

## ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 1.00



**AVASTIN® (BEWACYZUMAB) W SKOJARZENIU  
Z PAKLITAKSELEM I CISPLATYNĄ LUB Z PAKLITAKSELEM  
I TOPOTEKANEM W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTEK  
Z PRZETRWAŁYM, NAWROTOWYM LUB PIERWOTNIE  
PRZERZUTOWYM RAKIEM SZYJKI MACICY**



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

# Spis treści

<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>5</b>
<b>1. WSTĘP I CEL ANALIZY .....</b>	<b>8</b>
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>	<b>9</b>
2.1. Definicja .....	9
2.2. Epidemiologia.....	9
2.2.1. Dane epidemiologiczne.....	9
██ .....	11
2.3. Etiopatogeneza .....	11
2.4. Obraz kliniczny.....	12
2.5. Rozpoznanie i ocena zaawansowania .....	13
2.5.1. Rozpoznanie raka szyjki macicy .....	13
2.5.2. Stany nabłonka szyjki macicy .....	13
2.5.3. Ocena zaawansowania raka szyjki macicy .....	13
2.6. Rokowanie .....	15
2.7. Bewacyzumab w terapii RSM .....	15
<b>3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ .....</b>	<b>17</b>
<b>4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH W LECZENIU RSM .....</b>	<b>20</b>
4.1. Opcje finansowane ze środków publicznych w leczeniu RSM .....	20
4.2. Rekomendacje finansowe .....	21
██ .....	23
<b>5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA W POLSCE .....</b>	<b>25</b>
<b>6. UZASADNIENIE WYBORU KOMPARATORÓW .....</b>	<b>27</b>
<b>7. DEFINICJA PICO .....</b>	<b>28</b>
<b>8. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI ORAZ KOMPARATORÓW .....</b>	<b>29</b>
8.1. Bewacyzumab (Avastin®).....	29
8.2. Chemioterapeutyki .....	31
8.2.1. Topotekan (Topotecan medac, Topotecanum Accord).....	31
8.2.2. Paklitaxel (Paclitaxel Kabi, Paclitaxel Ebewe, Paclitaxelum Accord).....	32
8.2.3. Cisplatyna (Cisplatinum Accord, Cisplatin-Ebewe) .....	33

<b>9. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>35</b>
<b>10. SPIS TABEL I RYSUNKÓW .....</b>	<b>38</b>
<b>11. DODATKOWE MATERIAŁY .....</b>	<b>39</b>

## Indeks skrótów

<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji ( <i>Agency of Health Technology Assessment and Tariff System in Poland</i> )
<b>ASCO</b>	Amerykańskie Towarzystwo ds. Onkologii Klinicznej ( <i>American Society of Clinical Oncology</i> )
<b>bd</b>	Brak danych
<b>BEV</b>	Bewacyzumab ( <i>Bevacizumab</i> )
<b>CADTH</b>	Kanadyjska Agencja ds. Leków i Technologii Medycznych ( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego ( <i>Summary of Product Characteristics</i> )
<b>CIN</b>	Śródbłonkowa neoplazja szyjki macicy ( <i>Cervical intraepithelial neoplasia</i> )
<b>CIS</b>	Cisplatyna ( <i>Cisplatin</i> )
<b>CT</b>	Chemioterapia ( <i>Chemotherapy</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ESGO</b>	Europejskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej ( <i>European Society of Gynaecological Oncology</i> )
<b>ESMO</b>	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej ( <i>The European Society for Medical Oncology</i> )
<b>FIGO</b>	Międzynarodowa Federacja Położników i Ginekologów ( <i>fr. Federation Internationale de Gynecologic et d'Obstetrique</i> )
<b>GEM</b>	Gemcytabina ( <i>Gemcitabine</i> )
<b>GOG</b>	Organizacja wspierająca badania nad profilaktyką i leczeniem nowotworów ginekologicznych ( <i>Gynecologic Oncology Group</i> )
<b>GOG-240</b>	Akronim badania klinicznego ( <i>Gynecologic Oncology Group 240</i> )

---

<b>HAS</b>	Francuska agencja HTA ( <i>Haute Autorité de Santé</i> )
<b>HPV</b>	Wirus brodawczaka ludzkiego ( <i>Human Papilloma Virus</i> )
<b>HSIL</b>	Śród nabłonkowa zmiana wysokiego stopnia ( <i>High grade squamous intraepithelial lesion</i> )
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>LSIL</b>	Śród nabłonkowa zmiana niskiego stopnia ( <i>Low grade squamous intraepithelial lesion</i> )
<b>mc</b>	Masa ciała
<b>NCCN</b>	Amerykański panel ekspertów ( <i>National Comprehensive Cancer Network</i> )
<b>NCI</b>	Narodowy Instytut Raka w USA ( <i>National Cancer Institute</i> )
<b>NICE</b>	Brytyjska Agencja HTA ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
<b>PAX</b>	Paklitaksel ( <i>Paclitaxel</i> )
<b>PBAC</b>	Australijska agencja HTA ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )
<b>pc</b>	Powierzchnia ciała
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>RECIST</b>	Kryteria oceny odpowiedzi guzów litych ( <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> )
<b>RSM</b>	Rak szyjki macicy ( <i>Cervical cancer</i> )
<b>SIGN</b>	Szkocka agencja rządowa, zajmująca się opracowywaniem wytycznych praktyki klinicznej ( <i>The Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> )
<b>SMC</b>	Szkocka agencja HTA ( <i>Scottish Medicine Consortium</i> )
<b>TOP</b>	Topotekan ( <i>Topotecan</i> )
<b>ULN</b>	Górna granica normy ( <i>Upper limit of normal</i> )

- VEGF** Czynnik wzrostu śródbłónka naczyń  
(*Vascular endothelial growth factor*)
- WHO** Światowa organizacja zdrowia  
(*World Health Organization*)
- WIN** Winorelbina  
(*Vinorelbine*)

# 1. Wstęp i cel analizy

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie bewacyzumabu (Avastin®) dodanego do chemioterapii (cisplatyna + paklitaksel lub alternatywnie topotekan + paklitaksel) w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy (RSM), niekwalifikujących się do wytrzewienia lub radioterapii lub z pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) RSM, ze stopniem sprawności  $\leq 1$  wg WHO, u których czas od zastosowania wcześniejszej chemoradioterapii był nie krótszy niż 6 tyg., a w przypadku radioterapii – nie krótszy niż 3 tyg.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu w Polsce i na świecie (*practice guidelines*),
3. prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
4. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego bewacyzumabu (Avastin®) oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
5. analizę rekomendacji dotyczących finansowania bewacyzumabu (Avastin®) oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
6. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać bewacyzumab (Avastin®) w analizach oceny technologii medycznych, wraz z uzasadnieniem.



## 2. Problem zdrowotny

### 2.1. Definicja

Rak szyjki macicy (ang. *cervical cancer*) jest trzecim najczęściej występującym nowotworem wśród kobiet. Dotyczy dolnej, wąskiej części macicy, i do jego rozwoju dochodzi w sytuacji, gdy zdrowe komórki macicy zmieniają się i rozwijają w sposób niekontrolowany. Nowotwór rozwija się na powierzchni komórek macicy, a z biegiem czasu może wnikać głębiej w macicę i sąsiadujące tkanki. Rak szyjki macicy rozwija się powoli i może nie dawać żadnych objawów, natomiast dzięki badaniom cytologicznym możliwa jest diagnoza we wczesnym stadium choroby. W większości przypadków przyczyną nowotworu jest infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) [1–4].

Wyróżnia się następujące rodzaje nabłonkowych nowotworów szyjki macicy:

- nowotwór płaskonabłonkowy (*squamous cell carcinoma*) – stanowi 80–90% przypadków RSM,
- gruczolakorak (*adenocarcinoma*) – stanowi 5–20% przypadków RSM,
- nowotwór neuroendokryny (*neuroendocrine tumor*) – stanowi ok 2% przypadków RSM,
- inne nowotwory nabłonkowe – np. rak gruczolowo-płaskonabłonkowy (*adenosquamous carcinoma*),
- nowotwór niezróżnicowany (*undifferentiated carcinoma*) [5].

### 2.2. Epidemiologia

#### 2.2.1. Dane epidemiologiczne

Brak jest danych literaturowych odnośnie do współczynników epidemiologicznych dla populacji docelowej. Dostępne dane epidemiologiczne odnośnie do RSM przedstawiono poniżej.

#### **Chorobowość**

Odnaleziono 2 badania ukierunkowane na ocenę chorobowości związanej z RSM w Polsce. W badaniu Lutz 2003 współczynniki chorobowości dla 15-letniego okresu przedstawiono w podziale na grupy wiekowe, natomiast w pracy Micheli 2002 podano współczynniki całkowite, standaryzowane wiekiem, aktualne na dzień 31 grudnia 1992, jednakże odnosiły się one tylko do 2 miast – Krakowa i Warszawy. Współczynniki z obydwu publikacji przedstawiono poniżej (Tabela 1, Tabela 2).

Dane na temat liczby pacjentek z RSM w Polsce raportowano również w rejestrze EUCAN (dane z roku 2012), a także w dwóch publikacjach: Didkowska 2011 (dane na podstawie KRN, obejmujące pacjentki > 15 r.ż. z RSM z lat 2002–2006) oraz Wojciechowska 2014 (dane na podstawie KRN,

obejmujące pacjentki z rozpoznaniem RSM w latach 2008–2012 lub 2003–2012). W zależności od źródła przedstawiono chorobowość roczną, 3-letnią, 5-letnią lub 10-letnią (Tabela 3).

**Tabela 1.**  
Chorobowość raportowana w badaniu Lutz 2003 [6]

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

**Tabela 2.**  
Chorobowość raportowana w badaniu Micheli 2002 [7]

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

**Tabela 3.**  
Chorobowości związana z RSM w Polsce

Źródło danych	Chorobowość roczna	Chorobowość 3-letnia	Chorobowość 5-letnia	Chorobowość 10-letnia
EUCAN 2012 [8]	2971	7497	10 846	-
Didkowska 2011 [9]	-	-	11 863	-
Wojciechowska 2014 [10]	-	-	9 745	17675

### Zapadalność i umieralność

Polska należy do krajów ze średnim poziomem zachorowalności na RSM, natomiast posiada jeden z najniższych odsetków 5-letnich przeżyć względnych (ok. 55%) w stosunku do krajów europejskich, takich jak Finlandia, Estonia i Niemcy (ok. 66–67%) [11].

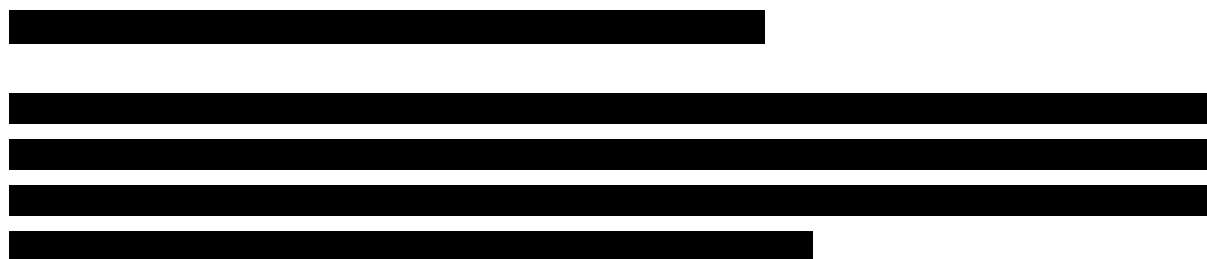
Zarówno według raportów Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), jak i Centrum Onkologii (CO), w Polsce w 2012 roku odnotowano 2783 zachorowania na RSM (standaryzowany współczynnik zachorowalności: 8,9/100 tys.), a choroba spowodowała 1669 zgonów (standaryzowany współczynnik umieralności: 4,8/100 tys.). Natomiast w roku 2017 odnotowano 2502 zachorowania (standaryzowany współczynnik zachorowalności: 7,7/100 tys.) i 1609 zgonów (standaryzowany współczynnik umieralności: 4,2/100 tys.) [11]. Podobne dane przedstawia PTOK (Tabela 4) Według

przedstawionych danych liczba zachorowań na raka szyjki macicy w 2011 roku wynosiła niemal 3 000 (standaryzowany współczynnik zachorowalności: 9,8/100 tys.), natomiast liczba odnotowanych zgonów to 1700 (standaryzowany współczynnik umieralności: 4,84/100 tys.) [12]. Szacuje się, że potwierdzone histologicznie rozpoznania raka szyjki macicy stanowią 93% [13].

Polska charakteryzuje się niskim, w porównaniu z innymi krajami, odsetkiem wczesnego rozpoznania tej choroby. Uważa się, że spowodowane jest to m. in. niewystarczającym przygotowaniem lekarzy rodzinnych oraz niedostatecznym rozpowszechnieniem metod wczesnego wykrywania nowotworu [14].

**Tabela 4.**  
**Dane epidemiologiczne dotyczące raka szyjki macicy w populacji polskiej**

Źródło	Rok	L. zachorowań	Standaryzowany współczynnik zachorowalności [100 tys.]	L. zgonów	Standaryzowany współczynnik umieralności [100 tys.]
KRN	2017	2502	7,7	1609	4,2
CO/KRN	2012	2783	8,9	1669	4,8
PTOK	2011	~3000	9,8	~1700	4,84



### 2.3. Etiopatogeneza

Rozpoznanym czynnikiem występowania RSM jest zakażenie wirusem HPV. Wirus ten jest łatwo przenoszony drogą płciową i może występować w ponad 150 typach. Wyróżnia się dwie kategorie HPV:

1. HPV niskiego ryzyka, które nie powodują raka, natomiast mogą odpowiadać za powstawanie brodawek skórnych w okolicach narządów płciowych, np. HPV typu 6 oraz 11;
2. HPV wysokiego ryzyka (onkogenne), przyczyniające się do powstawania nowotworów, należą do nich m.in. HPV typu 16 i 18, które odpowiadają za 70% przypadków RSM [2].

Poniżej przedstawiono mechanizm rozwoju RSM (Rysunek 1).

Pozostałymi czynnikami wpływającymi na rozwój RSM są:

- obniżona odporność immunologiczna,
- palenie papierosów,

- kontakty seksualne z wieloma partnerami,
- wczesny wiek rozpoczęcia współżycia seksualnego [1, 2].

Prawdopodobne czynniki ryzyka, takie jak wieloletnie stosowanie hormonalnej antykoncepcji, stany zapalne pochwy, niektóre choroby weneryczne (np. chlamydia, rzeźnistkowica, zakażenie wirusem opryszczki HSV2), mogą wpływać na przyspieszenie procesu karcynogenezy [12].

Ryzyko RSM można zmniejszyć poprzez regularne badania cytologiczne, które pozwalają na wczesne wykrycie zmian w komórkach szyjki macicy. Badanie polega na pobraniu rozmazów i ich ocenie pod mikroskopem. Pierwsze badanie cytologiczne należy wykonać po rozpoczęciu współżycia, a następnie powinno się je powtarzać raz na trzy lata (a najlepiej raz w roku). Innym sposobem na zmniejszenie ryzyka RSM jest szczepienie przeciw HPV przed rozpoczęciem życia seksualnego, natomiast w tym przypadku należy także wykonywać regularne badania przesiewowe [1, 3].

## 2.4. Obraz kliniczny

Po zakażeniu wirusem HPV komórek nabłonka macicy w większości przypadków infekcja zostaje zwalczona przez układ odpornościowy. Może jednak dojść do sytuacji, w której zakażenie przejdzie w fazę infekcji trwałej i w nabłonku szyjki macicy zaczną rozwijać się zmiany przednowotworowe, które przebiegają na ogół bezobjawowo i mogą być wykryte tylko podczas badania profilaktycznego. Dopiero w późniejszym etapie choroby pojawiają się objawy kliniczne, które wymagają konsultacji z lekarzem, obejmują one:

- krwawienie międzymiesiączkowe,
- krwawienie po stosunku seksualnym lub badaniu ginekologicznym,
- dłuższe oraz bardziej obfite miesiączki,
- krwawienie po menopauzie,
- krwiste lub wodniste upławy o przykrym zapachu i brudnoszarym kolorze,
- bóle podbrzusza i okolicy lędźwiowo-krzyżowej,
- ból podczas stosunku seksualnego,
- obrzęki kończyn dolnych,
- bolesne parcie na mocz i stolec,
- krew w moczu lub stolcu,
- wodonercze,
- niewydolność nerek. [1, 3, 12]

Przypadki bardzo zaawansowane mogą dawać objawy w postaci obfitych krwawień z martwiczych zmian nowotworowych, z towarzyszącym przykrym zapachem. W następstwie miejscowych nacieków nowotworu powstają przetoki łączące pochwę z macicą lub pęcherzem moczowym [12].

## 2.5. Rozpoznanie i ocena zaawansowania

### 2.5.1. Rozpoznanie raka szyjki macicy

Rozpoznanie RSM następuje po stwierdzeniu nieprawidłowości w wyniku badania cytologicznego, wykonaniu badania kolposkopowego i pobraniu wycinków. Po potwierdzeniu histopatologicznym nowotworu należy ocenić jego stopień zaawansowania na podstawie dodatkowych badań (pełnego badania lekarskiego, badania ginekologicznego, badań krwi i moczu, RTG klatki piersiowej, USG przezpochwowego oraz jamy brzusznej) [4]. Badania takie jak: rezonans magnetyczny, tomografia komputerowa lub pozytonowa tomografia emisyjna wykorzystywane są przy planowaniu leczenia [16].

### 2.5.2. Stany nabłonka szyjki macicy

Stan przedrakowy szyjki macicy, inaczej śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy (z ang. *cervical intraepithelial neoplasia*, CIN), to odwracalne zmiany komórek nabłonka widoczne w badaniu mikroskopowym. Wyróżniamy 3 stany CIN:

- CIN I - neoplazja wewnątrz nabłonkowa szyjki macicy I stopnia (łagodne zmiany komórek),
- CIN II - neoplazja wewnątrz nabłonkowa szyjki macicy II stopnia (średnie zmiany komórek),
- CIN III - neoplazja wewnątrz nabłonkowa szyjki macicy II stopnia (znaczne zmiany komórek) [11].

Stan, w którym komórki przedrakowe przekształcają się w komórki nowotworowe nazywany jest rakiem przedinwazyjnym. Ogranicza się on do nabłonka szyjki macicy i jest całkowicie wyleczalny. Rakiem inwazyjnym jest nowotwór na obszarze nadżerki, wnika głębiej aniżeli rak przedinwazyjny i może dawać przerzuty do innych organów. Rokowania w przypadku raka inwazyjnego różnią się w zależności od stopnia jego zaawansowania [1].

### 2.5.3. Ocena zaawansowania raka szyjki macicy

Wynik badania cytologicznego ocenia się zgodnie z systemem klasyfikacji Bethesda, na który składają się: ocena jakości rozmazu, jego ogólna charakterystyka, opis zmian oraz dodatkowe wyjaśnienia. System Bethesda ocenia zmiany śródnabłonkowe w 2-stopniowej skali, wyróżniającej niski (ang. *low grade squamous intraepithelial lesion*, LSIL) oraz wysoki stopień zaawansowania (ang. *high grade squamous intraepithelial lesion*, HSIL). Inną spotykaną skalą jest 5-stopniowa skala Papanicolaou, której zarzuca się jednak wadliwość spowodowaną m. in. nieuwzględnianiem etapów karcynogenezy i występowania zmian nienowotworowych. Poniżej przedstawiono porównanie różnych klasyfikacji zmian nabłonka szyjki macicy (Tabela 5) [1, 17].

**Tabela 5.**  
**Porównanie różnych klasyfikacji zmian nabłonka szyjki macicy [17]**

Klasyfikacja	Brak zmian		Zmiany łagodne	Nieprawidłowości komórek nabłonkowych		
<b>Papanicolaou</b>	I (prawidłowe komórki szyjki macicy)		II (obok prawidłowych komórek nabłonka szyjki macicy obecne są komórki zapalne)	III (widoczne nieprawidłowe komórki z cechami dysplazji komórkowej)	IV (obecne komórkinowotworowe)	V (obecne komórkinowotworowe)
<b>WHO</b>	-	-	-	dysplazja małego stopnia	dysplazja średniego stopnia	dysplazja dużego stopnia -- rak przedinwazyjny
<b>CIN</b>	-	-	-	<b>CIN1</b>	<b>CIN2</b>	<b>CIN3</b>
<b>Bethesda</b>	-	zmiany zapalne i odczynowe	<b>ASC-US</b> (nieprawidłowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego o nieokreślonym znaczeniu) <b>ASC-H</b> (nieprawidłowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego – nie można wykluczyć HSIL)	<b>LSIL</b> (zmiana małego stopnia) HPV	<b>HSIL</b> (zmiana dużego stopnia)	<b>rak inwazyjny</b>

Ocenę zaawansowania RSM przeprowadza się także na podstawie, opartej na badaniu klinicznym, klasyfikacji klinicznej FIGO, przedstawionej w tabeli poniżej (Tabela 6). Dodatkowo mogą zostać przeprowadzone badania obrazowe (RTG klatki piersiowej, urografia, RTG jelita grubego z kontrastem) [4].

**Tabela 6.**  
**Klasyfikacja raka szyjki macicy według FIGO [18]**

Stopień	Charakterystyka
<b>I - Rak ściśle ograniczony do szyjki macicy</b>	
<b>IA</b>	Rak inwazyjny rozpoznawany wyłącznie m kroskopowo, głębokość naciekania podścieliska ≤5 mm i średnica zmiany ≤7 mm
<b>IA1</b>	Głębokość naciekania podścieliska ≤3 mm i średnica zmiany ≤7 mm
<b>IA2</b>	Głębokość naciekania podścieliska ≤3 mm i nie więcej niż 5mm, średnica zmiany ≤7 mm
<b>IB</b>	Zmiany widoczne klinicznie, ograniczone do szyjki macicy, lub rak w stadium przedklinicznym, ale większy od IAa
<b>IB1</b>	Klinicznie widoczna zmiana ≤4 cm
<b>IB2</b>	Klinicznie widoczna zmiana >4 cm
<b>II - Rak przechodzi poza szyjkę macicy, lecz nie dochodzi do ścian miednicy, nacieka pochwę, ale tylko górne 2/3 jej długości</b>	
<b>IIA</b>	Bez naciekania przymaciczy
<b>IIA1</b>	Klinicznie widoczna zmiana ≤4 cm

Stopień	Charakterystyka
IIA2	Klinicznie widoczna zmiana >4 cm
IIB	Z naciekiem przymacicznym, nie dochodzi do kości miednicy (bez lub z naciekiem pochwy)
<b>III - Rak dochodzi do ścian miednicy i/lub nacieka pochwę, obejmując 1/3 długości odcinka dolnego/lub powoduje wodonercze, lub przypadki nieczynnej nerki<sup>b</sup></b>	
IIIA	Nacieki pochwy obejmujący jej 1/3 długości odcinka dolnego, nie dochodzi do ścian miednicy
IIIB	Rak dochodzi do ścian miednicy (bez lub z zajęciem ścian pochwy) i/lub obecność wodonercza lub nieczynnej nerki
<b>IV Przejście raka poza teren miednicy mniejszej lub zajęcie (potwierdzone badaniem biopsyjnym) śluzówki pęcherza moczowego lub odbytnicy</b>	
IVA	Naciekanie narządów sąsiednich
IVB	Odległe przerzuty

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

## 2.6. Rokowanie

Wyniki leczenia RSM zależą przede wszystkim od stopnia zaawansowania, zajęcia węzłów chłonnych, typu histologicznego (raki gruczołowe mają gorsze rokowanie), stopnia dojrzałości nowotworu, wielkości guza i głębokości naciekania, zajęcia przymacicznym, inwazji naczyń, a także strategii w postępowaniu operacyjnym [12, 16]. Odsetek przeżyć 5-letnich dla poszczególnych stopni zaawansowania przedstawiono poniżej (Tabela 7).

**Tabela 7.**  
**Odsetek przeżyć 5-letnich w zależności od stopnia zaawansowania RSM [12]**

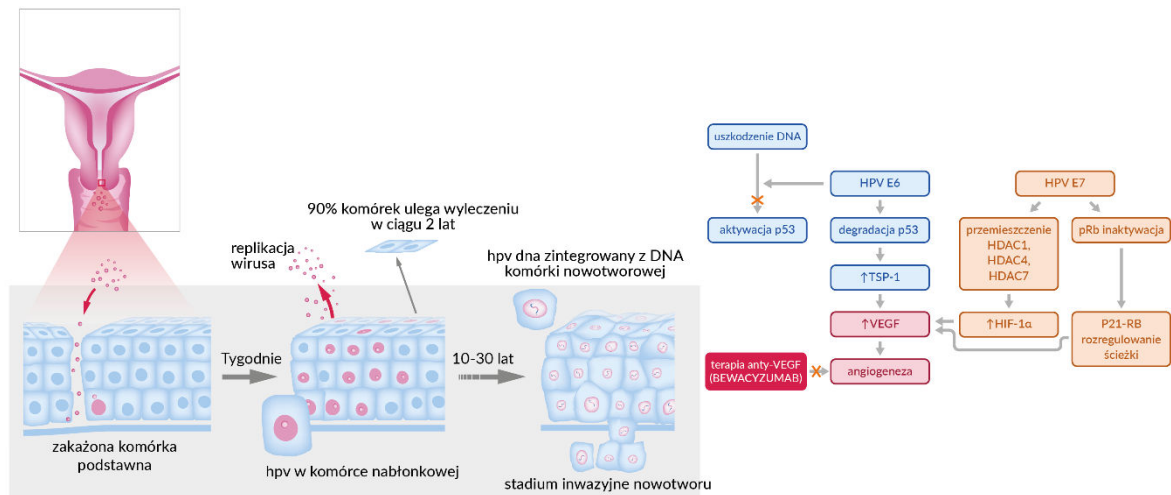
Stopień zaawansowania	Odsetek przeżyć 5-letnich
bez zajęcia węzłów chłonnych	>95%
I	
≤ 3 zajęte węzły	>70%
> 3 zajęte węzły	<40%
II	~ 65%
III	45%
IV	<10%

## 2.7. Bewacyzumab w terapii RSM

W progresji choroby nowotworowej, w tym RSM, odgrywają rolę przede wszystkim czynniki wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF). Działają one proangiogennie, umożliwiając tworzenie nowych naczyń krwionośnych, odpowiedzialnych za dostarczanie składników odżywczych i tlenu – niezbędnych do rozwoju guza. Bewacyzumab to rekombinowane humanizowane przeciwciało monoklonalne, neutralizujące VEGF-A, stanowi jedną z form wspomnianego czynnika, i uchodzi za najsilniejszy induktor angiogenezy. Zastosowanie bewacyzumabu prowadzi do zahamowania procesu

formowania się nowych naczyń krwionośnych, a w konsekwencji, do zatrzymania progresji nowotworu [19]. Bewacyzumab jest pierwszym lekiem biologicznym zarejestrowanym w terapii zaawansowanych stadiów RSM, ale stosowany jest również w terapii innych nowotworów w stadium zaawansowanym, w tym: raka jelita grubego, raka piersi, raka płuc, raka nerek, raka jajnika, raka jajowodu oraz raka otrzewnej [34].

**Rysunek 1.**  
Patomechanizm rozwoju RSM oraz mechanizm działania bewacyzumabu (na podstawie [20, 21])





### 3. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu pacjentek z RSM przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych oraz agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 8 dokumentów zawierających rekomendacje terapeutyczne w omawianym problemie zdrowotnym (Tabela 8). W większości odnalezionych dokumentów nie wskazano, do jakiego typu histologicznego odnoszą się poszczególne zalecenia, natomiast część z nich (np. PTOK, PTG, ESGO) została wydana do najczęściej występujących typów histologicznych RSM. Zalecenia dotyczące postępowania we wczesnych stadiach choroby opisano w sposób zbiorczy, natomiast szczegółowej analizie poddano rekomendacje dotyczące przetrwałego, przerzutowego oraz nawrotowego RSM. Spośród odnalezionych dokumentów Zalecenia dotyczące stosowania bewacyzumabu zawarto w 7 spośród wszystkich odnalezionych dokumentów.

**Tabela 8.**  
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w raku szyjki macicy

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar (typ histologiczny RSM)	Rok publikacji	Ref.
<b>Polskie wytyczne</b>			
<b>PTGO</b> (Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej)	Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia RSM (rak płaskonabłonkowy, gruczołowo-płaskonabłonkowy, gruczołowy)	2017	[16]
<b>PTOK</b> (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w RSM (rak płaskonabłonkowy, gruczołowy)	2015	[12]
<b>PTG</b> (Polskie Towarzystwo Ginekologiczne)	Zalecenia dotyczące leczenia systemowego przetrwałego i nawrotowego RSM (bd)	2015	[22]
<b>Zagraniczne wytyczne</b>			
<b>NCCN</b> (National Comprehensive Cancer Network)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w RSM (bd)	2019	[23]
<b>ESGO</b> (European Society of Gynecological Oncology)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w RSM (z wykluczeniem typu neuroendokrynnego, mięsaków i innych rzadziej występujących typów)	2018	[24]
<b>ESMO</b> (European Society of Medical Oncology)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w RSM (bd)	2017/2018	[25, 26]
<b>ASCO</b> (American Society of Clinical Oncology)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w RSM (bd)	2016	[27]
<b>NICE</b> (National Institute for Health and Care Excellence)	Zalecenia dotyczące stosowania topotekanu w leczeniu nawrotu i zaawansowanego stopnia (IVB) RSM (bd)	2009	[28]

Według wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu RSM stosuje się leczenie operacyjne, radioterapię, chemioradioterapię i chemioterapię. Najważniejszymi czynnikami decydującymi o wyborze i sekwencji leczenia jest stopień zaawansowania nowotworu i stan ogólny chorej, dodatkowo we wczesnych stadiach zaawansowania pod uwagę należy wziąć wolę pacjentki odnośnie do zachowania płodności.

W opracowanie indywidualnego planu leczenia chorej powinien być zaangażowany multidyscyplinarny zespół lekarzy, obejmujący: ginekologa, ginekologa-onkologa, radioterapeutę oraz onkologa klinicznego (PTOK).

Podstawową metodą leczenia we wczesnych stadiach zaawansowania nowotworu (st.IA–IB1 i IIA1), gdy zmiana nie przekracza 4 cm i nie ma zajęcia przymacic, jest zabieg chirurgiczny, który w przypadku chorych z czynnikami ryzyka nawrotu może zostać uzupełniony o chemioradioterapię. W przypadku chorych w stadium IB2 i IIA2, u których wielkość zmiany jest większa niż 4 cm, bez zajęcia przymacic, zaleca się wykonanie chemioradioterapii, a w określonych sytuacjach możliwe jest leczenie chirurgiczne, jak we wcześniejszych stadiach zaawansowania. Radiochemioterapia stanowi także postępowanie z wyboru w miejscowo-zaawansowanym RSM (stadium IIB-IVA). W stadium uogólnionym (stadium IVB) wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie chemioterapii, chirurgii i radioterapii, przy czym wymienione formy leczenia mają wyłącznie charakter paliatywny. Z kolei postępowanie w przetrwałym lub nawrotowym (nieoperacyjnym) RSM uzależnione jest od wcześniejszego leczenia, tj. radioterapii oraz lokalizacji nowotworu. U pacjentek po wyłącznym leczeniu chirurgicznym zaleca się zastosowanie radioterapii lub chemioradioterapii, natomiast u chorych po wcześniejszej radioterapii możliwości terapeutyczne są istotnie ograniczone – chemioterapia ma zwykle niewielką skuteczność (PTOK).

Autorzy wytycznych praktyki klinicznej w populacji docelowej w ramach chemioterapii systemowej zalecają stosowanie związków platyny, w tym przede wszystkim cisplatyny w monoterapii (ASCO, NCCN) lub w skojarzeniu z topotekaniem (PTOK, PTG, NCCN, ESMO, NICE), paklitakselem (PTOK, PTG, NCCN, ESGO, ESMO, NICE) oraz z gemcytabiną lub winorelbina (PTOK, PTG). Cisplatyna w monoterapii zalecana jest jako preferowana opcja terapeutyczna przez wytyczne ASCO i NCCN u pacjentek, u których niemożliwe jest zastosowanie bardziej toksycznego leczenia (stan ogólny pacjentki lub dostępność leczenia), oraz gdy brak jest możliwości leczenia potencjalnych działań niepożądanych. Chemioterapia dwulekowa zawierająca **cisplatynę z paklitakselem jest wskazywana przez niektóre wytyczne praktyki klinicznej (PTOK, ESGO) jako preferowany schemat terapeutyczny**. Wybór ten argumentowany jest wynikami badania klinicznego GOG-204, w którym wykazano trend w kierunku przewagi tego schematu nad skojarzeniami cisplatyny z topotekaniem, gemcytabiną lub winorelbina w odniesieniu do przeżycia całkowitego i wolnego od progresji oraz odpowiedzi na leczenie. W większości wytycznych praktyki klinicznej dopuszcza się zamianę cisplatyny na karboplatinę, która charakteryzuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa. Autorzy **wytycznych praktyki klinicznej (ASCO, NCCN, PTOK, PTG, ESMO) wskazują na możliwość zastosowania w ramach chemioterapii systemowej w populacji docelowej bewacyzumabu** dodanego do chemioterapii, przy czym najczęściej wskazywane jest skojarzenie tego leku ze schematem zawierającym cisplatynę i paklitaksel. We wszystkich wytycznych praktyki klinicznej wskazywano, że terapia z wykorzystaniem bewacyzumabu przyczynia się do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych bez pogorszenia jakości życia. Wytyczne PTG, NCCN i ESMO schemat terapeutyczny z wykorzystaniem bewacyzumabu (BEV+CIS+PAX) zalecają jako preferowaną opcję terapeutyczną w populacji docelowej, natomiast autorzy pozostałych

wytycznych wskazują na możliwość zastosowania tego schematu u wybranych pacjentek, z uwagi na profil bezpieczeństwa (podwyższone ryzyko wystąpienia przetok, krwawień, nadciśnienia oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych). Podobnie jak w przypadku terapii dwulekowych niektóre wytyczne praktyki klinicznej dopuszczają możliwość zastosowania karboplatyny zamiast cisplatyny w schemacie BEV+CIS+PAX, należy jednak zauważyć, iż – chociaż były prowadzone badania kliniczne z takim schematem – aktualne wskazanie rejestracyjne bewacyzumabu nie obejmuje takiego połączenia. W wytycznych NCCN, jako preferowaną opcję terapeutyczną w kolejnych liniach leczenia u pacjentek z nowotworem PD-L1+ lub MSI-H/dMMR, wymieniono także pembrolizumab, dopuszczono także możliwość stosowania chemioterapii w postaci skojarzenia topotekanu z paklitakselem.

Rekomendowane przez poszczególne organizacje schematy chemioterapii zestawiono poniżej (Tabela 9).

**Tabela 9.**  
**Podsumowanie schematów chemioterapii zalecanych przez poszczególne dokumenty w nawrotowym, przewlekłym lub przerzutowym RSM**

Schemat chemioterapii	PTGO	PTOK	PTG	NCCN	ESGO	ESMO	ASCO	NICE
<b>CIS + PAX + BEV</b> (oceniana interwencja)	✓	✓*	✓*(P)	✓*(P)	✓*	✓(P)	✓*	-
<b>TOP + PAX + BEV</b> (oceniana interwencja)	✓	✓*	✓*(P)	✓	-	-	-	-
<b>CIS + TOP</b>	-	✓*	✓*	✓	-	✓	-	✓
<b>CIS + PAX</b>	-	✓*(P)	✓*	✓*	✓*(P)	✓	-	-
<b>CIS + WIN</b>	-	✓*	✓*	-	-	-	-	-
<b>CIS + GEM</b>	-	✓*	✓*	-	-	-	-	-
<b>TOP + PAX</b>	-	-	-	✓	-	-	-	-
<b>CIS</b>	-	-	-	✓*(P)	-	-	✓*(P)	-
<b>PAX</b>	-	-	-	✓	-	-	-	-
<b>PEMB</b>	-	-	-	✓(P)	-	-	-	-

a) przedstawiono wyłącznie rekomendacje dla 1. linii leczenia nawrotowego;

✓ opcja terapeutyczna wymieniana jako możliwa do zastosowania;

✓\* możliwość zastosowania karboplatyna u chorych z przeciwwskazaniami do cisplatyny;

✓\*(P) opcja preferowana przez wytyczne praktyki klinicznej.

W dalszej części analizy problemu decyzyjnego jako potencjalne komparatory dla ocenianej interwencji rozważane będą następujące opcje terapeutyczne: schematy dwulekowe CIS/KBP w terapii skojarzonej z topotekaniem, paklitakselem, winorelbiną lub gemcytabiną, a także skojarzenie topotekanu z paklitakselem oraz monoterapia cisplatyną, karboplatyną i pembrolizumabem.

## 4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych w leczeniu RSM

### 4.1. Opcje finansowane ze środków publicznych w leczeniu RSM

U pacjentek z RSM w ramach katalogu chemioterapii (WLR C) z budżetu państwa finansowane są leki zawierające następujące substancje czynne: bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, irynotekan, mitomycyna, paklitaksel, topotekan (i.v.), winkrystyna, winorelbina [29].

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

- C53 – nowotwór złośliwy szyjki macicy,
- C53.0 – błona śluzowa szyjki macicy<sup>1</sup>,
- C53.1 – błona zewnętrzna szyjki macicy,
- C53.8 – zmiana przekraczająca granice szyjki macicy;
- C53.9 – szyjka macicy, nieokreślona [29].

Ponadto, cyklofosfamid finansowany jest w ramach wykazu otwartego (WLR A) w nowotworach złośliwych.

Spośród ww. substancji refundowanych w leczeniu RSM, wskazanie rejestracyjne, obejmujące populację docelową, posiadają:

- **bleomycyna:** Bleomedac (rak szyjki macicy);
- **cisplatyna:** Cisplatinum Accord (rak szyjki macicy w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi lub radioterapią), Cisplatin-Ebewe (rak szyjki macicy);
- **ifosfamid:** Holoxan (w monoterapii u pacjentek z zaawansowanymi zmianami nowotworowymi /stadium III i IV wg klasyfikacji FIGO/ oraz w leczeniu nawrotów);
- **mitomycyna:** Mitomycin C Kyowa (rak szyjki macicy);
- **topotekan:** Topotecan medac, Topotecanum Accord (rak szyjki macicy, nawracający po radioterapii oraz w stadium IVB zaawansowania choroby);
- **fluorouracyl:** 5-fluorouracyl-Ebewe (nowotwory złośliwe).

**Pembrolizumab** nie został zarejestrowany ani nie podlega finansowaniu ze środków publicznych w Polsce w leczeniu RSM [29].

---

<sup>1</sup> Z wyjątkiem dakarbazyny.

Do maja 2014 r. bewacyzumab u pacjentek z RSM był finansowany z budżetu państwa według założeń „Programu leczenia w ramach świadczenie chemioterapii niestandardowej” [30]. Aktualnie lek ten nie jest refundowany w pełnym zakresie wskazania dotyczącym RSM (niektóre pacjentki otrzymują bezpłatnie bewacyzumab w ramach RDTL – szczegóły opisano poniżej w Tabeli 10). Bewacyzumab jest natomiast finansowany w ramach programów lekowych **B.50 „leczenie zaawansowanego raka jajnika** (ICD-10: C56, C57, C48)” oraz **B.4 „leczenie zaawansowanego raka jelita grubego** (ICD-10: C18-20)” [29].

## 4.2. Rekomendacje finansowe

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dla BEV przeszukano (data przeszukania 09.01.2020 r.) strony internetowe następujących agencji HTA:

- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji),
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- HAS (*Haute Autorité de Santé*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*).

Rekomendacje dotyczące finansowania BEV w leczeniu RSM odnaleziono na stronach AOTMiT, CADTH, SMC, HAS i PBAC. Wszystkie spośród ww. agencji ostatecznie wydały pozytywne rekomendacje w sprawie refundacji BEV w skojarzeniu z CT w leczeniu pacjentek z RSM. Wyjątek pod tym względem stanowi AOTMiT, która pozytywne decyzje w sprawie finansowania BEV w skojarzeniu z CT wydała jedynie dla pojedynczych pacjentek z RSM w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowej. W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły dotyczące odnalezionych rekomendacji finansowych (Tabela 10).

Na stronie agencji NICE nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania BEV w RSM. Warto jednak nadmienić, iż BEV w skojarzeniu z PAX oraz cisplatyną/karboplatiną jest finansowany ze środków publicznych w ramach *National Cancer Drug Fund* [31].

**Tabela 10.**  
**Rekomendacje finansowe dla BEV**

Agencja [Ref.]	Rok	Rek.	Szczegóły
AOTMiT (w ramach RDTL) [32–34]	2019	P	<p>W roku 2019 AOTMiT wydał pozytywne opinie dotyczące finansowania ze środków publicznych bewacyzumabu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rozsiały płatynooporny neuroendokrynnny rak szyjki macicy (ICD-10: C53);</li> <li>• rak szyjki macicy w IV stadium (ICD-10: C53.8);</li> <li>• rozsiały gruczolowy rak szyjki macicy (ICD-10: C53).</li> </ul> <p>Argumentem przemawiającym za finansowaniem BEV w leczeniu pacjentów z rozsiałym płatynoopornym neuroendokrynnym rakiem szyjki macicy był brak dostępnych innych opcji aktywnego leczenia, a w przypadku dwóch pozostałych wskazań – korzystny efekt schematów zawierających BEV względem samej chemioterapii.</p>

Agencja [Ref.]	Rok	Rek.	Szczegóły
<b>AOTMiT (w ramach PRL) [35]</b>	2016	N	<p>W 2016 r. Prezes Agencji wydał decyzję negatywną. W uzasadnieniu, jako argumenty przemawiające za brakiem finansowania, wskazano: brak istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego dla porównania BEV + TOP + PAX względem TOP + PAX, brak różnic w zakresie oceny jakości życia dla porównania BEV + CT vs CT, jak również fakt, że terapia BEV cechuje się gorszym profilem bezpieczeństwa. Dodatkowo, jako ograniczenie, wskazywano również brak możliwości wnioskowania w oparciu o długookresowe badania oraz niepewność w oszacowaniu efektywności kosztowej terapii.</p> <p>Należy jednak zauważyć, że badanie GOG-240, którego wyniki były podstawą wydania rekomendacji, nie zostało zaprojektowane do wykazania wyższości terapii skojarzonej z BEV względem poszczególnych schematów chemioterapii, ale chemioterapii ogółem, a to oznacza, że porównanie dla poszczególnych schematów chemioterapii nie posiadało wystarczającej mocy statystycznej do wykazania różnic w przeżyciu całkowitym. Ponadto, brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do jakości życia stanowi argument przemawiający za finansowaniem ocenianej interwencji, gdyż schemat terapeutyczny z wykorzystaniem BEV wydłużył przeżycie całkowite, bez pogorszenia jego jakości życia, co oznacza faktyczną korzyść kliniczną. Warto również wspomnieć, iż po wydaniu negatywnej rekomendacji opublikowano finalne wyniki badania GOG-240, obejmujące 5-letni okres obserwacji, które potwierdziły wcześniejsze doniesienia dotyczące korzystnego wpływu dodania BEV do chemioterapii na wydłużanie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji.</p>
<b>AOTMiT (w ramach katalogu chemioterapii) [30]</b>	2014	N	<p>W 2014 r. wydano negatywną decyzję dotyczącą finansowania BEV w ramach nieistniejącego już katalogu chemioterapii niestandardowej. Jednym z argumentów był brak wskazania rejestracyjnego dla tego leku w RSM, tymczasem od 26 lutego 2015 r. lek został dopuszczony do obrotu również u pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym RSM.</p>
<b>CADTH [36]</b>	2015	P	<p>Agencja wydała pozytywną rekomendację dla finansowania BEV w skojarzeniu z CT u pacjentek z przerzutowym (IVB), przetrwałym lub nawracającym RSM, niezależnie od jego typu histologicznego (wyjątkiem rak drobnokomórkowy) i w dobrym stanie sprawności, pod warunkiem obniżenia ceny leku. <b>Agencja swoją decyzję uzasadniła satysfakcjonującą kliniczną korzyścią w porównaniu z aktualnym standardem postępowania, w tym klinicznie istotnym wydłużeniem przeżycia całkowitego przy stabilnej jakości życia.</b></p>
<b>SMC [37]</b>	2016	P	<p>Agencja wydała warunkową decyzję dotyczącą finansowania terapii BEV w skojarzeniu z PAX + CIS u dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym RSM. W rekomendacji wskazano zastrzeżenia dotyczące efektywności kosztowej terapii, jednakże ze względu na status leku sierocznego oraz wykazanie istotnych różnic w oczekiwanej długości życia pacjentek zaakceptowano większą niepewność wynikającą z przeprowadzonych analiz ekonomicznych.</p>
<b>PBAC [38, 39]</b>	2015/ 2016	P	<p>W 2015 r. australijska agencja wydała negatywną rekomendację dotyczącą finansowania BEV w skojarzeniu z CT w leczeniu pacjentek z zaawansowanym RSM, uzasadniając decyzję brakiem efektywności kosztowej. Jednocześnie na podstawie przedstawionych dowodów dotyczących skuteczności wskazano zasadność ograniczenia populacji. W marcu 2016 r. BEV w skojarzeniu z CIS + PAX otrzymał pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania w leczeniu pacjentek z nawracającym, przetrwałym lub przerzutowym RSM niekwalifikującym się do radykalnego leczenia chirurgicznego i/lub radioterapii. Agencja uznała efektywność kosztową terapii za akceptowalną z uwagi na relatywnie niewielką liczebnościowo populację oraz istnienie niezaspokojonej potrzeby klinicznej w tym wskazaniu.</p>
<b>HAS [40]</b>	2016	P	<p>W lipcu 2016 r. HAS wydała pozytywną opinię w sprawie umieszczenia na liście leków refundowanych w ramach lecznictwa szpitalnego BEV w skojarzeniu z CIS i PAX lub w połączeniu z TOP i PAX w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawracającym lub przerzutowym RSM w dawce zgodnej z ChPL.</p>

**P** – Rekomendacja pozytywna; **N** – Rekomendacja negatywna

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]		[Redacted text]
[Redacted text]		[Redacted text]
[Redacted text]		[Redacted text]
[Redacted text]		[Redacted text]
[Redacted text]		[Redacted text]



## 5. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Dane na temat aktualnej praktyki leczenia nawrotowego, przetrwałego lub pierwotnie przerzutowego RSM w Polsce pochodzą z badania ankietowego przeprowadzonego w 2015 roku i obejmującego 3 klinicystów (1. Paweł Blecharz, 2. Beata Maciejczyk, 3. Krystyna Bratos), zajmujących się terapią RSM. W opinii ekspertów w wymienionej populacji stosowane są następujące schematy chemioterapii:

- cisplatyna + paklitaksel,
- topotekan + paklitaksel,
- cisplatyna + gemcytabina,
- cisplatyna + fluorouracyl,
- cisplatyna + topotekan,
- cisplatyna (monoterapia),
- ifosfamid + mesna<sup>2</sup>.

Częstości stosowania poszczególnych schematów chemioterapii pacjentek z rakiem przetrwałym lub nawrotowym w stadium I–IVA oraz przerzutowym (IVB), uzyskane na podstawie opinii ekspertów, zestawiono w poniższych tabelach (Tabela 12, Tabela 13, odpowiednio).

Spośród wymienionych opcji terapeutycznych, większość jest wymieniana przez autorów wytycznych. Wyjątek stanowią terapia skojarzona CIS + 5-FU oraz ifosfamid + mesna. Zarówno w grupie chorych z rakiem przetrwałym lub nawrotowym w stadium I–IVA, jak i pierwotnie przerzutowym (IVB) zdecydowanie najczęściej podawano cisplatynę z paklitakselem (Tabela 12, Tabela 13, odpowiednio).

Od 2015 roku w Polsce finansowaniem ze środków publicznych nie zostały objęte żadne nowe substancje terapeutyczne, dlatego wyniki niniejszego badania ankietowego należy uznać za aktualne.

**Tabela 12.**  
Rozkład częstości stosowania poszczególnych schematów chemioterapii wśród pacjentek z przetrwałym lub nawrotowym RSM w stadium I–IVA

Schemat chemioterapii	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Średnia
cisplatyna + paklitaksel	50%	60%	65%	58%
topotekan + paklitaksel	30%	10%	5%	15%
cisplatyna + fluorouracyl	5%	5%	5%	5%
cisplatyna+ topotekan	5%	10%	10%	8%
cisplatyna + gemcytabina <sup>a</sup>	0%	5%	5%	3%
cisplatyna (monoterapia)	5%	5%	5%	5%
ifosfamid+ mesna	5%	5%	5%	5%

a) Obecnie gemcytabina nie jest refundowana w Polsce w leczeniu raka szyjki macicy, dlatego nie została ona uwzględniona w dalszych oszacowaniach

<sup>2</sup> Środek profilaktyczny, zmniejszający częstość występowania krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego wywołanego podawaniem oksazafosforyn, takich jak ifosfamid, cyklofosfamid czy trofosfamid.

**Tabela 13.**  
**Rozkład częstości stosowania poszczególnych schematów chemioterapii wśród pacjentek w stadium IV B**

Schemat chemioterapii	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3 <sup>a</sup>	Średnia
<b>cisplatyna+ paklitaksel</b>	65%	85%	77,8%	76%
<b>topotekan+ paklitaksel</b>	25%	0%	5,6%	10%
<b>cisplatyna + fluorouracyl</b>	5%	5%	5,6%	5%
<b>cisplatyna+ topotekan</b>	0%	0%	5,6%	2%
<b>cisplatyna (monoterapia)</b>	5%	10%	5,6%	7%

a) ze względu na brak sumowania się pierwotnych wartości do 100%, zostały one odpowiednio przeskalowane

## 6. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji (BEV+CT) w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. [41, 42]

W wytycznych praktyki klinicznej w przerzutowym, przetrwałym lub nawrotowym RSM, niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego zaleca się stosowanie chemioterapii systemowej, w ramach której wymienione zostały różnorodne schematy terapeutyczne. Dostępne dowody naukowe dla ocenianej interwencji wskazują, na istnienie wiarygodnego badania klinicznego z randomizacją (GOG-240 [43]) dla porównania BEV+CT względem samej CT. W badaniu tym w grupie pacjentek przyjmujących wyłącznie CT stosowano dwa schematy terapeutyczne – cisplatinę z paklitakselem oraz topotekan z paklitakselem. Wyniki aktualnej praktyki klinicznej wskazują, że oba wymienione schematy są najczęściej stosowanymi opcjami terapeutycznymi w populacji docelowej (łącznie wykorzystuje się je u >70% pacjentek populacji docelowej), podlegają one również finansowaniu ze środków publicznych. Należy zatem uznać, że **adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji BEV+CT w ramach analiz HTA będzie CT realizowana z wykorzystaniem CIS+PAX oraz TOP+PAX.**

Podsumowanie wyboru komparatorów przedstawiono poniżej (Tabela 14).

**Tabela 14.**  
Podsumowanie wyboru komparatorów

Opcje terapeutyczne	Opcja preferowana przez wytyczne	Opcja zarejestrowana <sup>a</sup>	Opcja finansowana ze środków publicznych	Najczęściej stosowana w praktyce klinicznej	Dowody naukowe H2H
CIS + PAX	TAK	NIE	TAK	TAK (I)	TAK
CIS + TOP	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE
CIS + WIN	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE
CIS + GEM	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
TOP + PAX	NIE	NIE	TAK	TAK (II)	TAK
CIS + FU	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE
CIS	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE
PAX	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE
PEMB	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE
IFO	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE

Kolorem niebieskim oznaczono wybrane do analiz HTA komparatory.

a) jeśli co najmniej jedna substancja podawana w ramach schematu nie jest zarejestrowana, to schemat uznawano za niezarejestrowany

## 7. Definicja PICO

### Populacja docelowa

Populację docelową, zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, stanowią dorosłe pacjentki z przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy (RSM), niekwalifikujące się do wytrzewienia lub radioterapii, lub z pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) RSM, ze stopniem sprawności  $\leq 1$  wg WHO, u których czas od zastosowania wcześniejszej chemoradioterapii był nie krótszy niż 6 tyg., a w przypadku radioterapii – nie krótszy niż 3 tyg.

### Interwencja

BEV w dawce 15 mg/kg mc. dodany do chemioterapii skojarzonej, realizowanej za pomocą:

- **CIS + PAX** (cisplatyna w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> dnia 1. lub 2., paklitaksel 135 lub 175 mg/m<sup>2</sup> dnia 1.), cykle powtarzane co 21 dni, lub
- **TOP + PAX** (topotekan 0,75 mg/m<sup>2</sup>, w dniach 1.-3., paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> dnia 1.), cykle powtarzane co 21 dni (alternatywnie u pacjentek z przeciwwskazaniami do terapii opartej na platynie)

### Komparator

Komparatorem w ramach analiz HTA będzie chemioterapia skojarzona, realizowana za pomocą:

- **CIS + PAX** (cisplatyna w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> dnia 1. lub 2., paklitaksel 135 lub 175 mg/m<sup>2</sup> dnia 1.)
- **TOP + PAX** (topotekan 0,75 mg/m<sup>2</sup>, w dniach 1–3., paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> dnia 1.)

### Punkty końcowe

- Przeżycie całkowite
- Przeżycie wolne od progresji
- Odpowiedź na leczenie
  - ogółem
  - całkowita
- Jakość życia
- Zdarzenia niepożądane

## 8. Charakterystyka interwencji oraz komparatorów

### Interwencja: bewacyzumab + chemioterapia (BEV + CT)

- bewacuzymab + cisplatyna + paklitaksel (BEV + CIS + PAX)
- bewacyzumab + topotekan + paklitaksel (BEV + TOP + PAX)

### Komparator: chemioterapia (CT)

- cisplatyna + paklitaksel (CIS + PAX)
- topotekan + paklitaksel (TOP + PAX)

### 8.1. Bewacyzumab (Avastin®)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, pozostałe leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC07 [44].

**Mechanizm działania:** Bewacyzumab blokuje wiązanie czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF), biorącego udział w waskulogenezie i angiogenezie, z receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2, co skutkuje zahamowaniem powstawania nowych naczyń w guzie, a tym samym – w zahamowaniu jego wzrostu [44].

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

- **przetwiałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny – w skojarzeniu z paklitakselem i topotekaniem),**
- rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami (w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę),
- rozsianym rakiem piersi (leczenie pierwszego rzutu, w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą paklitaksel lub w skojarzeniu z kapecytabiną),
- nieoperacyjnym, zaawansowanym, przerzutowym lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuc o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (leczenie pierwszego rzutu, w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny),
- nieoperacyjnym, zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niepłaskonabłonkowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z aktywującymi mutacjami w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (leczenie pierwszego rzutu, w skojarzeniu z erlotynibem),
- zaawansowanym i/lub rozsianym rakiem nerki (leczenie pierwszego rzutu, w skojarzeniu z interferonem alfa-2a),

- zaawansowanym (w stadium IIIB, IIIC i IV wg FIGO) rakiem jajnika, jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej (leczenie pierwszego rzutu, w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem),
- pierwszym nawrotem wrażliwego na związki platyny raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną),
- nawrotem opornego na związki platyny raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej (w skojarzeniu z paklitakselem, topotekanem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną) [44].

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, nadwrażliwość na produkty otrzymane z komórek jajnika chomika chińskiego lub inne rekombinowane ludzkie lub humanizowane przeciwciała, ciąża.

**Dawkowanie i droga podania:** Zalecana dawka bewacyzumabu wynosi 15 mg/kg mc. we wlewie dożylnym co 3 tyg. Bewacyzumab w raku szyjki macicy stosowany jest w skojarzeniu z jednym z następujących schematów chemioterapii: paklitaksel z cisplatyną lub paklitaksel z topotekanem. Leczenie bewacyzumabem musi być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych [44].

**Działania niepożądane:** występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) to: gorączka neutropeniczna, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, anoreksja, hipomagnezemia, hiponatremia, obwodowa neuropatia czuciowa, dysfagia, ból głowy, zaburzenie smaku, zaburzenia oka, zwiększone łzawienie, nadciśnienie, zakrzepica zatorowa (żylna), duszność, nieżyt nosa, krwawienie z nosa, kaszel, krwotok z odbyticy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaparcia, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, komplikacje w gojeniu ran, zapalenie skóry złuszczone, sucha skóra, przebarwienie skóry, bóle stawów, bóle mięśni, białkomocz, niewydolność jajników, osłabienie, zmęczenie, gorączka, ból, zapalenie błon śluzowych, zmniejszenie masy ciała. Natomiast występujące często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) – to: posocznica, ropień, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie, zakażenie dróg moczowych, niedokrwistość, limfopenia, nadwrażliwość, reakcje związane z wlewem, odwodnienie, udar mózgu, omdlenie, senność, zastoinowa niewydolność serca, częstoskurcz nadkomorowy, zakrzepica zatorowa (tętnicza), krwotok, zakrzepica żył głębokich, krwotok płucny/krwioplucie, zatorowość płucna, niedotlenienie, zaburzenia mowy, perforacje żołądkowo-jelitowe, perforacja jelita, niedrożność jelit, przetoki odbytniczo-pochwowe, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, ból odbytu, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, przetoka, osłabienie mięśni, ból pleców, ból miednicy, ospałość [44].

**Rejestracja:** Produkt leczniczy Avastin® został dopuszczony do obrotu na terenie EU 12 stycznia 2005 r., ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 14 stycznia 2015 r. We wskazaniu przetrwałego, przerzutowego (IVB) lub nawrotowego RSM lek zarejestrowano 26 lutego 2015 r. [44, 45]. Od 2018–2019 roku na rynku dostępne są również dwa inne produktu lecznicze (biopodobne) zawierające bewacyzumab (Zirabev®) oraz (Mvasi®). Ww. produkty wydawane są z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [46–48].

**Podmiot odpowiedzialny:** Avastin® – Roche Registration GmbH [44].

**Status refundacyjny:** Produkt leczniczy Avastin® finansowany jest ze środków publicznych w Polsce w ramach programów lekowych w leczeniu zaawansowanego raka jajnika (B.50.) oraz w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (B.4.) [48]. Do maja 2014 r. Avastin® był refundowany również w innych wskazaniach (w tym w raku szyjki macicy) w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych – w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Od 2019 r. niektóre pacjentki z RSM otrzymują bezpłatnie bewacyzumab w ramach RDTL – szczegóły opisano w poniżej w Tabela 10. Produkty lecznicze Mvasi® oraz Zirabev® aktualnie nie są finansowane ze środków publicznych [48].

## 8.2. Chemioterapeutyki

### 8.2.1. Topotekan (Topotecan medac, Topotecanum Accord)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, ATC: L01XX17 [49, 50].

**Mechanizm działania:** Topotekan hamuje enzym biorący udział w replikacji DNA – topoizomerazę I – poprzez zmniejszanie napięcia torsyjnego przed poruszającymi się widelkami replikacyjnymi, w wyniku czego pojedyncza nić DNA pęka i niemożliwy staje się podział komórek nowotworowych [49, 50].

**Wskazania do stosowania:** Topotekan w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany do **leczenia pacjentek z rakiem szyjki macicy, nawracającym po radioterapii, oraz u pacjentek w stadium IVB zaawansowania choroby**. U pacjentek, które otrzymywały wcześniej cisplatynę, zastosowanie terapii skojarzonej jest uzasadnione w przypadku długotrwałego okresu bez leczenia. Inne wskazania topotekanu obejmują leczenie pacjentek z rakiem jajnika z przerzutami, u których chemioterapia pierwszego lub kolejnego rzutu okazała się nieskuteczna, oraz pacjentów z rakiem drobnokomórkowym płuca, u których ponowne leczenie z użyciem chemioterapii pierwszego rzutu uznano za nieodpowiednie [49, 50].

**Przeciwwskazania:** Ciężka nadwrażliwość na substancją czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, karmienie piersią, ciężkie zahamowania czynności szpiku kostnego (liczba granulocytów obojętnochłonnych  $<1,5 \times 10^9$  i/lub liczba płytek krwi  $<100 \times 10^9/l$ ) przed rozpoczęciem pierwszego kursu [49, 50].

**Dawkowanie i droga podania:** W przypadku raka szyjki macicy zalecana dawka topotekanu to  $0,75 \text{ mg/m}^2$  powierzchni ciała na dobę podawana w 30-minutowym wlewie dożylnym w dniach 1–3. co 3 tyg. przez 6 cykli lub do wystąpienia progresji choroby. Topotekan należy stosować wyłącznie pod kontrolą doświadczonego w leczeniu chemioterapią lekarza w specjalistycznej placówce, a przed podaniem topotekanu należy wykonać badania sprawdzające poziom krwinek białych, płytek krwi i hemoglobiny we krwi pacjentki [49, 50].

**Działania niepożądane:** występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) to: zakażenia, gorączka neutropeniczna, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia, jadłowstręt, nudności, wymioty i biegunka, zaparcia, bóle brzucha, zapalenie błon śluzowych, łysienie, gorączka, osłabienie, zmęczenie. Natomiast występujące często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), to: pancytopenia, świąd, posocznica, złe samopoczucie, reakcje nadwrażliwości (w tym wysypka), hiperbilirubinemia. [49, 50]

**Rejestracja:** Topotecan medac został dopuszczony do obrotu na terenie Polski 18 listopada 2011 r., natomiast Topotecanum Accord – 6 czerwca 2012 r. Obydwa preparaty stosowane są w lecznictwie zamkniętym (Lz) [48–50].

**Podmiot odpowiedzialny:** Topotecan medac – medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH); Topotecanum Accord – Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. [49, 50].

**Status refundacyjny:** Topotecan medac, Topotecanum Accord jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu raka szyjki macicy w ramach katalogu chemioterapii (WLR C57.2). Lek jest wydawany pacjentkom bezpłatnie. [48]

## 8.2.2. Paklitaxel (Paclitaxel Kabi, Paclitaxel Ebewe, Paclitaxelum Accord)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Leki przeciwnowotworowe (taksany) ATC: L01CD01 [51–53].

**Mechanizm działania:** Paklitaxel uniemożliwia dzielenie się komórek poprzez zahamowanie normalnej, dynamicznej reorganizacji sieci mikrotubul. Dodatkowo, paklitaxel sprzyja powstawaniu nieprawidłowych agregatów lub skupisk mikrotubul w trakcie całego cyklu komórkowego, a także wielu gwiazd mikrotubularnych w czasie mitozy [51–53].

**Wskazania do stosowania:** Paklitaxel nie jest zarejestrowany w leczeniu raka szyjki macicy. Wskazania rejestracyjne paklitakselu obejmują: raka jajnika, raka piersi, zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca oraz mięsaka Kaposiego u pacjentów z zespołem nabytego niedoboru odporności [51–53].

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, liczba neutrofilii  $< 1500$  kom/mm<sup>3</sup> przed rozpoczęciem leczenia ( $< 1000$  kom/mm<sup>3</sup> u pacjentów z mięsakiem Kaposiego), ciąża i karmienie piersią, ciężkie i niepoddające się leczeniu zakażenie u pacjentów z mięsakiem Kaposiego [51–53]

**Dawkowanie i droga podania:** Paklitaxel powinien być stosowany wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego onkologa, mającego doświadczenie w podawaniu leków cytotoksycznych. Przed podaniem paklitakselu konieczne jest zastosowanie premedykacji z kortykosteroidów, leków przeciwhistaminowych i antagonistów receptora H2. Z uwagi na brak wskazania rejestracyjnego w ChPL produktów leczniczych zawierających paklitaxel nie przedstawiono zalecanego dawkowania w raku szyjki macicy [51–53]. W badaniach klinicznych dla bewacyzumabu, stosowanego



w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną/topotekanem, dawkowanie paklitakselu wynosiło 135 lub 175 mg/m<sup>2</sup> pc w dniu 1. cyklu trwającego 21 dni [43].

**Działania niepożądane:** występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) to: zakażenia (głównie dróg moczowych i dróg oddechowych), zahamowanie czynności szpiku, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, krwawienie, łagodne reakcje nadwrażliwości (głównie uderzenia gorąca/zaczerwienienie skóry i wysypka), neurotoksyczność (głównie neuropatia obwodowa), niedociśnienie tętnicze, biegunka, wymioty, nudności, zapalenie błon śluzowych, łysienie, ból stawów i mięśni. Natomiast występujące często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) to: bradykardia, przemijające i łagodne zmiany paznokci i skóry, reakcje w miejscu podania (w tym miejscowy obrzęk, ból, rumień, stwardnienie, sporadycznie w wyniku wynaczynienia może wystąpić zapalenie tkanki łącznej, zwłóknienie i martwica skóry), znaczne zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej i fosfatazy zasadowej [51–53].

**Rejestracja:** Paclitaxel-Ebewe został dopuszczony do obrotu na terenie Polski 17 stycznia 2007 r., ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 10 stycznia 2012 r. Z kolei Paclitaxelum Accord uzyskał rejestrację na terenie Polski 24 lutego 2011 r., ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 20 czerwca 2016 r. Paclitaxel Kabi został zarejestrowany w Polsce w dniu 07 czerwca 2011 r. Preparaty Paclitaxel-Ebewe oraz Paclitaxel Kabi wydawane są z przepisu lekarza (Rp), natomiast Paclitaxelum Accord stosowany jest w lecznictwie zamkniętym (Lz) [48, 51–53].

**Podmiot odpowiedzialny:** Paclitaxel-Ebewe – EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG; Paclitaxelum Accord – Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.; Paclitaxel Kabi – Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o. [51–53]

**Status refundacyjny:** Produkty lecznicze Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe, Paclitaxelum Accord są finansowane ze środków publicznych w leczeniu raka szyjki macicy w ramach katalogu chemioterapii (WLR C.47). Lek jest wydawany pacjentkom bezpłatnie [48].

### 8.2.3. Cisplatyna (Cisplatinum Accord, Cisplatin-Ebewe)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Leki przeciwnowotworowe, związki platyny, ATC: L01XA01 [54, 55]

**Mechanizm działania:** Cisplatyna, tworząc wiązania krzyżowe, hamuje syntezę DNA, a także białek oraz RNA. Dodatkowo może się ona przyczyniać do zwiększenia immunogenności nowotworu, wykazywać działanie immunosupresyjne oraz przeciwbakteryjne [54, 55].

**Wskazania do stosowania:** Cisplatyna (produkt leczniczy Cisplatinum Accord) jest wskazana w leczeniu raka szyjki macicy w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi lub radioterapią. Ponadto, produkt ten wskazany jest w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego: raka jąder, jajników, pęcherza moczowego, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, niedrobnokomórkowego raka płuc, drobnokomórkowego raka płuc. Produkt leczniczy Cisplatin-Ebewe jest przeznaczony do stosowania w leczeniu raka jądra zaawansowanego lub z przerzutami i raka

jajnika (III i IV stopień) oraz raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (leczenie paliatywne). Ponadto, skuteczność leku odnotowano w raku płuc, nowotworach pęcherza i **nowotworach szyjki macicy**. Cisplatyna może być stosowana w monoterapii oraz w terapii skojarzonej [54, 55].

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną, inne związki zawierające platynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą preparatów, mielosupresja, odwodnienie, zaburzenia czynności nerek, zaburzenia słuchu, karmienie piersią, jednoczesne stosowanie szczepionki przeciw żółtej febrze lub fenytoiny podawanej profilaktycznie [54, 55].

**Dawkowanie i droga podania:** Cisplatyna podawana jest we wlewie dożylnym. W monoterapii zalecana dawka to 50–120 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała co 3–4 tyg. lub 15–20 mg/m<sup>2</sup>/dobę przez 5 dni, co 3–4 tyg., natomiast w chemioterapii skojarzonej – 20 mg/m<sup>2</sup> raz na 3–4 tyg. W leczeniu raka szyjki macicy zalecana dawka cisplatyny to 40 mg/m<sup>2</sup> tygodniowo co 6 tyg. [54, 55]. W badaniach klinicznych dla bewacyzumabu stosowanego w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną dawkowanie cisplatyny wynosiło 50 mg/m<sup>2</sup> pc w dniu 1. lub 2. cyklu trwającego 21 dni [43].


**Działania niepożądane:** występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) to: leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość, niewydolność szpiku kostnego, hiponatremia, gorączka. Natomiast występujące często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) to: posocznica, zaburzenia czynności serca, bradykardia, tachykardia i inne zmiany w EKG (np. zmiany odcinka ST, objawy niedokrwienia), żylna choroba zakrzepowo-zatorowa [54, 55].

**Rejestracja:** Cisplatinum Accord został dopuszczony do obrotu w Polsce 20 stycznia 2011 r., ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 29 kwietnia 2016 r. Cisplatin-Ebewe w dawce 0,5 mg/ml wprowadzono do obrotu w Polsce 11 sierpnia 1994 r., natomiast w dawce 1 mg/ml – 19 marca 2012 r. Ostatnich przedłużeń pozwoleń dokonano odpowiednio dla dawek 0,5 mg/ml i 1 mg/ml 23 stycznia 2013 r. oraz 23 maja 2017 r. Cisplatin-Ebewe wydawany jest z przepisu lekarza (Rp), natomiast Cisplatinum Accord z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [48, 54, 55].

**Podmiot odpowiedzialny:** Cisplatinum Accord – Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.; Cisplatin-Ebewe – EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG [54, 55].

**Status refundacyjny:** Produkty lecznicze Cisplatinum Accord i Cisplatin-Ebewe są finansowane ze środków publicznych w leczeniu raka szyjki macicy w ramach katalogu chemioterapii (WLR C.11). Lek jest wydawany pacjentkom bezpłatnie [48].

## 9. Bibliografia

1. Rak szyjki macicy. Dostęp: <http://onkologia-online.pl>.
2. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Cervical Cancer. Dostęp: <http://www.cancer.gov>.
3. NCI. What you need to know about cervical cancer. Dostęp: <https://radiopaedia.org/articles/who-histological-classification-of-tumours-of-the-uterine-cervix>.
4. Krzakowski M, Bębenek M, Warzocha KZ. *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok: praca zbiorowa*. Tom 1. Gdańsk 2013.
5. WHO histological classification of tumours of the uterine cervix. Dostęp: <http://radiopaedia.org>.
6. Lutz JM, Francisci S, Mugno E, Usel M, Pompe-Kirn V, Coebergh J-W, Bieska-Lasota M. (2003) Cancer prevalence in Central Europe: the EUROPREVAL Study. *Ann. Oncol.* 14(2):313–322.
7. Micheli A, Mugno E, Krogh V, Quinn MJ, Coleman M, Hakulinen T, Gatta G, Berrino F, Capocaccia R. (2002) Cancer prevalence in European registry areas. *Ann. Oncol.* 13(6):840–865.
8. EUCAN. Cervical Cancer. Estimated incidence, mortality & prevalence, 2012. Dostęp: <http://eco.iarc.fr> (11.5.2015).
9. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. (2013) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2011 roku. Dostęp: [http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/COI\\_Nowotwory2013\\_web.pdf](http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/COI_Nowotwory2013_web.pdf).
10. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. (2014) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 roku. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Rok2012.pdf>.
11. Didkowska J., Wojciechowska U., Czaderny K., Olasek P., Ciuba A. (2019) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku. Dostęp: [http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory\\_2017.pdf](http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2017.pdf) (9.1.2020).
12. Krzakowski M, Potemski P, Warzocha K. [Wytyczne PTOK] *Onkologia kliniczna. Nowotwory kobiecego układu płciowego- Rak szyjki macicy*. Tom II. 2015.
13. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. Dostęp: <http://epid.coi.waw.pl/krn/>.
14. (2014) Zachorowalność i umieralność na nowotwory a sytuacja demograficzna Polski. Rządowa Rada Ludnościowa Dostęp: [https://bip.stat.gov.pl/download/gfx/bip/pl/defaultstronaopisowa/805/1/1/zachorowalnosc\\_na\\_nowotwory.pdf](https://bip.stat.gov.pl/download/gfx/bip/pl/defaultstronaopisowa/805/1/1/zachorowalnosc_na_nowotwory.pdf).
15. 
16. Jach R, Sznurkowski JJ, Bidziński M, Misiek M, Knapp P, Bodnar L, Bieńkiewicz A, Blecharz P, Kojs Z, Kotarski J, Markowska J, Mądry R, Sawicki W, Wicherek Ł, Basta A. (2017) [Wytyczne PTGO] Recommendations of the Polish Gynecological Oncology Society for the diagnosis and treatment of cervical cancer. *Curr. Gynecol. Oncol.* 15(1):24–33.
17. Chodorowska A, Hałoń A, Jędryka M, Rusiecka M, Soter K, Stępień M. (2011) Nowotwory szyjki macicy. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego Dostęp: [http://eu.cmkp.edu.pl/css\\_bart/dok\\_eu/Nowotwory%20szyjki%20macicy.pdf](http://eu.cmkp.edu.pl/css_bart/dok_eu/Nowotwory%20szyjki%20macicy.pdf).
18. Zalewski K, Doniec J, Baranowski W, Bidziński M. (2010) Zmiany klasyfikacji zaawansowania nowotworów narządu płciowego u kobiet – stan na 2009 rok. *Ginekol Pol* 81(10):778–782.
19. Salomon-Pierzyńska M, Rembielak-Stawecka B, Michalski B, Perzyński A, Skrzypulec-Plinta V. (2014) Terapia celowana ukierunkowana na VEGF w leczeniu raka szyjki macicy – przegląd piśmiennictwa. *Ginekol Pol* 85:461–465.
20. Oaknin A, Rodriguez Freixinos V. (2016) Bevacizumab in the Treatment of Cervical Cancer – Current Evidence and Next Steps. *Eur. Oncol. Haematol.* 12(1):32–43.
21. Stark H, Zivkovic A. (2018) HPV Vaccination: Prevention of Cervical Cancer in Serbia and in Europe. *Acta Fac.* 35(1):5–16.
22. Nowak-Matkwitz E, Basta A, Kotarski J, Markowska J, Oszukowski P, Sajdak S, Sawicki W, Spaczyński M. (2015) [Wytyczne PTG] Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Leczenie systemowe nawrotowego i przetrwałego raka szyjki macicy. *Ginekol. Pol.* 86(9):712–714.
23. (2020) [Wytyczne NCCN] Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer Version 1.2020.
24. (2018) [Wytyczne ESGO-ESTRO-ESP] Cervical Cancer Guidelines. Dostęp: <https://guidelines.esgo.org/media/2018/04/Cervical-cancer-Guidelines-Complete-report.pdf> (9.1.2020).

25. (2012) [Wytyczne ESMO]. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Dostęp: [http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl\\_7/vii27.full](http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl_7/vii27.full).
26. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N. (2018) Corrections to "Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up". *Ann. Oncol.* 29:iv262.
27. Chuang LT, Temin S, Berek JS. (2016) Wytyczne ASCO. Management and Care of Women With Invasive Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource-Stratified Clinical Practice Guideline Summary. *J. Oncol. Pract.* 12(7):693–696.
28. (2009) [Wytyczne NICE]. Topotecan for the treatment of recurrent and stage IVB cervical cancer. (TAG 183). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta183/resources/topotecan-for-the-treatment-of-recurrent-and-stage-ivb-cervical-cancer-pdf-82598494462405>.
29. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2020 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2020-r> (9.1.2020).
30. Rekomendacja nr 137/2014 z dnia 26 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C53 Nowotwór złośliwy szyjki macicy; C53.0 Nowotwór złośliwy: błona śluzowa kanału szyjki macicy; C53.1 Nowotwór złośliwy: błona śluzowa zewnętrznej powierzchni szyjki macicy; C53.8 Nowotwór złośliwy: zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie szyjki macicy; C53 .9 Nowotwór złośliwy: szyjka macicy, umiejscowienie nieokreślone, realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/083/REK/RP\\_137\\_2014\\_Bewacyzumab.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/083/REK/RP_137_2014_Bewacyzumab.pdf) (4.10.2015).
31. NHS England. (2020) National Cancer Drugs Fund List. Version 1.160. Dostęp: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/04/NationalCDF-List-ver1.160.pdf>.
32. AOTMiT. 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: rozsiały płatynooporny neuroendokrynnny rak szyjki macicy (ICD-10: C53), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/185/REK/Rdtl\\_78\\_2019\\_Avastin.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/185/REK/Rdtl_78_2019_Avastin.pdf) (9.1.2020).
33. AOTMiT. 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: C53.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/266/REK/Rdtl\\_105\\_2019\\_Avastin.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/266/REK/Rdtl_105_2019_Avastin.pdf) (9.1.2020).
34. AOTMiT. 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: rozsiały gruczolowy rak szyjki macicy (ICD-10: C53), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/273/REK/Rdtl\\_108\\_2019\\_Avastin\\_czarna.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/273/REK/Rdtl_108_2019_Avastin_czarna.pdf) (9.1.2020).
35. Rekomendacja nr 37/2016 z dnia 8 lipca 2016 Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Avastin, Bevacizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16ml, 1 fiol. po 16 ml; Avastin, Bevacizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4ml, 1 fiol. po 14 ml w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)". Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/110/REK/RP\\_Avastin\\_37\\_2016\\_KW.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/110/REK/RP_Avastin_37_2016_KW.pdf).
36. Rekomendacja pan Canadian Oncology Drug Review (pODR) z dnia 23 marca 2015 r. w sprawie finansowania bevacizumabu u pacjentek z rakiem szyjki macicy. Dostęp: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-avastincc-fn-rec.pdf> (13.4.2015).
37. SMC. Rekomendacja Scottish Medicines Consortium (SMC) z dnia 9 maja 2016 r. w sprawie finansowania bewacyzumabu (Avastin) u pacjentek z RSM. Dostęp: [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1317/bevacizumab\\_\\_avastin\\_\\_final\\_april\\_2016\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1317/bevacizumab__avastin__final_april_2016_for_website.pdf) (9.1.2020).
38. PBAC. Rekomendacja Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) z listopada 2015 r. w sprawie finansowania bewacyzumabu (Avastin) u pacjentek z RSM. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/bevacizumab-avastin-psd-11-2015> (9.1.2020).
39. PBAC. Rekomendacja Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) z marca 2016 r. w sprawie finansowania bewacyzumabu (Avastin) u pacjentek z RSM. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/bevacizumab-avastin-psd-03-2016> (9.1.2020).

40. (2016) Rekomendacja HAS z dnia 6 lipca 2016 r. w sprawie finansowania bewacyzumabu u pacjentek z rakiem szyjki macicy. Dostęp: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-12/avastin\\_col\\_uterus\\_pic\\_ei\\_avispostaud\\_ct15038.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-12/avastin_col_uterus_pic_ei_avispostaud_ct15038.pdf).
41. (2016) Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa.
42. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytoczne\\_hta/2012/Rozporzadzenie\\_MZ\\_minimalne\\_wymagania\\_03042\\_012\\_pol.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytoczne_hta/2012/Rozporzadzenie_MZ_minimalne_wymagania_03042_012_pol.pdf).
43. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Michael HE, Monk BJ. (2014) Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. *N. Engl. J. Med.* 370(8):734–743.
44. CHPL Avastin (bewacyzumab). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/avastin-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/avastin-epar-product-information_pl.pdf).
45. 26 February 2015 EMA/CHMP/43975/2015 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Avastin. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/000582/WC500183285.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000582/WC500183285.pdf) (18.8.2015).
46. ChPL Mvasi (bewacyzumab). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mvasi-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mvasi-epar-product-information_pl.pdf).
47. ChPL Zirabev (bewacyzumab). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zirabev-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zirabev-epar-product-information_pl.pdf).
48. HTA Consulting. IKAR PRO. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (10.1.2020).
49. CHPL Topotecan Accord. Dostęp: [http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/2/TopotecanAccord\\_spc.pdf](http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/2/TopotecanAccord_spc.pdf).
50. CHPL Topotecan medac. Dostęp: [pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQBfADIAMAAxADMALQAwADMALQAwADUAXwAxADgAOQAYADIALQBzAHAAYwAtAHAAbAAtAHQAbwBwAG8AdABIAGMAYQBUC0AC0AbQBIAQGAYQBjAC0AMQBTAGcAbQBAC0AdQBrAC0AaAAtADMAMQAxADMALQAwADAAMQAtAGQAYwBfAGMABABIAGEAbgAuAHAAZABmAA==](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQBfADIAMAAxADMALQAwADMALQAwADUAXwAxADgAOQAYADIALQBzAHAAYwAtAHAAbAAtAHQAbwBwAG8AdABIAGMAYQBUC0AC0AbQBIAQGAYQBjAC0AMQBTAGcAbQBAC0AdQBrAC0AaAAtADMAMQAxADMALQAwADAAMQAtAGQAYwBfAGMABABIAGEAbgAuAHAAZABmAA==).
51. CHPL Paclitaxel Kabi. Dostęp: [http://fresenius.pl/usr/items/server/pdf/2011/leki-onkologiczne/Paclitaxel\\_Kabi\\_Charakterystyka\\_Produktu\\_Leczniczego\\_14.01.2014.pdf](http://fresenius.pl/usr/items/server/pdf/2011/leki-onkologiczne/Paclitaxel_Kabi_Charakterystyka_Produktu_Leczniczego_14.01.2014.pdf).
52. CHPL Paclitaxel-Ebewe. Dostęp: [pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQBfADIAMAAxADIALQAwADgALQAYADcAXwAYADAAMQAYAC0AMAA2AC0AMgAxAF8AcABhAGMABABpAHQAYQB4AGUAbAAtAGUAYgBIAHcAZQBfADYAbQBnAF8AbQBfAF8AYwBvAG4AYwAuAF8AcwBtAHAAYwAuAHAAZABmAA==](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQBfADIAMAAxADIALQAwADgALQAYADcAXwAYADAAMQAYAC0AMAA2AC0AMgAxAF8AcABhAGMABABpAHQAYQB4AGUAbAAtAGUAYgBIAHcAZQBfADYAbQBnAF8AbQBfAF8AYwBvAG4AYwAuAF8AcwBtAHAAYwAuAHAAZABmAA==).
53. CHPL Paclitaxelum Accord. Dostęp: [pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQBfADIAMAAxADQALQAwADgALQAYADcAXwBwAGEAYwBsAGkAdABhAHgAZQBzAHUAbQBfAGEAYwBjAG8AcgBkAF8AdgBhAHIALgAwADEAMwBfAHMAcABjAC4AcABkAGYA](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQBfADIAMAAxADQALQAwADgALQAYADcAXwBwAGEAYwBsAGkAdABhAHgAZQBzAHUAbQBfAGEAYwBjAG8AcgBkAF8AdgBhAHIALgAwADEAMwBfAHMAcABjAC4AcABkAGYA).
54. CHPL Cisplatinum Accord. Dostęp: [pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADIAMwA5ADgANgAtADIAMAAxADUJAMAAxADIAMgAwADYAMQA5ADEAMQAuAHAAZABmAA==](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADIAMwA5ADgANgAtADIAMAAxADUJAMAAxADIAMgAwADYAMQA5ADEAMQAuAHAAZABmAA==).
55. CHPL Cisplatin Ebewe (1 mg/ml). Dostęp: [pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQBfADIAMAAxADMALQAwADYALQAwADUAXwBjAGkAcwBwAGwAYQB0AGkAbgAtAGUAYgBIAHcAZQBfADEAXwBjAGgAcABsAC4AcABkAGYA](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQBfADIAMAAxADMALQAwADYALQAwADUAXwBjAGkAcwBwAGwAYQB0AGkAbgAtAGUAYgBIAHcAZQBfADEAXwBjAGgAcABsAC4AcABkAGYA).

## 10. Spis tabel i rysunków

### Spis tabeli

Tabela 1.	Chorobowość raportowana w badaniu Lutz 2003 [6].....	10
Tabela 2.	Chorobowość raportowana w badaniu Micheli 2002 [7] .....	10
Tabela 3.	Chorobowości związana z RSM w Polsce.....	10
Tabela 4.	Dane epidemiologiczne dotyczące raka szyjki macicy w populacji polskiej.....	11
Tabela 5.	Porównanie różnych klasyfikacji zmian nabłonka szyjki macicy [17].....	14
Tabela 6.	Klasyfikacja raka szyjki macicy według FIGO [18].....	14
Tabela 7.	Odsetek przeżyć 5-letnich w zależności od stopnia zaawansowania RSM [12].....	15
Tabela 8.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w raku szyjki macicy.....	17
Tabela 9.	Podsumowanie schematów chemioterapii zalecanych przez poszczególne dokumenty w nawrotowym, przewlekłym lub przerzutowym RSM.....	19
Tabela 10.	Rekomendacje finansowe dla BEV .....	21
	.....	23
Tabela 12.	Rozkład częstości stosowania poszczególnych schematów chemioterapii wśród pacjentek z przetrwałym lub nawrotowym RSM w stadium I–IVA .....	25
Tabela 13.	Rozkład częstości stosowania poszczególnych schematów chemioterapii wśród pacjentek w stadium IV B .....	26
Tabela 14.	Podsumowanie wyboru komparatorów.....	27
	.....	39

### Spis rysunków

Rysunek 1.	Patomechanizm rozwoju RSM oraz mechanizm działania bewacyzumabu (na podstawie [20, 21]).....	16
------------	--	----

## 11. Dodatkowe materiały

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







---


---

