym PAPA, Bethesda, WHO, CIN):

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

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

AIS i CIS

- AIS (łac. adenocarcinoma in situ) nieinwazyjny rak gruczołowy szyjki macicy. Komórki nowotworowe nawarstwiają się w obrębie krypt gruczołowych lecz nie przekraczają błony podstawnej, na której spoczywa nabłonek. Nie ma więc naciekania (inwazji) podścieliska (tkanka łączna zawierająca naczynia limfatyczne i krwionośne).
- CIS (łac. carcinoma in situ) stan, w którym zakażenie wirusem HPV wysokiego ryzyka powoduje nasilone zmiany atypowe w komórkach nabłonka płaskiego tarczy szyjki macicy. Komórki zaczynają zajmować całą grubość nabłonka jednak nie naciekają błony podstawnej. Wymagana jest interwencja chirurgiczna.
- ASC–US (ang. atypical squamous cells of undetermined significance) atypowe komórki nabłonka płaskiego szyjki macicy o nieokreślonym znaczeniu - wynik badania cytologicznego w systemie Bethesda, świadczący o znalezieniu w rozmazie nietypowych komórek nabłonka płaskiego, których cechy są tak słabo wyrażone, że nie można ich zakwalifikować do grupy dysplazji. Wymaga ponownej oceny rozmazu cytologicznego pobieranego za około 3-6 miesięcy.

- AGUS (ang. atypical Glandular Cells of Undetermined Significance) nieprawidłowe komórki gruczołowe trudne do jednoznacznej interpretacji.
- ASC-H (ang. atypical squamous cells – cannot exclude HSIL) atypowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego, w który nie można wykluczyć zmian śródnabłonkowych dużego stopnia (HSIL).

CIN, LSIL, HSIL

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

Tabela 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
IA1	Głębokość naciekania podścieliska \leq 3 mm od błony podstawnej, średnica zmiany \leq 7 mm
IA2	Głębokość naciekania podścieliska \leq 5 mm od błony podstawnej, średnica zmiany \leq 7 mm
IB	Wszystkie przypadki zmian większych niż określone w stopniu IA2, widocznych klinicznie lub nie
IB1	Klinicznie widoczna zmiana \leq 4 cm
IB2	Klinicznie widoczna zmiana $>$ 4 cm
II	Rak przechodzi poza szyjkę macicy bez dochodzenia do ścian miednicy, ale nacieka pochwą 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 \leq 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), nacieki 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	Przejęcie raka poza obszar miednicy mniejszej lub zajęcie śluzówki pęcherza moczowego bądź odbytnicy
IVA	Naciekanie sąsiednich narządów
IVB	Przerzuty odległe

Źródło: AWA nr OT.4351.17.2016

Epidemiologia

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

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

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

Tabela 2. Wskaźniki epidemiologiczne dla raka szyjki macicy na podstawie danych ICO 2015 (dane na 2012 r.)

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

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

Źródło: ICO 2015

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

Źródło: Krzakowski 2014

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

Źródło: PTG 2015

Rokowanie

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

Źródło: Krzakowski 2014

3.2. Technologia wnioskowana

3.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie	Avastin 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	L01XC07 Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, pozostałe leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	bewacyzumab
Wnioskowane wskazanie	Rozsiany gruczołowy rak szyjki macicy (ICD-10: C53) Dodatkowe informacje: - wiek pacjentki 33 lata - dotychczasowe leczenie: paklitaksel + cisplatyna; pacjentka zdyskwalifikowana z radioterapii i leczenia miejscowego; planowane dołączenie leku Avastin do schematu paklitaksel + cisplatyna
Dawkowanie	15 mg/kg m.c. 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 śródbłonka naczyń (VEGF), kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonka. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa nowopowstałe unaczynienie guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje wzrost guza.

Źródło: ChPL Avastin, zlecenie MZ

3.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 4. 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	Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami. Terapia skojarzona bewacyzumabem z chemioterapią opartą o paklitaksel jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi (rejestracja na podstawie badania przeprowadzonego w populacji z przewagą pacjentek HER-2 ujemnych). Terapia skojarzona bewacyzumabem z kapecytabiną jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym 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). 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 lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa. 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). Bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem alfa-2a jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsianym rakiem nerki. 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. 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

	<p>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 doksorubicyną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotem opornego na związki platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, którzy otrzymali wcześniej nie więcej niż dwa schematy chemioterapii i u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF.</p> <p>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*.</p>
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).

*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 topotekanem) w marcu 2015 r.

Źródło: ChPL Avastin, zlecenie MZ.

Komentarz Agencji:

Zgodnie ze wskazaniem zarejestrowanym przez EMA, produkt leczniczy Avastin jest wskazany do leczenia przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną albo paklitakselem i topotekanem (u chorych, które nie mogą być leczone związkami platyny). W związku z tym wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

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 dr Filipczyk-Cisarż oraz prof. Kojasa. Eksperti w przesłanych opiniach odnieśli się do istotności wnioskowanej technologii medycznej, co przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Ekspert	
	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. Zbigniew Kojas Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia		
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	X	
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	X	X
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	X	X
Uzasadnienie	-	Zgodnie z piśmiennictwem oraz wytycznymi PTGO optymalną metodą terapeutyczną u chorych z uogólnionym procesem nowotworowym z powodu raka szyjki macicy w stopniu IVb jest chemioterapia wielolekowa Paklitaxel + Cisplatyna + Avastin.

Ekspertów zapytano również o stan przed i po zastosowaniu wnioskowanej interwencji oraz o następstwa choroby, a odpowiedzi zestawiono w tabelach poniżej.

Tabela 6. Opinia eksperta – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia

Uzyskany stan	Ekspert	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej		Prof. dr hab. Zbigniew Kojas Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	
		stan przed leczeniem	stan po leczeniu	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	X	X
	Jakieś problemy z samoopieką	X			
	Brak możliwości mycia lub ubierania się				
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności		X	X	X
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	X			
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności				
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu		X		

Uzyskany stan		Ekspert	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej		Prof. dr hab. Zbigniew Kojs Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	
			stan przed leczeniem	stan po leczeniu	stan przed leczeniem	stan po leczeniu
	Umiarkowany ból lub dyskomfort		X		X	X
	Krańcowy ból lub dyskomfort					
Niepokój/przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia			X		
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie		X		X	X
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie					

Tabela 11. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia¹

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia		Ekspert	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki 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

¹Wg Ustawy o świadczeniach

5. Analiza kliniczna

5.1. Opis metodyki

Produkt leczniczy Avastin był niedawno oceniany przez Agencję w zbliżonym wskazaniu w ramach RDTL (rak szyjki macicy w IV stadium – typ płaskonabłonkowy z rozsiewem do węzłów chłonnych; zlecenie nr 266/2019 w BIP Agencji). Niniejszy wniosek również dotyczy pacjentki z rozsiałym rakiem szyjki macicy, ale z typem gruczołowym. W ramach poprzedniego raportu przeprowadzono szerokie wyszukiwanie, nie ograniczające strategii wyszukiwania ze względu na typ nowotworu. Informacje dotyczące typu nowotworu były analizowane na etapie selekcji abstraktów i publikacji pełnotekstowych. W ramach ówczesnego wyszukiwania odnaleziono dowody obejmujące szerszą populację, tj. pacjentki z różnymi typami nowotworów, w tym z płaskonabłonkowym i gruczołowym. W związku z tym spełniają one kryteria włączenia także dla niniejszej oceny. **Wobec tego w niniejszym raporcie analizę kliniczną oparto na wcześniejszym raporcie Agencji (nr OT.422.100.2019).**

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania bewacyzumabu we wnioskowanym wskazaniu, przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase, Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 15.11.2019 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).

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania.

Populacja: pacjenci z rakiem szyjki macicy (ICD-10: C53). Informacje dotyczące typu histologicznego nowotworu oraz obecności przerzutów były poszukiwane na etapie selekcji abstraktów i publikacji pełnotekstowych.

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

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 do analizy włączono 1 przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową: publikacja **Rosen 2017**. Celem przeglądu i metaanalizy było porównanie bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią względem schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanego, nawrotowego lub przetrwałego raka szyjki macicy.

W ramach wyszukiwania odnaleziono także badanie rejestracyjne GOG-0240 (Tewari 2014, Penson 2015), które spełniało kryteria włączenia do przeglądu. Badanie GOG-0240 było, randomizowanym, czteroramiennym, otwartym, wielośrodkowym badaniem fazy III, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią (paklitaksel z cisplatyną lub paklitaksel z topotekanem) w leczeniu pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.

Kryterium włączenia do badania GOG 240 był przetrwały, nawrotowy lub przerzutowy rak szyjki macicy: płaskonabłonkowy, gruczołowo-płaskonabłonkowy lub gruczolakorak, który nie kwalifikował się do leczenia operacyjnego i (lub) radioterapii. Do badania kwalifikowały się chore, które nie były wcześniej leczone bewacyzumabem ani innym inhibitorem VEGF lub lekiem działającym na receptor VEGF. Z 452 pacjentek zrandomizowanych w chwili rozpoczęcia badania, większość pacjentek miała rozpoznanego raka

płatkonabłonkowego (67,1% w grupie otrzymującej samą chemioterapię i 69,6% w grupie otrzymującej chemioterapię+Avastin), zaś rak gruczołowy stanowił ~20% (19,6% w grupie otrzymującej samą chemioterapię i 18,5% w grupie otrzymującej chemioterapię+Avastin). Pacjentki zrandomizowano do następujących czterech schematów leczenia: Grupa A: cisplatyna (50 mg/m²) + paklitaksel (135 lub 175 mg/m² w dniu 1); Grupa B: topotekan (0,75 mg/m² w dniach 1-3) i paklitaksel (175 mg/m²); Grupa C: cisplatyna (50 mg/m²) + paklitaksel (135 lub 175 mg/m²) + bewacyzumab (15 mg/kg); Grupa D: topotekan (0,75 mg/m² w dniach 1-3) i paklitaksel (175 mg/m²) + bewacyzumabu (15 mg/kg).

Jednakże w związku z tym, że badanie to zostało włączone do przeglądu systematycznego i metaanalizy Rosen 2017, odstąpiono od przedstawiania jego wyników w niniejszym raporcie. Zdecydowano jednak, w ramach dodatkowych informacji odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji, przedstawić ostateczne wyniki badania **GOG-0240 (Tewari 2017)**, opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego przez autorów przeglądu Rosen 2017. Warto wspomnieć, że szczegółowe wyniki GOG-0240 zostały zaprezentowane przez AOTMIIT w ramach oceny leku Avastin w 2016 r. (AWA nr OT.4351.17.2016).

5.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Poniżej przedstawiono charakterystykę włączonego do opracowania przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową Rosen 2017.

Tabela 7. Charakterystyka przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową, włączonego do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Wyniki																													
Rosen 2017 Źródło finansowania: Genetech Inc.	<p>Przegląd systematyczny przeprowadzony w maju 2015 r. w bazach: PubMed/MEDLINE, Embasei Cochrane Library.</p> <p>Poszukiwano publikacji w języku angielskim, opublikowanych w latach 1999-2014. Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie w rejestrach badań klinicznych dla lat 2011-2014 (ClinicalTrials.gov, the International Clinical Trial Registry Platform, European Union Clinical Trials Register, Klinische Prufungen PharmNet.Bund).</p> <p>Metaanalizę przeprowadzono z wykorzystaniem metody Bayesowskiej, z użyciem modelu efektów stałych (fixed-effects model) oraz losowych (random-effects model).</p> <p>P: pacjenci z nawrotowym, przetrwałym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy; I: bewacyzumab + chemioterapia; C: schematy chemioterapii w formie monoterapii lub wielolekowej; O: przeżycie całkowite (OS) S: badania randomizowane lub bez randomizacji. Badania nierandomizowane włączano, aby zapewnić reprezentację w przeglądzie wszystkich dostępnych schematów leczenia.</p> <p>Jakościowa analiza przeprowadzona została tylko dla badań RCT. W przypadku niewystarczającej liczby badań RCT, dopuszczono analizę kontrolowane nierandomizowanych badań, w celu wypełnienia potencjalnej luki.</p>	<p>Do przeglądu systematycznego włączono 23 publikacje, opisujące łącznie 19 badań. W ramach przeglądu rejestrów badań klinicznych nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych badań.</p> <p>Spośród odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego badań, do metaanalizy sieciowej włączono te, które spełniały kryteria odnośnie raportowania punktu końcowego OS oraz dawkowania schematów leczenia. Ostatecznie do metaanalizy włączono 11 różnych schematów leczenia (7 dwulekowych, 3 trójlekowe oraz 1 czterolekowy) z 5 badań klinicznych, opisanych w 6 publikacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - GOG179: Long 2005: Ci vs Ci+T oraz Long 2006: Ci vs Ci+T, Ci+M+Vb+D; - GOG204 (Monk 2009): Ci+Pa vs Ci+Vr vs Ci+G vs Ci+T; - JCOG0505 (Kitagawa 2015): Pa+Ca vs Ci+Pa; - CIRCCa (Symonds 2014): Pa+Ca vs Pa+Ca+Ce; - GOG240 (Tewari 2014): Ci+Pa vs Ci+Pa+B, Pa+T vs Pa+T+B <p>W analizowanych badaniach zakres wiekości badanych prób wynosił od 69 do 452 osób, a mediana wieku od 45 do 53 lat. Najmniejszy odsetek chorych nieleczonych wcześniej schamtem opartym na związkach platyny odnotowano w badaniu GOG240 (25%), zaś największy w badaniu GOG179 oraz JCOG0505 (42%-53%). Większość pacjentów miała nawrotową postać choroby (68%-81%).</p> <p>Wyniki metaanalizy sieciowej sugerują, że schematy zawierające bewacyzumab (Ci+Pa+B oraz Pa+T+B) wydłużają przeżycie całkowite chorych w porównaniu do schematów niezawierających bewacyzumabu. Uzyskane mediany HR dla schematu Ci+Pa+B wyniosły od 0,45 do 0,75, a dla schematu Pa+T+B zakres ten wyniósł 0,55-0,90. W przypadku porównań dla pozostałych schematów, wyniki HR nie uzyskały istotności statystycznej.</p> <p>Tabela 8. Wyniki metaanalizy sieciowej dla OS*</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Schemat</th> <th colspan="2">Mediana HR (95%CI)</th> </tr> <tr> <th>Ci+Pa+B</th> <th>Pa+T+B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pa+T+B</td> <td>0,83 (0,62-1,11)</td> <td>1,00</td> </tr> <tr> <td>Pa+T</td> <td>0,69 (0,51-0,93)</td> <td>0,83 (0,63-1,11)</td> </tr> <tr> <td>Ci</td> <td>0,45 (0,26-0,78)</td> <td>0,55 (0,32-0,94)</td> </tr> <tr> <td>Ci+M+Vb+D</td> <td>0,65 (0,37-1,17)</td> <td>0,78 (0,44-1,39)</td> </tr> <tr> <td>Pa+Ca</td> <td>0,75 (0,50-1,13)</td> <td>0,90 (0,61-1,34)</td> </tr> <tr> <td>Pa+Ca+Ce</td> <td>0,70 (0,34-1,41)</td> <td>0,84 (0,42-1,69)</td> </tr> <tr> <td>Ci+Pa+B</td> <td>1,00</td> <td>1,20 (0,90-1,61)</td> </tr> <tr> <td>Ci+T</td> <td>0,60 (0,37-0,97)</td> <td>0,72 (0,45-1,15)</td> </tr> </tbody> </table>	Schemat	Mediana HR (95%CI)		Ci+Pa+B	Pa+T+B	Pa+T+B	0,83 (0,62-1,11)	1,00	Pa+T	0,69 (0,51-0,93)	0,83 (0,63-1,11)	Ci	0,45 (0,26-0,78)	0,55 (0,32-0,94)	Ci+M+Vb+D	0,65 (0,37-1,17)	0,78 (0,44-1,39)	Pa+Ca	0,75 (0,50-1,13)	0,90 (0,61-1,34)	Pa+Ca+Ce	0,70 (0,34-1,41)	0,84 (0,42-1,69)	Ci+Pa+B	1,00	1,20 (0,90-1,61)	Ci+T	0,60 (0,37-0,97)	0,72 (0,45-1,15)
Schemat	Mediana HR (95%CI)																														
	Ci+Pa+B	Pa+T+B																													
Pa+T+B	0,83 (0,62-1,11)	1,00																													
Pa+T	0,69 (0,51-0,93)	0,83 (0,63-1,11)																													
Ci	0,45 (0,26-0,78)	0,55 (0,32-0,94)																													
Ci+M+Vb+D	0,65 (0,37-1,17)	0,78 (0,44-1,39)																													
Pa+Ca	0,75 (0,50-1,13)	0,90 (0,61-1,34)																													
Pa+Ca+Ce	0,70 (0,34-1,41)	0,84 (0,42-1,69)																													
Ci+Pa+B	1,00	1,20 (0,90-1,61)																													
Ci+T	0,60 (0,37-0,97)	0,72 (0,45-1,15)																													

		Ci+Vr	0,65 (0,40-1,05)	0,78 (0,49-1,25)
		Ci+G	0,56 (0,35-0,91)	0,68 (0,42-1,09)
		Ci+Pa	0,75 (0,55-1,01)	0,90 (0,67-1,20)
* wyniki HR należy odczytywać dla schematów z kolumn względem schematów podanych w wierszach				
Według rankingu terapii schemat Ci+Pa+B uzyskał najwyższe prawdopodobieństwo bycia najbardziej skutecznym (68%) w porównaniu do pozostałych schematów. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.				
Tabela 9. Rankingu OS ze względu na schemat leczenia				
		Schemat	Prawdopodobieństwo bycia najsukuteczniejszym (probability best)	Ranga [mediana] (95%CI)
		Ci+Pa+B	0,681	1 (1-4)
		Pa+Ca+Ce	0,138	6 (1-11)
		Pa+T+B	0,068	3 (1-8)
		Ci+M+Vb+D	0,050	7 (1-10)
		Pa+Ca	0,036	4 (1-10)
		Ci+Vr	0,018	7 (2-10)
		Ci+Pa	0,004	5 (2-8)
		Pa+T	0,002	6 (2-11)
		Ci+G	0,002	9 (4-11)
		Ci+T	0,002	8 (3-10)
		Ci	0,000	11 (7-11)
Wnioski: wyniki przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej wskazują, że schemat cisplatyna + paklitaksel + bewacyzumab oraz topotekan + paklitaksel + bewacyzumab mają najwyższe prawdopodobieństwo bycia najbardziej skutecznym oraz wykazują tendencję do wydłużenia przeżycia całkowitego względem pozostałych analizowanych schematów chemioterapii.				
Ograniczenia: mała liczba badań w porównaniu do ilości schematów leczenia; wiele badań odnalezionych w przeglądzie nie raportowało OS lub nie uwzględniało wspólnych schematów, które można by powiązać z innymi badaniami; ze względu na to, że każde porównanie możliwe było tylko poprzez 1 badanie kliniczne, nie można było pełnej analizy heterogeniczności.				

B- bewacyzumab; Ca- karboplatyna; Ce- cedyranib; Ci- cisplatyna; D- doksorubicyna; G- gemcytabina; M- metotreksat; Pa- paklitaksel; T- topotekan; Vb- winblastyna; Vr- winorelbina.

5.3. Wyniki

5.3.1. Analiza skuteczności

Wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową Rosen 2017 opisano w powyższej tabeli.

W niniejszym rozdziale przedstawiono finalne wyniki badania rejestracyjnego GOG-0240, opisane w publikacji Tewari 2017, która została opublikowana po dacie wyszukiwania z Rosen 2017.

Publikacje Tewari 2014 i Penson 2015 przedstawiały pierwotną analizę wyników badania GOG-0240, przeprowadzoną z datą odcięcia danych w dniu 12 grudnia 2012. W publikacji Tewari 2017 przedstawiono wyniki z badania GOG-0240 po dłuższym okresie obserwacji z datą odcięcia danych w dniu 7 marca 2014.

Wyniki analizy skuteczności w zakresie przeżycia całkowitego (pierwszorzędowy punkt końcowy) i przeżycia wolnego od progresji zamieszczono w poniższej tabeli. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**

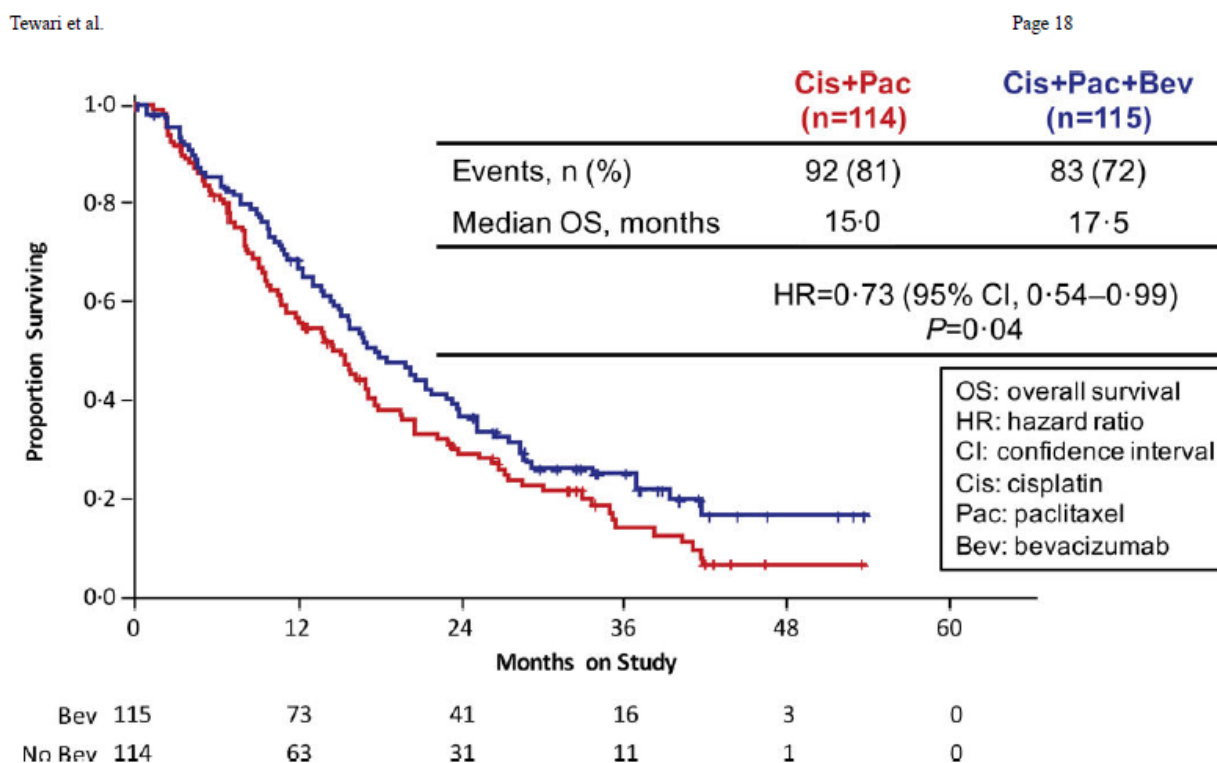
Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności dla porównania chemioterapia + BEV vs chemioterapia - przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji (GOG-240, publikacja Tewari 2017)

Podgrupa	chemioterapia + BEV		chemioterapia		HR (95% CI)
	n/N (%)	Mediana (mies.)	n/N (%)	Mediana (mies.)	
Przeżycie całkowite					

Podgrupa	chemioterapia + BEV		chemioterapia		HR (95% CI)
	n/N (%)	Mediana (mies.)	n/N (%)	Mediana (mies.)	
Chemioterapia ogółem	170/227 (75)	16,8	178/225 (79)	13,3	0,77 (0,62; 0,95)
CIS + PAX	83/115 (72)	17,5	92/114 (81)	15,0	0,73 (0,54; 0,99)
Przeżycie wolne od progresji					
Chemioterapia ogółem	199/227 (88)	8,2	206/225 (92)	6,0	0,68 (0,56; 0,84)

W przedłużonej analizie przeżycia, schematy oparte na bewacyzumabie nadal wykazywały znaczną poprawę OS w porównaniu do schematów opartych na samej chemioterapii (16,8 w porównaniu z 13,3 mies. (HR 0,77; 95% CI 0,62–0,95; p = 0,0068). W porównaniu do schematu chemioterapii opartej na cisplatynie i paklitakselu, dodanie bewacyzumabu zmniejszyło ryzyko zgonu o 27% (17,5 mies. vs 15,0 mies. ; (HR 0,73; 95% CI, 0,54–0,99); p = 0,04).

Krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS) dla obydwu ramion badania (bewacyzumab + cisplatyna + paklitaksel vs cisplatyna + paklitaksel) przedstawiono poniżej.



Rysunek 1. Krzywa Kaplana Meiera – przeżycie całkowite (OS) dla grupy bewacyzumab + cisplatyna + paklitaksel oraz grupy cisplatyna + paklitaksel. Źródło: Tewari 2017.

5.3.2. Analiza bezpieczeństwa

W ramach przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową Rosen 20171 nie analizowano bezpieczeństwa porównywanych terapii. Na potrzeby niniejszego raportu analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o ostateczne wyniki badania rejestracyjnego GOG-0240 (Tewari 2017) oraz ChPL Avastin.

5.3.2.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie badania GOG-0240

W niniejszym rozdziale przedstawiono finalne wyniki badania rejestracyjnego GOG-0240, opisane w publikacji Tewari 2017, która została opublikowana po dacie wyszukiwania z Rosen 2017.

Publikacje Tewari 2014 i Penson 2015 przedstawiały pierwotną analizę wyników badania GOG-0240, przeprowadzoną z datą odcięcia danych w dniu 12 grudnia 2012. W publikacji Tewari 2017 przedstawiono wyniki z badania GOG-0240 po dłuższym okresie obserwacji z datą odcięcia danych w dniu 7 marca 2014.

W badaniu klinicznym (GOG-0240) u pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, przetoki (dowolnego stopnia) wystąpiły u 14,5% (n = 32) otrzymujących bewacyzumab (wszystkie pacjentki były uprzednio poddawane radioterapii). Przetoki (w stopniu 3-5) rozwinęły się u 5,9% (n = 13) i nie spowodowały nagłej interwencji chirurgicznej, posocznicy i / lub śmierci. Analiza post-hoc wskazuje, że wśród osób leczonych bewacyzumabem występowanie neutropenii stopnia 2 lub wyższego może być związane z poprawą OS. I odwrotnie, rozwój choroby zakrzepowo-zatorowej (w stopniu 3 lub wyższym) i przetok (w stopniu 3 lub wyższym) może niekorzystnie wpływać na przeżycie.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo raportowane w badaniu GOG 0240, działania niepożądane w podziale na pacjentki otrzymujące chemioterapię oraz chemioterapię wraz z bewacyzumabem.

Tabela 11. Działania niepożądane opisane w publikacji Tewari 2017 u pacjentek otrzymujących chemioterapię lub chemioterapię z bewacyzumab w ramach badania GOG 0240.

	Chemioterapia n=220 (%)	Chemioterapia +bewacyzumab n=220 (%)	Risk Ratio (95% CI)	P Value
Przetoki układu moczowo-płciowego w stopniu 2	1 (0,45)	8 (3,64)	8 (1,01 – 63,4)	0,037
Przetoki układu moczowo-płciowego w stopniu 3	1 (0,45)	6 (2,7)	6 (0,73 – 49,4)	0,12
Przetoki żołądkowo-jelitowe w stopniu 2	1 (0,45)	11 (5,0)	11 (1,43 – 84,5)	0,006
Przetoki żołądkowo-jelitowe w stopniu 3	0	7 (3,2)	n/a	0,015
Nadciśnienie w stopniu ≥2	4 (1,8)	55 (25)	13,8 (5,07 – 37,3)	<0,001
Neutropenia w stopniu ≥4	58 (26)	80 (36,4)	1,37 (1,04 – 1,83)	0,0308
Gorączka neutropeniczna w stopniu ≥3	12 (5,5)	12 (5,5)	1,0 (0,46 – 2,18)	1,0
Krwawienia żołądkowo – jelitowe w stopniu ≥3	1 (0,45)	4 (1,8)	4 (0,45 – 35,5)	0,37
Proteinuria w stopniu ≥3	0	5 (2,3)	n/a	0,06
Zakrzepica w stopniu ≥3	4 (1,8)	18 (12,7)	4,5 (1,55 – 13,1)	0,004
Ból w stopniu ≥2	63 (28,7)	72 (32,7)	1,1 (0,86- 1,51)	0,41

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 (≥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, złuszczenie 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 przetrwałego, 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 toksycznej 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 dożyłnej).

Ponadto:

- Avastin może upośledzać płodność kobiety.

Informacje z ChPL dotyczące badania GOG 0240

W badaniu klinicznym u pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (badanie GOG-0240), perforacje żołądkowo-jelitowe (wszystkie stopnie) zgłaszano u 3,2% pacjentek. Wszystkie pacjentki z tym powikłaniem były uprzednio poddawane radioterapii miednicy.

Przetoki pomiędzy układem pokarmowym a pochwą w badaniu GOG-0240

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

Przetoki (inne niż żołądkowo-jelitowe)

W badaniu klinicznym u pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (badanie GOG-0240), u 1,8% chorych leczonych produktem Avastin i u 1,4% chorych z grupy kontrolnej zgłaszano przetoki poza przewodem pokarmowym - pochwy, pęcherza moczowego lub dróg rodnych.

Krwotoki

W badaniu klinicznym u pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (badanie GOG-0240), krwawienia stopnia 3-5 były opisywane u 8.3% pacjentek leczonych produktem Avastin w skojarzeniu z paklitakselem i topotekaniem w porównaniu do 4.6% w grupie chorych leczonych paklitakselem i topotekaniem.

Zakrzepica zatorowa żył

W badaniu klinicznym u pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (badanie GOG-0240), żyłne epizody zakrzepowo-zatorowe w stopniu 3-5 były opisywane u 15.6% pacjentek leczonych produktem Avastin w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną w porównaniu do 7.0% pacjentek leczonych paklitakselem i cisplatyną.

Zakażenia

W badaniu klinicznym u pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (badanie GOG-0240), zgłaszano infekcje stopnia 3-5 u 24% pacjentek leczonych produktem Avastin w skojarzeniu z paklitakselem i topotekaniem w porównaniu do 13% pacjentek leczonych paklitakselem i topotekaniem.

WHO:

Przy pomocy wyszukiwarki VigAccess 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

Poniżej zamieszczono ocenę jakości badania GOG-0240 wg Cochrane'a.

Tabela 12. Ocena RCT GOG-0240 wg Cochrane

	GOG-0240
generowanie sekwencji losowej (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko
utajenie reguły alokacji (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko
zaślepienie pacjentów i personelu (błąd wykonania, ang. performance bias)	Wysokie ryzyko
zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe (błąd detekcji, ang. detection bias)	Wysokie ryzyko
niekompletne dane końcowe (błąd utraty, ang. attrition bias)	Niskie ryzyko
selektywna prezentacja wyników (błąd raportowania, ang. reporting bias)	Niskie ryzyko
inne źródła błędów (ang. other sources of bias)	Niskie ryzyko

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonych dowodów:

- W ramach dodatkowych informacji o pacjentce podano, że występuje u niej typ gruczolowy raka szyjki macicy. Natomiast wśród badań włączonych do przeglądu systematycznego z metaanalizą nie przedstawiono danych na temat typu nowotworu występującego u chorych. Warto jednak podkreślić, że według danych epidemiologicznych najczęstszym typem histologicznym jest płaskonabłonkowy rak szyjki macicy (około 80%). Typ gruczolowy stanowi około 10%. Z kolei w badaniu rejestracyjnym GOG-0240 odsetek pacjentek z gruczolakorakiem wynosił około 20%. W badaniu tym nie raportowano wyników dla subpopulacji chorych z gruczolowym typem raka szyjki macicy.
- Pacjentka, której dotyczy zlecenie MZ, otrzymywała wcześniej cisplatynę stosowaną w skojarzeniu z paklitakselem. Nie wszyscy chorzy włączeni do przeglądu Rosen 2017 oraz badania GOG-0240 otrzymywali wcześniej chemioterapię opartą na związkach platyny, jednak należy podkreślić, iż stanowili oni większość (47%-75%).
- W ramach przeglądu systematycznego oraz metaanalizy Rosen 2017 nie analizowano przeżycia wolnego od progresji oraz bezpieczeństwa porównywanych terapii;

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 gruczolowy rak szyjki macicy. Z dodatkowych informacji wynika, że chora została zdyskwalifikowana z radioterapii i leczenia miejscowego. Planowane jest dołączenie bewacyzumabu do schematu cisplatyna + paklitaksel.

Wskazanie rejestracyjne produktu Avastin nie określa typów histologicznych raka szyjki macicy, stadium choroby oraz wcześniejszego leczenia. Należy jednak zaznaczyć, że podstawą rejestracji leku Avastin przez EMA były wyniki badania GOG-0240. Populację badaną stanowiły pacjentki z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (płaskonabłonkowym, gruczolowo-płaskonabłonkowym lub gruczolakorakiem), który nie kwalifikował się do leczenia operacyjnego i (lub) radioterapii. W związku z tym można uznać, że populacja badania rejestracyjnego odpowiada analizowanemu w niniejszym raporcie problemowi zdrowotnemu, a wnioskowane wskazanie zwiiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

W związku z powyższym, relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna, można zatem założyć, że pozytywna ocena dotyczy również wskazania ocenianego w niniejszym raporcie.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka według ekspertów:

Prof. Kojis: *Przedłużenie życia, poprawa jakości życia, zmniejszenie dolegliwości bólowych.*

Dr Filipczyk-Cisarż: *Korzyść – wydłużenie PFS, OS i ORR – vide Badanie Kliniczne III fazy GOG 240. Rekomendacje dotyczą stosowania Paclitaxelu z cisplatyną z dodaniem Bevacizumabu w zaawansowanym i przerzutowym raku szyjki macicy zawarto zarówno w wytycznych NCCN z 2019 roku jak i w rekomendacjach ESMO 2018/19. Jest to pośrednim dowodem na przewagę korzyści zdrowotnych w stosunku do ryzyka.*

Tabela 13. 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 wiekości 2,3 mies. Odsetek 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</p>	<p>Profil bezpieczeństwa bewacyzumabu jest dobrze poznany. Działania niepożądane obejmują nadciśnienie, białkomocz, zaburzenia gojenia ran, krwawienie śluzówkowo-skrone, incydenty żylnej i tętniczej choroby zakrzepowozatorowej, 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</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 zakrzepowozatorowych 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>

Korzyści	Ryzyko	Relacja korzyści do ryzyka stosowania
analizy OS w poszczególnych podgrupach były spójne z wynikiem analizy ogólnej.	niezwiązanych z progresją choroby w dłuższym okresie.	

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 23 października 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.

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]. Cena ocenianej prezentacji leku wg komunikatu DGL za okres styczeń-marzec 2019 r.² jest [REDAKTOWANE] kosztu podanego w zleceniu i wynosi [REDAKTOWANE], z tego względu zrezygnowano z oszacowań odnośnie bewacyzumabu opartych o dane DGL.

Zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu MZ, 3-miesięczna terapia wiązać się ma z podaniem pacjentowi łącznie 10 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 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 2 fiolek leku na 1 podanie.

Tabela 14. 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 fiołki	4 921,56	[REDAKTOWANE]
Koszt 2 fiołek (1 podanie)	9 843,12	[REDAKTOWANE]
Koszt 3 miesięcznej terapii (10 fiołek, 5 podań)	49 215,60	[REDAKTOWANE]

Skróty: MZ- ministerstwo zdrowia

Zgodnie z informacjami podanymi w załączniku do zlecenia MZ w niniejszym raporcie rozpatrywane jest stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z cisplatyną i paklitakselem. W celu obliczenia kosztu podania cisplatyny i paklitakselu niezbędna jest znajomość powierzchni ciała. Takich informacji nie zawarto w zleceniu MZ. Średnią powierzchnię ciała zaczerpnięto zatem z AWA nr OT.4351.17.2016³. Schemat dawkowania paklitakselu i cisplatyny przyjęto taki, jak w badaniu GOG-0240 z uwagi na brak danych w zleceniu MZ.

W badaniu GOG-0240 paklitaksel był podawany pierwszego dnia cyklu w dawce 135 mg/m² lub 175 mg/m², a więc na potrzeby niniejszego raportu przyjęto maksymalną jednorazową dawkę paklitakselu w wysokości 302,75 mg (175 mg/m²*1,73 m²). Cisplatyna była podawana w dawce 50 mg/m² w pierwszym lub drugim dniu cyklu. Jednorazowa dawka cisplatyny wynosi 86,50 mg (50 mg/m²*1,73 m²). Przyjęte koszty stosowania 1 mg paklitakselu oraz 1 mg cisplatyny pochodzą z komunikatu DGL⁴.

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

² Komunikat dotyczący wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za miesiąc styczeń-marzec 2019 r.

³ Wniosek o objęcie refundacją leku Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)” AWA nr OT.4351.17.2016

⁴ Koszt 1 mg paklitakselu oraz cisplatyny zaczerpnięto z komunikatu DGL (08.11.2019 r.) dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w ramach chemioterapii i programów lekowych za okres od stycznia 2018 do sierpnia 2019. Przyjęto koszty za ostatni miesiąc, dla którego dostępne były dane, tzn. sierpień 2019 r.

Tabela 15. Koszt leczenia paklitaksellem, cisplatyną oraz terapią skojarzoną w przeliczeniu na 1 pacjenta

Kategoria kosztów	Koszt paklitakselu [brutto PLN]	Koszt cisplatyny [brutto PLN]	Koszt terapii skojarzonej [brutto PLN]	
			Wg Obwieszczenia MZ*	Wg zlecenia MZ
Koszt 1 mg	0,39	0,53	-	-
Koszt 1 cyklu (1 podania)	118,07	45,85	10 007,04	████████
Koszt 3 miesięcznej terapii (5 podań)	590,36	229,23	50 035,19	████████

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

W oparciu o zawarte w zleceniu MZ szacowano, że koszt brutto 3 miesięcznej terapii skojarzonej (cisplatyna+paklitaksel+bewacyzumab) na 1 pacjenta wyniesie ██████████ PLN, z czego koszt bewacyzumabu to ██████████ PLN.

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

Zgodnie z otrzymanymi opiniami ekspertów klinicznych, przewidywana liczebność populacji docelowej może wynieść 50-100 osób według prof. Kojas oraz około 200 w opinii dr Filipczyk-Cisarż. 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 2 wariantach: wariantie minimalnym – zakładającym liczebność populacji w wysokości 50 pacjentek oraz wariantie maksymalnym – 200 pacjentek.

W celu zachowania spójności z założeniami przyjętymi w rozdziale 7, przyjęto, że na roczną terapię składa się ~17 podań leku. Wyniki oszacowań wpływu na budżet płatnika (zestawiono w poniższej tabeli).

Tabela 16. Wyniki oszacowania wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Kategoria kosztów	Koszt bewacyzumabu [brutto PLN]		Koszt terapii skojarzonej [brutto PLN]	
	Wg Obwieszczenia MZ	Wg zlecenia MZ	Wg Obwieszczenia MZ*	Wg zlecenia MZ
Koszt na 1 pacjenta				
Koszt 3 miesięcznej terapii	49 215,60	██████████	50 035,19	██████████
Koszt rocznej terapii[^]	167 333,04	██████████	170 119,64	██████████
Wariant minimalny - maksymalny				
Koszt 3 miesięcznej terapii	2 460 780,00 - 9 843 120,00	██████████	2 501 759,38 - 10 007 037,50	██████████
Koszt rocznej terapii[^]	8 366 652,00 - 33 466 608,00	██████████	8 505 981,88 - 34 023 927,50	██████████

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

[^] mediana liczby cykli terapii skojarzonej (bewacyzumab+cisplatyna+paklitaksel) w badaniu GOG-0240 (Tewari 2014) wyniosła 7 (zakres 0-36)

Biorąc pod uwagę koszty terapii zawarte w zleceniu MZ oszacowano, że roczny koszt brutto terapii skojarzonej (cisplatyna + paklitaksel + bewacyzumab) na 1 pacjenta wyniesie ██████████ PLN, z czego koszt bewacyzumabu to ██████████ PLN. Natomiast w wariantie maksymalnym liczącym 200 pacjentek, roczny koszt brutto terapii skojarzonej może wynieść ██████████ PLN (w tym koszt bewacyzumabu ██████████ PLN).

9. Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
- 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);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 12.11.2019 r. Poszukiwano wytycznych polskich, europejskich, amerykańskich i międzynarodowych odnoszących się do leczenia pacjentów z rozsianym/zaawansowanym rakiem szyjki macicy.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 publikacji wytycznych klinicznych: 3 polskie (PTGO 2017, PTG 2015, PTOK 2013), 2 amerykańskie: NCCN 2019 i ASCO 2016, 1 europejską (ESMO 2017) oraz 1 brytyjską (NICE 2018). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
PTGO 2017 (Polska)	<p>STADIUM IV</p> <p>Leczenie RSM obejmuje chirurgię, radioterapię, radiochemioterapię oraz chemioterapię.</p> <p>W przypadku niepowiększonych węzłów chłonnych okołoaortalnych zaleca się zastosowanie radioterapii miednicy, brachyterapię i chemioterapię. Jeżeli węzły chłonne okołoaortalne są powiększone (≥ 2 cm) i występują zmiany w przydatkach wśród opcji terapeutycznych wymienia się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TK płuc i śródpiersia negatywne: RT miednicy + brachyterapia + chemioterapia; można rozważyć resekcję zmian w przydatkach i/lub limfadenektomię pozaotrzewnową (sekwencyjną chemioterapię i CCRT/EBRT). • TK płuc i śródpiersia pozytywne: paliatywna radioterapia miednicy + ew. paliatywna chemioterapia <p>WZNOWA (po wcześniejszej radioterapii):</p> <ul style="list-style-type: none"> • centralna wznowa w miednicy: histerektomia radykalna, egzenteracja miednicy, NACT+chirurgia, re-radioterapia, NACT+radioterapia, leczenie systemowe, leczenie wspomagające • wznowa przy ścianach miednicy: leczenie systemowe, leczenie wspomagające • wznowa pozamiednicza: paliatywna radioterapia lub chemioterapia, leczenie systemowe, leczenie wspomagające, resekcja w wybranych przypadkach
PTG 2015 (Polska)	<p>Zalecenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nawrotowy, przetrwały lub rozsiany rak szyjki macicy powinien zostać poddany leczeniu chemioterapią opartą o związki platyny lub TOP łącznie z BEV. 2. Leczenie powinno być kontynuowane do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanych działań niepożądanych. <p>W leczeniu nawrotowego oraz rozsianego – przerzutowego procesu nowotworowego rekomenduje się zastosowanie kombinacji CIS (50 mg/m²) z PAX (135 mg/m²) lub w przypadku niemożności podania PAX – kombinacji CIS z innymi chemioterapeutykami: winorelbina, gemcytabiną lub TOP. Przy wyborze kombinacji leków należy wziąć pod uwagę przede wszystkim profil ich toksyczności w odniesieniu do ogólnej kondycji chorej. Możliwe jest zastąpienie CIS karboplatiną (AUC 5), która ma lepszy od cisplatyny profil cytotoksyczności. W tym schemacie leczenia obserwuje się niższą częstość neutropenii, gorączki neutropenicznej oraz podwyższenia stężenia kreatyniny (lepszą funkcję nerek), natomiast częściej występuje trombocytopenia i neuropatia. Stosując schematy oparte na platynie uzyskuje się zwykle krótkotrwałą remisję. Przeżycia wynoszą średnio 12 miesięcy. Należy pamiętać, że odpowiedź na chemioterapię zależy od lokalizacji nawrotu. Nawroty w miednicy, która uprzednio była napromieniana, są niewrażliwe na leki cytostatyczne. Dodatkowo, krótki czas od zakończenia leczenia pierwotnego do wystąpienia nawrotu lub rozsiewu choroby jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym.</p>
PTOK 2013# (Polska)	<p>IIB–IVA</p> <p>Pierwotna RCTH jest postępowaniem z wyboru w stopniach od IIB do IVA. Wyniki badań z losowym doбором chorych oraz ich metaanaliza wykazały przewagę RCTH nad samodzielną RTH u chorych na zaawansowanego</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																								
	<p>miejscowo raka szyjki macicy. Leczenie skojarzone jest standardem postępowania o założeniu radykalnym u chorych w stopniach zaawansowania od IB2 do IVA. Korzyści z leczenia skojarzonego są znacząco większe u chorych w niższych stopniach zaawansowania (bezwzględne różnice w przeżyciach po 5-letniej obserwacji wynoszą 10% wobec 7% i 3%, odpowiednio u chorych z zaawansowaniem w stopniach IB–IIA, IIB i IIIB–IVA). Podczas RCTH najczęściej jest stosowana cisplatyna w monoterapii (jednorazowa dawka 40 mg/m² w odstępach 7-dniowych). U chorych z przeciwwskazaniami do leczenia cisplatyną można stosować karboplatynę lub RCTH bez pochodnej platyny. Radiochemioterapia zwiększa ryzyko powikłań żołądkowo-jelitowych oraz hematologicznych. Odległe powikłania leczenia skojarzonego są słabo znane.</p> <p>IVB</p> <p>W stopniu IVB (choroba uogólniona) stosuje się paliatywną CTH oraz leczenie chirurgiczne (możliwe do wycięcia przerzuty lub miejscowy nawrót).</p> <p>Leczenie nawrotów</p> <p>Postępowanie u chorych z nawrotem zależy od rodzaju leczenia pierwotnego i lokalizacji nawrotu. W przypadku chorych pierwotnie leczonych wyłącznie chirurgicznie zastosowanie RTH lub RCTH w sytuacji stwierdzenia nawrotu choroby pozwala na uzyskanie kontroli nowotworu u około 40% chorych. Możliwość skutecznej chirurgii ratującej (wytrzewienie) po wcześniejszej RTH są bardziej ograniczone, a wyniki nieco gorsze ze względu na większe ryzyko poważnych powikłań. U chorych z możliwymi do wycięcia przerzutami (płuca, wątroba) należy rozważyć leczenie chirurgiczne. U chorych ze wznową w obrębie miednicy (obszar napromieniowany), u których nie ma możliwości ratującego leczenia chirurgicznego, CTH ma niewielką skuteczność.</p> <p>Leczenie systemowe</p> <p>Najsukuteczniejszym lekiem w raku szyjki macicy jest cisplatyna, aczkolwiek uzyskanie obiektywnej odpowiedzi podczas monoterapii dotyczy niewielu chorych, a czas przeżycia wynosi zaledwie około 6–8 miesięcy. Skuteczność schematów 2-lekowych (cisplatyna w skojarzeniu z topotekaniem, paklitaksemem, winorelbina lub gemcytabiną) jest porównywalna, przy czym wyniki bezpośredniego porównania wymienionych połączeń wskazują na niewielką przewagę schematu z zastosowaniem paklitakselu. Jedynie w przypadku skojarzenia cisplatyny z topotekaniem wykazano znamienne lepsze wyniki w porównaniu z monoterapią cisplatyną.</p> <p>Przy wyborze rodzaju CTH w pierwszej kolejności należy się kierować ryzykiem powikłań. Wartość CTH drugiej linii jest niepewna. U chorych, które odpowiedziały na CTH pierwszej linii i pozostają w dobrym stanie ogólnym, można rozważyć w drugiej linii CTH stosowanie monoterapii ifosfamidem, paklitaksemem, topotekaniem, irynotekaniem lub winorelbina.</p> <p>Paliatywną CTH należy prowadzić wyłącznie u wybranych chorych, które mogą odnieść korzyści z leczenia. Do czynników złego rokowania należą: wiek powyżej 50. roku życia, niski stan sprawności, lokalizacja nawrotu w miednicy, przebyte leczenie cisplatyną, nawrót w okresie krótszym niż 12 miesięcy od zakończenia radykalnego leczenia oraz stosowanie cisplatyny w monoterapii. U chorych ze złym rokowaniem (4–6 negatywnych czynników prognostycznych) CTH nie jest uzasadniona (mediana czasu przeżycia w tej grupie wynosi 2 miesiące).</p>																								
Rekomendacje zagraniczne																									
ESMO 2017 (europejskie)	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w raku szyjki macicy</p> <p>Postępowanie w przypadku zaawansowanej / przerzutowej choroby</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wytyczne wskazują na możliwość zastosowania paliatywnej chemioterapii. • Paklitaksel i cisplatyna w skojarzeniu z bewacyzumabem są uważane za preferowany schemat pierwszego rzutu w przerzutowym lub nawracającym raku szyjki macicy, na podstawie równowagi między profilem skuteczności a toksycznością [IA]. • Połączenie paklitakselu i karboplatyny można uznać za alternatywę dla pacjentów, którzy nie są kandydatami do terapii cisplatyną. <table border="1" data-bbox="368 1514 1426 2004"> <thead> <tr> <th data-bbox="368 1514 552 1563">Siła rekomendacji</th> <th data-bbox="552 1514 1426 1563">Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="368 1563 552 1592">A</td> <td data-bbox="552 1563 1426 1592">Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 1592 552 1641">B</td> <td data-bbox="552 1592 1426 1641">Mocne lub średnie dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 1641 552 1691">C</td> <td data-bbox="552 1641 1426 1691">Niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 1691 552 1720">D</td> <td data-bbox="552 1691 1426 1720">Średnie dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nierekomendowane</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 1720 552 1747">E</td> <td data-bbox="552 1720 1426 1747">Mocne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nierekomendowane</td> </tr> <tr> <th data-bbox="368 1747 552 1796">Jakość dowodów</th> <th data-bbox="552 1747 1426 1796">Definicja</th> </tr> <tr> <td data-bbox="368 1796 552 1868">I</td> <td data-bbox="552 1796 1426 1868">Dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego badania randomizowanego z grupą kontrolną, o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych, bez występujących niejednorodności</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 1868 552 1917">II</td> <td data-bbox="552 1868 1426 1917">Dowody pochodzące z małych bądź dużych badań randomizowanych o niższej jakości metodologicznej lub z metaanaliz badań z występującymi niejednorodnościami</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 1917 552 1946">III</td> <td data-bbox="552 1917 1426 1946">Prospektywne badania kohortowe</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 1946 552 1973">IV</td> <td data-bbox="552 1946 1426 1973">Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 1973 552 2002">V</td> <td data-bbox="552 1973 1426 2002">Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</td> </tr> </tbody> </table>	Siła rekomendacji	Definicja	A	Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja	B	Mocne lub średnie dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane	C	Niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna	D	Średnie dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nierekomendowane	E	Mocne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nierekomendowane	Jakość dowodów	Definicja	I	Dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego badania randomizowanego z grupą kontrolną, o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych, bez występujących niejednorodności	II	Dowody pochodzące z małych bądź dużych badań randomizowanych o niższej jakości metodologicznej lub z metaanaliz badań z występującymi niejednorodnościami	III	Prospektywne badania kohortowe	IV	Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne	V	Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów
Siła rekomendacji	Definicja																								
A	Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja																								
B	Mocne lub średnie dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane																								
C	Niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna																								
D	Średnie dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nierekomendowane																								
E	Mocne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nierekomendowane																								
Jakość dowodów	Definicja																								
I	Dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego badania randomizowanego z grupą kontrolną, o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych, bez występujących niejednorodności																								
II	Dowody pochodzące z małych bądź dużych badań randomizowanych o niższej jakości metodologicznej lub z metaanaliz badań z występującymi niejednorodnościami																								
III	Prospektywne badania kohortowe																								
IV	Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne																								
V	Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów																								
NICE 2018	Wytyczne wymieniają cztery ścieżki terapeutyczne:																								

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ol style="list-style-type: none"> 1. histerektomia 2. brachyterapia 3. farmakoterapia 4. leczenie wspomagające lub paliatywne <p>Wśród farmakoterapii NICE wskazuje na możliwość zastosowania topotekanu (+ cisplatyna) w populacji chorych z nawrotowym rakiem szyjki macicy lub w stadium IVB.</p>
<p>NCCN 2019 (amerykańskie)</p>	<p>W leczeniu nawrotowego oraz przerzutowego raka szyjki macicy zaleca się zastosowanie jednego z poniższych schematów chemioterapii:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) CIS + PAX + BEV (kat. rekomendacji: 1), (2) PAX + TOP + BEV (kat. rekomendacji: 1), (3) KBP + TOP + BEV (kat. rekomendacji: 1), (4) CIS + PAX (kat. rekomendacji: 1), (5) KBP + PAX (kat. rekomendacji: 2A), (6) CIS + TOP (kat. rekomendacji: 2A), (7) TOP + PAX (kat. rekomendacji: 2A), (8) CIS + GEM (kat. rekomendacji: 3). <p>Wytyczne wskazują także na możliwość zastosowania monoterapii CIS, KBP lub PAX (kat. rekomendacji: 2A).</p> <p>Wytyczne w II linii leczenia w tej samej populacji chorych rekomendują zastosowanie BEV, PAX związanego z a buminami, docetakselu, 5-fluorouracylu, gemcytabiny, ifosfamidu, irynotekanu, mitomycyny, TOP, pemetreksedu lub winorelbiny (kat. rekomendacji: 2B). Preferowanym schematem II linii dla nowotworów PD-L1+ lub MSI-H/dMMR jest pembrolizumab.</p> <p>W zależności od stanu pacjentki i lokalizacji nowotworu możliwe jest przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego. Ponadto wytyczne wskazują również na możliwość zastosowania radioterapii, rozważenie udziału w badaniach klinicznych nad nowymi terapiami, a także najlepszą terapię wspomagającą oraz ewentualnie opiekę paliatywną.</p> <p><i>Kategorie rekomendacji klinicznych:</i></p> <p>1 – oparta na dowodach wysokiej jakości; jednogłośny konsensus NCCN, że dana interwencja jest właściwa</p> <p>2A – oparta na dowodach niskiej jakości; jednogłośny konsensus NCCN, że dana interwencja jest właściwa</p> <p>2B – oparta na dowodach niskiej jakości; konsensus NCCN, że dana interwencja jest właściwa</p> <p>3 - oparta na dowodach niskiej jakości; brak konsensusu NCCN, że dana interwencja jest właściwa.</p>
<p>ASCO 2016 (amerykańskie)</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>W przypadku nawrotu choroby w zależności od umiejscowienia nowotworu oraz wcześniej zastosowanych terapii zaleca się zastosowanie: chemioradioterapii, radioterapii + brachyterapia, egzenterację ± radioterapia śródoperacyjna, radykalną histerektomię (Typ rekomendacji: oparta na dowodach naukowych; poziom dowodów: wysoki; siła rekomendacji: silna).</p> <p>Zalecane schematy chemioterapii dla choroby w IV stadium lub nawrotu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CIS+PAX+BEV lub KBP+PAX+BEV (Typ rekomendacji: oparta na dowodach naukowych; poziom dowodów: wysoki; siła rekomendacji: silna). • schemat jednolekowy CIS lub KBP (Typ rekomendacji: oparta na dowodach naukowych; poziom dowodów: umiarkowany; siła rekomendacji: umiarkowana). • CIS+PAX lub KBP + PAX (Typ rekomendacji: oparta na dowodach naukowych; poziom dowodów: wysoki; siła rekomendacji: silna). <p><i>Typ rekomendacji</i></p> <p><i>Oparta na dowodach</i> Dowody z opublikowanych badań wystarczające do wydania rekomendacji.</p> <p><i>Formalny konsensus</i> Dostępne dowody uznano za niewystarczające do wydania rekomendacji. Rekomendację wydano w drodze formalnego konsensusu.</p> <p><i>Nieformalny konsensus</i> Dostępne dowody uznano za niewystarczające do wydania rekomendacji. Stwierdzono, że nie jest potrzebne przeprowadzenie procedury formalnego konsensusu.</p> <p><i>Brak rekomendacji</i> Dostępne dowody są niewystarczające, nie ma pewności lub porozumienia umożliwiających wydanie rekomendacji.</p> <p><i>Siła rekomendacji</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	
	<i>Silna</i>	<i>Duża pewność, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę, oparta na:</i> – pewnych dowodach prawdziwego efektu leczenia (przewagi korzyści nad ryzykiem); – spójnych wynikach pozbawionych odstępstw lub z nieznaczącymi odstępstwami; – braku lub niewielkich wątpliwościach odnośnie jakości badań; – skali porozumienia panelu ekspertów – lub uwarunkowana innymi specyficznymi okolicznościami.
	<i>Umiarkowana</i>	<i>Umiarkowana pewność, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę, oparta na:</i> – wystarczających dowodach prawdziwego efektu leczenia (przewagi korzyści nad ryzykiem); – spójnych wynikach z nieznaczącymi lub nielicznymi odstępstwami; – nieznaczących lub nielicznych wątpliwościach odnośnie jakości badań; – skali porozumienia panelu ekspertów – lub uwarunkowana innymi specyficznymi okolicznościami.
	<i>Słaba</i>	<i>Pewność, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę jest nieduża, co zostało oparte na:</i> – ograniczonych dowodach odnośnie prawdziwego efektu leczenia (przewagi korzyści nad ryzykiem); – spójnych wynikach badań ze znaczącymi odstępstwami; – wątpliwościach odnośnie jakości badań; – skali porozumienia panelu ekspertów – lub uwarunkowana innymi specyficznymi okolicznościami.

Skróty: ESMO – European Society for Medical Oncology; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; CCRT – jednoczasowa chemioradioterapia; EBRT – radioterapia z pól zewnętrznych, NACT - chemioterapia neoadiuwantowa; RSM – rak szyjki macicy; CIS – cisplatyna; TOP – topotekan; BEV – bewacyzumab; KBP – karboplatyna; PAX – paklitaksel; RT - radioterapia

Wytyczne opublikowane przed zarejestrowaniem leku Avastin przez EMA w leczeniu raka szyjki macicy; ^W wytycznych powołano się na wyniki badania GOG 240.

**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.

Postępowanie w przypadku zaawansowanego (stadium IV) oraz nawracającego raka szyjki macicy uzależnione jest od wcześniejszego leczenia, lokalizacji przerzutów oraz stanu zdrowia pacjentki. Wśród możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych wymienia się: radykalną histerektomię, egzenterację, ponowne leczenie chirurgiczne (jeśli możliwe, w zależności od lokalizacji przerzutów), chemioterapię, radioterapię, chemioradioterapię, brachyterapię oraz leczenie paliatywne i wspomagające. Schematem chemioterapii rekomendowanym przez wytyczne w analizowanym wskazaniu jest chemioterapia oparta na związkach platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w skojarzeniu z paklitaksellem. Dodatkowo wytyczne NCCN 2019 w II linii leczenia nawrotowej choroby zalecają pembrolizumab, ale tylko dla nowotworów PD-L1+ lub MSI-H/dMMR. Wytyczne polskie, europejskie oraz amerykańskie (PTG 2015, ESMO 2017, NCCN 2019, ASCO 2016) rekomendują również zastosowanie **bewacyzumabu w skojarzeniu z cisplatyną i paklitaksellem** (dopuszcza się skojarzenie bewacyzumabu także z karboplatyną i topotekenenem). Rekomendacje dotyczące bewacyzumabu są silnymi rekomendacjami, opartymi na dowodach wysokiej jakości.

Opinie ekspertów

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

Tabela 18. Przegląd interwencji stosowanych w ocenianym wskazaniu wg ekspertów klinicznych

Technologia	Ekspert	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki 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>Paclitaxel + carboplatin, Paclitaxel + Cisplatin, Cisplatin + Topotecan, Navelbina, Gemcytabina, Ifosfamid</i>	<i>Paklitaksel + pochodne platyny Cisplatyna + 5 Fluorouracyl</i>

Ekspert Technologia	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. Zbigniew Kojs Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej
Najtańsza technologia stosowana obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu	<i>Cisplatyna + Paclitaxel</i>	<i>Cisplatyna + 5 Fluorouracyl</i>
Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce w ocenianym wskazaniu	<i>W Polsce rekomendowana jest Cisplatyna z paclitaxelem vs Carboplatyna z Paclitaxelem – Zalecenia postępowania diagnostyczno - terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej</i>	<i>Paklitaksel + Cisplatyna (Carboplatyna)</i>
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce w ocenianym wskazaniu	<i>Cisplatyna uważana jest za najefektywniejszy lek w przerzutowym raku szyjki macicy. Leki dodane do cisplatyny wykazują większą skuteczność tych schematów (...) W ostatnim badaniu III fazy GOG 240 badano dodanie do schematu z cisplatyna leku antyangiogenego – Bevacizumabu. W tej grupie uzyskano wydłużenie OS 16,8 vs 13,3 m. Jeszcze lepsze wyniki uzyskano w grupie chorych którzy nie otrzymali wcześniej radioterapii. OS wydłużono w tej grupie do 24,5 m.</i>	<i>Paklitaksel + Cisplatyna + Avastin</i>

Status rejestracyjny i refundacyjny potencjalnych komparatorów

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 23 października 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.

Wśród opcji wymienianych przez wytyczne jedynie gemcytabina oraz pembrolizumab nie są aktualnie finansowane w analizowanym wskazaniu.

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Jak wskazano powyżej, większość zalecanych przez wytyczne kliniczne oraz wskazanych przez ekspertów opcji terapeutycznych jest aktualnie finansowana w Polsce, wobec czego nie stanowią one technologii alternatywnej dla bewacyzumabu.

Gemcytabina wskazywana jest przez polskie PTG 2015 oraz amerykańskie NCCN 2019 wytyczne jako opcja do zastosowania w skojarzeniu z cisplatyną. Należy jednak zaznaczyć, że PTG 2015 wskazują na gemcytabinę w przypadku niemożności zastosowania paklitakselu, zaś NCCN 2019 swoją rekomendację opierają na badaniu wśród pacjentek z niepłaskonabłonkowym rakiem szyjki macicy. Natomiast pacjentka, której dotyczy wniosek, otrzymuje paklitaksel (+cisplatyna) i podano, że planuje się kontynuację tego schematu w skojarzeniu z bewacyzumabem. Ponadto u chorej występuje typ gruczołowy RSM. Mając na uwadze powyższe gemcytabina w tym przypadku nie stanowi technologii alternatywnej.

Pembrolizumab jest rekomendowany jedynie przez amerykańskie wytyczne NCCN 2019, jednak tylko w przypadku obecności ekspresji PD-L1 lub defektów genetycznych MSI-H/dMMR. W związku z tym, że w ramach niniejszego wniosku nie wskazano na występowanie takich mutacji, pembrolizumab również nie stanowi technologii alternatywnej.

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

10. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Rosen 2017	Rosen V. et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Bevacizumab Plus First-Line Topotecan-Paclitaxel or Cisplatin-Paclitaxel Versus NonYBevacizumab-Containing Therapies in Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. <i>Int J Gynecol Cancer</i> 2017;27: 1237-1246.
Tewari 2017 (GOG-0240)	Tewari K. et al. Final Overall Survival of the Phase III Randomised Trial of Chemotherapy with and without Bevacizumab for Advanced Cervical Cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. <i>Lancet</i> . 2017 October 07; 390(10103): 1654–1663.
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, <i>Journal of Global Oncology</i> 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, <i>Clinical Practice Guidelines, Annals of Oncology</i> 28, 2017.
NICE 2018	NICE Pathways. Cervical cancer. Treatment and management.
NCCN 2019	Neuroendocrine and Adrenal Tumors, National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 1.2019-march, 2019.
PTG 2015	Nowak-Markwitz E, Basta A, Kotarski J, Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Leczenie systemowe nawrotowego i przetrwałego raka szyjki macicy, <i>Ginekol Pol.</i> 2015, 86, 712-714.
PTGO 2017	Jach R. et al. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka szyjki macicy. <i>Curr Gynecol Oncol</i> 2017, 15 (1), p. 24–33.
PTOK 2013	Kornafel J. et al. Nowotwory kobiecego układu płciowego [w:] Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.
Pozostałe publikacje	
OT.422.100.2019	Avastin we wskazaniu: rak szyjki macicy w IV stadium (ICD-10 C53.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych
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.
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, <i>Medycyna Praktyczna</i> , Kraków 2017
Komunikat bezpieczeństwa FDA	Specjalne ostrzeżenie dla pacjentów stosujących Avastin: https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a607001.html (data dostępu: 05.09.2019 r.).
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 Ź, Wpływ czynników prognostycznych na wyniki radiochemioterapii chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy, <i>Rozprawa doktorska</i> , Poznań, 2013.

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 15.11.2019 r.)

#19	Search (((("Bevacizumab"[Mesh]) OR bevacizumab[Title/Abstract]) OR Avastin[Title/Abstract]) OR Mvasi[Title/Abstract]) AND (("Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh]) OR (((cervical[Title/Abstract]) OR cervix[Title/Abstract])) AND (((cancer*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract])))	187
#18	Search (((("Bevacizumab"[Mesh]) OR bevacizumab[Title/Abstract]) OR Avastin[Title/Abstract]) OR Mvasi[Title/Abstract])	17352
#17	Search Mvasi[Title/Abstract]	3
#16	Search Avastin[Title/Abstract]	1493
#15	Search bevacizumab[Title/Abstract]	15201
#14	Search "Bevacizumab"[Mesh]	11036
#11	Search ("Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh]) OR (((cervical[Title/Abstract]) OR cervix[Title/Abstract])) AND (((cancer*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]))	114890
#10	Search (((cervical[Title/Abstract]) OR cervix[Title/Abstract])) AND (((cancer*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract])	94536
#9	Search ((cancer*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]	2232408
#8	Search carcinoma*[Title/Abstract]	644113
#7	Search neoplasm*[Title/Abstract]	267161
#6	Search cancer*[Title/Abstract]	1702662
#5	Search (cervical[Title/Abstract]) OR cervix[Title/Abstract]	243439
#4	Search cervix[Title/Abstract]	48812
#3	Search cervical[Title/Abstract]	214907
#2	Search "Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh]	72859

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania 15.11.2019 r.)

1	exp uterine cervix cancer/	85808
2	cervical.ab,kw,ti.	246204
3	cervix.ab,kw,ti.	42452
4	2 or 3	264948
5	"cancer* ".ab,kw,ti.	2302749
6	"neoplasm* ".ab,kw,ti.	233790
7	"carcinoma* ".ab,kw,ti.	759477
8	5 or 6 or 7	2785216
9	4 and 8	109426
10	1 or 9	132330
11	exp bevacizumab/	55233
12	bevacizumab.ab,kw,ti.	28466
13	avastin.ab,kw,ti.	2470
14	mvasi.ab,kw,ti.	4
15	11 or 12 or 13 or 14	56798
16	10 and 15	1047
17	limit 16 to yr="2016 -Current"	408

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 15.11.2019 r.)

1	MeSH descriptor: [Bevacizumab] explode all trees	1583
2	(Bevericumab):ti,ab,kw	5690
3	(Avastin):ti,ab,kw	769
4	(Mvasi):ti,ab,kw	0
5	#1 or #2 or #3 or #4	5747
6	MeSH descriptor: [Uterine Cervical Neoplasms] explode all trees	1927
7	(cervical):ti,ab,kw	18256
8	(cervix):ti,ab,kw	7136
9	#7 or #8	20436
10	(cancer*):ti,ab,kw	152705
11	(neoplasm*):ti,ab,kw	73684
12	(neoplasm*):ti,ab,kw	39858
13	#10 or #11 or #12	180719
14	#9 and #13	6224
15	#6 or #14	6224
22	#5 and #15	55

11.2. Diagram selekcji badań bewacyzumabu

