



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Avastin (bewacyzumab)
we wskazaniu:

surowiczy nowotwór szyjki macicy
o zaawansowaniu miejscowym (ICD-10: C53)

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

Nr: OT.422.33.2020

Data ukończenia: 23 kwietnia 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Registration GmbH o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Registration GmbH

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BEW	Bewacyzumab
BIP	Biuletyn informacji publicznej
CCRT	Jednoczasowa chemioradioterapia (ang. concurrent chemoradiation)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	Chemioterapia
CI	Przedział ufności (ang. confidence interval)
CIS	Cisplatyna
DFS	Przeżycie wolne od choroby (ang. disease free survival)
EBM	Medycyna oparta na dowodach (ang. evidence-based medicine)
EBRT	Radioterapia z pól zewnętrznych (ang. external beam radiation therapy)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
ESMO	European Society For Medical Oncology
ESP	European Society of Pathology
ESRO	European Society for Radiotherapy and Oncology
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FIGO	Komitet do spraw Ginekologii Onkologicznej Międzynarodowej Federacji Ginekologów i Położników (ang. International Federation of Gynecology and Obstetrics Committee on Gynecologic Oncology)
HR	Iloraz ryzyka (ang. hazard ratio)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (ang. health related quality of life)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2019 poz. 499)
MD	Różnica średnich (ang. mean difference)
Mies.	Miesiąc
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. Magnetic Resonance Imaging)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NACT	Neoadiuwantowa chemioterapia
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
OS	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PAK	Paklitaksel
PALN	Węzły chłonne aortalne
Para-aortic LNS	Limfadenektomia okołoaortalna (ang. para-aortic lymph node dissection)
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna

PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival)
PLND	Limfadenektomia miedniczna (ang. pelvic lymph node dissection)
PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowej
RR	Ryzyko względne (ang. risk ratio)
RSM	Rak szyjki macicy
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing schemes)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz.1373. z późn. zm.)
TK/CT	Tomografia komputerowa (ang. computed tomography)
TOP	Topotekan
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podsumowanie	6
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Problem zdrowotny.....	11
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	12
2.3. Oceniana technologia.....	13
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	14
3.1. Przegląd Agencji	14
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	14
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	15
3.1.3. Opis badania rejestracyjnego	15
3.2. Dodatkowe informacje.....	19
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	22
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	23
6. Konkurencyjność cenowa	29
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	30
8. Piśmiennictwo	31
9. Załączniki.....	33
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji	33
9.2. Diagram selekcji badań	35

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 01.04.2020 r. Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Avastin (bewacyzumab), we wskazaniu: surowiczy nowotwór szyjki macicy o zaawansowaniu miejscowym (ICD-10: C53), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). W załączniku dołączonym do powyższego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: zaawansowanie miejscowe uniemożliwiające pierwotne leczenie operacyjne i radioterapię; trwająca chemioterapia cisplatiną i paklitakselem.

Należy zauważyć, że obecnie w populacji docelowej stosowana jest terapia refundowana co powoduje niespełnienie kryteriów upoważniających do wnioskowania o ratunkowy dostęp do technologii lekowej. Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Tym samym zlecenie MZ dotyczy dodania bewacyzumabu do refundowanej terapii cisplatiną i paklitakselem.

Lek Avastin (bewacyzumab) jest zarejestrowany w Europie m.in. w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatiną, lub alternatywnie w skojarzeniu z paklitakselem i topotekaniem u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny. Jednakże na podstawie informacji przedstawionych w zleceniu nie można jednoznacznie stwierdzić czy wnioskowanie wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym z uwagi na brak informacji czy nowotwór na charakter przetrwały lub nawrotowy.

Stosowanie leku Avastin w terapii raka szyjki macicy było wielokrotnie przedmiotem oceny Agencji. Żadna z ocen nie dotyczyła bezpośrednio surowiczego raka szyjki macicy. Jednakże lek Avastin był oceniony w leczeniu gruczolakoraka szyjki macicy, którego podtypem wg niektórych klasyfikacji jest rak surowiczy, w ramach RDTL w 2019 r. i otrzymał pozytywną opinię Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji. Ponadto w Agencji w 2016 r. oceniono również zasadność refundacji leku Avastin w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, który dotyczył raków szyjki macicy ogółem. W opinii Rady Przejrzystości objęcie refundacją produktu leczniczego Avastin w ocenianym wskazaniu było zasadne, natomiast w opinii Prezesa Agencji było niezasadne z uwagi na brak wpływu ocenianej interwencji na jakość życia, gorszy profil bezpieczeństwa chemioterapii w połączeniu z bewacyzumabem w porównaniu z samą chemioterapią, brak wiarygodnych danych dot. długookresowego stosowania leku (powyżej 30 miesięcy).

Lek Avastin zgodnie z Obwieszczeniem MZ na dzień 1 marca 2020 r. jest refundowany w ramach programów lekowych w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego oraz w leczeniu zaawansowanego raka jajnika.

Problem zdrowotny

Rak szyjki macicy (ang. cervical cancer, kod ICD-10: C53) to pierwotny nowotwór złośliwy szyjki macicy. Najczęstszym typem histologicznym raka szyjki macicy jest rak płaskonabłonkowy występujący w około 80% przypadkach nowotworów szyjki macicy.

Surowiczy rak szyjki macicy jest bardzo rzadkim nowotworem charakteryzującym się szybkim wzrostem i złym rokowaniem, szczególnie w zaawansowanych stopniach choroby. Stanowi on mniej niż 1% wszystkich przypadków nowotworów szyjki macicy. Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia traktuje surowiczego gruczolakoraka szyjki macicy jako podgrupę nowotworów nabłonkowych i prekursorów 8,411/3. Jednakże wg innych źródeł ten nowotwór należy do kategorii nie płaskonabłonkowych/nie gruczolowych raków szyjki macicy, podobnie jak np.: guzy neuroendokrynne.

Według opinii Prezesa Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej surowiczy rak szyjki macicy występuje w Polsce u 5-6 pacjentów rocznie, a w stanie miejscowo zaawansowanym w Polsce diagnozuje się ok. 1-2 przypadki na 2 lata. Średni wiek pacjentek chorujących na ten typ nowotworu różni się od innych raków szyjki macicy i zawiera się w zakresie od 27 do 79 lat, z dwoma pikami: jednym przez 40 r.ż., a drugim po 54 r.ż.

Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego Jonska-Gmyrek 2018 w przypadku miejscowo zaawansowanego surowiczego raka szyjki macicy 3-5 letnie przeżycie bez progresji choroby oraz przeżycie

całkowite wynoszą 0% (analiza 7 przypadków). Natomiast ogółem w rakach szyjki macicy 5-letnie przeżycie kobiet z początkowym, miejscowo zaawansowanym i przerzutowym stadium RSM wynosi odpowiednio 91%, 57% i 16%.

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W opinii prof. Kojasa skutkami następstw surowiczego raka szyjki macicy są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia. Natomiast w opinii prof. Kotarskiego głównym następstwem jest przedwczesny zgon.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Analiza skuteczności

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa bewacyzumabu włączono jedną serię przypadków (N=5) obejmującą pacjentki z surowiczym rakiem szyjki macicy – Kitade 2020. Wśród pacjentek badania 4 osoby zostały poddane leczeniu operacyjnemu. Tylko jedna osoba z badania o stopniu zaawansowania IVB (pacjentka z przerzutami do odległych narządów) otrzymała bewacyzumab.

Pacjentka otrzymywała terapię skojarzoną karboplatyny i paklitakeselu w pierwszej linii (10 cykli). W 9. cyklu dodano bewacyzumab do chemioterapii. Po 10 cyklach leczenia nastąpiła całkowita remisja choroby, a pacjentka kontynuowała terapię z dodatkiem bewacyzumabu i pozostała wolna od nawrotu co najmniej 2 lata i 2 miesiące.

Ponadto w ramach analizy klinicznej opisano badanie rejestracyjne bewacyzumabu w raku szyjki macicy GOG 240. Badanie GOG 240 to randomizowane, wieloośrodkowe badanie otwarte III fazy obejmujące łącznie 452 pacjentki z rakiem szyjki macicy (płaskonabłonkowym, gruczołowym, gruczołowo-płaskonabłonkowym). Celem badania była ocena czy dodanie bewacyzumabu do chemioterapii (cisplatyna + paklitaksel lub topotekan + paklitaksel) poprawia wyniki w zakresie OS u pacjentek z nawrotowym, pierwotnie przerzutowym lub przetrwałym nowotworem szyjki macicy, niekwalifikujących się do radioterapii lub leczenia chirurgicznego.

Na podstawie informacji przedstawionych w zleceniu nie można jednoznacznie stwierdzić, czy wnioskowana populacja zawiera się w populacji badania GOG 240 – nie wiemy czy w przypadku ocenianej populacji nowotwór jest przetrwały lub nawrotowy. Ponadto z uwagi na fakt, że surowiczy rak szyjki macicy jest nowotworem bardzo rzadkim nie wiadomo czy w badaniu GOG 240 brali udział pacjenci z tym nowotworem (brak takich danych w publikacji). Dodatkowo jak wskazał prof. Kotarski należy mieć na uwadze, że *brak jest danych czy surowiczy rak szyjki macicy reaguje na leczenie tak jak raki płaskonabłonkowe lub gruczołowe ale nie surowicze.*

Wyniki badania GOG 240 wskazują, że dodanie bewacyzumabu do schematu cisplatyna + paklitaksel istotnie statystycznie zmniejszyło ryzyko zgonu o 27% (HR=0,73; 95%CI: 0,54; 0,99) oraz wydłużyło medianę przeżycia o 2,5 mies. w porównaniu do stosowania samej terapii cisplatyną i paklitakselem. Wyniki dotyczące przeżycia bez progresji choroby również wskazały na znamienne korzyść dodania bewacyzumabu do chemioterapii (analiza zbiorcza dla obydwu grup cisplatyna + paklitaksel i topotekan + paklitaksel) w porównaniu do samej chemioterapii (HR=0,68; 95%CI: 0,56; 0,84, różnica median 2,2 mies.). Ponadto wyniki badania nie wykazały istotnych statystycznie różnic w jakości życia między pacjentkami leczonymi CIS + PAK + BEV a leczonymi CIS + PAK ocenionej za pomocą kwestionariusza FACT-Cx-TOI, który badał wpływ choroby na życie codzienne.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu Kitade 2020 nie przedstawiono informacji o bezpieczeństwie stosowania bewacyzumabu.

Wyniki analizy bezpieczeństwa zaprezentowano na podstawie danych z badania GOG 240 (publikacja Tewari 2017) dla najdłuższego okresu obserwacji.

W badaniu klinicznym u pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, przetoki (dowolnego stopnia) wystąpiły u 14,5% otrzymujących bewacyzumab (wszystkie pacjentki były uprzednio poddawane radioterapii). Przetoki (w stopniu 3-5) rozwinęły się u 5,9% otrzymujących bewacyzumab i nie spowodowały nagłej interwencji chirurgicznej, posocznicy i/lub śmierci.

Analiza statystyczna danych z badania GOG 240 wskazała na statystycznie istotnie większe ryzyko wystąpienia w grupie leczonych chemioterapią i bewacyzumabem w porównaniu z grupą leczonych samą chemioterapią: przetoki układu moczowo-płciowego stopnia 2, przetoki żołądkowo-jelitowej stopnia 2, przetoki żołądkowo-jelitowej stopnia 3, nadciśnienia tętniczego stopnia ≥ 2 , neutropenii stopnia ≥ 4 oraz zakrzepicy/zatoru stopnia ≥ 3 .

Opinie ekspertów

Prof. Kojs i prof. Kotarski odnosząc się do skuteczności bewacyzumabu w analizowanym wskazaniu przytoczyli wyniki badania GOG240 (publikacja Tewari 2017). Ponadto prof. Kojs oraz prof. Kotarski w swoich opiniach wskazali, że *antyangiogenna terapia niesie ryzyko wystąpienia działań ubocznych*. Zwrócili uwagę, że włączenie bewacyzumabu do leczenia wiązało się ze wzrostem ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego w stopniu G2 lub większym, w przetok jelitowych i układu moczowego oraz epizodów zakrzepowo zatorowych.

Natomiast prof. Panek wskazał, że skuteczność praktyczna zastosowania bewacyzumabu w analizowanym wskazaniu jest ograniczona - *tak wynika z bardzo skromnych liczbowo doniesień. Źródłem aktualnych informacji (o surowiczym RSM – przypis autora raportu) jest publikacja – przegląd piśmiennictwa Joanny Jońskiej-Gmyrek opublikowany w Gynecol. Obstet. Investigation w 2018 r.* Ponadto Profesor w swojej opinii wskazał, że *istnieją przesłanki teoretyczne wskazujące na możliwość zastosowania bewacyzumabu w tej wysoce paliatywnej sytuacji klinicznej*.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania produktu leczniczego Avastin była przedmiotem oceny Europejskiej Agencji Leków (EMA) we wskazaniu rejestracyjnym dotyczącym populacji z przetwiałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.

Zgodnie z informacjami w raporcie z oceny EMA pacjentkom z rakiem szyjki macicy przetwiałym, nawrotowym lub przerzutowym rekomenduje się zwykle chemioterapię (opartą na związkach platyny), choć często o charakterze paliatywnym. Pierwsze wyniki badania rejestracyjnego GOG 0240 wskazały, że dodanie bewacyzumabu do chemioterapii istotnie statystycznie zmniejszyło ryzyko zgonu o 26%, a także poprawiło medianę przeżycia o 3,9 miesiąca u pacjentek z przetwiałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy. Jednakże dodanie bewacyzumabu do chemioterapii charakteryzowało się zwiększoną toksycznością, szczególnie w zakresie zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w grupie leczonych schematem cisplatyna + paklitaksel + bewacyzumab. Zdaniem EMA, bazując na wynikach badania GOG 0240, relacja korzyści do ryzyka stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu pacjentek z przetwiałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy została uznana za pozytywną.

Zdaniem Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie ginekologii onkologicznej, prof. Panka (...) *stosunek korzyść/ryzyko zastosowania takiego leczenia zależy od wielu parametrów klinicznych: stan ogólny, stopień zaawansowania nowotworu, wydolność narządów krytycznych: wątroba, nerki, układ krążenia i krwiotwórczy, oraz przewód pokarmowy*.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności klinicznej

Zgodnie ze zleceniem MZ populacja docelowa obejmuje pacjentki z surowiczym rakiem szyjki macicy obecnie stosujące terapię cisplatyną i paklitaksellem.

Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują, że w przypadku diagnozy nowotworu we wczesnych stopniach zaawansowania należy w pierwszej kolejności rozpocząć leczenie miejscowe m.in. leczenie operacyjne takie jak histerektomia z limfadenektomią miedniczną. W przypadku zmian o dużym ryzyku przerzutów do dalszych węzłów chłonnych, należy rozważyć dodatkowo limfadenektomię okołoaortalną (NCCN 2020). Ponadto wszystkie odnalezione wytyczne wskazują, że opcją leczenia u pacjentek, które mają przeciwwskazania do leczenia operacyjnego jest chemioradioterapia. Wytyczne wymieniają m.in. zastosowanie chemioterapii opartej na związkach platyny z radioterapią miednicy z pól zewnętrznych (EBRT) (PTGO 2017) oraz brachyterapią (NCCN 2020, ESGO/ESRO/ESP 2018). W przypadku pacjentek o wyższych stopniach zaawansowania choroby należy przeprowadzić leczenie wielokierunkowe oparte na odpowiedniej limfadenektomii (w zależności od rozległości zmian), brachyterapii, EBRT i chemioterapii opartej na związkach platyny.

Zdaniem Prof. Panka *standardowe leczenie raka szyjki macicy (typu surowiczego) we wczesnych stopniach zaawansowania to radykalne wycięcie macicy z przydatkami sp. Wertheima-Meigsa*. W przypadkach *raka pierwotnie nieoperacyjnego (zaawansowanie miejscowe) zaleca się neoadjuwantową chemioterapię wielolekową - paklitaksel/karboplatyna*. *Jeśli uzyskany stopień regresji pozwala na przeprowadzenie radykalnej operacji to operujemy jw. Jeśli nie uzyskano odpowiedniego stopnia regresji opcją terapeutyczną może być radiochemioterapia*. Wśród wymienionych przez prof. Kotarskiego terapii stosowanych w ocenianym wskazaniu znalazły się m.in. *chemioradioterapia, chemioterapia, radioterapia*. Natomiast prof. Kojs wskazał na brak jest alternatywy dla wnioskowanej technologii w ocenianym wskazaniu.

Biorąc pod uwagę informacje przedstawione w zleceniu w populacji docelowej stosowana jest terapia refundowana co powoduje niespełnienie kryteriów upoważniających do wnioskowania o ratunkowy dostęp do technologii lekowej. Bewacyzumab natomiast ma stanowić terapię dodaną do refundowanej terapii

cisplatyną i paklitakselem. W powyższym przypadku alternatywą dla terapii trójlekowej cisplatyna + paklitaxsel + bewacyzumab jest terapia cisplatyna + paklitaxsel.

Konkurencyjność cenowa

Zgodnie ze zleceniem MZ koszt brutto (z uwzględnieniem podatku VAT i marży hurtowej) 3-miesięcznej terapii lekiem Avastin wyniesie [REDACTED] zł.

Przewidziane jest 5 podań leku obejmujących 10 fiolek (25 mg/ml, 16 ml) leku Avastin co 3 tygodnie (tj. 15 mg/kg m.c. co 3 tygodnie). Dawkowanie bewacyzumabu opisane w zleceniu MZ jest zgodne z przedstawionym w ChPL Avastin w leczeniu nawrotowego, przerzutowego lub przetrwałego raka szyjki macicy.

Zgodnie z obliczeniami analityków Agencji, koszt brutto 3-miesięcznej terapii lekiem Avastin oszacowany na podstawie danych przedstawionych w zleceniu MZ jest [REDACTED] niż koszt brutto oszacowany na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2020 r. (49 215,60 zł). [REDACTED]

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Prof. Kotarski ankietowany przez Agencję wskazał, że przewidywana liczba pacjentów o charakterystyce przedstawionej w zleceniu MZ, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL może wynieść ok. 1-2 przypadki na dwa lata. Również prof. Panek wskazywał, że *możemy spodziewać się maksymalnie kilku przypadków nawrotowego raka surowiczego szyjki macicy rocznie – przypadków, które nie odpowiedziały na standardowe leczenie systemowe paklitaxsel/karbolatyna*. Z kolei prof. Kojs wskazał, że pacjentów z populacji docelowej w Polsce może być ok 20 rocznie.

Przy uwzględnieniu przyjętych założeń dotyczących dawkowania leku i kosztu terapii, zgodnych z przedstawionymi w zleceniu MZ, koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL w populacji 20 osób (populacja maksymalna) przez 3 miesiące wyniesie ok. [REDACTED]. Przy uwzględnieniu ceny leku z Obwieszczenia MZ koszt ten wyniesie ok. 984 tys. zł.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 01.04.2020 r., znak PLD.4530.779.2020.1.SG (data wpływu do Agencji 01.04.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku

- Avastin (bewacyzumab), we wskazaniu: surowiczy nowotwór szyjki macicy o zaawansowaniu miejscowym (ICD-10: C53), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

W załączniku dołączonym do powyższego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: zaawansowanie miejscowe uniemożliwiające pierwotne leczenie operacyjne i radioterapię; trwająca chemioterapia cisplatiną i paklitakselem.

Należy zauważyć, że obecnie w populacji docelowej stosowana jest terapia refundowana co powoduje niespełnienie kryteriów upoważniających do wnioskowania o ratunkowy dostęp do technologii lekowej. Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Tym samym zgodnie ze zleceniem MZ bewacyzumab będzie stanowić terapię dodaną do refundowanej terapii cisplatiną i paklitakselem.

Lek Avastin (bewacyzumab) jest zarejestrowany w Europie m.in. w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatiną, lub alternatywnie w skojarzeniu z paklitakselem i topotekaniem u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny. Na podstawie informacji przedstawionych w zleceniu nie można jednoznacznie stwierdzić, czy surowiczy rak szyjki macicy ma charakter przetrwały/nawrotowy, a tym samym czy wnioskowanie wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Stosowanie leku Avastin w terapii raka szyjki macicy było wielokrotnie przedmiotem oceny Agencji. Żadna z ocen nie dotyczyła bezpośrednio surowiczego raka szyjki macicy, natomiast jedna ocena (RDTL) dotyczyła gruczolakoraka szyjki macicy, którego podtypem wg niektórych klasyfikacji jest rak surowiczy, ponadto jedna ocena dotyczyła raków szyjki macicy ogółem (program lekowy). Wcześniejsze zlecenia Ministra Zdrowia dotyczyły m.in. zastosowania bewacyzumabu w:

- w leczeniu rozlanego, gruczolowego raka szyjki macicy (ICD-10: C53) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) (zlecenie 273/2019 w BIP Agencji). Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji uznali za zasadne finansowanie terapii w ocenianym wskazaniu (Opinia Rady Przejrzystości nr 397/2019, Opinia AOTMiT nr 108/2019);
- w leczeniu raka szyjki macicy w IV stadium (ICD-10: C53.8), w ramach RDTL (zlecenie 266/2019 w BIP Agencji). Zlecenie dotyczyło populacji z rakiem płaskonabłonkowym z rozsiewem do węzłów chłonnych. Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji uznali za zasadne finansowanie terapii w ocenianym wskazaniu (Opinia Rady Przejrzystości nr 380/2019, Opinia AOTMiT nr 105/2019);
- w leczeniu rozlanego platynoopornego, neuroendokrynnego raka szyjki macicy (ICD-10: C53) w ramach RDTL (zlecenie 185/2019 w BIP Agencji). Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji uznali za zasadne finansowanie terapii w ocenianym wskazaniu (Opinia Rady Przejrzystości nr 298/2019, Opinia AOTMiT nr 78/2019);
- w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”. W opinii Rady Przejrzystości zasadnym było objęcie refundacją produktu leczniczego Avastin w ocenianym wskazaniu, natomiast w opinii Prezesa Agencji objęcie refundacją leku Avastin było niezasadne z uwagi na brak wpływu ocenianej interwencji na jakość życia, gorszy profil bezpieczeństwa chemioterapii w połączeniu z bewacyzumabem w porównaniu z samą chemioterapią, brak wiarygodnych danych dot. długookresowego stosowania leku (powyżej 30 miesięcy) (Stanowisko Rady Przejrzystości 54/2016 i 55/2016, Rekomendacja nr 37/2016).

Ww. program lekowy nie precyzował typów histopatologicznych raka szyjki macicy kwalifikujących się do leczenia. Kryteria włączenia odnosiły się natomiast do przetrwałego lub nawrotowego raka szyjki macicy u pacjentek niekwalifikujących się do wytrzewienia lub radioterapii lub pierwotnie przerzutowego raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania IVB. Jednakże należy zaznaczyć, że podstawą analizy klinicznej dołączonej do wniosku refundacyjnego były wyniki badania GOG 240, do którego włączano jedynie pacjentki z następującymi typami histologicznymi raka szyjki macicy: płaskonabłonkowym, gruczolowo-płaskonabłonkowym lub gruczolowym.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ na dzień 1 marca 2020 r. produkt leczniczy Avastin (bewacyzumab) jest aktualnie refundowany w ramach programów lekowych w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego oraz w leczeniu zaawansowanego raka jajnika.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Rak szyjki macicy (ang. cervical cancer, kod ICD-10: C53 – nowotwór złośliwy szyjki macicy) to pierwotny nowotwór złośliwy szyjki macicy. Najczęstszym typem histologicznym raka szyjki macicy jest rak płaskonabłonkowy występujących w około 80% przypadkach nowotworów szyjki macicy. Znacznie rzadszy jest rak gruczołowy diagnozowany w ok. 10% przypadków RSM, z czego rak surowiczy stanowi ok. 1%. [opinia eksperta, raport OT.422.103.2019]

Surowiczy rak szyjki macicy jest bardzo rzadkim nowotworem charakteryzującym się szybkim wzrostem i złym rokowaniem, szczególnie w zaawansowanych stopniach choroby lub w początkowych stadiach choroby ale przy obecnych czynnikach ryzyka. Uważany jest za nowotwór złośliwy, choć szczegóły kliniczno-patologiczne cech surowiczego raka szyjki macicy są w dużej mierze nieznane ze względu na jego rzadkość. Surowiczy RSM stanowi mniej niż 1% wszystkich przypadków nowotworów szyjki macicy [Kitade 2020, Jonska-Gmyrek 2018]

Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) traktuje surowiczego gruczolakoraka szyjki macicy jako podgrupę nowotworów nabłonkowych i prekursorów 8,411/3. Jednakże precyzując ten nowotwór należy do kategorii nie płaskonabłonkowych/nie gruczołowych RSM, razem z guzami neuroendokrynnymi, drobnokomórkowymi, jasnokomórkowymi i sarkomatoidalnymi, stanowiącej mniej niż 5% wszystkich nowotworów szyjki macicy. [Jonska-Gmyrek 2018]

Klasyfikacja

Według Al-Mansour 2010 nowotwory miejscowo zaawansowane wg klasyfikacji FIGO określane są stopniami od IIA do IVA. Skale służące do oceny stopnia zaawansowania raka szyjki macicy tj. FIGO oraz AJCC przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 1. Klasyfikacja stopnia zaawansowania raka szyjki macicy według FIGO (2009 r.) oraz AJCC (Źródło: PTGO 2017, PTOK 2013, ESGO/ESRO/ESP 2018)

Klasyfikacja TNM	Stopień wg klasyfikacji FIGO	Charakterystyka
TX	-	brak możliwości oceny guza pierwotnego
T0		nie stwierdza się obecności guza pierwotnego
T1	I	rak ściśle ograniczony do szyjki macicy (naciek na macicę wyklucza zakwalifikowanie pacjentki do tego stadium)
T1a	IA	inwazja raka może być oceniona jedynie mikroskopowo (głębokość nacieku ≤5 mm, średnica ≤7 mm)
T1a1	IA1	inwazja podścieliska o głębokości ≤3,0 mm i średnicy ≤7,0 mm
T1a2	IA2	inwazja podścieliska o głębokości 3,0–5,0 mm i średnicy ≤7,0 mm
T1b	IB	wszystkie przypadki zmian większych niż określone w stopniu IA2, widocznych klinicznie lub nie
T1b1	IB1	klinicznie widoczna zmiana o średnicy ≤4 cm w największym wymiarze
T1b2	IB2	klinicznie widoczna zmiana o średnicy >4 cm w największym wymiarze
T2	II	rak szyjki macicy rozrastający się poza szyjkę, ale nienaciekający dolnej 1/3 części pochwy ani ścian miednicy
T2a	IIA	bez zajęcia przymaciczy
T2a1	IIA1	klinicznie widoczna zmiana o średnicy ≤4 cm w największym wymiarze
T2a2	IIA2	klinicznie widoczna zmiana o średnicy >4 cm w największym wymiarze
T2b	IIB	klinicznie jawna inwazja przymaciczy/stwierdzone naciekanie przymaciczy
T3	III	rak nacieka ściany miednicy (bez lub z zajęciem dolnej 1/3 ścian pochwy) i/lub obecność wodonercza bądź nieczynnej nerki

Klasyfikacja TNM	Stopień wg klasyfikacji FIGO	Charakterystyka
T3a	IIIA	naciek pochwy obejmuje jej dolną 1/3 długości, nie dochodzi do ścian miednicy
T3b	IIIB	rak nacieka ściany miednicy i/lub obecność wodonercza bądź nieczynnej nerki
T4	IV	rak wykracza poza miednicę mniejszą lub nacieka błonę śluzową pęcherza moczowego bądź odbytnicy (naciek potwierdzony biopsją)
T4a	IVA	naciek lub rozsiew na przyległe narządy
T4b	IVB	rozsiew do odległych narządów

Epidemiologia

Według danych z 2012 r. rak szyjki macicy jest czwartym najczęściej występującym rodzajem raka wśród kobiet na świecie oraz szóstym w Europie. Szczyt zachorowań na raka szyjki macicy przypada w wieku 45-55 lat. [raport OT.422.103.2019]

Według danych KRN z 2017 roku w Polsce rak szyjki macicy stanowił 3,7% wszystkich złośliwych nowotworów u kobiet. Rocznie w Polsce obserwuje się ponad 2500 nowych zachorowań na RSM a ok. 1 600 umiera. Współczynnik zachorowalności na raka szyjki macicy w 2017 roku wyniósł 12,61/100 000, natomiast współczynnik umieralności wyniósł 8,11/100 000. [dane KRN]

Według opinii Prezesa Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej surowiczy rak szyjki macicy występuje w Polsce u 5-6 pacjentów rocznie, a w stanie miejscowo zaawansowanym w Polsce diagnozuje się ok. 1-2 przypadki na 2 lata. Średni wiek pacjentów chorujących na ten typ nowotworu różni się od innych RSM i zawiera się w zakresie od 27 do 79 lat, z dwoma pikami: jednym przez 40 r.ż., a drugim po 54 r.ż. [Jonska-Gmyrek 2018]

Rokowanie

Do czynników złego rokowania w RSM 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) mediana czasu przeżycia wynosi 2 miesiące. [PTOK 2013]

Pięcioletnie przeżycie kobiet z początkowym, miejscowo zaawansowanym i przerzutowym stadium RSM wynosi odpowiednio 91%, 57% i 16%. [Jonska-Gmyrek 2018] Według Wojciechowska 2010 średni wskaźnik 5-letnich przeżyć kobiet z rakiem szyjki macicy w Polsce wynosi 54,1%.

Zgodnie z przeglądem systematycznym Jonska-Gmyrek 2018 w literaturze opisano 113 przypadków pacjentek z rakiem surowiczym szyjki macicy, wśród których 7 miało chorobę miejscowo zaawansowaną. Trzy z tych pacjentek poddano radykalnej histerektomii i radioterapii przed lub po, a u jednej zastosowano chemioradioterapię po radykalnej histerektomii. W okresie obserwacji od 28 do 40 miesięcy wszystkie pacjentki zmarły z powodu choroby pozamiedniczej. Na podstawie przypadku tych 7 pacjentów oszacowano, że w przypadku miejscowo zaawansowanego surowiczego raka szyjki macicy 3-5 letnie przeżycie bez progresji choroby oraz przeżycie całkowite wynoszą 0%.

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję. Przedstawione w niniejszym opracowaniu opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 2. Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według eksperta klinicznego

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. Zbigniew Kojs Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	Prof. dr hab. Jan Kotarski Prezes Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej
Przedwczesny zgon	X	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X	-
Niezdolność do pracy	X	-

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. Zbigniew Kojs Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	Prof. dr hab. Jan Kotarski Prezes Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X	-
Obniżenie jakości życia	X	-

2.3. Oceniana technologia

Tabela 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Avastin]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 25 mg/ml
Wnioskowane wskazanie	surowiczy nowotwór szyjki macicy o zaawansowaniu miejscowym (ICD-10: C53)
Wskazania zarejestrowane	<ul style="list-style-type: none"> Rak okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami (w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie) Rozsiany rak piersi (w skojarzeniu z chemioterapią opartą na paklitakselu) Rozsiany rak piersi (w skojarzeniu z kapecytabiną) Niedrobnokomórkowy rak płuca (w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny) Nieplaskonabłonkowy, nie drobnokomórkowy rak płuc (w skojarzeniu z erlotynibem) Zaawansowany lub rozsiany rak nerki (w skojarzeniu z interferonem alfa-2a) Zaawansowany rak jajnika, jajowodu, pierwotny rak otrzewnej (w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem) Zaawansowany rak jajnika, jajowodu, pierwotny rak otrzewnej (w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną lub w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem) Zaawansowany rak jajnika, jajowodu, pierwotny rak otrzewnej (w skojarzeniu z paklitakselem, topotekanem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną) Przetrzywały, nawrotowy lub przerzutowy rak szyjki macicy w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatiną lub alternatywnie w skojarzeniu z paklitakselem i topotekanem)*
Wnioskowane dawkowanie	15 mg/kg m.c. co 21 dni
Droga podania	Dożylnie
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

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

Komentarz analityków Agencji:

Wnioskowane wskazanie dotyczy zaawansowanego miejscowo surowiczego nowotworu szyjki macicy, natomiast wskazanie rejestracyjne obejmuje leczenie przetrzywałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy. Na podstawie informacji przedstawionych w zleceniu nie można jednoznacznie stwierdzić, czy rak szyjki macicy ma charakter przetrzywały, a tym samym czy wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Ponadto warto podkreślić, że wskazanie zarejestrowane leku Avastin obejmuje podanie leku w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatiną. Zlecenie MZ nie zawiera informacji o tym, czy lek będzie podawany w monoterapii czy też w skojarzeniu, jednak biorąc pod uwagę, iż w załączniku do zlecenia MZ podano, że obecna terapia obejmuje cisplatinę i paklitaksel, można przypuszczać, iż lek Avastin będzie terapią dodaną do obecnie stosowanego schematu leczenia.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania terapii bewacyzumabem we wnioskowanym wskazaniu, przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase i Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 14.04.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 4. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z miejscowo zaawansowanym surowiczym nowotworem szyjki macicy; w przypadku nieodnalezienia dowodów ściśle odpowiadających zdefiniowanej populacji do analizy będą kwalifikowane badania dotyczące szerszej populacji	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	Bewacyzumab stosowany w dawce 15 mg/kg m.c. co 21 dni	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	Dowolny	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	niezgodne ze wskazanymi w kryteriach włączenia, np. dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	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 będą kwalifikowane badania o najwyższej jakości)	brak
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście, publikacje w języku angielskim lub polskim. 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu, publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań dotyczących stosowania bewacyzumabu w miejscowo zaawansowanym (stopień zaawansowania IIA-IVA), surowiczym raku szyjki macicy. Odnaleziono natomiast jedną serię przypadków (N=5) obejmującą pacjentki z surowiczym rakiem szyjki macicy w stopniu zaawansowania IB1-IVB – Kitade 2020. Wśród pacjentek z badania 4 osoby miały nowotwór w stopniu zaawansowania od IB1 (n=3) do IIB (n=1) i zostały poddane leczeniu operacyjnemu. Tylko jedna osoba z badania o stopniu zaawansowania nowotworu IVB (pacjentka z przerzutami do odległych narządów) otrzymała bewacyzumab. Wyniki leczenia tej pacjentki bewacyzumabem przedstawiono poniżej.

Ponadto w ramach procesu rejestracji produktu leczniczego Avastin w raku szyjki macicy EMA wzięła pod uwagę badanie kliniczne GOG 240, w którym bewacyzumab stosowany był w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu pierwotnie przerzutowego (stopień IVB), nawrotowego lub przetrwałego raka płaskonabłonkowego, gruczołowo-płaskonabłonkowego lub gruczołakoraka szyjki macicy, którego nie można leczyć chirurgicznie i/lub radioterapią. Na podstawie informacji przedstawionych w zleceniu nie można jednoznacznie stwierdzić, czy wnioskowana populacja spełnia kryteria włączenia do badania (czy w przypadku ocenianej populacji nowotwór jest przetrwały lub nawrotowy). Ponadto z uwagi na fakt, że surowiczy rak szyjki macicy jest nowotworem bardzo rzadkim nie wiadomo czy w badaniu GOG 240 brali udział pacjenci z tym nowotworem (brak takich danych w publikacji). Tym samym uznano, że badanie GOG 240 nie spełniała kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego. Jednakże z uwagi na fakt, że brak jest wystarczających informacji rozstrzygających czy pacjenci z populacji docelowej mogliby zostać zakwalifikowani do badania oraz na fakt, że ankietowani eksperci w swoich stanowiskach powołali się na owe badanie zdecydowano o opisie w raporcie najważniejszych informacji i wyników z badania GOG 240, które przedstawiono w rozdziale **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** Jednakże jak wskazał prof. Kotarski należy mieć na uwadze, że *brak jest danych*

czy surowiczy rak szyjki macicy reaguje na leczenie tak jak raki płaskonabłonkowe lub gruczolowe ale nie surowicze.

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono i włączono do opracowania opis przypadków Kitade 2020. Wśród 5 pacjentek z badania u jednej zdiagnozowano surowiczego raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania IVB, której podano bewacyzumab. Szczegóły zawiera tabela poniżej.

Tabela 5. Opis przypadku z publikacji Kitade 2020 dotyczącej pacjentów z surowiczym rakiem szyjki macicy

Badanie	Charakterystyka pacjenta leczonego bewacyzumabem	Interwencja	Wyniki skuteczności	Wyniki bezpieczeństwa
Kitade 2020 (opis przypadków)	<p>Wiek pacjentki 47 lat</p> <p><u>Stopień zaawansowania wg FIGO:</u> IVB</p> <p>Pacjentka z surowiczym rakiem szyjki macicy, przerzutami do obu jajników oraz zajęciem otrzewnej.</p>	<p><u>Stosowana terapia:</u> karboplatyna + paklitaksel (w pierwszej linii) 10 cykli</p> <p>Bewacyzumab został dodany do chemioterapii w 9. cyklu</p>	<p>Wszystkie zmiany łącznie z tymi w szyjce macicy zniknęły po 10 cyklach chemioterapii (całkowita remisja choroby). Obecnie pacjentka kontynuuje terapię z dodatkiem bewacyzumabu i pozostaje wolna od nawrotu od 2 lat i 2 miesięcy.</p>	Brak informacji

Odnalezione badanie charakteryzowało się następującymi ograniczeniami:

- opis przypadku stanowi dowód niskiej jakości;
- włączony opis przypadku nie odpowiada ściśle charakterystyce populacji docelowej. Opis przypadku dotyczy pacjentki z chorobą przerzutową, natomiast populacja docelowa dotyczy pacjentek w stadium miejscowego zaawansowania;
- w publikacji nie podano informacji o sposobie dawkowania bewacyzumabu.

3.1.3. Opis badania rejestracyjnego

W poniższej tabeli zebrano najważniejsze informacje o charakterystyce badania rejestracyjnego bewacyzumabu - GOG240. W badaniu nie wyszczególniono liczby pacjentów z surowiczym nowotworem szyjki macicy. Ponadto nie odnaleziono również informacji o poszczególnych stanach zaawansowania nowotworu wg FIGO. Szczegóły zawarto w tabelach poniżej.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka badania rejestracyjnego bewacyzumabu GOG 240 na podstawie publikacji Tewari 2017

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
GOG240 (NCT00803062) (publikacja Tewari 2017, Tewari 2014, Penson 2015)	<p>Wieloośrodkowe randomizowane badanie otwarte III fazy</p> <p><u>Cel badania:</u> ocena czy dodanie bewacyzumabu do dożylniej chemioterapii (cisplatyna+paklitaksel lub topotekan+paklitaksel) poprawia wyniki w zakresie OS u pacjentów z nawrotowym, przetrwałym, przerzutowym rakiem szyjki macicy</p> <p><u>Interwencja:</u> Cykl wynosił 21 dni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupa chemioterapii 1 (CHT CIS+PAK): <ul style="list-style-type: none"> o ciplatyna 50 mg/m² o paklitaksel 135 lub 175 mg/m² • Grupa z bewacyzumabem (BEW1): <ul style="list-style-type: none"> o ciplatyna 50 mg/m² 	<p>Pacjenci z nawrotowym, przerzutowym lub przetrwałym rakiem szyjki macicy (N=452)</p> <p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przerzutowy (w stadium zaawansowania IVB), nawrotowy lub przetrwały rak szyjki macicy (płaskonabłonkowy, gruczolowy, gruczolowo-płaskonabłonkowy), niekwalifikujący się do radioterapii lub leczenia chirurgicznego, • pacjentki po odzyskaniu sił po leczeniu chirurgicznym, radioterapii lub chemioradioterapii (czas od przyjęcia ostatniej chemioradioterapii ≤6 tyg., radioterapii ≤3 tyg., leczenia chirurgicznego ≤6 tyg. przed randomizacją), • status sprawności GOG 0 lub 1. 	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS); • częstość występowania i nasilenie zdarzeń niepożądanych. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie; • przeżycie bez progresji choroby (PFS); • jakość życia (mierzona za pomocą kwestionariusza FACT-Cx-TOI).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> ○ paklitaksel 135 lub 175 mg/m² ○ bewacyzumab (15 mg/kg) • Grupa chemioterapii 2 (CHT TOP+PAK): <ul style="list-style-type: none"> ○ topotekan 0,75 mg/m² w dniach 1-3 ○ paklitaksel 175 mg/m² • Grupa z bewacyzumabem (BEW2): <ul style="list-style-type: none"> ○ topotekan 0,75 mg/m² w dniach 1-3 ○ paklitaksel 175 mg/m² ○ bewacyzumab (15 mg/kg) 	Kryteria wykluczenia wybrane: <ul style="list-style-type: none"> • pacjentki po uprzedniej chemioterapii (z wyjątkiem chemioterapii z jednoczesną radioterapią), • pacjentki stosujące paklitaksel i/lub topotekan z jednoczesną radioterapią, • przerzuty w obszarze osi mózgowo-rdzeniowej. Liczebność populacji Grupa CHT (CIS+PAK): N=114 Grupa BEW1: N=111 Grupa CHT (TOP+PAK): N=115 Grupa BEW2: N=112	

Skróty: CHT – chemioterapia, BEW – bewacyzumab, CIS – cisplatyna, PAK – paklitaksel, PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival), OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival)

Tabela 7. Charakterystyka pacjentów w badaniu GOG 240 na podstawie publikacji Tewari 2017

Parametr	Chemioterapia + bewacyzumab, N=227 n (%)	Chemioterapia, N=255 n(%)
Wiek (mediana)	48 lat	46 lat
Histologia:		
śluzakowaty	158 (69,6)	152 (67,6)
gruczolakorak, nieokreślony	42 (18,5)	44 (19,6)
inny	27 (11,9)	29 (12,9)
Prezentacja choroby:		
nawrotowy	160 (70,5)	165 (73,3)
przetwórczy	28 (12,3)	23 (10,2)
przerzutowy (zaawansowany)	39 (17,2)	37 (16,4)

Analiza skuteczności

Poniżej jeżeli było to możliwe zaprezentowano wyniki dla dwóch podgrup badania: grupy chemioterapii (CHT) opartej na cisplatynie (CIS) z paklitakselem (PAK) vs grupy CHT (CIS+PAK) z dodatkiem bewacyzumabu (BEW). W przypadku braku wyników analizy skuteczności dla powyższych podgrup wyniki prezentowane będą dla całej grupy CHT (grupa CIS+PAK i grupa TOP+PAK) vs całej grupy bewacyzumabu (CHT + BEW).

- Przeżycie całkowite

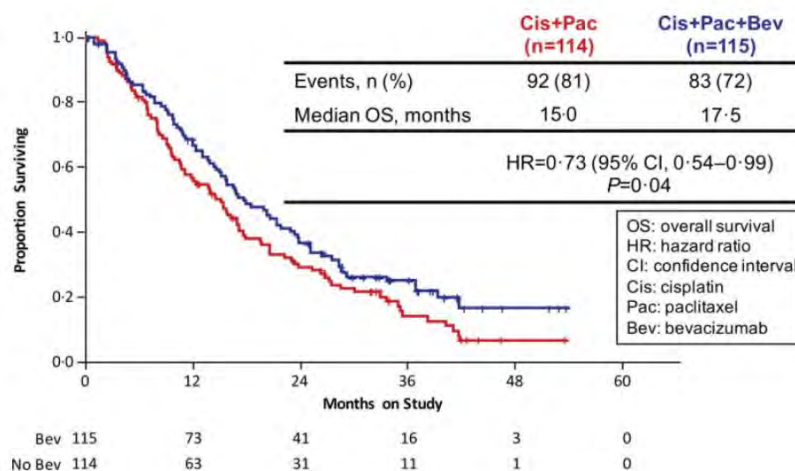
W publikacji Tewari 2017 wskazano, że w zakresie analizy przeżycia, dodanie bewacyzumabu do CIS+PAK skutkowało statystycznie istotną poprawą przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu do samej chemioterapii CIS + PAK. Dodanie bewacyzumabu skutkowało zmniejszeniem ryzyka zgonu o 27% oraz wydłużeniem mediany przeżycia o 2,5 miesiąca. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 8. Wyniki analizy skuteczności dla grupy CIS + PAK + BEW vs CIS + PAK - przeżycie całkowite (publikacja Tewari 2017)

Punkt końcowy	CIS + PAK + BEW		CIS + PAK		HR (95% CI) p=0,04
	n/N (%)	Mediana (mies.)	n/N (%)	Mediana (mies.)	
OS	83/115 (72)	17,5	92/114 (81)	15,0	0,73 (0,54; 0,99) p=0,04

Skróty: BEW – bewacyzumab, CI – przedział ufności (ang. confidential interval), CIS – cisplatyna, HR – iloraz ryzyka (ang. hazard ratio), mies. – miesiąc, OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), PAK – paklitaksel

Krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS) w grupach badania BEW + CIS + PAK vs CIS + PAK przedstawiono poniżej.



Rysunek 1. Krzywa Kaplana Meiera – przeżycie całkowite (OS) w grupie BEW + CIS + PAK oraz grupie CIS + PAK (Źródło: Tewari 2017)

Jednakże w podgrupie pacjentek, które nie otrzymały wcześniej radioterapii miednicy (20% populacji badania, N=91), nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między grupą CHT + BEW (N=46) a grupą CHT (N=45) w zakresie poprawy przeżycia całkowitego (mediana OS odpowiednio 24,5 mies. i 16,8 mies., HR=0,64; 95%CI: 0,37;1.10; p=0,11).

- Jakość życia

Wyniki badania nie wykazały istotnych statystycznie różnic w jakości życia między ramieniem CIS + PAK + BEV a ramieniem CIS + PAK ocenionej za pomocą kwestionariusza FACT-Cx-TOI, który badał wpływ choroby na życie codzienne. Poniższa analiza jakości życia kwestionariuszem FACT-Cx-TOI obejmuje jedynie pacjentki, dla których dostępne były dane przed rozpoczęciem leczenia oraz wyniki dla co najmniej jednej oceny w toku trwania terapii bądź po jej zakończeniu (390 pacjentek).

W analizie wykonanej w podgrupie pacjentek z objawami neurotoksycznymi nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami CIS + PAK + BEV a CIS + PAK pod względem średniego nasilenia tych objawów. Ponadto w analizie wykonanej w podgrupie pacjentek z bólem nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy powyższymi grupami pod względem średniego nasilenia bólu. Szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności dla porównania CIS + PAK + BEV z CIS + PAK – jakość życia (Źródło Penson 2015)

Punkt końcowy	MD (95% CI)
Wpływ choroby na życie codzienne wg FACT-Cx-TOI	-2,1 (-1,2; 5,3)
Nasilenie objawów neurotoksycznych wg FACT/GOG-Ntx – ocena tylko u pacjentek z objawami neurotoksycznymi	0,15 (-1,54;1,84)
Nasilenie bólu wg BPI – ocena tylko u pacjentek z bólem o nasileniu ciężkim	0,77 (-0,13; 1,68)

FACT/GOG-Ntx-4 - Skala oceny jakości życia dla pacjentów z neurotoksycznością, składająca się z 4 pytań dotyczących odczuwania mrowienia oraz dyskomfortu w stopach lub rękach w ciągu 1 tygodnia. Każde pytanie oceniane jest w skali 0 (brak wpływu choroby na życie codzienne pacjenta) do 4 (bardzo duży wpływ choroby na życie pacjenta).

FACT-Cx TOI - Skala oceny jakości życia dla pacjentek z RSM, składająca się pytań dotyczących wpływu choroby na życie codzienne w ciągu 1 tygodnia. Oceniane kategorie to: zdrowie fizyczne, samopoczucie, życie społeczne, samopoczucie, funkcjonalność w życiu codziennym oraz dodatkowe problemy. Każde pytanie oceniane jest w skali 0 (brak wpływu choroby na życie codzienne pacjenta) do 4 (bardzo duży wpływ choroby na życie pacjenta).

BPI - Skala oceniająca nasilenie bólu oraz wpływ bólu na codzienne życie pacjenta w ciągu 24 h

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidential interval), MD – różnica średnich (ang. mean difference)

- Przeżycie wolne od progresji

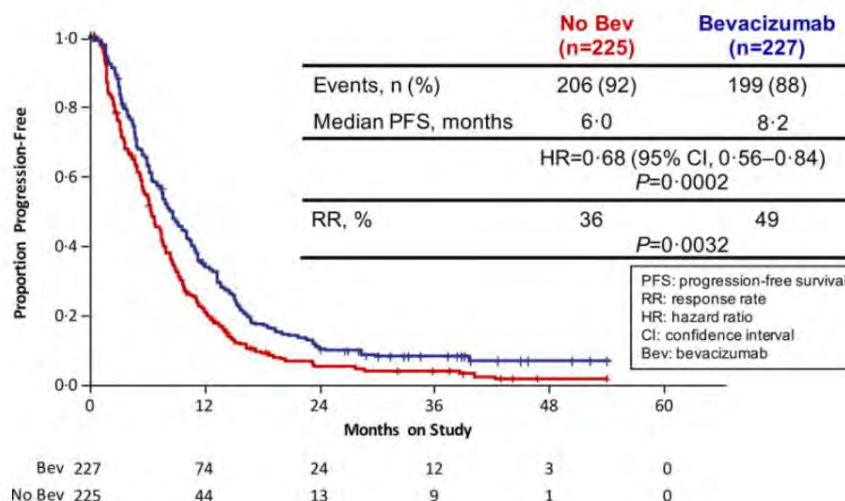
Wyniki dotyczące przeżycia bez progresji choroby wskazały na korzyść dodania bewacyzumabu do chemioterapii w porównaniu co samej chemioterapii. Wykazano, że dodanie bewacyzumabu do chemioterapii istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko progresji o 32%. Szczegóły zawiera poniższa tabela.

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności dla porównania CHT + BEW z CHT - przeżycie wolne od progresji (publikacja Tewari 2017)

Punkt końcowy	CHT + BEW		CHT (CIS+PAK i TOP + PAK)		HR (95% CI) p<0,002
	n/N (%)	Mediana (mies.)	n/N (%)	Mediana (mies.)	
PFS	199/227 (88)	8,2	206/225 (92)	6,0	

Skróty: BEW – bewacyzumab, CI – przedział ufności (ang. confidential interval), CHT – chemioterapia, CIS – cisplatyna, HR – iloraz ryzyka (ang. hazard ratio), mies. – miesiąc, PAK – paklitaksel, PFS – przeżycie wolne od pogresji (ang. progression free survival), TOP – topotekan

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

**Rysunek 2. Krzywa Kaplana Meiera – przeżycie wolne od progresji (PFS) dla grupy BEW + CHT oraz grupy CHT (Źródło: Tewari 2017)**

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa zaprezentowano na podstawie danych w publikacji Tewari 2017. W publikacji Tewari 2017 przedstawiono wyniki z badania GOG-0240 po najdłuższym okresie obserwacji.

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) otrzymujących bewacyzumab i nie spowodowały nagłej interwencji chirurgicznej, posocznicy i / lub śmierci.

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

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

Zdarzenie niepożądane	Chemioterapia, N=220 n (%)	Chemioterapia + bewacyzumab, N=220 n(%)	RR (95% CI) p value
Przetoki układu moczowo-płciowego stopnia 2	1 (0,45)	8 (3,64)	8 (1,01; 63,4) p=0,037
Przetoki układu moczowo-płciowego stopnia 3	1 (0,45)	6 (2,7)	6 (0,73; 49,4) p=0,12
Przetoki żołądkowo-jelitowe stopnia 2	1 (0,45)	11 (5,0)	11 (1,43; 84,5) p=0,006
Przetoki żołądkowo-jelitowe stopnia 3	0	7 (3,2)	n/a p=0,015

Zdarzenie niepożądane	Chemioterapia, N=220 n (%)	Chemioterapia + bewacyzumab, N=220 n (%)	RR (95% CI) p value
Nadciśnienie tętnicze stopnia≥2	4 (1,8)	55 (25)	13,8 (5,07; 37,3) p=<0,001
Neutropenia stopnia≥4	58 (26)	80 (36,4)	1,37 (1,04; 1,83) p=0,0308
Gorączka neutropeniczna stopnia≥3	12 (5,5)	12 (5,5)	1,0 (0,46; 2,18) p=1,0
Krwawienia żołądkowo – jelitowe stopnia≥3	1 (0,45)	4 (1,8)	4 (0,45; 35,5) p=0,37
Proteinuria stopnia≥3	0	5 (2,3)	n/a p=0,06
Zakrzepica, zator stopnia≥3	4 (1,8)	18 (12,7)	4,5 (1,55; 13,1) p=0,004
Ból stopnia≥2	63 (28,7)	72 (32,7)	1,1 (0,86; 1,51) p=0,41

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidential interval), RR – ryzyko względne (ang. risk ratio)

3.2. Dodatkowe informacje

Efektywność praktyczna według ekspertów klinicznych

Prof. Kojs, ankietowany przez Agencję, przekazał następujące informacje dotyczące skuteczności praktycznej ocenianej technologii lekowej: „Zastosowanie bevacizumabu w skojarzeniu z chemioterapią u chorych z przerzutowym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy wykazało następujące korzyści kliniczne:

- wydłużenie czasu przeżycia całkowitego o 3,5 miesiąca (wyniki dotyczą porównania grup BEV+CHT vs CHT – przypis autora raportu),
- w grupie chorych nie poddawanych wcześniejszej radioterapii zysk wyniósł ponad 7 miesięcy,
- zysk w czasie wolnym od progresji wyniósł 2,2 miesiąca,
- odsetek obiektywnych odpowiedzi był większy o 13%”.

Jako źródło prof. Kojs wskazał badanie III fazy GOG240 (publikacja Tewari 2017).

Prof. Kotarski również powołując się na publikację Tewari 2017 wskazał, że *połączenie chemioterapii cisplatyna + paklitaksel lub paklitaksel + topotekan z bewacyzumabem powodowało wydłużenie okresu wolnego od choroby (8,2 msc vs 5,9 msc) oraz przeżycia OS (17 msc vs 13,3 msc – wyniki dotyczą porównania grup BEV+CHT vs CHT – przypis autora raportu)*. Ponadto wskazał, że *podane wyniki badań zawierają średnie wartości. W grupach badanych będą chore, które będą znacznie powyżej średniej i te które nie odniosą korzyści z leczenia. Niestety nie dysponujemy metodami pozwalającymi na wyselekcjonowanie tych co odniosą istotne korzyści z terapii antyangiogennej*.

Ponadto prof. Kojs oraz prof. Kotarski w swoich opiniach wskazali, że *antyangiogenna terapia niesie ryzyko wystąpienia działań ubocznych*. Zwrócili uwagę, że włączenie bewacyzumabu do leczenia wiązało się ze wzrostem ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego w stopniu G2 lub większym, w przetok jelitowych i układu moczowego oraz epizodów zakrzepowo zatorowych (8% vs 2%).

Prof. Panek wskazał, że skuteczność praktyczna zastosowania bewacyzumabu w analizowanym wskazaniu jest ograniczona - *tak wynika z bardzo skromnych liczbowo doniesień. Źródłem aktualnych informacji (o surowicznym RSM – przypis autora raportu) jest publikacja – przegląd piśmiennictwa Joanny Jońskie-Gmyrek opublikowany w Gynecol. Obstet. Investigation w 2018 r.* Ponadto Profesor w swojej opinii wskazał, że *istnieją przesłanki teoretyczne wskazujące na możliwość zastosowania bewacyzumabu w tej wysoce paliatywnej sytuacji klinicznej oraz, że najbardziej prawdopodobnym następstwem ocenianej sytuacji klinicznej może być obniżenie jakości życia wynikające z możliwości wystąpienia poważnych efektów toksycznych przy bardzo ograniczonej skuteczności leczenia*.

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 najcięższych działań niepożądanych należały:

- perforacje żołądkowo-jelitowe;
- krwotoki, w tym krwotoki płucne/krwiopłucie, częściej występujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca;
- tętnicza zakrzepica zatorowa.

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych we wszystkich badaniach klinicznych, u pacjentów otrzymujących Avastin należały nadciśnienie, zmęczenie lub osłabienie, biegunka oraz ból brzucha.

Z analizy danych dotyczących bezpieczeństwa wydaje się, że występowanie nadciśnienia i białkomoczu w trakcie terapii lekiem Avastin prawdopodobnie zależy od dawki leku.

Do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą:

- w ramach zaburzeń krwi i układu chłonnego: gorączka neutropeniczna, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość);
- zaburzeń metabolizmu i odżywiania: anoreksja, hipomagnezemia, hiponatremia;
- zaburzeń układu nerwowego: obwodowa neuropatia czuciowa, dyzartria, ból głowy, zaburzenie smaku;
- zaburzeń oka: zaburzenie oka, zwiększone łzawienie;
- zaburzeń naczyniowych: nadciśnienie, zakrzepica zatorowa (żylna);
- zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność, nieżyt nosa, krwawienie z nosa, kaszel;
- zaburzeń żołądka i jelit: krwotok z odbytnicy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaparcia, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha;
- zaburzeń skóry i tkanki podskórnej: komplikacje w gojeniu się ran, złuszczone zapalenie skóry, sucha skóra, przebarwienie skóry,
- zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej: bóle stawów, ból mięśni;
- zaburzeń nerek i dróg moczowych: białkomocz;
- zaburzeń układu rozrodczego i piersi: niewydolność jajników,
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania: osłabienie, zmęczenie, gorączka, zapalenie błon śluzowych
- badań diagnostycznych: 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 powstania przetoki pomiędzy pochwą a przewodem pokarmowym z powodu przetrwalego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy;
- zwiększone ryzyko powstania 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 stosowanie leku Avastin może upośledzać płodność kobiety.

Informacje z ChPL dotyczące badania GOG 0240

Przetoki pomiędzy układem pokarmowym a pochwą

W badaniu klinicznym GOG-0240 u pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, perforacje żołądkowo-jelitowe (wszystkie stopnie) zgłaszano u 3,2% pacjentek. 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.

Przetoki (inne niż żołądkowo-jelitowe)

W badaniu klinicznym 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 GOG-0240, krwawienia stopnia 3-5 odnotowano u 8,3% pacjentek leczonych produktem Avastin w skojarzeniu z paklitakselem i topotekanem w porównaniu do 4,6% w grupie chorych leczonych paklitakselem i topotekanem.

Zakrzepica zatorowa żył

W badaniu klinicznym GOG-0240 żyłne epizody zakrzepowo-zatorowe w stopniu 3-5 odnotowano 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 GOG-0240 zgłaszano infekcje stopnia 3-5 u 24% pacjentek leczonych produktem Avastin w skojarzeniu z paklitakselem i topotekanem w porównaniu do 13% pacjentek leczonych paklitakselem i topotekanem.

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

Na stronach FDA, URPL i EMA nie odnaleziono aktualnych sygnałów bezpieczeństwa odnoszących się do działań niepożądanych innych niż opisane w ChPL Avastin.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania produktu leczniczego Avastin była przedmiotem oceny Europejskiej Agencji Leków (EMA) we wskazaniu rejestracyjnym dotyczącym populacji z przetwiałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.

Zgodnie z informacjami w raporcie z oceny EMA pacjenci z rakiem szyjki macicy przetwiałym, nawrotowym lub w stopniu zaawansowania IVb mają bardzo złe rokowanie. Zwykle rekomendowana jest u nich chemioterapia, choć często o charakterze paliatywnym. Pomimo, iż obecnie nie ma ugruntowanego schematu chemioterapii stosowanej u pacjentów z rakiem szyjki macicy, to chemioterapia oparta na związkach platyny (w skojarzeniu z paklitakselem) stanowi standardową opcję leczenia. Jednak cały czas istnieje potrzeba bardziej efektywnych i lepiej tolerowanych terapii.

Biorąc powyższe pod uwagę, pierwsze wyniki badania GOG 0240 wskazujące, że dodanie bewacyzumabu do terapii cisplatyna+paklitaksel istotnie statystycznie obniża ryzyko zgonu o 26% (HR=0,74, 95CI: 0,58; 0,94), a także poprawia medianę przeżycia o 3,9 miesiąca, uznaje się za klinicznie istotne. Te wyniki zostały poparte analizą wrażliwości oraz danymi dotyczącymi PFS. W grupie leczonych chemioterapią i bewacyzumabem nie zaobserwowano szkodliwego efektu terapii w odniesieniu do HRQoL, co jest ważnym aspektem na dalszych etapach choroby, w której obecne opcje leczenia mogą być postrzegane jako paliatywne.

Jednakże dodanie bewacyzumabu do chemioterapii charakteryzowało się zwiększoną toksycnością, szczególnie w zakresie zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w grupie leczonych schematem cisplatyna + paklitaksel + bewacyzumab, a w grupie leczonych schematem topotekan + paklitaksel + bewacyzumab w zakresie zwiększonej częstości występowania infekcji. Ponadto u pacjentek z rakiem szyjki macicy leczonych bewacyzumabem odnotowano częstsze wystąpienie takich zdarzeń niepożądanych jak: perforacja przewodu pokarmowego (w tym przetoki pochwy), zdarzenia zakrzepowo-zatorowe stopnia ≥ 3 oraz krwawienia stopnia ≥ 3 w porównaniu z pacjentami stosującymi bewacyzumab w innych badaniach klinicznych (w innych wskazaniach).

Zdaniem EMA, bazując na wynikach badania GOG 0240, relacja korzyści do ryzyka stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu pacjentek z przetwiałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy została uznana za pozytywną. [EMA_Assesment report_2015]

Konsultant Wojewódzki w dziedzinie ginekologii onkologicznej, prof. Panek wskazał, iż *stosunek korzyść/ryzyko zastosowania wnioskowanego leczenia zależy od wielu parametrów klinicznych: stan ogólny, stopień zaawansowania nowotworu, wydolność narządów krytycznych: wątroba, nerki, układ krążenia i krwiotwórczy, oraz przewód pokarmowy, a profil toksyczości jest taki jak w innych zastosowaniach Avastinu.*

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 14.04.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>);
 - Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO) (<http://ptgo.pl/>);
 - Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>);
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>);
 - European Organization for Research and Treatment of Cancer (<https://www.eortc.org/>);
- amerykańskie:
 - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>);
 - American Society of Clinical Oncology (ASCO) (<https://www.asco.org/>);
- brytyjskie:
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>);

Korzystano również z wyszukiwarki google.

W niniejszym raporcie opisano 4 najbardziej aktualne rekomendacje odnoszące się do leczenia nowotworów szyjki macicy przygotowane przez: Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej z 2017 r., National Comprehensive Cancer Network z 2020 r., European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology z 2018 r. oraz European Society for Medical Oncology z 2017 r.

Opis wytycznych ograniczono do opisu leczenia miejscowo zaawansowanego nowotworu szyjki macicy (stadium zaawansowania IIA-IVA). Wśród opisanych wytycznych nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się do leczenia surowiczego nowotworu szyjki macicy, dlatego w poniższej tabeli opisano odnalezione zalecenia dotyczące leczenia nowotworów szyjki macicy.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Polskie wytyczne kliniczne	
<p>PTGO 2017, Wersja 2017.1</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku szyjki macicy. Zalecenia dotyczą raka płaskonabłonkowego, gruczołowo-płaskonabłonkowego oraz gruczołowego szyjki macicy. Raki neuroendokrynne, drobnokomórkowe, szkliskomórkowe, mięsaki oraz inne typy histologiczne raków nie zostały ujęte w wytycznych. Ograniczono się do opisanego postępowania w przypadku leczenia chorych z rakiem szyjki macicy w stadium zaawansowania miejscowego (tj. stadium zaawansowania IIA-IVA).</p> <p><i>Leczenie raka szyjki macicy (RMS) obejmuje chirurgię, radioterapię, radiochemioterapię oraz chemioterapię. Ustalono, że udział chirurgii, chemioterapii oraz radioterapii w leczeniu pierwotnego RSM zgodnie z medycyną opartą na dowodach (evidence-based medicine, EBM) wynosi odpowiednio 45%, 51,4% i 58%.</i></p> <p><u>Leczenie raka szyjki macicy w stadium IB-IIA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Radykalna chirurgia: <ul style="list-style-type: none"> ○ Macica z tkankami przyszyjkowymi i górna część pochwy (histerektomia radykalna typu C) + limfadenektomia miedniczna lub ○ Radykalna trachelektomia z limfadenektomią miedniczną (oncofertility) lub ○ Górna część pochwy, tkanki okołoszyjkowe i limfadenektomia miedniczna (w przypadku wcześniejszej prostej histerektomii) • Chemioradioterapia, w przypadku gdy: <ul style="list-style-type: none"> ○ Medyczne przeciwwskazania do operacji IB2/IIA2 – wyselekcjonowane chore, ○ Zajęcie przedniej ściany pochwy,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> o Rak inwazyjny po prostej histerektomii, o Wybór chorej. • Neoadiuwantowa chemioterapia (NACT) z następową radioterapią lub chirurgią jest opcją dla miejscowo zaawansowanych raków (IB2 i IIA2), ale oczekujemy na wyniki badań kliniczno-kontrolnych. <p><u>Leczenie raka szyjki macicy w stadium IIB-IV</u></p> <p>Wynik badania MRI miednicy, TK jamy brzusznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • węzły chłonne okołoaortalne (PALN) (-) (=niepowiększone) <ul style="list-style-type: none"> o Radioterapia miednicy (+ para-aortic) + brachyterapia + chemioterapia • PALN (+) (≥2cm), zmiany w przydatkach <ul style="list-style-type: none"> o Wynik TK płuc i śródpiersia (-) – radioterapia miednicy (z PALN, jeśli dodatnie)+ brachyterapia + równoczesna chemioterapia. Rozważyć: resekcję zmian w przydatkach i/lub limfadenektomię pozaotrzewną (sekwencyjną chemioterapię i jednoczasową chemioradioterapię (CCRT)/radioterapię z pól zewnętrznych (EBRT)); o Wynik TK płuc i śródpiersia (+) – Paliatywna radioterapia miednicy + ew. paliatywna chemioterapia <p><u>Stadium IVA z przetoką pęcherzowo-pochwową:</u> jeżeli badania obrazowe miednicy, jamy brzusznej i klatki piersiowej wykluczają odległe przerzuty, można rozważyć pierwotną egzenterację miednicy; NACT może być zastosowana w dużych guzach, celem zmniejszenia rozmiaru przed jednoczasową chemioradioterapią (CCRT).</p> <p>Leczenie antyangiogenne: Bewacyzumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią u chorych na przetrwałego, przerzutowego (IVB) lub nawrotowego, nieoperacyjnego RSM w porównaniu z chemioterapią w sposób istotny statystycznie wydłuża: medianę całkowitego czasu przeżycia, medianę czasu do progresji choroby (...).Do najczęstszych działań niepożądanych (stopień ≥3) występujących po zastosowaniu bewacyzumabu należały: przetoki, nadciśnienie, neutropenia, choroba zakrzepowo-zatorowa.</p> <p><u>Siła rekomendacji i jakość dowodów: brak informacji;</u></p>
Zagraniczne wytyczne kliniczne	
<p>NCCN 2020 (amerykańskie)</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku szyjki macicy o typie płaskonabłonkowym, gruczołowym i gruczołowo-płaskonabłonkowym. Ograniczono się do opisanego postępowania w przypadku leczenia chorych z rakiem szyjki macicy w stadium zaawansowania miejscowego (tj. stadium zaawansowania IIA-IVA).</p> <p>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A chyba, że wskazano inaczej.</p> <p><u>Stopień zaawansowania IB1, IB2 oraz IIA1 – leczenie podstawowe, niezachowujące płodności</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Radykalna histerektomia + limfadenektomia miedniczna (PLND) (siła rekomendacji - kategoria 1) ± limfadenektomia okołoaortalna (para-aortic LND) (siła rekomendacji - kategoria 2B) (należy rozważyć ocenę węzła wartowniczego) lub • Radioterapia miednicy z pól zewnętrznych (EBRT)² + brachyterapia ± jednoczasowa chemioterapia oparta na związkach platyny¹; <p><u>Stopień zaawansowania IB3 oraz IIA2 – leczenie podstawowe, niezachowujące płodności</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Definitywna EBRT miednicy + jednoczasowa chemioterapia oparta na związkach platyny¹ + brachyterapia (siła rekomendacji – kategoria 1 dla podstawowej chemioradioterapii) lub • Radykalna histerektomia + limfadenektomia miedniczna ± limfadenektomia okołoaortalna (siła rekomendacji – kategoria 2B) lub • EBRT miednicy + jednoczasowa chemioterapia oparta na związkach platyny¹ + brachyterapia + adiuwantowa histerektomia³ (siła rekomendacji – kategoria 3) <p><u>Stopień zaawansowania IB3, IIA2, IIB, III, IVA leczenie podstawowe</u></p> <p>1) Tylko obrazowanie radiologiczne</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adenopatia (-) – EBRT miednicy + jednoczasowa chemioterapia oparta na związkach platyny¹ + brachyterapia (siła rekomendacji – kategoria 1) • Adenopatia (+) potwierdzona przez CT, MRI i/lub PET <ul style="list-style-type: none"> o Węzły miednicy (+), węzły chłonne okołoaortalne (-) <ul style="list-style-type: none"> ▪ EBRT miednicy + jednoczasowa chemioterapia oparta na związkach platyny + brachyterapia (siła rekomendacji – kategoria 1) ± EBRT węzłów okołoaortalnych lub ▪ chirurgiczna ocena węzłów okołoaortalnych <ul style="list-style-type: none"> ➢ węzły okołoaortalne (-) – EBRT miednicy + jednoczasowa chemioterapia oparta na związkach platyny¹ + brachyterapia (siła rekomendacji – kategoria 1) ➢ węzły okołoaortalne (+) – EBRT o rozszerzonym obszarze + jednoczasowa chemioterapia oparta na związkach platyny¹ + brachyterapia

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>o Węzły miednicy (+), węzły chłonne okołoaortalne (+) – EBRT o rozszerzonym obszarze + jednoczasowa chemioterapia oparta na związkach platyny¹ + brachyterapia</p> <p>lub</p> <p>2) Chirurgiczna ocena (siła rekomendacji – kategoria 2B);</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena (-) – EBRT miednicy + jednoczasowa chemioterapia oparta na związkach platyny¹ + brachyterapia (siła rekomendacji – kategoria 1) • ocena (+) → ocena chirurgiczna węzłów chłonnych <ul style="list-style-type: none"> o Węzły chłonne miednicy (+) oraz węzły chłonne okołoaortalne (-) potwierdzone poprzez chirurgiczną ocenę (FIGO 2018 IIIC1p) <ul style="list-style-type: none"> ▪ EBRT miednicy + równoległa chemioterapia oparta na związkach platyny¹ + brachyterapia (siła rekomendacji – kategoria 1) o Węzły okołoaortalne (+) potwierdzone przez chirurgiczną ocenę (FIGO 2018 IIIC2p) → dalsze badanie radiologiczne celem potwierdzenia choroby przerzutowej jeśli klinicznie wskazane <ul style="list-style-type: none"> ▪ (-) przerzuty odległe <ul style="list-style-type: none"> ➢ EBRT o rozszerzonym obszarze + jednoczasowa chemioterapia oparta na związkach platyny¹ + brachyterapia ▪ (+) przerzuty odległe → biopsja miejsc z podejrzeniem przerzutów <ul style="list-style-type: none"> ➢ (-) wynik biopsji - EBRT o rozszerzonym obszarze + równoległa chemioterapia oparta na związkach platyny¹ + brachyterapia ➢ (+) wynik biopsji – terapia układowa ± zindywidualizowana radioterapia <p>W przypadku chemioradioterapii preferowanym lekiem jest cisplatyna. W przypadku gdy pacjent nie toleruje cisplatyny zalecana jest karboplatyna.</p> <p>Stosowanie bewacyzumabu pojawia się w wytycznych dopiero w przypadku leczenia układowego pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy. Schematy cisplatyna+paklitaksel+bewacyzumab oraz karboplatyna+paklitaksel+bewacyzumab są preferowanymi schematami w I linii leczenia tych pacjentów.</p> <p>¹ Jednoczasowa chemioterapia oparta na związkach platyny z EBRT wykorzystuje cisplatinę jako pojedynczy lek (lub karboplatinę jeżeli cisplatyna nie jest tolerowana)</p> <p>² Promieniowanie może być opcją dla medycznie nieoperacyjnych pacjentów lub dla tych, którzy odmawiają poddania się operacji</p> <p>³ To podejście można rozważyć u pacjentów, u których zasięg choroby się zwiększa, odpowiadają na EBRT lub anatomia macicy wyklucza brachyterapię o odpowiednim zasięgu</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>1 Zalecenie oparte o dowody wysokiej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślne stanowisko Zespołu NCCN, że interwencja jest właściwa</p> <p>2A Zalecenie oparte na dowodach niższej wiarygodności, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślne stanowisko Zespołu NCCN, że interwencja jest właściwa</p> <p>2B Zalecenie oparte na dowodach niższej wiarygodności, w stosunku do którego osiągnięto (niejednomyślne) stanowisko Zespołu NCCN, że interwencja jest właściwa</p> <p>3 Zalecenie oparte na dowodach na jakimkolwiek poziomie wiarygodności, w przypadku którego zespół NCCN nie zgadza się, że interwencja jest właściwa do stosowania</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> wszystkie zalecenia są uważane za właściwe</p>
<p>ESMO 2017 (europejskie)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalne konflikty interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku szyjki macicy. Ograniczono się do opisu postępowania w przypadku leczenia chorych z rakiem szyjki macicy w stadium zaawansowania miejscowego</p> <p><u>Nowotwór szyjki macicy miejscowo zaawansowany</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • FIGO¹ IB2 / IIB / IIIB <ul style="list-style-type: none"> o Chemioradioterapia – promieniowanie dostosowane do zaawansowania chirurgicznego lub wyniku PET-CT; o Neoadiuwantowa chemioterapia przed następczą operacją lub radioterapią. • FIGO¹ IVA <ul style="list-style-type: none"> o Chemioterapia o (Chemio)radioterapia o Wytrzewienie narządów miednicy mniejszej <p><u>Zastosowanie chemioradioterapii w lokalnie zaawansowanym raku szyjki macicy</u></p> <p>Chemioradioterapia jest standardową opcją leczenia u pacjentów z dużą masą guza (ang. bulky disease) w stopniu IB2-IVA od prawie dwóch dekad, z uwagi na wykazaną w badaniach RCT przewagę w zakresie poprawy DFS i OS w porównaniu ze standardową radioterapią w połączeniu z hydroksymocznikiem [1,A].</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Najczęściej stosowana jest cisplatyna 40mg/m² raz na tydzień, chociaż meta-analiza wykazała znaczące korzyści z zastosowania leków nie będących pochodnymi platyny [I,A].</p> <p>Zastosowanie bewacyzumabu pojawia się w wytycznych na etapie zaleceń dla zaawansowanego/przerzutowego raka szyjki macicy. Terapia trójlekowa paklitaksel, cisplatyna, bewacyzumab jest uważana za preferowaną terapię pierwszej linii w przerzutowym lub nawrotowym raku szyjki macicy na podstawie równowagi między skutecznością a toksycznością [I, A].</p> <p>¹ FIGO – skala stopni zaawansowania nowotworu szyjki macicy przygotowana przez Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique</p> <p><u>Poziomy dowodów:</u></p> <p><i>I - Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>A - Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane</i></p>
<p>ESGO/ESRO/ESP 2018</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zdeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku szyjki macicy. Ograniczono się do opisu postępowania w przypadku leczenia chorych z rakiem szyjki macicy w stadium zaawansowania miejscowego (tj. stadium zaawansowania T1b2/T4a).</p> <p><u>Postępowanie w miejscowo zaawansowanym raku szyjki macicy</u></p> <p><u>Stopień zaawansowania T1b2/T2a2 z ujemnym wynikiem zmian w węzłach chłonnych w badaniu radiologicznym</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Strategia leczenia powinna być ukierunkowana na uniknięcie połączenia radykalnego leczenia operacyjnego i pooperacyjnej zewnętrznej radioterapii, z uwagi na brak dowodów na wpływ takiego leczenia na przeżycie (B) • Definitywna chemioradioterapia oparta na związkach platyny i brachyterapia są preferowaną opcją leczenia (A) • Limfadenektomia okołoaortalna (para-aortic LND), przynajmniej do tętnicy krezkowej dolnej, może być rozważona przed chemioradioterapią i brachyterapią. Limfadenektomia miedniczna (PLND) nie jest wymagana (C) • Radykalne leczenie operacyjne jest alternatywną opcją, w szczególności u pacjentów bez negatywnych czynników ryzyka (połączenie wielkości guza z inwazją przestrzeni limfatycznej (LVSI) i/lub głębokością nacieku). • Chemioterapia neoadiuwantowa, po której przeprowadzana jest radykalna operacja jest opcją kontrowersyjną. Korzyści ze zmniejszenia rozmiaru guza w odniesieniu do rokowania pacjentek nie zostały potwierdzone (C) <p><u>Stopień zaawansowania T1b2/T2a2 z dodatnim wynikiem zmian w węzłach chłonnych w badaniu radiologicznym</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Definitywna chemioradioterapia i brachyterapia są rekomendowane u pacjentów z wyraźnym zajęciem węzłów chłonnych miednicy na obrazowaniu (A) • Należy wdrożyć dodatkową dawkę promieniowania (boost) zajętych węzłów chłonnych (C) • Okołoortalna LND, przynajmniej do tętnicy dolnej krezkowej, może być rozważone przed leczeniem w celu oceny zmian u pacjentów z negatywnym wynikiem zajęcia węzłów okołoaortalnych w obrazowaniu (C) • Można rozważyć usunięcie podejrzanych o zajęcie węzłów chłonnych miednicznych <p><u>Stopień zaawansowania T2b, T3a/b, T4a</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się definitywną chemioradioterapię opartą na związkach platyny i brachyterapię (A) • Należy wdrożyć dodatkową dawkę promieniowania (boost) zajętych węzłów chłonnych (C) • Okołoortalna LND, przynajmniej do tętnicy dolnej krezkowej, może być rozważona przed leczeniem w celu oceny zmian u pacjentów z negatywnym wynikiem zajęcia węzłów okołoaortalnych w obrazowaniu (C) • Można rozważyć usunięcie podejrzanych o zajęcie węzłów chłonnych miednicznych. Wytrzewienie narządów miednicy mniejszej jest opcją u wybranych pacjentek w stopniu zaawansowania choroby T4 N0 M0. <p>Stosowanie bewacyzumabu pojawia się w wytycznych na etapie leczenia choroby pierwotnie przerzutowej. Dodanie bewacyzumabu do standardowej chemioterapii jest zalecane u pacjentek w dobrym stanie sprawności i kiedy ryzyko znacznej toksyczności żołądkowo-jelitowej oraz toksyczności ze strony układu moczowo-płciowego zostało dokładnie ocenione i przedyskutowane z pacjentką (B).</p> <p>Ponadto bewacyzumab pojawia się również w zaleceniach dotyczących terapii paliatywnej. Paliatywna chemioterapia z zastosowaniem taksanów i związków platyny z lub bez bewacyzumabu jest preferowaną opcją leczenia (B)</p> <p><u>Siła rekomendacji</u></p> <p><i>A Przynajmniej 1 metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT oznaczone 1++, i bezpośrednio dotyczy populacji docelowej, lub zbiór dowodów składających się głównie z badań oznaczonych 1+, mających bezpośrednie zastosowanie w populacji docelowej i wykazujących ogólną spójność wyników</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>B</i> Zbiór dowodów, na które składają się badania ocenione na 2++, bezpośrednio dotyczące populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub ekstrapolacja wyników z badań oznaczonych 1++ lub 1+</p> <p><i>C</i> Zbiór dowodów, na które składają się badania ze wskaźnikiem 2+, bezpośrednio dotyczące populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub ekstrapolacja wyników z badań oznaczonych 2++</p> <p><i>Jakość dowodów</i></p> <p>1++ <i>wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań klinicznych randomizowanych (RCT), lub badania RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego</i></p> <p>1+ <i>dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego</i></p> <p>2++ <i>wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych lub wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z bardzo małym ryzykiem błędu systematycznego i wysokim prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy</i></p> <p>2+ <i>dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z małym ryzykiem błędu systematycznego i umiarkowanym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy</i></p>

*system punktowy grupy ds. ginekologii onkologicznej (ang. Gynaecologic Oncology Group Study) służący do oceny wybranych cech kliniczno-patologicznych guza oraz do oceny czynników ryzyka wznowy oraz prawdopodobieństwa wystąpienia wznowy wg punktacji

Skróty: CCRT – jednoczasowa chemioradioterapia (ang. concurrent chemoradiation), DFS – przeżycie wolne od choroby (ang. disease free survival), EBM – medycyna oparta na faktach (ang. evidence-based medicine), EBRT – radioterapia z pól zewnętrznych (ang. external beam radiation therapy), ESGO – the European Society of Gynaecological Oncology, ESMO - European Society for Medical Oncology, ESP – the European Society of Pathology, ESRO – the European Society for Radiotherapy and Oncology, FIGO - Komitet do spraw Ginekologii Onkologicznej Międzynarodowej Federacji Ginekologów i Położników (ang. International Federation of Gynecology and Obstetrics Committee on Gynecologic Oncology), NACT – chemioterapia neoadiuwantowa (ang. neoadjuvant chemotherapy), MRI – rezonans magnetyczny, NCCN – National Comprehensive Cancer Network, OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), PALN – węzły chłonne aortalne, para-aortic LND – limfadenektomia okołoaortalna (ang. para-aortic lymph node dissection), PET - pozytonowa tomografia emisyjna, PLND – limfadenektomia miedniczna (ang. pelvic lymph node dissection), PTGO – Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej, TK/CT – tomografia komputerowa (ang. computed tomography),

W opisanych wytycznych nie odnaleziono osobnych rekomendacji dotyczących leczenia surowiczego raka szyjki macicy. Ponadto w żadnych spośród odnalezionych wytycznych nie zidentyfikowano zaleceń obejmujących zastosowanie bewacyzumabu u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy (stadium zaawansowania IIA-IVA). W wytycznych polskich nadmieniono o wynikach badania rejestracyjnego bewacyzumabu w raku szyjki macicy GOG 240. W pozostałych opisanych wytycznych stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią (cisplatyna+paklitaksel/karboplatyna+paklitaksel) jest zalecane w leczeniu przerzutowego/nawrotowego raka szyjki macicy. Ponadto w wytycznych ESGO/ESRO/ESP 2018 dodanie bewacyzumabu do taksanów i związków platyny jest zalecane w ramach terapii paliatywnej.

Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują, że w przypadku diagnozy nowotworu we wczesnych stopniach zaawansowania należy w pierwszej kolejności rozpocząć leczenie miejscowe m.in. leczenie operacyjne takie jak histerektomia z limfadenektomią miedniczną. W przypadku zmian o dużym ryzyku przerzutów do dalszych węzłów chłonnych, należy rozważyć dodatkowo limfadenektomię okołoaortalną (NCCN 2020). Ponadto wszystkie odnalezione wytyczne wskazują, że opcją leczenia u pacjentek, które mają przeciwwskazania do leczenia operacyjnego jest chemioradioterapia. Wytyczne wymieniają m.in. zastosowanie chemioterapii opartej na związkach platyny z radioterapią miednicy z pól zewnętrznych (EBRT) (PTGO 2017) oraz brachyterapią (NCCN 2020, ESGO/ESRO/ESP 2018).

W przypadku pacjentek o wyższych stopniach zaawansowania choroby należy przeprowadzić leczenie wielokierunkowe oparte na odpowiedniej limfadenektomii (w zależności od rozległości zmian), brachyterapii, EBRT i chemioterapii opartej na związkach platyny. Dodatkowo wytyczne NCCN 2020 wskazują, że w przypadku zmian bardziej rozległych, należy rozszerzyć obszar EBRT i kontynuować chemioterapię i brachyterapię.

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Zgodnie ze zleceniem MZ populacja docelowa obejmuje pacjentki z surowiczym rakiem szyjki macicy obecnie stosujące terapię cisplatyną i paklitakselem.

Prof. Kotarski w swojej opinii wskazał, że *procedury terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu to: chemioradioterapia, chemioterapia, radioterapia. Chemioradioterapia wykazuje największą skuteczność*

terapeutyczną. Natomiast prof. Kojs wskazał, że brak jest alternatywy dla wnioskowanej technologii w ocenianym wskazaniu.

Zdaniem Prof. Panka *standardowe leczenie raka szyjki macicy (typu surowiczego) we wczesnych stopniach zaawansowania to radykalne wycięcie macicy z przydatkami sp. Wertheima-Meigsa. W przypadkach raka pierwotnie nieoperacyjnego (zaawansowanie miejscowe) zaleca się neoadjuwantową chemioterapię wielolekową - paklitaksel/karboplatyna. Jeśli uzyskany stopień regresji pozwala na przeprowadzenie radykalnej operacji to operujemy jw. Jeśli nie uzyskano odpowiedniego stopnia regresji opcją terapeutyczną może być radiochemioterapia. Chemioterapia nawrotowego raka surowiczego szyjki macicy to przeniesienie doświadczeń z leczenia typowych postaci tego nowotworu lub raka jajnika.*

Biorąc pod uwagę informacje przedstawione w zleceniu należy podkreślić, że w przypadku gdy w populacji docelowej stosowana jest terapia refundowana powoduje to niespełnienie kryteriów upoważniających do wnioskowania o ratunkowy dostęp do technologii lekowej. Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Natomiast zgodnie ze zleceniem MZ bewacyzumab ma stanowić terapię dodaną do refundowanej terapii cisplatyną i paklitakselem. W powyższym przypadku alternatywą dla terapii trójlekowej cisplatyna + paklitaksel + bewacyzumab jest terapia cisplatyna + paklitaksel.

6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty stosowania leku Avastin (bewacyzumab). Zgodnie ze zleceniem MZ wartość brutto 3-miesięcznej terapii lekiem Avastin wyniesie [REDACTED]. W zleceniu MZ podano wartość brutto 3-miesięcznej terapii, czyli koszt z uwzględnieniem marży hurtowej oraz podatku VAT.

Dawkowanie bewacyzumabu opisane w zleceniu zakłada podanie 15 mg substancji/ kg m.c. co 21 dni i jest zgodne z przedstawionych w ChPL Avastin w leczeniu nawracającego, opornego lub przerzutowego raka szyjki macicy. Zgodnie z informacjami w zleceniu MZ na 3 miesięczną terapię składać się będzie łącznie 10 fiolek leku (5 podań leku).

Z uwagi na fakt, że lek Avastin jest obecnie refundowany (m.in. w leczeniu zaawansowanego raka jajnika), w tabeli poniżej przedstawiono cenę brutto za opakowanie jednostkowe (25 mg/ml, 16 ml) oraz koszt brutto 3-miesięcznej terapii tym lekiem oszacowany według ceny z Obwieszczenia MZ na marzec 2020 r. Należy nadmienić, że koszt za 1 mg bewacyzumabu jest taki sam bez względu na wielkość opakowania leku.

Zgodnie z informacjami ze zlecenia MZ, koszt brutto 3-miesięcznej terapii lekiem Avastin oszacowany na podstawie danych przedstawionych w zleceniu MZ jest [REDACTED] niż koszt brutto oszacowany na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ. [REDACTED]

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Tabela 13. Ceny i koszty produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab)

Źródła danych	Avastin (bewacyzumab)	
	Obwieszczenie MZ z dnia 18 lutego 2020 r.	Zlecenie MZ
Cena brutto leku za opakowanie (fiołka 25 mg/ml, 16 ml) [PLN]	4 921,56	[REDACTED]
Koszt brutto 3 mies. terapii (5 podań) [PLN]	49 215,60	[REDACTED]

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

W opinii prof. Kotarskiego surowiczy rak szyjki macicy jest bardzo rzadkim nowotworem. Określa się, że ok 1% gruczolakoraków szyjki macicy to są raki surowicze. Gruczolakoraki stanowią ok 20% raków szyjki macicy co w Polsce wynosi ok. 560 przypadków. Należy sądzić, że rocznie w Polsce wystąpi 5-6 przypadków raka surowiczego. Jeśli zdefiniujemy, że terapia dotyczy lokalnie zaawansowanego schorzenia to można z dużym prawdopodobieństwem wyliczyć, że będzie to 1-2 przypadki na 2 lata.

W opinii prof. Panka surowiczy rak szyjki macicy jest niezwykle rzadki. W piśmiennictwie światowym opisano dotychczas ok. 120 przypadków. Zakładając, że wyleczalność całkowita nie przekracza 50% możemy spodziewać się maksymalnie kilku przypadków nawrotowego raka surowiczego szyjki macicy rocznie – przypadków, które nie odpowiedziały na standardowe leczenie systemowe paklitaksel/karbolatyna.

Prof. Kojs, wskazał, że pacjentów z populacji docelowej w Polsce może być ok. 20 rocznie.

Biorąc pod uwagę powyższe opinie oszacowano koszt stosowania bewacyzumabu w populacji docelowej obejmującej 20 pacjentów (wariant maksymalny).

Należy zaznaczyć, że zgodnie z ChPL Avastin bewacyzumab jest terapią stosowaną w skojarzeniu z cisplatyną i paklitaksellem (lub topotekaniem i paklitaksellem). W zleceniu MZ nie ma informacji na temat tego, czy bewacyzumab będzie stosowany w skojarzeniu z chemioterapią. Jednakże należy mieć na uwadze, iż w praktyce klinicznej stosowanie bewacyzumabu będzie również wiązało się z finansowaniem chemioterapii.

Tabela 14. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej

Źródła danych	Koszt brutto 3-miesięcznej terapii dla 20 pacjentów [PLN]
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████
wg obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2020 r.	984 312

Koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL w populacji 20 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie ok. ██████████ na podstawie kosztów przedstawionych w zleceniu MZ oraz 984 tys. zł na podstawie cen z Obwieszczenia MZ.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów czy skojarzenia z chemioterapią.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Kitade 2020	Kitade S, Ariyoshi K, Taguchi K, et al, Serous carcinoma of the uterine cervix: Clinicopathological features differing from serous carcinomas of other female organs. Japan Society of Obstetrics and Gynecology 2020.
Penson 2015	Penson, R. T., et al. (2015). "Bevacizumab for advanced cervical cancer: patient-reported outcomes of a randomised, phase 3 trial (NRG Oncology-Gynecologic Oncology Group protocol 240)." <i>The lancet. Oncology</i> 16(3): 301-311.
Tewari 2014	Tewari, K. S., et al. (2014). "Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer." <i>New England Journal of Medicine</i> 370(8): 734-743.
Tewari 2017	Tewari K. S, Sill M. W, Penson R.T, Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). <i>Lancet</i> . 2017 Oct 7;390(10103):1654-1663. Epub 2017 Jul 27.
Rekomendacje kliniczne	
ESGO/ESRO/ESP 2018	Cibula D, Potter R, Planchamp F, et al, The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients with Cervical Cancer, May 2018.
ESMO 2017	Marth C, Landoni F, Mahner S, et al, Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Clinical Practice Guidelines, <i>Annals of Oncology</i> 28 (Supplement 4): iv72–iv83, 2017.
NCCN 2020	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Cervical Cancer, Version 1.2020 -January 14, 2020.
PTGO 2017	Jach R, Sznurkowski J, J, Bidziński M, i in., Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka szyjki macicy, <i>Curr Gynecol Oncol</i> 2017, 15 (1), p. 24–33.
Pozostałe publikacje	
Al-Mansour 2010 (tłumaczenie PL)	Al-Mansour Z, Verschraegen C, Miejscowo zaawansowany rak szyjki macicy: jakie powinno być postępowanie standardowe? <i>Onkologia po Dyplomie</i> 38, Tom 7 Nr 6, Tłumaczenie pracy: <i>Current Opinion in Oncology</i> , September 2010; 22 (5): 503-512.
ChPL Avastin	Charakterystyka Produktu Leczniczego Avastin (bewacyzumab), https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 16.04.2020 r.]
EMA Assesment report_2015	Avastin (bevacizumab). Extension of indication variation assessment report. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), EMEA/H/C/000582/II/0072, 2015. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/avastin-h-c-582-ii-0072-epar-assessment-report-variation_en.pdf [data dostępu: 17.04.2020 r.]
Gogolewski 2013	Gogolewski R. Ocena jakości życia kobiet chorych na raka szyjki macicy leczonych metodą radioterapii, <i>Rozprawa Doktorska</i> , Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań 2013.
Jonska-Gmyrek 2018	Jonska-Gmyrek J, Zolciak-Siwinska A, Gmyrek L, i in. Serous Carcinoma of the Uterine Cervix, an Extremely Rare Aggressive Entity: A Literature Review, <i>Gynecol Obstet Invest</i> , 2018.
Opinia nr 78/2019	Opinia nr 78/2019 z dnia 20 września 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Avastin (bewacyzumab), we wskazaniu: rozsziany platynoooporny neuroendokrynnny rak szyjki macicy (ICD-10:C 53), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/185/REK/Rdtl_78_2019_Avastin.pdf [data dostępu: 16.04.2020 r.]
Opinia nr 105/2019	Opinia nr 105/2019 z dnia 27 listopada 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Avastin (bewacyzumab), we wskazaniu: rak szyjki macicy w IV stadium (ICD-10:C 53.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/266/REK/Rdtl_105_2019_Avastin.pdf [data dostępu: 16.04.2020 r.]
Opinia nr 108/2019	Opinia nr 108/2019 z dnia 13 grudnia 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Avastin (bewacyzumab), we wskazaniu: rozsziany gruczolowy rak szyjki macicy (ICD-10:C 53), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/273/REK/Rdtl_108_2019_Avastin_za_arna.pdf [data dostępu: 16.04.2020 r.]

- Opinia RP nr 298/2019**
Opinia Rady Przejrzystości nr 380/2019 z dnia 16 września 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu rozsiały platynooporny neuroendokrynnny rak szyjki macicy (ICD-10: C 53).
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/185/ORP/U_37_382_190916_o_298_AVASTIN_bewacyzumb_RDTL.pdf [data dostępu: 16.04.2020 r.]
- Opinia RP nr 380/2019**
Opinia Rady Przejrzystości nr 380/2019 z dnia 25 listopada 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu rak szyjki macicy w IV stadium (ICD-10: C 53.8).
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/266/ORP/U_47_489_191125_o_380_Avastin_bewacyzumab_RDTL.pdf [data dostępu: 16.04.2020 r.]
- Opinia RP nr 397/2019**
Opinia Rady Przejrzystości nr 397/2019 z dnia 9 grudnia 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu rozsiały gruczolowy rak szyjki macicy (ICD-10: C53) [data dostępu: 16.04.2020 r.]
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/273/ORP/U_49_511_191209_o_397_AVASTIN_bewacyzumab_RDTL.pdf [data dostępu: 16.04.2020 r.]
- OT.422.103.2019**
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: rak szyjki macicy w IV stadium (ICD-10: C53.8). Raport nr: OT.422.103.2019. 20 listopada 2019 r.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/266/RPT/266_OT.422.100.2019_Avastin_bewacyzumabum.pdf [data dostępu: 16.04.2020 r.]
- PTOK 2013**
Kornafel J, Mądry R, Bidziński M, i in, Nowotwory kobiecego układu płciowego, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.
- Rekomendacja nr 37/2016**
Rekomendacja nr 37/2016 z dnia 8 lipca 2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Avastin, Bevacizumabum, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji 400 mg/16ml, 1 fiol. Po 16 ml; Avastin, Bevacizumabum, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml, 1 fiol. Po 14 ml w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka szyjki macicy(ICD-10 C53)
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/110/REK/RP_Avastin_37_2016_KW.pdf [data dostępu: 16.04.2020 r.]
- Stanowisko RP nr 54/2016**
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 54/2016 z dnia 4 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Avastin (bewacyzumab) kod EAN: 5909990010493, w ramach programu lekowego: Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/110/SRP/U_22_233_20160704_stanowisko_54_Avastin_100mg_w_ref.pdf [data dostępu: 16.04.2020 r.]
- Stanowisko RP nr 55/2016**
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2016 z dnia 4 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Avastin (bewacyzumab) kod EAN: 5909990010486, w ramach programu lekowego: Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/110/SRP/U_22_233_20160704_stanowisko_54_Avastin_100mg_w_ref.pdf [data dostępu: 16.04.2020 r.]
- Wojciechowska 2010**
Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W, Nowotwory złośliwe w Polsce – wskaźnik 5-letnich przeżyć według województw, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2010.

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 14.04.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	„Uterine Cervical Neoplasms” [MeSH]	74 014
2	„Uterine Cervical Neoplasms” [Title/Abstract]	467
3	cervical [Title/Abstract]	219 333
4	cervix [Title/Abstract]	49 290
5	#3 OR #4	248 053
6	cancer* [Title/Abstract]	1 759 342
7	neoplasm* [Title/Abstract]	271 518
8	carcinoma* [Title/Abstract]	657 864
9	#6 OR #7 OR #8	2 296 941
10	#5 AND #9	96 699
11	#1 OR #2 OR #10	117 207
12	Bevacizumab [Mesh]	11 350
13	Bevacizumab [Title/Abstract]	15 715
14	Avastin [Title/Abstract]	1 526
15	Mvasi [Title/Abstract]	5
16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	17 929
17	#11 AND #16	205

Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Embase (data wyszukiwania 14.04.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	'uterine cervical neoplasms'/exp	121 575
2	'uterine cervical neoplasms':ti,ab,kw	1 027
3	cervical:ti,ab,kw	291 988
4	cervix:ti,ab,kw	61 540
5	#3 OR #4	325 754
6	cancer*:ti,ab,kw	2 534 588
7	neoplasm*:ti,ab,kw	294 209
8	carcinoma*:ti,ab,kw	893 905
9	#6 OR #7 OR #8	3 166 247
10	#5 AND #9	130 556
11	#1 OR #2 OR #10	166 538
12	bevacizumab/exp	57 003
13	bevacizumab:ti,ab,kw	29 462
14	avastin:ti,ab,kw	2 547
15	mvasi:ti,ab,kw	7
16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	58 593
17	#11 AND #16	1 109
18	#17 AND [embase]/lim AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim AND ([english]/lim OR [polish]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim)	692

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 14.04.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Uterine Cervical Neoplasms] explode all trees	2 004
2	(Uterine Cervical Neoplasms):ti,ab,kw	2 082

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
3	cervical:ti,ab,kw	18 284
4	cervix:ti,ab,kw	7 039
5	#3 OR #4	20 461
6	(cancer*):ti,ab,kw	150 983
7	(neoplasm*):ti,ab,kw	75 571
8	(carcinoma*):ti,ab,kw	38 815
9	#6 OR #7 OR #8	178 970
10	#5 AND #9	6 172
11	#1 OR #2 OR #10	6 172
12	MeSH descriptor: [bevacizumab] explode all trees	1 837
13	bevacizumab:ti,ab,kw	5 862
14	avastin:ti,ab,kw	837
15	mvasi:ti,ab,kw	0
16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	5 922
17	#11 AND #16	62

9.2. Diagram selekcji badań

