



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Avastin (bewacyzumab)
w ramach programu lekowego
„Leczenie chorych na zaawansowanego
raka szyjki macicy (ICD-10 C53)”
Analiza weryfikacyjna**

nr OT.4331.22.2020

Data ukończenia: 30.09.2020

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

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

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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)

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AGUS	nieprawidłowe komórki gruczolowe trudne do jednoznacznej interpretacji
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AIS	nieinwazyjny rak gruczolowy szyjki macicy (adenocarcinoma in situ)
AKL	analiza kliniczna
APTT	czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (activated partial thromboplastin time)
AR	analiza racjonalizacyjna
ASC-H	atypowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego, w który nie można wykluczyć zmian śródnabłonkowych dużego stopnia
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASC-US	atypowe komórki nabłonka płaskiego szyjki macicy o nieokreślonym znaczeniu
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AUC	pole pod krzywą
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BEV	bewacyzumab (bevacizumab)
BPI	skala oceniająca nasilenie bólu oraz wpływ bólu na codzienne życie pacjenta w ciągu 24 h (brief pain inventory)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCRT	podanie cisplatyny z jednoczesną chemioradioterapią
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
CHF	zastoinowa niewydolność serca (congestive heart failure)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CIN	neoplazja szyjki macicy (cervical intraepithelial neoplasia)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CPT	cisplatyna
CR	pełna odpowiedź na leczenie
CTH	chemioterapia
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DOC	dokсорubicyna

EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
EGFR	receptora naskórkowego czynnika wzrostu
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FIGO	Komitet do spraw Ginekologii Onkologicznej
FU	fluorouracyl
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
G-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
GIN	Guidelines International Network
GOG	Gynecologic Oncology Group
GOG	Gynecologic Oncology Group
HAS	Haute Autorité de Santé
HER2	receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2
HPV	wirus brodawczaka ludzkiego (human papilloma virus)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HSIL	śródbłonkowa zmiana wysokiego stopnia (high grade squamous intraepithelial lesion)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICO	Information Centre on HPV and Cancer
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
INR	znormalizowany czas protrombinowy (international normalized ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KCE	Belgian Federal Health Care Knowledge Centre
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. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LSIL	śródbłonkowa zmiana niskiego stopnia (low grade squamous intraepithelial lesion)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NZGG	New Zealand Guidelines Group
OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie
OS	przeżycie całkowite
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PCB	chemioterapia w skojarzeniu: paklitaksel + cisplatyna + bewacyzumab
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PFS	przeżycie wolne od progresji
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PRES	zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PT	czas protrombinowy (prothrombin time)
PTAC	Provincial Transfer Authorization Centre
PTG	Polskie Towarzystwo Ginekologiczne
PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTX	paklitaksel (paclitaxel)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSM	rak szyjki macicy (cervical cancer)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TOP	Topotekan (Topotecan)
TPB	chemioterapia w skojarzeniu: topotekan + paklitaksel + bewacyzumab
UCZ	urzędowa cena zbytu

UE	Unia Europejska
UICC	International Union Against Cancer
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach VEGF	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.) czynnik wzrostu śródbłonna naczyń
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku.....	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie.....	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji.....	15
3.2. Problem zdrowotny.....	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	25
3.5. Refundowane technologie medyczne	26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	26
4. Ocena analizy klinicznej	27
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	32
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	32
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	41
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	42
4.2.2.1. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	42

5. Ocena analizy ekonomicznej.....	48
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	48
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	48
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	48
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	49
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	49
5.2.2. Wyniki analizy progowej	49
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	49
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	50
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	50
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu.....	50
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	50
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	51
5.4. Komentarz Agencji	51
6. Ocena analizy wpływu na budżet.....	52
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	52
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	52
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy	55
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	56
6.3.3. Obliczenia własne Agencji	56
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	57
8. Uwagi do zapisów programu lekowego	58
9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	59
10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	60
11. Kluczowe informacje i wnioski	61
12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	64
13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	65
14. Źródła.....	66

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 02.06.2020 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.72.2020.22.MO
PLR.4500.71.2020.21.MO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
 - Avastin, Bevacizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05909990010486
 - Avastin, Bevacizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 16 ml, kod EAN: 05909990010493.

- Wnioskowane wskazanie:

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)”

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

- w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

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

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wnioskodawca:

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 02.06.2020 r., znak PLR.4500.72.2020.22.MO, PLR.4500.71.2020.21.MO (data wpływu do AOTMiT 02.06.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Avastin, Bevacizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05909990010486
- Avastin, Bevacizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 16 ml, kod EAN: 05909990010493.

Analizy załączone do wniosku spełniały wymagania zawarte w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Avastin (bewacyzumab) w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub z paklitakselem i topotekanem w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub pierwotnie przerzutowym rakiem szyjki macicy; Analiza problemu decyzyjnego Wersja 1.0.; [REDACTED] HTA Consulting Sp. z o. o, Kraków, styczeń 2020 r.
- Avastin (bewacyzumab) w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub z paklitakselem i topotekanem w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub pierwotnie przerzutowym rakiem szyjki macicy; Analiza kliniczna Wersja 1.0.; [REDACTED], HTA Consulting Sp. z o. o, Kraków, styczeń 2020 r.
- Avastin (bewacyzumab) w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub z paklitakselem i topotekanem w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub pierwotnie przerzutowym rakiem szyjki macicy; Analiza ekonomiczna, Wersja 2.0.; [REDACTED]; HTA Consulting Sp. z o. o, Kraków, styczeń 2020 r.
- Avastin (bewacyzumab) w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub z paklitakselem i topotekanem w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub pierwotnie przerzutowym rakiem szyjki macicy; Analiza wpływu na budżet Wersja 2.0.; [REDACTED]; HTA Consulting Sp. z o. o, Kraków, styczeń 2020 r.
- Avastin (bewacyzumab) w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub z paklitakselem i topotekanem w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub pierwotnie przerzutowym rakiem szyjki macicy; Analiza racjonalizacyjna Wersja 1.0.; [REDACTED]; HTA Consulting Sp. z o. o, Kraków, styczeń 2020 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Avastin, Bevacizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05909990010486 Avastin, Bevacizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 16 ml, kod EAN: 05909990010493.
Kod ATC	L01XC07
Substancja czynna	bewacyzumab
Wnioskowane wskazanie	Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)
Dawkowanie	Avastin jest stosowany w skojarzeniu z jednym z następujących schematów chemioterapii: paklitaksel z cisplatyną lub paklitaksel z topotekanem. Zalecana dawka produktu Avastin to 15 mg/kg masy ciała podawana raz na 3 tygodnie we wlewie dożylnym. Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności
Droga podania	Infuzja dożylna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Bewacyzumab wiąże się z czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF), kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonna. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa nowopowstałe unaczynienie guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje wzrost guza

Źródło: ChPL Avastin

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenia do obrotu: 12 stycznia 2005 Data przedłużenia pozwolenia: 14 stycznia 2015
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> W skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami. Terapia skojarzona bewacyzumabem z chemioterapią opartą o paklitaksel jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi. W celu uzyskania dalszych informacji dotyczących statusu receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2), Terapia skojarzona bewacyzumabem z kapecytabiną jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi, u których inny rodzaj chemioterapii, w tym taksany lub antracykliny, nie został uznany za odpowiedni. Pacjenci, którzy otrzymali taksany lub antracykliny w ramach leczenia uzupełniającego w czasie ostatnich 12 miesięcy nie powinni być leczeni produktem Avastin w skojarzeniu z kapecytabiną. W celu uzyskania dalszych informacji dotyczących statusu receptora HER2. Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.

	<ul style="list-style-type: none"> • Bewacyzumab w skojarzeniu z erlotynibem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niepłaskonabłonkowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z aktywującymi mutacjami w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) • Bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem alfa-2a jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsiałym rakiem nerki. • Bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stadium IIIB, IIIC i IV wg klasyfikacji FIGO Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa) rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej. • Bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną lub w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwszym nawrotem wrażliwego na związki platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF. • Bewacyzumab w skojarzeniu z paklitakselem, topotekaniem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotem opornego na związki platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, którzy otrzymali wcześniej nie więcej niż dwa schematy chemioterapii i u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF • Bewacyzumab, w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny, w skojarzeniu z paklitakselem i topotekaniem, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy
Status leku sierocego	NIE

Źródło: ChPL Avastin

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

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

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 137/2014 z dnia 26.05.2014 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie 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.</p> <p>Wyniki jedyne odnalezionego badania RCT – GOG-240 (Teweri 2014), oceniającego skuteczność bewacyzumabu w skojarzeniu ze standardową chemioterapią w leczeniu nawrotowego, przetrwałego lub przerzutowego raka szyjki macicy (stadium IVB), w porównaniu do samej chemioterapii, wskazują na potencjalną skuteczność wnioskowanej technologii i wpływ na wydłużenie mediany przeżycia całkowitego. Jednocześnie brak rejestracji we wnioskowanym wskazaniu, nakazuje zachowanie ostrożności w podejmowaniu decyzji odnośnie rekomendowania wnioskowanej technologii do finansowania ze środków publicznych. Oszacowanie populacji we wnioskowanych wskazaniach jest trudne i ze względu na specyfikę programu chemioterapii niestandardowej obarczone jest dużą niepewnością. Szacowane, bardzo wysokie koszty stosowania bewacyzumabu, brak efektywności kosztowej terapii nie uzasadniają finansowania wnioskowanej substancji czynnej ze środków publicznych w ramach „programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p>

Nr i data wydania	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
<p align="center">Stanowisko Rady Przejrzystości nr 54/2016 i nr 55/2016 z dnia 4 lipca 2016r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Avastin (bevacizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml, 1 fiol. po 4 ml, kod EAN: 5909990010486 i 5909990010493, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)”, w ramach istniejącej grupy limitowej, jako leku dostępnego bezpłatnie. Rada Przejrzystości uważa, że korzystniejszym instrumentem dzielenia ryzyka byłby instrument polegający na finansowaniu przez podmiot odpowiedzialny leczenia przez pierwsze 6 miesięcy.</p> <p>Wnioskowana technologia, zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego dotyczyć ma wąskiej grupy pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub pierwotnie przerzutowym rakiem szyjki macicy (w stadium IVB wg klasyfikacji zmian nowotworowych wg FIGO z roku 2009), u pacjentek nie kwalifikujących się do wytrzewienia lub radioterapii. Jest to zatem grupa o najmniej korzystnym rokowaniu klinicznym. Z tego punktu widzenia należy oceniać efekty schematów terapeutycznych stosowanych w tej populacji. Zasadniczą podstawą opinii Rady jest badanie RCT GOG 240 z danymi poszerzonymi w stosunku do danych zamrożonych w grudniu 2012, choć nie spełniającymi w okresie po roku 2012 pełnych kryteriów wiarygodności z punktu widzenia sposobu ich udostępnienia. Wyniki tego badania dotyczącego szerszej populacji niż we wnioskowanym programie lekowym, w grupie pacjentek węższej, spełniającej kryteria włączenia do tego programu, wskazują na statystycznie znamiennej różnicy schematu terapeutycznego w skojarzeniu z bewacyzumabem (BEV) w porównaniu z komparatorami, w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim jest czas przeżycia całkowitego (OS). Mediana czasu OS w ramieniu pacjentek leczonych terapią skojarzoną z BEV jest o 3,5 mies. większa w porównaniu z ramieniem chorych otrzymujących komparator (16,8 mies. vs 13,3 mies.). Ryzyko zgonu w grupie BEV jest statystycznie mniejsze niż w grupie nie otrzymującej ocenianej technologii. Krzywe BEV i komparatora nie zbiegają się wskazując na przewagę ocenianej technologii także w dłuższym okresie obserwacji badania, przekraczającym 36 miesięcy. Zastosowanie terapii skojarzonej z BEV wiązało się również z istotną statystycznie poprawą przeżycia wolnego od progresji (PFS). Opisane wyniki, szczególnie w zakresie OS, zarówno w części dostępnych rekomendacji, jak i w opiniach ekspertów, uznaje się za istotne klinicznie.</p>
<p align="center">Rekomendacja nr 37/2016 z dnia 8 lipca 2016</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Avastin, Bevacizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16ml, 1 fiol. po 16 ml, kod EAN: 5909990010493; Avastin, Bevacizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4ml, 1 fiol. po 14 ml, kod EAN: 590999001048 w ramach programu lekowego „leczenie zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)”.</p> <p>W ramach analizy skuteczności wykazano, że stosowanie bewacyzumabu może wydłużać przeżycie całkowite o 3,2 miesiąca przy skojarzeniu ze schematem cisplatyna+paklitaksel w porównaniu do samej chemioterapii. Należy mieć jednak na uwadze, że nie osiągnięto różnicy w jakości życia dla ww. porównania. Ponadto wnioskowana technologia charakteryzuje się gorszym profilem bezpieczeństwa i wysoką toksycznością. Dodatkowo dla porównania terapii skojarzonej z BEV i chemioterapii opartej o schemat topotekan+paklitaksel nie osiągnięto istotnych statystycznie różnic (w zakresie analizy przeżycia całkowitego).</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> ■ zł (Avastin 100 mg, kod EAN: 5909990010486) ■ zł (Avastin 400 mg, kod EAN 5909990010493)
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	1095.0 Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne – bewacyzumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	■

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

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

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa od wskazania rejestracyjnego leku (populacja docelowa jest zawężona względem wskazania rejestracyjnego przez liczne kryteria kwalifikacji wnioskowanego PL). Ze względu na wnioskowaną kategorię dostępności refundacyjnej (program lekowy), wskazany poziom odpłatności jest właściwy (lek dostępny bezpłatnie). Wnioskodawca zwraca się o refundację bewacyzumabu w leczeniu raka szyjki macicy w ramach aktualnie istniejącej grupy limitowej – 1095.0 *Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne – bewacyzumab*. Wnioskowane warunki objęcia refundacją są zasadne.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: C53 - nowotwór złośliwy szyjki macicy

C53.0 Endocervix – (...) komórek błony śluzowej, wewnętrznej strony

C53.1 Exocervix - (...) komórek błony śluzowej, zewnętrznej strony

C53.8 Zmiana przekraczająca granicę szyjki macicy

C53.9 Szyjka macicy, lokalizacja nieokreślona

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).

Wyróżnia się następujące rodzaje nabłonkowych nowotworów szyjki macicy:

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

Klasyfikacja

Według międzynarodowej klasyfikacji chorób, nowotwór złośliwy szyjki macicy oznaczany jest kodem ICD10-C53, zaś nowotwór macicy in situ kodem D06. Poniżej przedstawiono istniejące klasyfikacje zmian przedrakowych i nowotworowych szyjki macicy. Nomenklatura obejmuje wszystkie obowiązujące obecnie systemy oceny wymazów z szyjki macicy (w tym PAPA, Bethesda, WHO, CIN):

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

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

AIS i CIS

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

CIN, LSIL, HSIL

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

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

Stopień	Charakterystyka
I	Rak ściśle ograniczony do szyjki macicy
IA	Rak mikroinwazyjny, rozpoznawany wyłącznie mikroskopowo na podstawie materiału obejmującego całą zmianę nowotworową
IA1	Głębokość naciekania podścieliska ≤ 3 mm od błony podstawnej, średnica zmiany $\leq 7,0$ mm
IA2	Głębokość naciekania podścieliska ≤ 5 mm od błony podstawnej, średnica zmiany $\leq 7,0$ mm
IB	Wszystkie przypadki zmian większych niż określone w stopniu IA2, widocznych klinicznie lub nie

Stopień	Charakterystyka
IB1	Klinicznie widoczna zmiana \leq 4,0 cm
IB2	Klinicznie widoczna zmiana $>$ 4,0 cm
II	Rak przechodzi poza szyjkę macicy bez dochodzenia do ścian miednicy, ale nacieka pochwę jedynie w górnych 2/3 długości
IIA	Naciek przechodzi na sklepienie i/lub pochwę, ale nie przekracza 2/3 górnej części i nie nacieka przymacicza
IIA1	Klinicznie widoczna zmiana \leq 4 cm
IIA2	Klinicznie widoczna zmiana $>$ 4 cm
IIB	Nacieki przymacicze niedochodzące do kości miednicy (bez nacieku pochwy lub z naciekiem)
III	Rak dochodzi do ścian miednicy (w badaniu przez odbytnicę nie stwierdza się wolnej przestrzeni między naciekiem a kością miednicy), naciek pochwy obejmuje dolną 1/3 długości, wszystkie przypadki wodonercza lub nieczynnej nerki (bez względu na rozległość procesu nowotworowego, stwierdzonego w badaniu zestawionym) zalicza się również do stopnia III zaawansowania raka
IIIA	Rak nacieka 1/3 dolną pochwy, w przymaciczach nie stwierdza się nacieków do kości
IIIB	Nacieki w przymaciczach do kości, obecność wodonercza lub nieczynnej nerki
IV	Przejście raka poza obszar miednicy mniejszej lub zajęcie śluzówki pęcherza moczowego bądź odbytnicy
IVA	Naciekanie sąsiednich narządów
IVB	Przerzuty odległe

Źródło: Raport Nr: OT.4351.17.2016

Epidemiologia

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

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

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

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

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

Wskaźnik	Polska	Europa Wschodnia	Świat
Wskaźnik zgonów standaryzowany względem wieku na 100 tys. mieszkańców	5,4	6,2	6,8
Skumulowane ryzyko (%) w wieku 75 lat*	0,6	0,6	0,8

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

Źródło: ICO 2015

Zarówno według treści raportów Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), jak i publikacji afiliowanych przez Centrum Onkologii, w Polsce w 2012 roku odnotowano 2 783 zachorowania na raka szyjki macicy (standaryzowany współczynnik zachorowalności: 8,9 przypadku/100 tys. mieszkańców), a choroba spowodowała 1 669 zgonów (standaryzowany współczynnik umieralności: 4,8/100 tys.). Natomiast w roku 2017 odnotowano 2 502 zachorowania (standaryzowany współczynnik zachorowalności: 7,7/100 tys.) i 1 609 zgonów (standaryzowany współczynnik umieralności: 4,2/100 tys.)

Rokowanie

Wyniki leczenia raka szyjki macicy zależą przede wszystkim od stopnia zaawansowania, zajęcia węzłów chłonnych, typu histologicznego utkania zmian (raki gruczołowe mają gorsze rokowanie), stopnia dojrzałości nowotworu, wielkości guza i głębokości naciekania, zajęcia przymacicza, inwazji naczyń, a także strategii w postępowaniu operacyjnym.

Odsetek przeżyć 5-letnich w przypadku IV stadium zaawansowania wynosi < 10%.

Źródło: Krzakowski 2015

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

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

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski – KK w dziedzinie onkologii klinicznej	ok. 800 chorych	Liczba zachorowań na raka szyjki macicy ogółem - około 2600 rocznie Liczba chorych w stadium pierwotnego uogólnienia – około 300 rocznie Liczba chorych z nawrotem choroby poza możliwościami leczenia miejscowego lub uogólnieniem choroby – około 500 rocznie	Ok. 60%
dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż – KW w dziedzinie onkologii klinicznej	Ok. 9500	Ok. 2723	Ok. 500
dr n. med. Joanna Streb - KW w dziedzinie onkologii klinicznej	Ok. 5000 pacjentek na podstawie danych z KRN 2017	Liczba nowych zachorowań 2500 – pacjentki z rakiem przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym w stadium IVB stanowią ok. 30-35%	Liczba chorych z przerzutowym, przetrwałym lub nawracającym rakiem szyjki macicy, u których można zastosować leczenie bewacyzumabem wynosi ok. 550-600

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
dr n. med. Wiesław Bal – KW w dziedzinie onkologii klinicznej	4000	2000	80% - ok. 1500 osób

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych maksymalna roczna liczebność populacji, która potencjalnie mogłaby spełniać kryteria włączenia do wnioskowanego programu mieści się w przedziale między 500 a 1 500 osób.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network (GIN)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- National Health and Medical Research Council (NHMRC)
- Prescrire International
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE)
- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- New Zealand Guidelines Group (NZGG)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Trip DataBase
- UpToDate
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Cancer Institute (NCI)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- International Union Against Cancer (UICC)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG)
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)
- Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO)

Wyszukiwanie przeprowadzono 17.09.2020 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020 USA	<p>W leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego oraz przerzutowego raka szyjki macicy zaleca się zastosowanie jednego z poniższych schematów wielolekowych chemioterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CPT + PTX + BEV (kat. 1), • KPT + PTX + BEV (2, A), • CPT + PTX (1), • KPT + PTX (2, A; 1 dla pacjentów, którzy otrzymywali schematy oparte o platynę we wcześniejszej terapii),

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • TOP + PTX + BEV (1), • TOP + PTX (2, A), • CPT + TOP (2, A). <p>Wytyczne wskazują także na możliwość zastosowania monoterapii CPT, KPT lub PTX (2, A).</p> <p>Wytyczne w II linii leczenia rekomendują zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab (u PD-L1+ lub guzów MSI-H/dMMR: 2, A; lub TMB-H: 2, B), • BEV, • PTX związanego z albuminami, docetakselu, • 5-fluorouracyl, • gemcytabina, • ifosfamid, • irynotekan, • mitomycyna, • TOP, • pemetreksed, • winorelbina, • larotektytib • entrektytib (dla pacjentów z ekspresją NTRK (2, B). <p>W zależności od stanu pacjentki i lokalizacji nowotworu możliwe jest przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego. Ponadto wytyczne NCCN 2020 wskazują również na możliwość zastosowania radioterapii, rozważenie udziału w badaniach klinicznych nad nowymi terapiami, a także najlepszą terapię wspomagającą oraz ewentualnie opiekę paliatywną.</p> <p>Kategorie rekomendacji klinicznych:</p> <p>1 – oparta na dowodach wysokiej jakości; jednogłośnie konsensus NCCN, że dana interwencja jest właściwa</p> <p>2A – oparta na dowodach niskiej jakości; jednogłośnie konsensus NCCN, że dana interwencja jest właściwa</p> <p>2B – oparta na dowodach niskiej jakości; konsensus NCCN, że dana interwencja jest właściwa</p> <p>3 – oparta na dowodach niskiej jakości; brak konsensusu NCCN, że dana interwencja jest właściwa.</p>
<p>Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG) 2015</p> <p>Polska</p>	<p>1. Nawrotowy, przetrwały lub rozsiały rak szyjki macicy powinien zostać poddany leczeniu chemioterapią opartą o związki platyny lub TOP łącznie z BEV.</p> <p>2. Leczenie powinno być kontynuowane do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanych działań niepożądanych.</p> <p>W leczeniu nawrotowego oraz rozsianego – przerzutowego procesu nowotworowego rekomenduje się zastosowanie kombinacji CPT (50 mg/m²) z PTX (135 mg/m²) lub w przypadku niemożności podania PTX – kombinacji CPT z innymi chemioterapeutykami: winorelbina, gemcytabiną lub TOP.</p> <p>Przy wyborze kombinacji leków należy wziąć pod uwagę przede wszystkim profil ich toksyczności w odniesieniu do ogólnej kondycji chorej. Możliwe jest zastąpienie CPT KRB (AUC 5), która ma korzystniejszy profil cytotoxyczności od cisplatyny. W tym schemacie leczenia obserwuje się niższą częstość neutropenii, gorączki neutropenicznej oraz podwyższenia stężenia kreatyniny (lepszą funkcję nerek), natomiast częściej występuje trombocytopenia i neuropatia. Stosując schematy oparte na platynie uzyskuje się zwykle krótkotrwałą remisję. Przeżycia wynoszą średnio 12 miesięcy.</p> <p>Należy pamiętać, że odpowiedź na chemioterapię zależy od lokalizacji nawrotu. Nawroty w miednicy, która uprzednio była napromieniana, są niewrażliwe na leki cytostatyczne. Dodatkowo, krótki czas od zakończenia leczenia pierwotnego do wystąpienia nawrotu lub rozsiewu choroby jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym.”</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>
<p>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013</p> <p>Polska</p>	<p>W stopniu IVB (choroba uogólniona) stosuje się paliatywną CTH oraz leczenie chirurgiczne (możliwe do wycięcia przerzuty lub miejscowy nawrót).</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>National Cancer Institute (NCI) 2020 USA</p>	<p>Standardowe opcje leczenia raka szyjki macicy w stadium IVB obejmują: paliatywną radioterapię (radioterapia może być stosowana w celu złagodzenia choroby podstawowej lub przerzutów odległych) oraz chemioterapię paliatywną i terapię ogólnoustrojową (wiele substancji czynnych jest powiązanych z korzystnymi wskaźnikami obiektywnej odpowiedzi, jednak trwale odpowiedzi na leczenie są rzadkie).</p> <p>Wśród dostępnych opcji terapeutycznych wyróżnia się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CPT (15%–25% odpowiedzi na leczenie), • ifosfamid (31%), • PTX (17%), • ifosfamid + CPT (31%), • irynotekan (21% u pacjentów wcześniej leczonych PTX lub CPT (46%) CPT + gemcytabina (41%) CPT + TOP (27%), • CPT w monoterapii podawana dożylnie w dawce 50 mg/m² co 3 tygodnie była schematem najczęściej stosowanym w leczeniu nawrotowego raka szyjki macicy od czasu wprowadzenia leku w latach 70. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>
<p>Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) 2019 Hiszpania</p>	<p>W ramach standardowej terapii nawracającego lub przerzutowego raka szyjki macicy rekomendowana jest CPT (50 mg/m²), PTX (175 mg/m²) i BEV (15 mg/kg) (poziom wiarygodności I; stopień zalecenia A).</p> <p>U pacjentów z naciekiem na odbytnicę lub pęcherza moczowego należy unikać dodawania BEV (I, A).</p> <p>KAR (AUC5) i PTX (175 mg/m²) nie są mniej korzystne od schematu CPT + PTX u pacjentów wcześniej leczonych CPT, ale u pacjentów nieodpowiadających na związki platyny powinna być preferowaną kombinacją chemioterapii (I, A).</p> <p>Połączenie KPT (AUC5), PTX (175 mg/m²) i BEV (15 mg/kg) dało interesujące wyniki i można je rozważyć u pacjentów u których istnieją przeciwwskazania do leczenia CPT (II, A).</p> <p>Poziom dowodów:</p> <ol style="list-style-type: none"> I. dowody naukowe uzyskane z co najmniej jednego badania RCT II. dowody naukowe uzyskane z co najmniej jednego badania obserwacyjnego <p>Poziom rekomendacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> A. wymaga co najmniej jedno badanie RCT jako część dowodów naukowych o dobrej jakości i spójności w zakresie określonej rekomendacji B. wymaga poprawnych metodologicznie badań nie będących RCT dotyczących tematu rekomendacji (badania które nie spełniają kryteriów poziomu A i C) C. wymaga dokumentów lub opinii ekspertów i/lub doświadczeń klinicznych głównych ekspertów opiniotwórczych. Wskazuje na brak wysokiej jakości badań klinicznych, które mogły by zostać wykorzystane w sposób praktyczny do określenia rekomendacji.
<p>Alberta Health Service (AHS) 2015 Kanada</p>	<p>Pacjentom z nieresekcyjnymi lub pozamiednicznymi nawrotami proponuje się włączenie do badania klinicznego lub paliatywną chemioterapię i/lub radioterapię.</p> <p>Zalecana chemioterapia obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • monoterapię karboplatyną lub cisplatyną • połączenie cisplatyny z topotekaniem; • skojarzenie PTX i CPT; • dodanie ifosamidu do cisplatyny i PTX może być bardziej skuteczne w przypadku nawrotów lub przerzutów <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p data-bbox="161 875 371 987">European Society of Medical Oncology (ESMO), 2017</p> <p data-bbox="228 965 304 987">Europa</p>	<p data-bbox="411 286 1449 338">Chemioterapia paliatywna mająca na celu złagodzenie objawów i poprawę jakości życia jest wskazana, jeśli pacjent ma PS <2 i nie ma formalnych przeciwwskazań.</p> <p data-bbox="411 353 1449 405">Dublety na bazie cisplatyny z topotekanem lub PTX wykazały wyższość nad monoterapią CIS pod względem wskaźnika odpowiedzi i PFS.</p> <p data-bbox="411 421 1449 495">PTX i CPT w skojarzeniu z bewacyzumabem są uważane za preferowany schemat pierwszego rzutu w raku szyjki macicy z przerzutami lub nawrotem w oparciu o równowagę między skutecznością a profilem toksyczności [I, A].</p> <p data-bbox="411 510 1449 562">Skojarzenie PTX i KRB można rozważyć jako alternatywę dla pacjentów niebędących kandydatami do leczenia cisplatyną.</p> <p data-bbox="411 577 1449 674">U pacjentów w stadium IA1 według FIGO, konizacja jest zalecana jako pierwszy krok diagnostyczny i leczniczy mikroskopijnych guzów z ujemnymi marginesami i przy braku klinicznych przeciwwskazań do zabiegu. PLND jest zalecane u chorych z LVSI, u których występuje zwiększone ryzyko zajęcia węzłów chłonnych. U niektórych chorych należy rozważyć wykonanie biopsji węzła wartowniczego lub trachelektomii [II, B].</p> <p data-bbox="411 689 1449 741">W przypadku pacjentów w stadium IA2 według FIGO, które chcą zachować płodność, standardową procedurą jest biopsja stożka lub radykalna trachelektomia z PLND.</p> <p data-bbox="411 757 1449 853">Dowody naukowe wskazują, że trachelektomia z limfadenektomią miednicy jest najwłaściwszym zabiegiem chirurgicznym w celu oszczędzenia płodności u chorych z guzami o średnicy 2 cm (stopień IB1 wg FIGO < 2 cm) [II, B]. W przypadku guzów > 2 cm dobrym wyborem może być również NACT, a następnie konizacja lub trachelektomia.</p> <p data-bbox="411 904 608 927">Poziomy dowódów</p> <ol data-bbox="443 949 1449 1211" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="443 949 1449 1023">I. <i>Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją bez heterogeniczności</i> <li data-bbox="443 1039 1449 1090">II. <i>Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją, z podejrzeniem błędu jakości) lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną niejednorodnością</i> <li data-bbox="443 1106 831 1128">III. <i>Prospektywne badania kohortowe</i> <li data-bbox="443 1144 1150 1167">IV. <i>Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i> <li data-bbox="443 1182 1142 1205">V. <i>Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</i> <p data-bbox="411 1263 639 1285">Stopnie rekomendacji</p> <ol data-bbox="459 1308 1449 1541" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="459 1308 1382 1330">A. <i>Mocne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane</i> <li data-bbox="459 1346 1449 1397">B. <i>Mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane</i> <li data-bbox="459 1413 1449 1464">C. <i>Niedostateczne dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem ani wadami (zdarzenia niepożądane, koszty, ...), opcjonalne</i> <li data-bbox="459 1480 1449 1503">D. <i>Umiarkowane dowody wskazujące na skuteczność lub niekorzystne skutki, generalnie niezalecane</i> <li data-bbox="459 1518 1334 1541">E. <i>Mocne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnego wyniku, nigdy nie zalecane.</i>
<p data-bbox="161 1727 371 1816">European Society of Gynecological Oncology (ESGO) 2018</p> <p data-bbox="228 1839 304 1861">Europa</p>	<p data-bbox="411 1615 1449 1688">Pacjenci z odległymi przerzutami w momencie zgłoszenia powinni mieć pełną diagnostykę (patrz ocena stopnia zaawansowania) w celu oceny rozległości choroby, przydatności do aktywnego leczenia i metody leczenia, w tym najlepszej opieki podtrzymującej. [R]</p> <p data-bbox="411 1704 1449 1778">U pacjentów w dobrej kondycji medycznej z rozległymi odległymi przerzutami w momencie prezentacji (trzewna +/- węzłowa) zaleca się chemioterapię skojarzoną. KRB/PTX lub CPT/PTX są preferowanymi schematami leczenia pierwszego rzutu. [B]</p> <p data-bbox="411 1794 1449 1868">Dodanie BEV do standardowej chemioterapii jest zalecane u pacjentów w dobrym stanie ogólnym i u których ryzyko znacznej toksyczności żołądkowo-jelitowej/moczowo-płciowej zostało dokładnie ocenione i omówione z pacjentem. [B]</p> <p data-bbox="411 1883 1449 1980">Pacjenci z ograniczonymi odległymi przerzutami w chwili rozpoznania, związanymi z okoloaortalnym węzłem chłonny, powinni być leczeni z zamiarem wyleczenia definitywną rozszerzoną chemioradioterapią polową, w tym brachyterapią. Algorytm leczenia może również obejmować chirurgiczne odciążenie powiększonych węzłów chłonnych i dodatkową chemioterapię. [D]</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Pacjenci z nadobojczykowym węzłem chłonny jako jedynym miejscem odległej choroby mogą być rozważani do chemioradioterapii z zamiarem wyleczenia. Algorytm leczenia może obejmować dodatkową chemioterapię. [R]</p> <p>Chemioterapię uzupełniającą można rozważyć w przypadkach obarczonych wysokim ryzykiem nawrotu, takich jak dodatnie marginesy, dodatni węzeł chłonny lub guzy z dodatnim wynikiem LVSI. [C]</p> <p>Stopnie rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> A. co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT ocenione na 1++ i mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej; lub Zbiór dowodów składający się głównie z badań ocenionych na 1+, bezpośrednio stosowanych w populacji docelowej i wykazujący ogólną spójność wyników B. zbiór dowodów obejmujący badania ocenione jako 2++, bezpośrednio stosowane w populacji docelowej i wykazujący ogólną spójność wyników; lub Ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 1++ lub 1+ C. Zbiór dowodów obejmujący badania ocenione na 2+, bezpośrednio stosowane do populacji docelowej i wykazujący ogólną spójność wyników; lub ekstrapolowane dowody z badań to 2++ D. Poziom dowodów 3 lub 4; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 2+ R. Zalecana najlepsza praktyka oparta na doświadczeniu klinicznym grupy opracowującej wytyczne <p>Poziomy dowodów:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1++ wysokiej jakości metaanalizy, systematyczne przeglądy randomizowanych badań kontrolowanych (RCT) lub RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego 1+ dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego 2++ wysokiej jakości systematyczne przeglądy kontroli przypadku lub badań kohortowych / wysokiej jakości kontrola przypadku lub badania kohortowe z bardzo niskim ryzykiem pomyłki lub stronniczości i dużym prawdopodobieństwem, jest przyczynowy, 2+ dobrze przeprowadzonych badań kontrolnych lub kohortowych z niskim ryzykiem pomyłki lub błędu i umiarkowanym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy, 3 badania nieanalityczne, np. opisy przypadków, serie przypadków, 4 opinie ekspertów
<p>Greater Metropolitan Clinical Taskforce (GMCT) 2009</p> <p>Australia</p>	<p>Leczenie zaawansowanego lub nawrotowego raka szyjki macicy zależy od wcześniejszej terapii, miejsca/stopnia nawrotu, okresu od zakończenia poprzedniej terapii i stanu sprawności pacjentki. Niektórzy pacjenci z nawrotem będą silnie odpowiadać na terapię, podczas gdy inni mogą być leczeni tylko paliatywnie. Onkolodzy powinni zapewnić pacjentom opiekę psychologiczną i właściwe postępowanie z wszystkimi objawami, w tym bólem, co stanowi integralną część kompleksowego schematu leczenia. Terapie skojarzone oparte na CPT są związane z wyższym odsetkiem odpowiedzi i dłuższym PFS niż monoterapia CPT, ale z porównywalnym OS. Odpowiedź jest wyraźnie wyższa u pacjentów z dobrym stanem sprawności oraz nawrotem poza miednicą, a niższa u pacjentów uprzednio poddanych radioterapii. Niejasny jest wpływ chemioterapii na łagodzenie bólu i przeżycie. W przypadku nawrotu zlokalizowanego w obrębie miednicy u chorych nie stosujących uprzednio radioterapii zalecane są radiochemioterapia lub leczenie wspomagające, natomiast u pacjentek po radioterapii – zabieg chirurgiczny, leczenie systemowe lub terapia wspomagająca. W przypadku nawrotów zlokalizowanych poza miednicą wytyczne zalecają paliatywną radiochemioterapię lub radioterapię, zabieg chirurgiczny (u wybranych chorych), terapię systemową lub podtrzymującą.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>
<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2009</p> <p>Anglia</p>	<p>TOP w połączeniu z CPT jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna dla kobiet z nawracającym (lub w fazie IVB) rakiem szyjki macicy, pod warunkiem, że wcześniej nie otrzymywały CPT. Pacjentki, które uprzednio otrzymywały CPT i obecnie są leczone TOP + CPT powinny mieć możliwość kontynuowania terapii do momentu decyzji o przerwaniu terapii podjętej przez chorego bądź lekarza prowadzącego.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2008</p> <p>Szkocja</p>	<p>W leczeniu pacjentek w stadium IVB lub z nawrotem raka szyjki macicy zalecane jest stosowanie chemioterapii paliatywnej:</p> <p>CPT 50 mg/m² (dzień 1.) + TOP 0,75 mg/m² (dzień 1.–3.), co 3 tygodnie;</p> <p>CPT 50 mg/m² (dzień 1.) + PTX 135 mg/m², co 3 tygodnie (stopień rekomendacji B).</p> <p>U pacjentek, u których wcześniej nie podawano CPT nie zaleca się terapii dwulekowej złożonej z CPT i TOP.</p> <p>U pacjentów ze stopniem sprawności 0-2 należy rozważyć leczenie z wykorzystaniem CPT + PTX. Przed podjęciem decyzji odnośnie chemioterapii należy dokonać dokładnej oceny ryzyka i korzyści z leczenia. Dla pacjentek z nawrotem w ciągu 1. roku od zakończenia leczenia opcją do rozważenia jest udział w badaniu klinicznym. W momencie opracowywania wytycznych nie było badań RCT porównujących chemioterapię do leczenia wspomagającego u pacjentów w stadium IVB raka szyjki macicy. Zdaniem autorów, monoterapia CPT była leczeniem z wyboru aż do niedawno opublikowanych dowodów na przewagę CPT + TOP nad monoterapią CPT. Zwrócono również uwagę, że istnieją dane wskazujące, że CPT + PTX mogą stanowić akceptowalną alternatywę w tej populacji pacjentów.</p> <p>Stopnie rekomendacji:</p> <p>A. <i>co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT ocenione na 1++ i mające bezpośrednio zastosowanie do populacji docelowej; lub Zbiór dowodów składający się głównie z badań ocenionych na 1+, bezpośrednio stosowanych w populacji docelowej i wykazujący ogólną spójność wyników</i></p> <p>B. <i>zbiór dowodów obejmujący badania ocenione jako 2++, bezpośrednio stosowane w populacji docelowej i wykazujący ogólną spójność wyników; lub Ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 1++ lub 1+</i></p> <p>C. <i>Zbiór dowodów obejmujący badania ocenione na 2+, bezpośrednio stosowany do populacji docelowej i wykazujący ogólną spójność wyników; lub ekstrapolowane dowody z badań to 2++</i></p> <p>D. <i>Poziom dowodów 3 lub 4; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 2+</i></p> <p>R. <i>Zalecana najlepsza praktyka oparta na doświadczeniu klinicznym grupy opracowującej wytyczne</i></p> <p>Poziomy dowodów:</p> <p>1++ <i>wysokiej jakości metaanalizy, systematyczne przeglądy randomizowanych badań kontrolowanych (RCT) lub RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego</i></p> <p>1+ <i>dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego</i></p> <p>2++ <i>wysokiej jakości systematyczne przeglądy kontroli przypadku lub badań kohortowych / wysokiej jakości kontrola przypadku lub badania kohortowe z bardzo niskim ryzykiem pomyłki lub stronniczości i dużym prawdopodobieństwem, jest przyczynowy,</i></p> <p>2+ <i>dobrze przeprowadzonych badań kontrolnych lub kohortowych z niskim ryzykiem pomyłki lub błędu i umiarkowanym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy,</i></p> <p>3 <i>badania nieanalityczne, np. opisy przypadków, serie przypadków,</i></p> <p>4 <i>opinie ekspertów</i></p>

W leczeniu przerzutowego raka szyjki macicy (stadium IVB) wytyczne praktyki klinicznej rekomendują chemioterapię paliatywną (działania mające na celu m.in. zmniejszenie guza i łagodzenie objawów choroby, utrzymanie lub poprawę jakości życia), udział pacjenta w badaniu klinicznym, najlepszą opiekę wspomagającą oraz radioterapię (dobrana indywidualnie do pacjentki), której celem jest złagodzenia lub kontrola objawów raka, a także innych dodatkowych chorób w obrębie miednicy. W przypadku przetrwałego lub nawrotowego raka szyjki macicy poszczególne interwencje rekomendowane są w zależności od uprzednio przebytej radioterapii oraz podatności pacjenta na leczenie miejscowe. Rekomendowane są następujące opcje terapeutyczne: chemioterapia (nawrót niekwalifikującego się do leczenia miejscowego), najlepsza opieka wspomagająca, radioterapia, zabieg chirurgiczny oraz udział pacjenta w badaniu klinicznym. W zakresie chemioterapii większość wytycznych wskazuje na schematy leczenia oparte na skojarzeniu pochodnych platyny z taksanami (CPT/KRB + PTX). Możliwość zastąpienia CPT → KRB, charakteryzującą się mniejszą ilością zdarzeń niepożądanych oraz podaniem generującym mniejszą liczbę powikłań, wskazywana jest przez niektóre z wytycznych.

Aktualne na obecną chwilę, polskie wytyczne **PTG 2015** wskazują, że nawrotowy, przetrwały lub rozsiały rak szyjki macicy powinien zostać poddany leczeniu chemioterapią opartą o **związki platyny lub TOP łącznie z BEV**,

a leczenie powinno być kontynuowane do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanych działań niepożądanych. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne rekomenduje zastosowanie kombinacji CPT (50 mg/m²) z PTX (135 mg/m²), a w przypadku niemożności podania PTX – kombinację CPT z winorelbina, gemcytabiną lub TOP.

W leczeniu nawrotowego oraz przerzutowego raka szyjki macicy amerykańskie wytyczne **NCCN 2020** wskazują jednogłośnie konsensusem, w oparciu o dowody wysokiej jakości, że właściwą interwencją jest zastosowanie trójlekowych schematów leczenia: **CPT/TOP+PTX+BEV**, wytyczne wskazują również na możliwość zastosowania **BEV** w monoterapii jako opcja w II linii leczenia.

W dokumencie hiszpańskiego towarzystwa **SEOM 2019** rekomendowanym sposobem postępowania jest skojarzenie **CPT** lub w przypadku istniejących przeciwwskazań **KPT, PTX i BEV**, z zastrzeżeniem, że rak nie nacieka na dystalną część jelita grubego – odbytnica lub na pęcherz moczowy.

Zgodnie z wytycznymi **ESGO 2018** dodanie **BEV** do standardowej chemioterapii jest zalecane u pacjentów w dobrym stanie ogólnym i u których ryzyko znacznej toksyczności żołądkowo-jelitowej/moczowo-płciowej zostało dokładnie ocenione i omówione z pacjentem.

Wytyczne **PTOK 2013, NCI 2020, AHS 2015, ESMO 2017, GMCT 2009, NICE 2009 i SIGN 2008** nie odnoszą się do chemioterapii z wykorzystaniem wnioskowanej interwencji - BEV.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 4 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Ekspert	Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski – KK w dziedzinie onkologii klinicznej	dr n. med. Emilia Filipczyk-Ciszarz – KW w dziedzinie onkologii klinicznej	dr n. med. Joanna Streb - KW w dziedzinie onkologii klinicznej	dr n. med. Wiesław Bal – KW w dziedzinie onkologii klinicznej
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Monoterapia PTX lub TOP w przypadku przeciwwskazań do stosowania pochodnych platyny oraz chemioterapii wielolekowej Leczenie objawowe	CPT+PTX TOP+PTX KPT+PTX TOP CPT	CPT+PTX TOP+PTX CPT+FU CPT+TOP	Leczenie objawowe Chemioterapia Radioterapia Leczenie chirurgiczne
Technologie medyczne, które w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją	Bez zmian	CPT+PTX TOP+PTX	-	Bez zmian
Najtańsze technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Monoterapia Leczenie objawowe	TOP	CPT+FU	Leczenie objawowe
Technologie uważane za najskuteczniejsze wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Chemioterapia z udziałem pochodnej platyny (CPT lub KRB) i PTX lub PTX z TOP w skojarzeniu z BEV.	CPT+PTX+BEV TOP+PTX+BEV	CPT+PTX	chemioterapia

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie w leczeniu raka szyjki macicy finansowane ze środków publicznych w Polsce są: bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, irynotekan, mitomycyna, PTX, topotekan, winkrystyna, winorelbina,

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Chemioterapia z wykorzystaniem schematów CPT+PTX oraz TOP+PTX.	„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) dla porównania BEV+CTH względem samej CTH. W badaniu tym w grupie pacjentek przyjmujących wyłącznie CTH stosowano dwa schematy terapeutyczne – CPT z PTX oraz TOP z PTX. 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”.	Wybór zasadny.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Populację docelową, zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, stanowią dorosłe pacjentki z przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy (RSM) niekwalifikujących się do wytrzewienia lub radioterapii lub z pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) RSM, ze stopniem sprawności ≤ 1 wg WHO, u których czas od zastosowania wcześniejszej chemioradioterapii był nie krótszy niż 6 tyg., a w przypadku radioterapii nie krótszy niż 3 tyg.	-	Populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
Interwencja	BEV w dawce 15 mg/kg m.c. dodany do chemioterapii skojarzonej: <ul style="list-style-type: none"> CPT + PTX (cisplatyna w dawce 50 mg/m² dnia 1. lub 2., PTX 135 lub 175 mg/m² dnia 1.), cykle powtarzane co 21 dni. TOP + PTX (topotekan 0,75 mg/m², w dniach 1.-3., PTX 175 mg/m² dnia 1.), cykle powtarzane co 21 dni. 	<ul style="list-style-type: none"> Badania dotyczące stosowania BEV w monoterapii, Badania dotyczące stosowania BEV łącznie z radiochemioterapią, 	Interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
Komparatory	Komparatorami w ramach analiz HTA będą chemioterapie dwulekowe, podawane również w ramach 21-dniowych cykli: <ul style="list-style-type: none"> CPT + PTX (cisplatyna w dawce 50 mg/m² dnia 1. lub 2., PTX 135 lub 175 mg/m² dnia 1.) TOP + PTX (topotekan 0,75 mg/m², w dniach 1.-3., PTX 175 mg/m² dnia 1.) 	-	Komparatory zdefiniowane prawidłowo
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite Przeżycie wolne od progresji Odpowiedź na leczenie <ul style="list-style-type: none"> ogółem całkowita Jakość życia Zdarzenia niepożądane 	-	Wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia Badania obserwacyjne dotyczące stosowania BEV + CTH w ramach rutynowej praktyki klinicznej 	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów Opisy serii przypadków (n \leq 10). 	Metodologiczne kryteria selekcji zdefiniowane prawidłowo

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

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

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

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

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

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, EMBASE i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji i interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 08.09.2020 r.

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

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją GOG-240, w którym porównano następujące interwencje wg. schematu 2x2 (2-by 2 factorial design): (1) CPT + PTX + BEV, (2) CPT + PTX, (3) TOP + PTX + BEV i (4) TOP + PTX (publikacje: Tewari 2014 i Penson 2015) oraz 2 badania (Frumovitz 2016, Lee 2019), w których oceniano skuteczność praktyczną dla bewacyzumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (PTX + cisplatyna/topotekan) w leczeniu populacji docelowej.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>GOG - 240</p> <p>Tewari 2014, Penson 2015 Tewari 2017</p> <p>Źródło finansowania: National Cancer Institute</p>	<p>Liczba ośrodków: wieloośrodkowe (ośrodki w Hiszpanii i USA);</p> <p>Liczba ramion: 4</p> <p>Randomizacja: Tak, za pomocą rejestracji internetowej GOG, ze stratyfikacją ze względu na status GOG (0 lub 1), wcześniejsze stosowanie leków zawierających platynę oraz stopień zaawansowania nowotworu (przerzutowy vs przetrwały lub nawrotowy);</p> <p>Zaślepienie: brak, badanie przeprowadzone metodą otwartej próby;</p> <p>Typ hipotezy: Superiority TOP + PTX nad CPT + PTX; Superiority CTH + BEV nad CTH;</p> <p>Interwencje:</p> <p>Grupa A: CPT (50 mg/m²) + PTX (135 lub 175 mg/m² w dniu 1);</p> <p>Grupa B: TOP (0,75 mg/m² w dniach 1-3) i PTX (175 mg/m²);</p> <p>Grupa C: CPT (50 mg/m²) + PTX (135 lub 175 mg/m²) + BEV (15 mg/kg);</p> <p>Grupa D: TOP (0,75 mg/m² w dniach 1-3) i PTX (175 mg/m²) + BEV (15 mg/kg);</p> <p>Podtyp wg AOTMiT: IIA</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3/5</p> <p>Okres obserwacji: mediana 20,8 mies.</p>	<p><u>Kluczowe kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przerzutowy (w stadium zaawansowana IVB), nawrotowy lub przetrwały rak szyjki macicy (płaskonabłonkowy, gruczolowy, gruczolowo-płaskonabłonkowy), niekwalifikujący się do radioterapii lub leczenia chirurgicznego. Choroba mierzalna wg tj. ≥ 1 obszar nowotworu możliwy do zmierzenia przynajmniej w 1 wymiarze; rozmiar każdej zmiany ≥ 20 mm (przy pomiarze technikami konwencjonalnymi, w tym badaniem palpacyjnym, RTG, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny) lub ≥ 10 mm (przy pomiarze spiralną tomografią komputerową); w przypadku zmian < 30 mm lub na prośbę lekarza prowadzącego wymagane jest potwierdzenie nowotworu biopsją; ≤ 1 ognisko zmian nowotworowych będące przedmiotem oceny (target lesion) a zgodnie z kryteriami RECISTb. Status sprawności GOG 0 lub 1. 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). Brak czynnych infekcji wymagających stosowania antybiotyków. <p><u>Niektóre kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Obustronne wodonercze, które nie może być załagodzone za pomocą stentów lub drenażu przezskórnego. Pacjentki po uprzedniej chemioterapii (z wyjątkiem chemioterapii z jednoczesną radioterapią). Pacjentki stosujące PTX i/lub topotekan z jednoczesną radioterapią. Przerzuty na obszarze osi mózgowo-rdzeniowej. Współistniejący nowotwór złośliwy (z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry). Pacjentki z historią inwazyjnej choroby nowotworowej (inne niż nieczerniakowy rak skóry) z jej objawami w ciągu ostatnich 5 lat lub z przeciwwskazaniami do leczenia terapią wykorzystywaną w obecnym protokole. Status GOG 2, 3 lub 4. Ciąża lub karmienie piersią. 	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS); Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych (AE) <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź na leczenie; PFS; Jakość życia (mierzona za pomocą kwestionariusza FACT-Cx-TOI);

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsza terapia bewacyzumabem lub innymi inhibitorami VEGF. • Pacjentki z objawami niedrożności przewodu pokarmowego oraz wymagający pozajelitowego nawadniania i/lub odżywiania • Obecne w historii lub czynne choroby, które w opinii badacza nie kwalifikują pacjentki do badania. • Znacząca choroba naczyń obwodowych. • Historia obwodowej neuropatii stopnia ≥ 2. <p>Liczba pacjentów: 452 Grupa A: 114 Grupa B: 111 Grupa C: 115 Grupa D: 112</p>	
<p>Frumovitz 2016</p> <p><u>Źródło finansowania</u> <i>National Cancer Institute i National Institutes of Health.</i></p>	<p>Charakterystyka badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • retrospektywne, • jednośrodkowe • badanie kohortowe <p>Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa BEV stosowanego z PTX i TOP względem innych schematów chemioterapii.</p> <p>Grupa interwencji: BEV w dawce 15 mg/kg m.c. w 1. dniu cyklu dodany do chemioterapii skojarzonej: TOP + PTX (TOP 0,75 mg/m², w dniach 1.-3., PTX 175 mg/m² dnia 1.), cykle powtarzane co 21 dni.</p> <p>Grupa kontrolna: W grupie kontrolnej stosowano różne schematy chemioterapii. Tyko u jednej pacjentki zastosowano schemat zgodny z komparatorem w analizie Wnioskodawcy.</p> <p>Podtyp wg AOTMiT: IIID</p> <p>Okres obserwacji: brak informacji</p> <p>Ocena w skali NOS 9/9</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potwierdzona diagnoza drobnokomórkowego, neuroendokrynnego raka szyjki macicy. • Otrzymanie terapii ukierunkowanej na wyleczenie (intent to cure) w odniesieniu do guza pierwotnego. • Otrzymanie chemioterapii pomiędzy 1 stycznia 1998 r. a 15 czerwca 2016 r. jako głównej terapii dedykowanej leczeniu pierwszego nawrotu drobnokomórkowego, neuroendokrynnego raka szyjki macicy. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Otrzymanie radykalnej radioterapii lub operacji w celu leczenia pierwszego nawrotu choroby. • Rak wielkomórkowy lub rakowiak szyjki macicy. • Otrzymanie dwóch lub mniej cykli chemioterapii w leczeniu pierwszego nawrotu. • BEV w skojarzeniu z PTX i TOP stosowany w II linii leczenia nawrotu. <p>Liczba pacjentów: 34 Grupa badana: 13 Grupa kontrolna: 21 (w tym 1 pacjentka otrzymująca leczenie zgodne z komparatorem wskazanym we wniosku)</p>	<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie • PFS • OS • Bezpieczeństwo
<p>Lee 2019</p> <p><u>Źródło finansowania</u> <i>Seoul National University</i></p>	<p>Charakterystyka badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • retrospektywne, • jednośrodkowe • badanie kohortowe <p>Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa BEV stosowanego z PTX i CPT w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy.</p> <p>Grupa interwencji: BEV w dawce 15 mg/kg m.c. w 1. dniu cyklu dodany do chemioterapii</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjentki z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy leczone w Seoul National University Hospital pomiędzy IV 2014 a II 2018. • Otrzymanie terapii BEV w skojarzeniu z PTX i CPT. • Potwierdzona histologicznie diagnoza raka szyjki macicy. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsze leczenie BEV. 	<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie • PFS • OS • Bezpieczeństwo (NCI-CTCAE v. 4.0)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	skojarzonej: CPT + PTX (CPT 50 mg/m ² pc (iv) 2. dnia cyklu, PTX 135 mg/m ² dnia 1.), cykle powtarzane co 21 dni. Grupa kontrolna: Brak Podtyp wg AOTMiT: IVB Okres obserwacji Średnia: 15,3 mies.; (0,76 – 56,21) Ocena wg skali NICE 5/8	<ul style="list-style-type: none"> Otrzymanie mniej niż 3 cykli chemioterapii i brak wykonania obrazowania guza metodą tomografii komputerowej. Liczba pacjentów: 52	

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 14.2.1 oraz 14.2.2 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badanie GOG 240 zostało zaprojektowane jako randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo bewacyzumabu w skojarzeniu z CTH opartą na cisplatynie oraz schematu terapii niezawierającego pochodnych platyny u pacjentek z nawracającym, przetrwałym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.

Tabela 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania GOG 240 wg narzędzia *Cochrane Collaboration*

Badanie	1	2	3	4	5	6	7
GOG 240	niskie	niskie	wysokie	niskie/wysokie	niskie	niskie	niskie

1 – randomizacja; 2 – ukrycie kodu randomizacji; 3 – zaślepienie badaczy i pacjentów; 4 – zaślepienie oceny efektów; 5 – niekompletne dane zaadresowane; 6 – selektywne raportowanie; 7 – ogólna jakość

Badanie GOG 240 zostało ocenione jako badanie o wysokim ryzyku błędu (wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki).

Szczegółowa charakterystyka badania GOG 240 wraz z oceną ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane została zaprezentowana w Aneksie do analizy klinicznej Wnioskodawcy (rozd. 14.2).

Badania dotyczące skuteczności praktycznej zostały ocenione wg skal NOS (Frumovitz 2016) oraz NICE (Lee 2019).

Badanie **Frumovitz 2016** zaprojektowano jako retrospektywne, jednoośrodkowe badanie kohortowe (podtyp badania wg AOTMiT: IIID), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa bewacyzumabu stosowanego z paklitakselem i topotekanem względem innych schematów chemioterapii. Badanie Frumovitz w skali NOS uzyskało 9/9 pkt.

Badanie **Lee 2019** zaprojektowano jako retrospektywne, jednoośrodkowe badanie jednoramienne, mające na celu ocenę skuteczności bewacyzumabu w skojarzeniu z cisplatyną i paklitakselem w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy. W skali NICE zostało uzyskało 5/8 pkt.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

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

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

Dane nt. skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w populacji pacjentek z neuroendokrynnym RSM pochodzą z retrospektywnego badania obserwacyjnego typu RWD (Frumovitz 2016), w którym nie podano informacji nt. wcześniejszego leczenia związkami platyny. Należy jednak zaznaczyć, że neuroendokrynnym RSM jest rzadkim typem tego nowotworu (ok 2%), a przez to przeprowadzenie dużych pod względem liczebności badań dla tej populacji jest szczególnie utrudnione. Ponadto należy dodać, że w 2019 roku

AOTMiT wydała pozytywną rekomendację odnośnie zasadności finansowania BEV w ramach RDTL w oparciu o wspomniane badanie.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- obiektywnie umiarkowany poziom wiarygodności wg skali Jadad (brak zaślepienia) badania GOG-240.
- Wyniki w zakresie PFS i obiektywnej odpowiedzi na leczenie były oceniane przez badacza, a próba nie była zaślepiena, co może być czynnikiem zakłócającym. W związku z powyższym, znaczenie wyników w tym zakresie jest ograniczone (EMA 2015, SMC 2016). Należy mieć jednak na uwadze, że PFS i odpowiedź na leczenie to drugorzędowe punkty końcowe.
- Brak danych w zakresie długofalowych efektów dla 21 pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie, którzy przerwali terapię w badaniu GOG-240 (PTAC 2015).
- Pomimo, że badanie GOG-240 przeprowadzono wg. schematu 2x2 (*factorial design*), to nie oceniano w nim interakcji między poszczególnymi schematami leczenia, a jedynie efekty główne (PTAC 2015).
- Głównym ograniczeniem wyników badań retrospektywnych dla skuteczności praktycznej wnioskowanej interwencji jest stosunkowo mało liczne próby badań. Do ograniczeń należą także: odległy okres zbierania danych – modyfikacje praktyki klinicznej stanowią istotny czynnik, mogący wpływać na wyniki oraz brak szczegółowych danych demograficznych oraz klinicznych opisywanych przypadków

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest dostępność tylko jednego badania oceniającego efektywność kliniczną dodania BEV do chemioterapii w porównaniu z samą chemioterapią. Wspomniana praca jest jednakże randomizowanym badaniem klinicznym o dobrej wiarygodności metodologicznej, dlatego uzyskane wyniki i wnioski można uznać za wiarygodne.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

W przypadku analiz OS oraz PFS krzywe BEV zbiegają się z krzywymi komparatora przeważnie między 24 a 30 miesiącem obserwacji, a w przypadku porównania TOP+PTX vs TOP+PTX+BEV - między 18 a 24 miesiącem od randomizacji. Powyższa obserwacja może budzić wątpliwości co do korzystnego wpływu dodania BEV do CTH na przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji u pacjentów otrzymujących terapię dłużej niż 2 lata. Należy jednak zwrócić uwagę, że w punktach czasowych przecięcia krzywych liczba pacjentów włączonych do analizy OS i PFS jest relatywnie niewielka.

Brakuje również danych na temat pacjentów cenzurowanych, którzy zostali wykluczeni z analiz OS i PFS.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

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

Mediana okresu obserwacji w badaniu GOG-240 dla analizy cząstkowej II, datą odcięcia danych w grudniu 2012 roku (po 271 zgonach) wyniosła 20,8 mies. Mediana (zakres) liczby cykli dla pacjentek otrzymujących CTH + BEV wyniosła 7 (0-36), zaś w grupie kontrolnej 6 (0-30). Analizę finalną opublikowano (po 348 zgonach) z datą odcięcia danych przypadającą na marzec 2014 roku. Wyniki II analizy cząstkowej zaprezentowano w publikacjach Tewari 2014 i Penson 2015 a wynik analizy finalnej w publikacji Tewari 2017.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności dla porównania CTH + BEV vs CTH - przeżycie całkowite (GOG-240).

Podgrupa	Mediana (mies.)		HR [CI 95%]	p
	CTH + BEV	CTH		
Analiza cząstkowa II (po 271 zgonach / mediana okresu obserwacji: 20,8 mies.)				
CTH ogółem	17,0	13,3	0,71 [0,54; 0,95]*	0,004
CIS + PTX	17,5	14,3	0,68 [0,48; 0,97]	0,04
TOP + PTX	16,2	12,7	0,74 [0,53; 1,05]	0,09
Analiza finalna (po 346 zgonach / mediana okresu obserwacji: bd)				
CTH ogółem	16,8	13,3	0,77 [0,62; 0,95]	0,007
CIS + PTX	17,5	15,0	0,73 [0,54; 0,99]	0,04
TOP + PTX	16,2	12,0	0,80 [0,59; 1,08]	0,15

*Wynik dla 98% CI, **Pogrubione** zostały wyniki istotne statystycznie

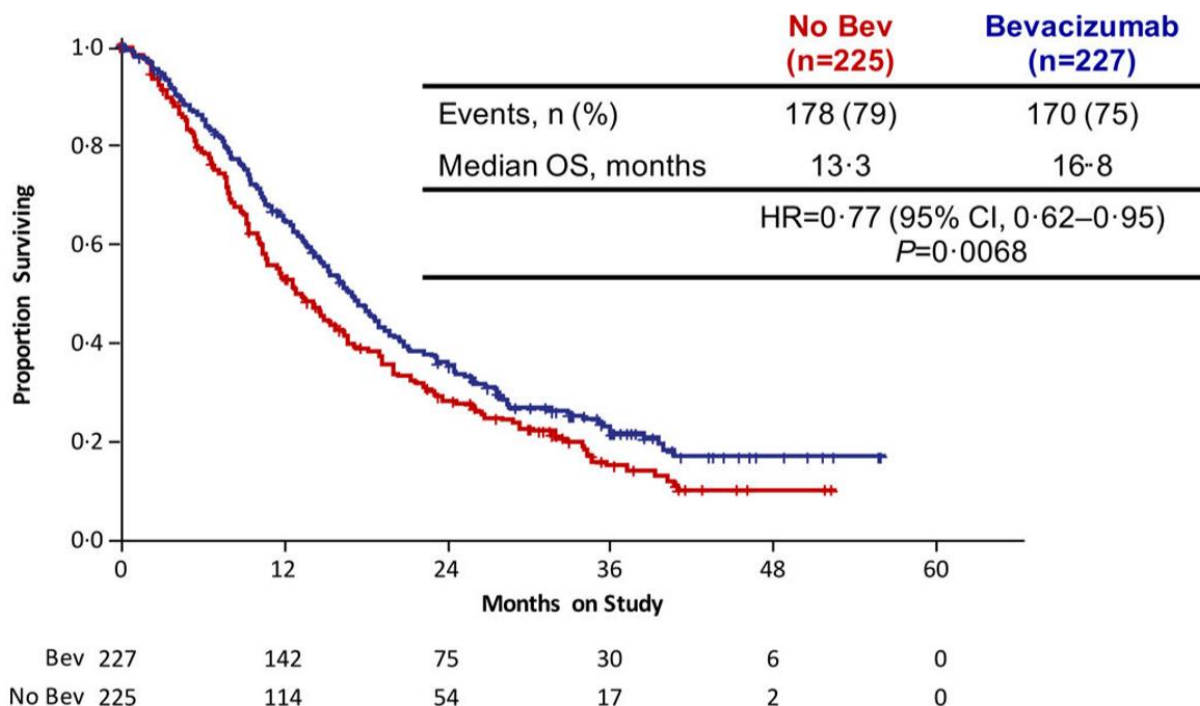
Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności dla porównania CTH + BEV vs CTH - przeżycie wolne od progresji (GOG-240).

Podgrupa	Mediana (mies.)		HR [CI 95%]	p
	CTH + BEV	CTH		
Analiza cząstkowa II (po 271 zgonach / mediana okresu obserwacji: 20,8 mies.)				
CTH ogółem	8,2	5,9	0,67 [0,54; 0,82]	0,002
Analiza finalna (po 346 zgonach / mediana okresu obserwacji: bd)				
CTH ogółem	8,2	6,0	0,68 [0,56; 0,84]	0,0002
CIS + PTX	9,6	6,7	bd	bd
TOP + PTX	7,4	5,3	bd	bd

Pogrubione zostały wyniki istotne statystycznie

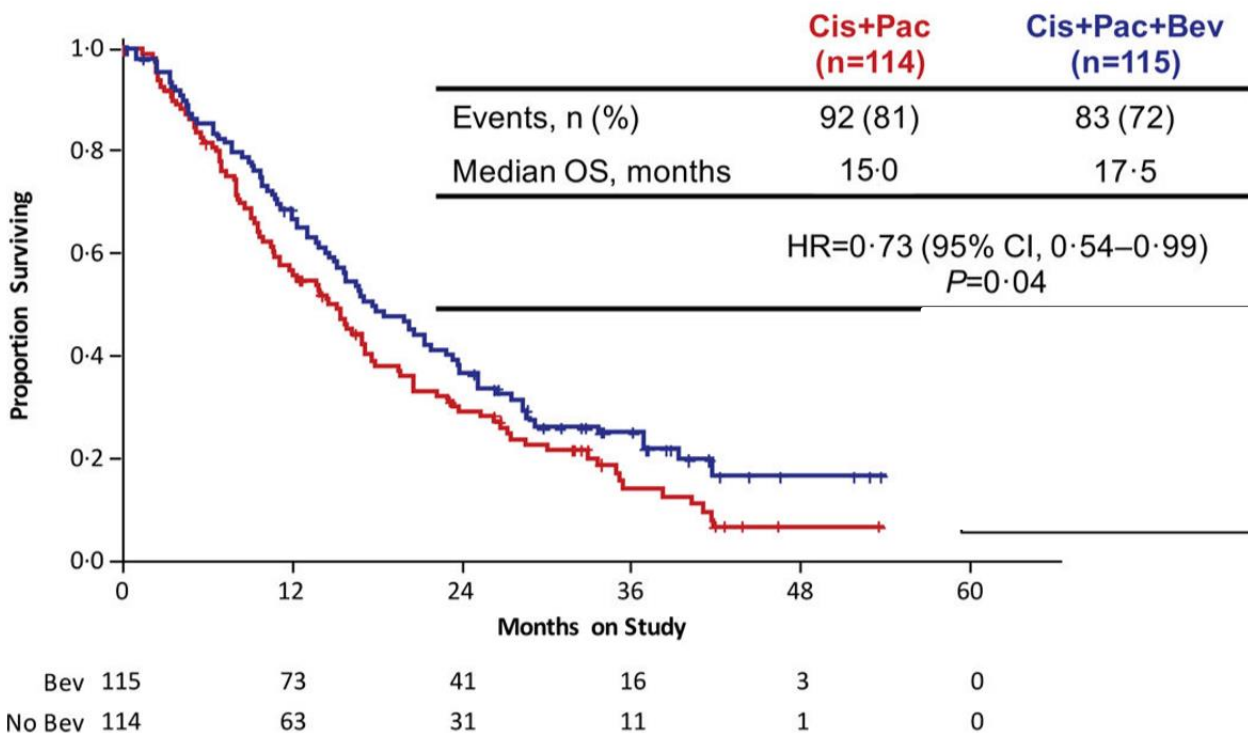
Wyniki badania GOG-240 w zakresie przeżycia całkowitego (OS), wskazują na istotną statystycznie przewagę chemioterapii w skojarzeniu z BEV nad chemioterapią nieskojarzoną wydłużenie mediany czasu OS z 13,3 mies. do 16,8 mies., HR=0,77 (95% CI 0,62;0,95) (*interpretacja: zastosowanie skojarzenia BEV z chemioterapią zmniejszyło ryzyko wystąpienia zdarzenia jakim jest zgon pacjenta o 23% w odniesieniu do schematów chemioterapii ogółem, biorąc pod uwagę przedział ufności i wartość p, model ten był istotny statystycznie*). Istotność statystyczną na korzyść wnioskowanej technologii uzyskano w podgrupie pacjentek, które w ramach CTH stosowały schemat CIS + PTX HR=0,73 (95% CI: 0,54; 0,99) (*interpretacja: zastosowanie skojarzenia BEV z chemioterapią zmniejszyło ryzyko wystąpienia zdarzenia jakim jest zgon pacjenta o 27% w odniesieniu do schematu skojarzenia CIS z PTX, biorąc pod uwagę przedział ufności i wartość p, model ten był istotny statystycznie*), natomiast wynik w podgrupie pacjentek otrzymujących schemat TOP + PTX, mimo tendencji na korzyść leczenia skojarzonego z BEV, nie przekroczył progu znamienności statystycznej HR=0,80 (95% CI: 0,59; 1,08) (*interpretacja: zastosowanie skojarzenia BEV z chemioterapią zmniejszyło ryzyko wystąpienia zdarzenia jakim jest zgon pacjenta o 20% w odniesieniu do schematu skojarzenia TOP z PTX, biorąc pod uwagę przedział ufności i wartość p, model ten nie był istotny statystycznie*). Zastosowanie CTH + BEV wiązało się również z istotną statystycznie poprawą przeżycia wolnego od progresji (PFS) w porównaniu do CTH nieskojarzonej HR=0,68 (95% CI: 0,56; 0,84) (*interpretacja: zastosowanie skojarzenia BEV z chemioterapią zmniejszyło ryzyko wystąpienia zdarzenia jakim jest progresja choroby o 32% w odniesieniu do chemioterapii, biorąc pod uwagę przedział ufności i wartość p, model ten nie był istotny statystycznie*) - różnica median czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 2,2 mies.(8,2 vs 6,0 mies.).

Poniżej przedstawiono wykresy ilustrujące krzywe Kaplana-Meiera na podstawie wyników analizy OS i PFS na podstawie badania GOG-240 (Tewari 2017). Pionowymi kreskami na krzywych oznaczono pacjentów ocenzurowanych (usuniętych z mianownika), dla których w danym punkcie czasowym utracono możliwość dalszego zbierania informacji o przeżyciu. Należy zaznaczyć, że cenzorowanie pacjentów zwiększa niepewność wyników.



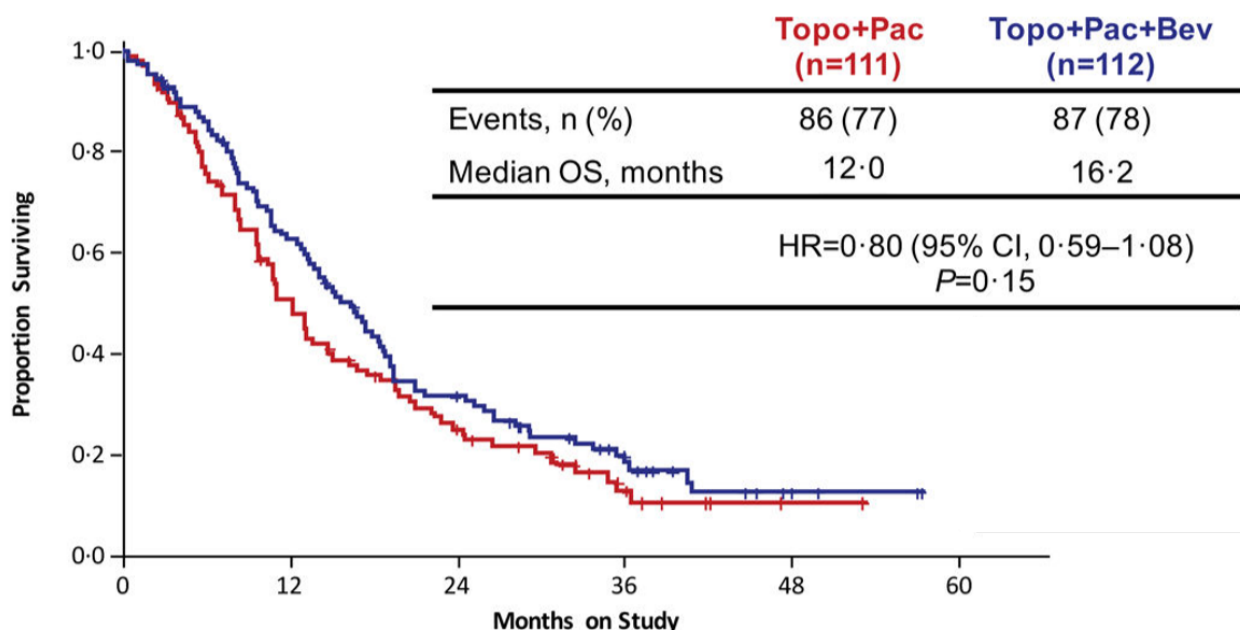
Wykres 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS dla porównania CTH + BEV vs CTH analiza finalna (Tewari 2017)

OS – przeżycie całkowite, HR – ryzyko względne, CI – poziom ufności, Bev – bewacyzumab



Wykres 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS dla porównania CTH (CIS + PTX) + BEV vs CTH (CIS + PTX) analiza finalna (Tewari 2017)

OS – przeżycie całkowite, HR – ryzyko względne, CI – poziom ufności, Bev – bewacyzumab, Cis – cisplatyna, Pac – paklitaxel

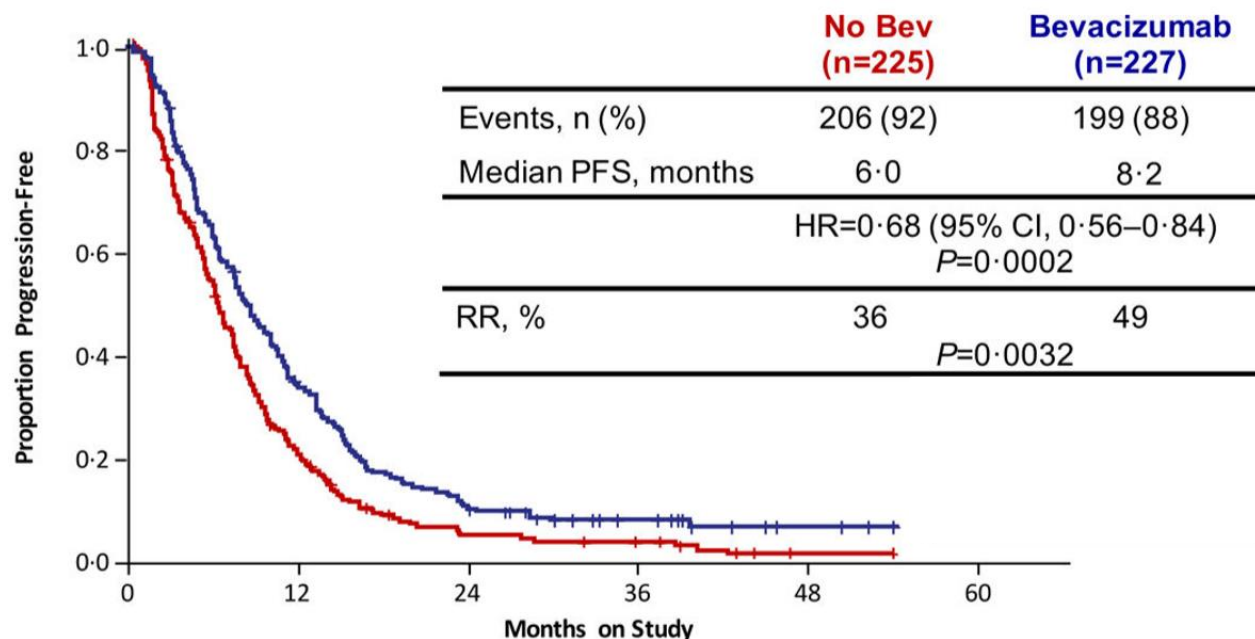


Bev 112	69	34	14	3	0
No Bev 111	51	23	6	1	0

Wykres 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS dla porównania CTH + BEV vs CTH analiza finalna (Tewari 2017)

OS – przeżycie całkowite, HR – ryzyko względne, CI – poziom ufności, Bev – bewacyzumab, Topo – topotekan, Pac – paklitaksel

Z powyższych wykresów OS i PFS wynika, iż krzywe dla BEV i komparatora zbiegają się przeważnie między 24 a 30 miesiącem obserwacji, a w przypadku porównania TOP + PTX vs TOP + PTX + BEV - między 18 a 24 miesiącem od randomizacji. Wskazują one na istotną statystycznie przewagę terapii skojarzonej (CTH + BEV) nad chemioterapią (CTH), z wyjątkiem podgrupy, która w ramach CTH przyjmowała schemat TOP + PTX, obserwowano tendencję na korzyść schematu z BEV, aczkolwiek różnica pomiędzy grupami nie przekroczyła progu istotności statystycznej porównania OS dla TOP + PTX + BEV vs TOP + PTX.



Bev 227	74	24	12	3	0
No Bev 225	44	13	9	1	0

Wykres 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS dla porównania CTH + BEV vs CTH analiza finalna (Tewari 2017)

PFS – przeżycie całkowite, RR – odsetek odpowiedzi, HR – ryzyko względne, CI – poziom ufności, Bev – bewacyzumab

Dodanie BEV do CTH skutkowało istotną statystycznie poprawą przeżycia wolnego od progresji w analizie finalnej – mediana 8,2 vs 6,0 mies.; HR = 0,68 (CI95% 0,56; 0,84); p = 0,0032 (*interpretacja: zastosowanie skojarzenia BEV z chemioterapią zmniejszyło ryzyko wystąpienia zdarzenia jakim jest progresja choroby o 32% w odniesieniu do chemioterapii, biorąc pod uwagę przedział ufności i wartość p, model ten był istotny statystycznie*).

Wyniki analizy skuteczności w zakresie odpowiedzi na leczenie przedstawiono w tabeli poniżej. Ogólna odpowiedź na leczenie stanowiła sumę odpowiedzi częściowej i całkowitej, dla których szczegółowe definicje zaprezentowane zostały w Aneksie w analizie klinicznej Wnioskodawcy w rozdz. 14.3.2.

Tabela 17. Odpowiedź na leczenie w badaniu GOG-240 dla porównania CTH + BEV vs CTH (analiza finalna po 348 zgonach)

Punkt końcowy	Podgrupa	n/N (%)		RR (95% CI)	NNT/RD [CI 95%]	p
		CTH + BEV	CTH			
ORR	CTH ogółem	112/227 (49)	80/225 (36)	1,39 [1,11; 1,73]	NNT = 8 [5; 22]	0,003
	CIS + PTX	58/115 (50)	52/114 (46)	1,11 [0,84; 1,45]	0,05 [-0,08; 0,18]	bd
	TOP + PTX	54/112 (48)	28/111 (25)	1,91 [1,32; 2,78]	NNT = 5 [3; 10]	bd
CR	CTH ogółem	31/227 (14)	17/225 (8)	1,81 [1,03; 3,17]	NNT = 17 [9; 220]	bd
	CIS + PTX	18/115 (16)	11/114 (10)	1,62 [0,80; 3,28]	0,06 [-0,03; 0,15]	bd
	TOP + PTX	13/112 (12)	6/111 (5)	2,15 [0,85; 5,45]	0,06 [-0,01; 0,13]	bd

CR – Odpowiedź całkowita, ORR – Całkowita odpowiedź na leczenie (suma odpowiedzi całkowitych oraz częściowych)

Pogrubione zostały wyniki istotne statystycznie

W grupie BEV + CTH obserwowano większy odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie w porównaniu z samą CTH w analizie finalnej (RR = 1,39 [CI 95% 1,11; 1,73]; p = 0,003; *interpretacja: zastosowanie skojarzenia BEV z chemioterapią zwiększało ryzyko wystąpienia zdarzenia jakim jest obiektywna odpowiedź na leczenie o 39% w odniesieniu do chemioterapii, biorąc pod uwagę przedział ufności i wartość p, model ten był istotny statystycznie*). Znamienne statystycznie przewagę schematu skojarzonego wykazano również w odniesieniu do całkowitej odpowiedzi na leczenie. Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na rodzaj stosowanej chemioterapii potwierdziła przewagę CTH + BEV w odniesieniu do odpowiedzi ogółem tylko u pacjentek stosujących TOP + PTX. Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników dla ilorazów szans wystąpienia objawów neurotoksycznych oraz dla średniego nasilenia tychże objawów, wśród pacjentek u których one wystąpiły

Tabela 18. Wyniki jakości życia dla pacjentek z badania GOG-240 dla porównania CTH + BEV vs CTH – iloraz szans wystąpienia objawów neurotoksycznych oraz bólu o nasileniu ciężkim

Podgrupa	OR [95% CI]**	p
Wpływ choroby na życie codzienne wg FACT-Cx-TOI¹		
BEV + CTH vs CTH	0,58 [0,17; 0,98]***	0,01
BEV + CIS + PTX vs CIS + PTX	0,59 [0,1; 1,09]	0,11
BEV + TOP + PTX vs TOP + PTX	0,51 [0,11; 0,91]	0,02
Nasilenie objawów neurotoksycznych wg FACT/GOG-Ntx² – ocena tylko u pacjentek z objawami neurotoksycznymi		
BEV + CTH ogółem vs CTH ogółem	0,96 [0,39; 1,52]***	0,78
BEV + CIS + PTX vs CIS + PTX	1,43 [0,03; 2,82]	0,54
BEV + TOP + PTX vs TOP + PTX	0,65 [0,15; 1,15]	0,16

*Ocena po 9 mies. po zastosowaniu pierwszego cyklu

**Średnia dla całego okresu badania

***Wynik dla CI 98,75%

¹ 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) do 4 (bardzo duży wpływ choroby na życie pacjenta).

² 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) do 4 (bardzo duży wpływ choroby na życie pacjenta)

Tabela 19. Wyniki dotyczące jakości życia (średnie wyniki uzyskane dla poszczególnych skal) u pacjentek z badania GOG-240 dla porównania CTH + BEV vs CTH

Podgrupa	Średnia*		MD [95% CI]**	p
	CTH + BEV	CTH		
Wpływ choroby na życie codzienne wg FACT-Cx-TOI				
CTH ogółem	72,7	74,5	-1,2 [-4,1; 1,7]***	0,30
CIS + PTX	70,5	74,4	-2,1 [-1,2; 5,3]	0,20
TOP + PTX	73,3	74,0	0,1 [-3,1; 3,2]	0,96
Nasilenie objawów neurotoksycznych wg FACT/GOG-Ntx – ocena tylko u pacjentek z objawami neurotoksycznymi				
CTH ogółem	8,92	8,78	0,23 [-1,19; 1,64]***	0,69
CIS + PTX	8,87	7,85	0,15 [-1,54; 1,84]	0,86
TOP + PTX	8,97	9,79	0,17 [-1,31; 1,65]	0,72
Nasilenie bólu wg BPI – ocena tylko u pacjentek z bólem o nasileniu ciężkim				
CTH ogółem	5,09	4,69	0,5 [-0,14; 1,14]	0,12
CIS + PTX	5,50	5,15	0,77 [-0,13; 1,68]	0,09
TOP + PTX	4,68	4,17	0,32 [-0,61; 1,25]	0,51

*Ocena po 9 mies. po zastosowaniu pierwszego cyklu

**Średnia dla całego okresu badania

***Wynik dla CI 98,75%

Dodanie BEV do CTH nie wiązało z istotnym statystycznie pogorszeniem jakości życia pacjentek, mierzonej za pomocą kwestionariusza FACT-Cx-TOI, w którym oceniano wpływ choroby na życie codzienne. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne ani w populacji ogólnej, zawierającej obydwa schematy CTH (MD = -1,2 pkt. [98,75% CI: 4,1; 1,7], p = 0,3), ani w podgrupach wydzielonych ze względu na rodzaj stosowanej CTH:

- BEV + CIS + PTX vs CIS + PTX: MD = -2,1 pkt. [95% CI: 1,2; 5,3], p = 0,20;
- BEV + TOP + PTX vs TOP + PTX: MD = 0,1 pkt. [95% CI: 3,1; 3,2], p = 0,96

W grupach stosujących oprócz CTH również bewacyzumab (populacja ogólna) zaobserwowano istotnie statystycznie niższy odsetek pacjentek z objawami neurotoksycznymi. Zastosowanie CTH w skojarzeniu z BEV nie wiązało się ze wzrostem odsetka pacjentek raportujących ból oraz nasileniem bólu wg BPI zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupach z podziałem na rodzaj przyjmowanej CTH.

Podobnie znamiennej statystycznie różnic nie stwierdzono również w średnim nasileniu dolegliwości bólowych zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupach wydzielonych ze względu na rodzaj stosowanej CTH

Skuteczność praktyczna

Frumovitz 2016

Głównym celem tego retrospektywnego badania było określenie klinicznej efektywności stosowania skojarzenia **TPB (TOP + PTX + BEV)** jako terapii pierwszego rzutu w nawrotowym drobnokomórkowym raku szyjki macicy, szczególnie w odniesieniu do aktywności różnych schematów leczenia (nie TPB). Drugorzędowym punktem końcowym była ocena bezpieczeństwa TPB z zamiarem dostarczenia danych pomocniczych do prospektywnego badania klinicznego.

Pacjenci z grupy TPB otrzymywali topotekan 0,75 mg/m² w dniach 1-3, paklitaxel 175 mg/m² w 1. dobie i bewacyzumab 15 mg/kg w 1. dobie w cyklu 21-dniowym. Pacjenci, którzy nie otrzymywali TPB otrzymywali różne schematy według uznania lekarza prowadzącego – w różnych skojarzeniach: KAR, PTX, TOP, BEV, DOC i inne.

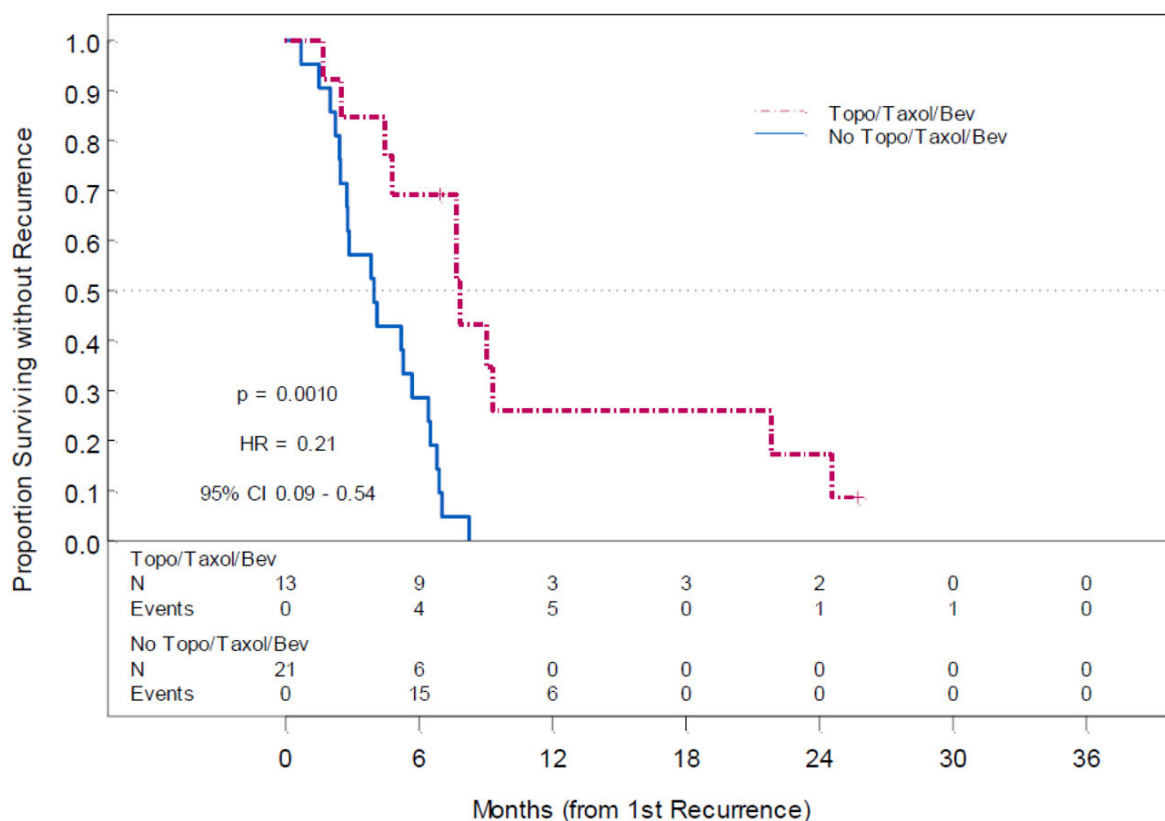
Terapię TBP zastosowano u 13 pacjentek z nawrotowym, drobnokomórkowym, neuroendokrynnym raku szyjki macicy, w średnim wieku wynoszącym 33 lata, z rozpoznaniem pierwotnym w stadium IV u 31% (4 pacjentki), IIIB u 23% (3), IIB – 8% (1), IB2 – 23% (3) oraz w stadium IB1 – 15% (2). Nie podano szczegółowej charakterystyki pacjentek w odniesieniu do ich stopnia sprawności w momencie rozpoczęcia leczenia. Nie podano także informacji dotyczących wcześniejszej terapii z wykorzystaniem związków platyny, podano za to informacje dotyczące pierwotnego sposobu leczenia. U większości pacjentek stosowano chemioterapię 77%, jako samodzielną terapię u 15%, w połączeniach: z chemoradiacją (31%), z operacją chirurgiczną (8%) lub zarówno chemoradiacją jak i zabiegami chirurgicznymi (23%). Wyłączna chemoradiacja była zastosowana uprzednio u 23% badanych. Oceniane punkty końcowe obejmowały OS, PFS, odpowiedź na leczenie i bezpieczeństwo. Nie

podano informacji nt. długości okresu obserwacji, natomiast leczenie pacjentek kontynuowano do momentu progresji lub nieakceptowalnej toksyczności.

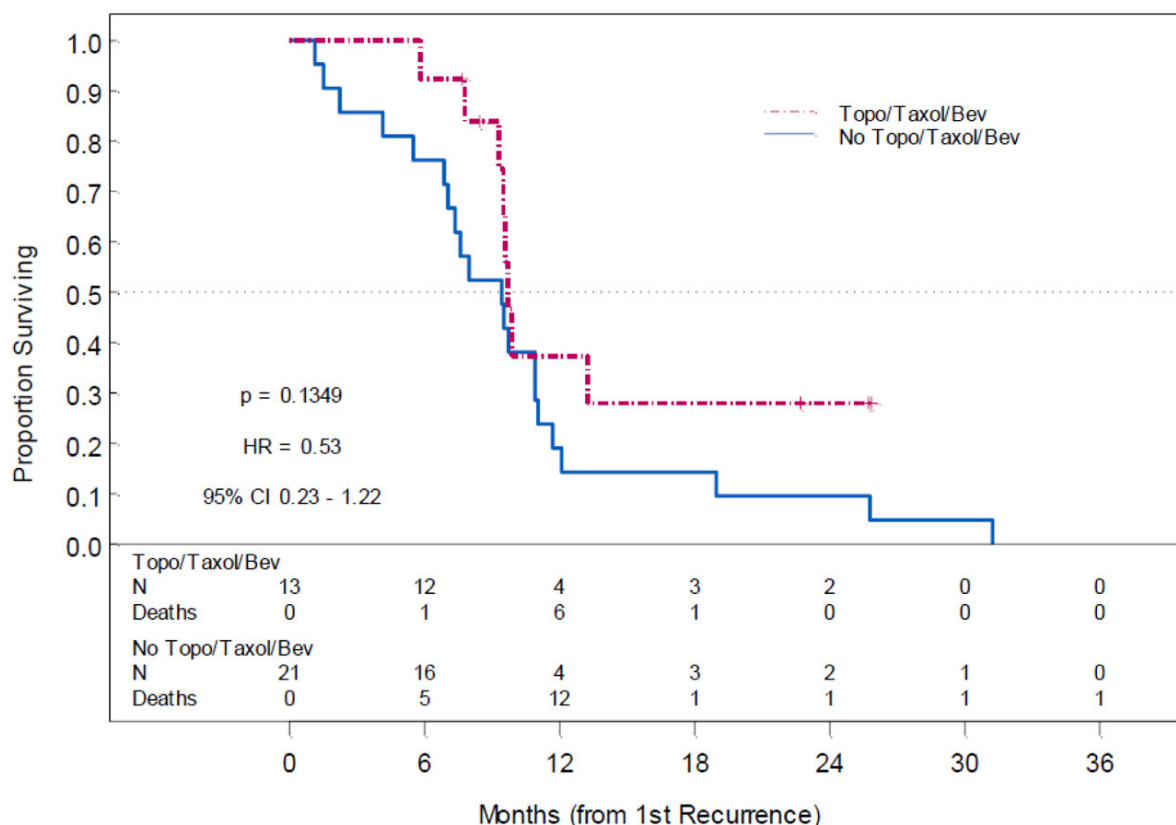
W grupie TPB 11 z 13 pacjentów (85%, 95% CI: 55,0; 98,0) miało przeżycie wolne od progresji (PFS). Mediana PFS dla pacjentów z grupy TBP wyniosła 7,8 miesiąca (95% CI: 4,5; 21,8), a mediana PFS dla pacjentów w grupie bez TPB wyniosła 4 miesiące (95% CI: 2,5; 5,7). Wpływ TPB na PFS był istotny statystycznie (HR: 0,21, 95% CI: 0,09; 0,54, $p=0,001$; *interpretacja: zastosowanie trójlekowego skojarzenia TPB zmniejszało ryzyko wystąpienia zdarzenia jakim jest progresja choroby o 79% w odniesieniu do innych terapii, biorąc pod uwagę przedział ufności i wartość p , model ten był istotny statystycznie*). Dane przedstawiono na wykresie 5.

Ośmiu pacjentów w grupie TBP zmarło (62%, 95% CI: 32,0; 86,0). Mediana OS dla pacjentów z grupy TPB wyniosła 9,7 miesiąca (95% CI 7,8; nie osiągnięto). Współczynnik ryzyka zgonu wśród badanych stosujących trójlekowy schemat leczenia wyniósł 0,53 (95% CI: 0,23; 1,22, $p=0,13$; *interpretacja: zastosowanie trójlekowego skojarzenia TPB zmniejszało ryzyko wystąpienia zdarzenia jakim jest zgon pacjenta o 77% w odniesieniu do innych terapii, biorąc pod uwagę przedział ufności i wartość p , model ten nie był istotny statystycznie*). Dane przedstawiono na wykresie 6.

Podczas pierwszego punktu odcięcia badania, trzech pacjentów w grupie TPB (23%, 95% CI: 5,0; 54,0) miało postępującą chorobę, dwóch pacjentów (15%, 95% CI: 2,0; 45,0) miało stabilną chorobę, a u trzech pacjentów (23%, 95% CI: 5,0; 54,0) wystąpiła częściowa odpowiedź. U wszystkich pięciu pacjentów ze stabilną chorobą lub częściową odpowiedzią doszło do progresji bez uzyskania całkowitej odpowiedzi. Dwóch pacjentów (15%, 95% CI: 2,0; 45,0) uzyskało pełną odpowiedź w klatce piersiowej, brzuchu i miednicy, ale podczas terapii TPB rozwinęły się przerzuty do mózgu. Trzech innych pacjentów (23%, 95% CI: 5,0; 54,0) uzyskało pełną odpowiedź. Odpowiedź na leczenie odnotowano u 46% pacjentek natomiast całkowitą odpowiedź na leczenie odnotowano u 23%.



Wykres 5. Przeżycie wolne od progresji choroby u pacjentek z drobnokomórkowym rakiem szyjki macicy leczonych TPB (TOP + PTX + BEV) lub innymi schematami leczenia, jako terapii choroby nawrotowej pierwszej linii



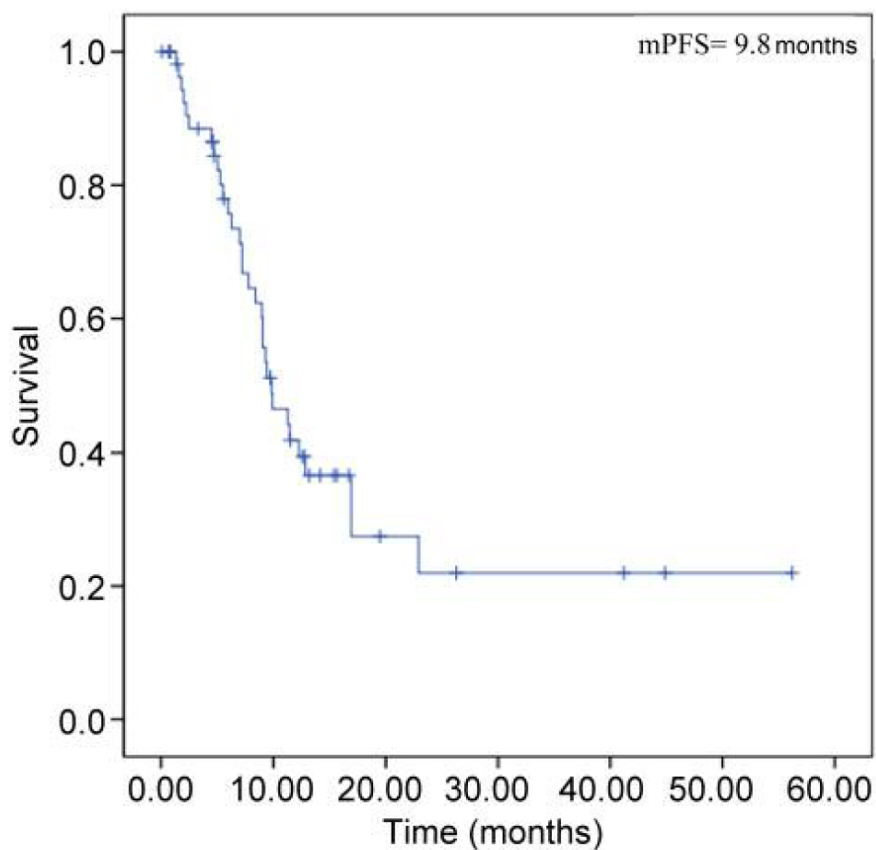
Wykres 6. Całkowity czas przeżycia u pacjentek z drobnokomórkowym rakiem szyjki macicy leczonych według schematu TPB lub innych niż TPB jako terapia pierwszej linii w przypadku wystąpienia nawrotu

Lee 2019

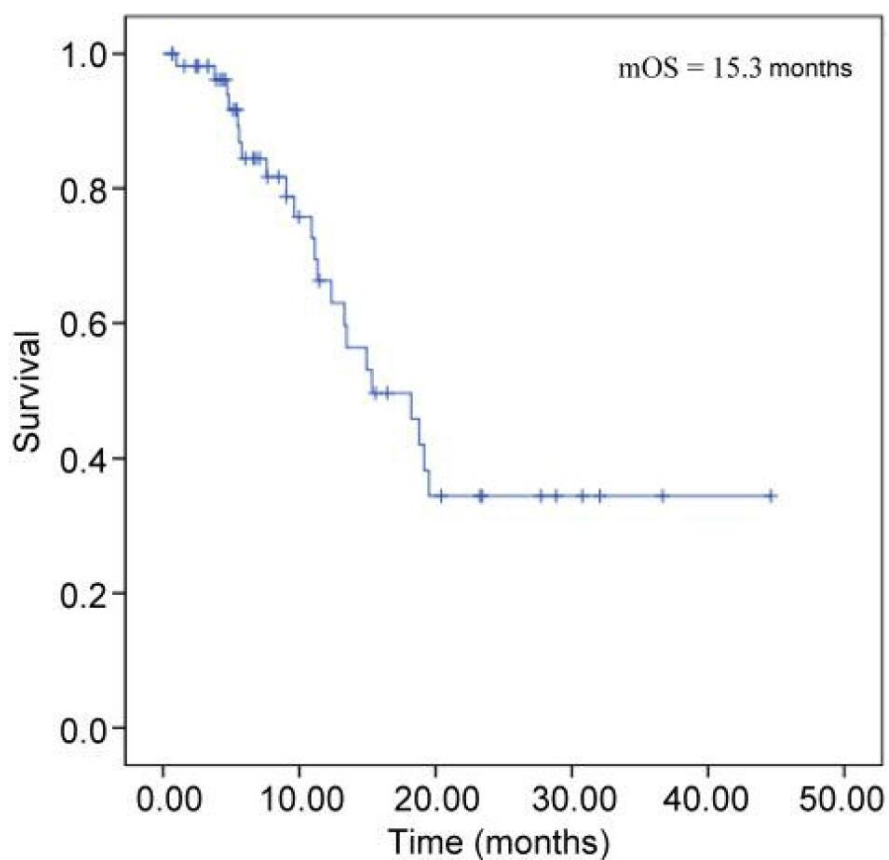
W niniejszym badaniu oceniano skuteczność i bezpieczeństwo **PTX** w skojarzeniu z **CPT** oraz **BEV (PCB)** u pacjentów z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy. Wszyscy pacjenci otrzymywali BEV w dawce 15 mg/kg w 1. dniu, PTX w dawce 135 mg/m² w infuzji przez 24 godziny w 1. dniu po BEV, a następnie CPT w dawce 50 mg/m² w 2. dniu, co 3 tygodnie, aż do wystąpienia progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności lub potwierdzonej całkowitej odpowiedzi na leczenie.

Do badania zakwalifikowano 52 pacjentki z potwierdzoną diagnozą raka szyjki macicy. Średni wiek pacjentek wynosił 54 lata, a najczęstsze typy histologiczne nowotworu obejmowały raka płaskonabłonkowego (71,2%) oraz gruczołowego (23,1%), u 1,9% pacjentów miało raka gruczołowego płaskonabłonkowego, a 3,8% pacjentów miało inne typy histologiczne. Status nowotworu większości pacjentek określono jako nawrotowy (63,5%), natomiast nowotwór przetrwały i przerzutowy rozpoznano odpowiednio u 13,5% i u 23,0% pacjentek. Wcześniejszą chemoradiację z wykorzystaniem związków platyny otrzymało 52% pacjentek. Nie podano szczegółowych informacji na podstawie których można by ocenić stan sprawności oraz stopień złośliwości i zaawansowania nowotworu.

Mediana otrzymanych przez pacjentki cykli chemioterapii wyniosła 6 (zakres: 1–14 cykli). Średni okres obserwacji wyniósł 15,3 miesiąca (zakres: 0,76–56,21 miesiąca), podczas którego odnotowano 32 przypadki nawrotu (61,5%) i 20 zgonów (38,5%). Mediana PFS wyniosła 9,8 miesiąca (95% CI: 7,72; 11,92 miesiąca) (Wykres 7), podczas gdy mediana OS wyniosła 15,3 miesiąca (95% CI: 9,13; 21,50 miesiąca) (Wykres 8). Mediana PFS i OS pacjentów, którzy otrzymali PCB jako leczenie podstawowe, była dłuższa niż w grupie, która przeszła wcześniej radykalną histerektomię lub otrzymywała CPT z jednoczesną chemioradioterapią (CCRT) - PFS: 11,5 miesiąca vs. 9 miesięcy (p=0,93); OS: 18,2 miesiąca vs. 14,9 miesiąca (p=0,74).



Wykres 7. Przeżycie wolne od progresji u pacjentów poddanych leczeniu schematem PCB



Wykres 8. Przeżycie całkowite pacjentów poddanych leczeniu schematem PCB

PFS i OS pacjentów PCB, u których wystąpił nawrót w więcej niż dwóch lokalizacjach narządowych, były krótsze niż wśród pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby lub nawrót tylko w jednej lokalizacji – PFS: 6,3 miesiąca vs. 9 miesięcy, $p=0,63$; OS: 11,3 miesiąca vs. 18,8 miesiąca, $p=0,01$).

Całkowitą odpowiedź na leczenie stwierdzono u 15,4% pacjentów, podczas gdy 34,6% miało potwierdzoną częściową odpowiedź, 19,2% pacjentów miało stwierdzoną stabilną chorobę, progresja choroby wystąpiła u 30,8% badanych. Co najmniej częściową odpowiedź na leczenie skojarzeniem PTX + CPT + BEV odnotowano dla 60,2% pacjentów z nawrotem choroby.

Nawrót choroby został udokumentowany u 61,5% chorych. W sumie u tych pacjentów zostało zidentyfikowanych 46 ognisk, obejmujących: nawrót loko-regionalny (59,4%), wznowę węzłową (34,4%), wysiew dootrzewnowy (18,8%) i przerzuty w narządach odległych (31,3%). Najczęstszym miejscem pojawienia się ognisk metastatycznych było płuco (7/10, 70%). Nawrót w jednej lokalizacji obserwowano u 59,4% (19/32) chorych, u pozostałych pacjentów, występował on w więcej niż dwóch.

Tabela 20. Wyniki skuteczności praktycznej dla stosowania skojarzeń: TOP + PTX + BEV oraz PTX + CPT + BEV (Frumovitz 2016, Lee 2019, odpowiednio)

Badanie	OS [95% CI]	PFS [95% CI]	ORR			CR		
			n	N	%	n	N	%
Frumovitz 2016	9,7 [7,8; NR]	7,8 [4,5; 21,8]	6	13	46	3	13	23
Lee 2019	15,3 [9,1; 21,5]	9,8 [7,7; 11,9]	25	52	50	8	52	15

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

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

Bezpieczeństwo terapii CTH + BEV w porównaniu z CTH w leczeniu pacjentek z zaawansowanym rakiem szyjki macicy oceniono w 1 badaniu RCT: GOG-240. Zdarzenia niepożądane w badaniu GOG-240 oceniano wg klasyfikacji NCI CTC (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events). Terapia skojarzona BEV + CTH wiązała się z istotnym statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego względem CTH (52% vs 36%). Wyniki analizy występowania zdarzeń niepożądanych zamieszczono poniżej.

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania CTH + BEV vs CTH - zdarzenie niepożądane (GOG-240) – analiza finalna

Zdarzenie niepożądane	Stopień nasilenia*	n/N (%)		RR (95% CI)
		CTH + BEV	CTH	
AE ogółem				
Zgon z powodu AE	-	4/220 (2)	4/219 (2)	1,00 [0,25; 3,93]
SAE ogółem		114/220 (52)	79/219 (36)	1,44 [1,16; 1,79]
AE o potencjalnym związku z BEV				
Przetoka żołądkowojelitowa	2	11/220 (5)	1/220 (<1)	11,00 [1,43; 84,48]
Przetoka żołądkowojelitowa	3	7/220 (3)	0/220 (0)	12,94 (1,71; 98,07)
Przetoka moczowopłciowa	2	8/220 (4)	1/220 (<1)	8,00 [1,01; 63,43]c
Przetoka moczowopłciowa	3	6/220 (3)	1/220 (<1)	6,00 (0,73; 49,43)
Nadciśnienie tętnicze	≥2	55/220 (25)	4/220 (2)	13,75 [5,07; 37,29]
Białkomocz	≥3	5/220 (2)	0/220 (0)	11,00 [0,61; 197,74]
Ból	≥2	72/220 (32)	63/220 (29)	1,14 [0,86; 1,51]
Neutropenia	≥4	80/220 (36)	58/219 (26)	1,37 [1,04; 1,83]
Gorączka neutropeniczna	≥3	12/220 (5)	12/220 (5)	1,00 [0,46; 2,18]
Powikłania zatorowozakrzepowe	≥3	18/220 (8)	4/220 (2)	4,50 [1,55; 13,08]
Krwawienie z przewodu pokarmowego	≥3	4/220 (2)	1/219 (<1)	3,98 [0,45; 35,34]

*wg NCI CTCAE

**z wykluczeniem przetok.

Pogrubioną czcionką zostały wyróżnione wyniki istotne statystycznie

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

Lee 2019

Wśród 57 badanych, gorączka neutropeniczną, jako zdarzenie niepożądane została zareportowana przez 7,7% pacjentów (n=4), wszyscy ci pacjenci byli następnie hospitalizowani w celu zastosowania silnie działających antybiotyków oraz leczenia czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF). Po leczeniu gorączki neutropenicznej wszyscy pacjenci podczas kolejnego cyklu podania otrzymali zmniejszoną dawkę chemioterapii i profilaktyczne podanie G-CSF. Łącznie u 5,8% pacjentów (n=3) zostało zdiagnozowane nadciśnienie 3. stopnia lub wyższego, prowadzącego do wdrożenia leczenia farmakologicznego.

U 3,8% pacjentek (n=2) rozpoznano występowanie przetok, z których jedną była przetoka odbytniczo-pochwowa, a druga - moczowo-płciowa. Jeden z tych pacjentów był wcześniej leczony CCRT.

Łącznie 30,8% pacjentów (n=16) otrzymało chemioterapię w zredukowanej dawce, 80% (13/16) z nich miało podaną zmniejszoną ilość bewacyzumabu.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

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

Najczęściej występujących działania niepożądane na podstawie ChPL Avastin

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

- zaburzenia krwi i układu chłonnego: gorączka neutropeniczna, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: anoreksja
- zaburzenia układu nerwowego: obwodowa neuropatia czuciowa, dyzartria, ból głowy, zaburzenie smaku
- zaburzenia oka: zaburzenie oka, zwiększone łzawienie
- Zaburzenia naczyń: nadciśnienie, zakrzepica zatorowa (żylna)
- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność, nieżyt nosa
- Zaburzenia żołądka i jelit: krwotok z odbytnicy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaparcia, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: komplikacje w gojeniu ran, zapalenie skóry złuszczone, sucha skóra, przebarwienie skóry
- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle stawów
- Zaburzenia nerek i dróg moczowych: białkomocz
- Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: niewydolność jajników
- Zmniejszenie masy ciała
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: osłabienie, zmęczenie, gorączka, ból, zapalenie błon śluzowych

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Avastin

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

Perforacje żołądkowo-jelitowe i przetoki

Podczas terapii produktem Avastin pacjenci mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia perforacji w obrębie żołądka, jelit i pęcherzyka żółciowego. Proces zapalny wewnątrz jamy brzusznej może być czynnikiem

ryzyka perforacji żołądkowo-jelitowej u pacjentów z rozsiałym rakiem okrężnicy lub odbytnicy, w związku z czym należy zachować ostrożność podczas podawania leku tej grupie chorych. Wcześniejsza radioterapia jest czynnikiem ryzyka dla perforacji żołądkowo-jelitowych u pacjentek leczonych produktem Avastin z powodu przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy, wszystkie pacjentki z perforacjami żołądkowo-jelitowymi były uprzednio poddawane radioterapii. Należy zakończyć terapię w przypadku wystąpienia u pacjenta perforacji żołądkowo-jelitowej.

Przetoki pomiędzy układem pokarmowym a pochwą w badaniu GOG-0240

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

Przetoki inne niż żołądkowo-jelitowe

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

Komplikacje w gojeniu ran

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

Nadciśnienie

Obserwowano zwiększoną częstość występowania nadciśnienia u pacjentów leczonych produktem Avastin. Dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa wskazują, że częstość występowania nadciśnienia jest zależna od dawki leku. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Avastin należy odpowiednio kontrolować istniejące już uprzednio nadciśnienie tętnicze. Nie ma danych dotyczących wpływu produktu Avastin w grupie pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem w chwili rozpoczęcia terapii. Generalnie zaleca się kontrolę ciśnienia tętniczego podczas terapii. W większości przypadków nadciśnienie było odpowiednio kontrolowane standardowymi metodami leczenia nadciśnienia, odpowiednimi dla sytuacji danego pacjenta. U pacjentów otrzymujących schematy chemioterapii zawierające cisplatynę, nie zaleca się do leczenia nadciśnienia tętniczego stosowania leków moczopędnych. W przypadku, gdy nie udaje się uzyskać kontroli nadciśnienia, lub u pacjenta rozwinię się przełom nadciśnieniowy lub encefalopatia nadciśnieniowa, należy trwale przerwać stosowanie produktu Avastin.

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

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

Białkomocz

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

leczonych produktem Avastin. Lek należy całkowicie odstawić u pacjentów, u których wystąpi zespół nerczycowy (NCI-CTCAE v.3).

Zakrzepica zatorowa tętnic

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

Zakrzepica zatorowa żył

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

Krwotoki

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

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

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

Krwotok płucny/krwiopłucie

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

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

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

Neutropenia i infekcje

U pacjentów otrzymujących niektóre rodzaje chemioterapii toksyczne dla szpiku jednocześnie z produktem Avastin obserwowano częstsze występowanie ciężkiej neutropenii, gorączki neutropenicznej (w tym również

przypadków śmiertelnych) oraz infekcji z lub bez ciężkiej neutropenii w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko chemioterapię. Dotyczyło to przede wszystkim schematów zawierających pochodne platyny lub taksany stosowanych w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, raka piersi z przerzutami oraz schematu zawierającego PTX i topotekan stosowanego u chorych na przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy.

Reakcje nadwrażliwości/reakcje podczas wlewu

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

Martwica kości szczęki lub żuchwy

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

Stosowanie do ciała szklistego gałki ocznej

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

Zaburzenia oka

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

Zaburzenia ogólnoustrojowe po zastosowaniu do ciała szklistego oka

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

Niewydolność jajników/płodność

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

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

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

- FDA
 - luty 2017 r. - uzupełnienie ulotki preparatu Avastin: nowa podsekcja „Ostrzeżenia dotyczące zastoinowej niewydolności serca” - Avastin nie jest wskazany do stosowania z chemioterapią opartą na antracyklinach. Częstość występowania dysfunkcji lewej komory stopnia > 3. wynosiła 1% u pacjentów otrzymujących Avastin w porównaniu z 0,6% pacjentów otrzymujących samą chemioterapię. Wśród pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej leczenie antracyklinami, częstość CHF wynosiła 4% u pacjentów otrzymujących Avastin w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z 0,6% u pacjentów otrzymujących samą chemioterapię.
 - grudzień 2015 r.: komunikat dotyczący zwiększonego ryzyka wystąpienia podwyższonego poziomu kreatyniny w surowicy (poziom około 1,5–1,9 razy większy niż wartość wyjściowa) u pacjentów leczonych preparatem Avastin w skojarzeniu z CTH w porównaniu z chorymi otrzymującymi samą CTH. Podwyższony poziom kreatyniny nie powrócił do wartości wyjściowej u około 1/3 pacjentów;

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

Źródło: <http://www.fda.gov/> (data dostępu: 29.09.2020 r.)

- URPL

- 2013 r. – komunikat zawierający ostrzeżenie dotyczące przypadków występowania martwiczego zapalenia powięzi (w tym przypadki zakończone zgonem) u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Avastin w ramach badań klinicznych. W powyższych przypadkach zaleca się przerwanie terapii produktem Avastin i rozpoczęcie odpowiedniego leczenia;
- 2010 r. – komunikat dotyczący raportowanych przypadków martwicy kości szczęki/żuchwy u pacjentów z chorobą nowotworową po zastosowaniu produktu Avastin (którzy w większości, otrzymywali równocześnie lub w przeszłości bisfosfoniany w postaci infuzji dożylniej). Występowanie martwicy kości szczęki/żuchwy mogło związane być ze stosowaniem bisfosfonianów, które mogą pozostać aktywne w tkance kostnej przez wiele miesięcy po zakończeniu ich stosowania. Produkt Avastin jest obecnie badany pod kątem wpływu na kliniczny przebieg martwicy kości szczęki/żuchwy, a jego charakterystyka zostanie uzupełniona o dodatkową informację dotyczącą bezpieczeństwa stosowania w kontekście ewentualnego występowania martwicy kości szczęki/żuchwy. W tym samym roku na stronie internetowej URPL zamieszczono również informację dotyczącą częstych ($\geq 1/100$ - $< 1/10$) reakcji nadwrażliwości oraz reakcji związanych z podaniem we wlewie produktu Avastin. Producent leku oszacował, iż ryzyko ich wystąpienia wynosi do 5%, a większość reakcji zaobserwowano w stopniu łagodnym do średniego, natomiast reakcje o większym nasileniu odnotowano u 0,2% pacjentów. Do

zgłaszanych objawów należały: duszności, zaczerwienienie, wysypka, niedociśnienie lub nadciśnienie, nasycenie tlenem, ból w klatce piersiowej, dreszcze, nudności lub wymioty;

- 2009 r. – komunikat o ciężkim zapaleniu gałki ocznej i jałowym zapaleniu wnętrza gałki ocznej po niezgodnym z zatwierdzonymi wskazaniem doszklistkowym stosowaniu produktu Avastin w Kanadzie (25 przypadków, których objawy obejmowały podrażnienie oka, światłowstręt, niewyraźne widzenie i męty w ciele szklistym);
- 2008 r. - komunikat skierowany do pracowników służby zdrowia dotyczący przypadków wystąpienia zmian charakterystycznych dla mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z przerzutowym rakiem nerki uczestniczących w badaniu I fazy, w którym produkt Avastin stosowany był w niezarejestrowanym schemacie z jabłczanem sunitynibu.

Źródło: <http://urpl.gov.pl/> (data dostępu: 29.09.2020 r.)

- EMA

Uzupełnienie ChPL Avastin o dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa opisane w dokumencie EMA/334741/2020 (EMA 2020), m.in.:

- wrzesień 2016 - informacje dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności, farmakokinetyki na podstawie wyników badania pediatrycznego (BO20924) przeprowadzonego z udziałem dzieci i młodzieży z mięśniakiem prążkowanokomórkowym (RMS) lub mięśniakiem tkanek miękkich innych niż RMS (NR-STs);
- kwiecień 2016 – uzupełnienie informacji o bezpieczeństwie o informacje pochodzące z badania III fazy GO25632;
- październik 2015 - dodanie ostrzeżenia o zwiększonym poziomie kreatyniny w surowicy z/bez białkomoczem związanym z podaniem leku Avastin;
- luty 2016 - uwzględnienie informacji o ryzyku zaburzeń płodu;
- wrzesień 2013 - dodanie informacji na temat cukrzycy jako czynnika ryzyka wystąpienia tętniczej zakrzepicy zatorowej;
- kwiecień 2013 - dodanie informacji o martwiczym zapaleniu powięzi.

Źródło: <http://www.ema.europa.eu/ema/> (data dostępu: 29.09.2020 r.)

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Zgodnie z deklaracją wnioskodawcy celem analizy była ocena opłacalności bewacyzumabu (BEV) dodanego do chemioterapii standardowej (CTH) 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 ≤ 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.

Przedstawiono porównanie BEV + chemioterapia standardowa vs. chemioterapia standardowa (BEV + CTH vs. CTH). W ramach CTH stosowano CPT w skojarzeniu z PTX lub TOP w skojarzeniu z PTX. Analiza użyteczności kosztów, dożywotni horyzont czasowy (30-letni), perspektywa NFZ oraz wspólna (NFZ + pacjenta). Model Markowa wnioskodawcy uwzględnia stany przed progresją, po progresji i zgon.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Na podstawie badania GOG-240.

Uwzględnione koszty

Uwzględniono koszty leków, podania, diagnostyki i monitorowania oraz leczenia działań niepożądanych.

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczność przed progresją na podstawie GOG-240 (mapowanie przy użyciu algorytmu Teckle 2013). Użyteczność po progresji na podstawie Lloyd 2006 i Al-Dakkak 2014.

Dyskontowanie

3,5% dla efektów, 5% dla kosztów.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 22. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	BEV + CTH	CTH
Perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [zł]	bez RSS: 112 297 [redacted]	12 786
Koszt inkrementalny [zł]	bez RSS: 99 511 [redacted]	
Efekt [QALY]	1,88	1,52
Efekt inkrementalny [QALY]	0,36	
ICUR [zł/QALY]	bez RSS: 275 800 [redacted]	
Perspektywa wspólna		
Koszt leczenia [zł]	bez RSS: 112 325 [redacted]	12 788
Koszt inkrementalny [zł]	bez RSS: 99 537 [redacted]	
Efekt [QALY]	1,88	1,52
Efekt inkrementalny [QALY]	0,36	
ICUR [zł/QALY]	bez RSS: 275 872 [redacted]	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie BEV + CTH w miejsce CTH jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł 276 tys. zł bez RSS i [redacted]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi z perspektywy NFZ 564,65 zł dla opakowania 100 mg i 2 258,59 zł dla opakowania 400 mg. Te same ceny z perspektywy wspólnej wynoszą odpowiednio 564,35 i 2 257,42 zł.

Nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ wnioskodawca przedstawił badanie RCT dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Przedstawiono analiza deterministyczną oraz probabilistyczną. Analizy wrażliwości prawidłowe. Wyniki stabilne.

W analizie deterministycznej uwzględniono takie parametry jak użyteczności stanów zdrowia, koszty monitorowania czy alternatywne wybory rozkładów do modelowania OS i PFS (łącznie 17 scenariuszy). [redacted]

³ 147 024 zł

Analiza probabilistyczna wskazuje, że prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej wynosi i poniżej 2% bez uwzględniania RSS.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 23. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywni.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przedstawiono analiza deterministyczną oraz probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, typ modelu oraz długość horyzontu czasowego prawidłowe. Wybór komparatorów prawidłowy.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy

Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Wnioskodawca nie odnalazł długoterminowych badań obserwacyjnych pozwalających na przeprowadzenie walidacji zewnętrznej.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych analiz. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca odnalazł cztery inne analizy użyteczności kosztowej, wszystkie opierające się na wynikach badania GOG-240. Inkrementalny QALY wykazany w innych analizach wahał się od 0,192 do 0,38. Wnioskodawca zwraca uwagę na 5 i 10-letni horyzont czasowy w analizach, których wynik najbardziej różni się od analizy wnioskodawcy.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab, BEV) dodanego do chemioterapii standardowej (CTH) 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 ≤ 1 wg WHO, u których czas od zastosowania wcześniejszej chemioradioterapii był nie krótszy niż 6 tyg., a w przypadku radioterapii nie krótszy niż 3 tyg.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów (w przypadku współpłacenia za leki).

Horyzont czasowy

Uwzględniono 3-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2021 roku.

Kluczowe założenia

W scenariuszu istniejącym założono, że wszystkie pacjentki z populacji docelowej leczone są wyłącznie CTH.

W scenariuszu nowym założono, że część pacjentek będzie leczona BEV w skojarzeniu z CTH. Rozpowszechnienie BEV w populacji docelowej w scenariuszu nowym określono na podstawie dostępnych danych na temat stosowania BEV w leczeniu zaawansowanego raka jajnika, przy zastosowaniu wielokierunkowego podejścia w analizie dostępnych danych.

Zgodnie z przyjętymi założeniami w zakresie stosowanych schematów leczenia w populacji docelowej w analizie uwzględniono dane dotyczące czasu trwania leczenia oraz przeżycia całkowitego pacjentek, zgodnie z metodyką przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

W analizie uwzględniono scenariusz podstawowy oraz przeprowadzono również jednokierunkową analizę wrażliwości.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populacja docelowa dla BEV obejmuje dorosłe pacjentki z przetrwałym lub nawrotowym RSM niekwalifikujące się do wytrzewienia lub radioterapii lub z pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) RSM, ze stopniem sprawności ≤ 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.

Wnioskodawca nie odnalazł wiarygodnych opublikowanych danych epidemiologicznych na temat chorobowości raka szyjki macicy w Polsce. W związku z powyższym, do obliczeń wykorzystano dostępne dane KRN dotyczące rocznej liczby nowych zachorowań i rocznej liczby zgonów na raka szyjki macicy. W kolejnych krokach zawężono populację do przetrwałego, przerzutowego (IVB) lub nawrotowego RSM, korzystając z odnalezionego w niesystematycznym przeszukaniu badania Quinn 2006. W celu oszacowania liczby pacjentek, które kwalifikują się do leczenia BEV wykorzystano dane uzyskane z przeprowadzonego badania ankietowego. Niezależnie

uwzględniono również kryterium dotyczące stanu sprawności 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO. Jako odsetek chorych na RSM ze stanem ogólnym WHO 0-1 przyjęto średnią z wartości oszacowanych na podstawie badań odnalezionych w ramach niesystematycznego przeszukania sieci Internet.

Udziały w rynku

W celu oszacowania rozpowszechnienia BEV w populacji docelowej, ze względu na brak odpowiednich danych dla RSM, zdecydowano się na wykorzystanie dostępnych danych dotyczących stosowania BEV w leczeniu zaawansowanego raka jajnika w ramach PL B.50: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)”.

W wariantcie podstawowym przyjęto rozpowszechnienie BEV wynoszące

Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Średni koszt CTH oraz średnie koszty podania leków określono na podstawie częstości stosowania poszczególnych schematów CTH zgodnej z opinią ekspertów. Koszty tygodniowe monitorowania pacjentek oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych wyznaczone zostały na podstawie analizy ekonomicznej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

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

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	654	647	640
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	187	358	528

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [mln zł] – wariant podstawowy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ z RSS [mln zł]			Perspektywa NFZ bez RSS [mln zł]		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty BEV	0	0	0	0	0	0
Koszty CTH	0,8	1,1	1,1	0,8	1,1	1,1
Podanie leków	3,0	4,0	4,0	3,0	4,0	4,0
Monitorowanie	0,4	0,7	0,8	0,4	0,7	0,8
Zdarzenia niepożądane	0,6	0,8	1,6	0,6	0,8	1,6
Koszty sumaryczne	4,8	6,6	7,5	4,8	6,6	7,5
Scenariusz nowy						
Koszty BEV	■	■	■	12	24,4	35,7
Koszty CTH	■	■	■	0,8	1,2	1,2

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ z RSS [mln zł]			Perspektywa NFZ bez RSS [mln zł]		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Podanie leków	■	■	■	2,9	3,9	4
Monitorowanie	■	■	■	0,5	0,9	1,1
Zdarzenia niepożądane	■	■	■	0,7	1,2	2,5
Koszty sumaryczne	■	■	■	16,9	31,6	44,5
Koszty inkrementalne						
Koszty BEV	■	■	■	12	24,4	35,7
Koszty CTH	■	■	■	0	0	0,1
Podanie leków	■	■	■	-0,1	-0,1	0
Monitorowanie	■	■	■	0,1	0,2	0,3
Zdarzenia niepożądane	■	■	■	0,2	0,4	0,9
Koszty sumaryczne	■	■	■	12,2	25	37

Z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) we wnioskowanym wskazaniu spowodują, przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, [redacted] finansowania przedmiotowej technologii. Natomiast, przy założeniu, że proponowany instrument dzielenia ryzyka nie zostanie wprowadzony, koszt refundacji wnioskowanego leku dla budżetu państwa wzrośnie o ok. 12,2, 25, i 37 mln zł w odpowiednio pierwszym, drugim i trzecim roku refundacji. Wydatki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wydatków z perspektywy NFZ, zarówno w wariacie z RSS, jak i bez RSS.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 26. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Opis, na jakiej podstawie oszacowano liczebność populacji docelowej, jest wystarczający. Ze względu na brak precyzyjnych i jednoznacznych danych trudno wiarygodnie oszacować wielkość populacji docelowej.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Należy zwrócić uwagę na niepewność tych szacunków z powodu braku danych odnoszących się do wnioskowanego wskazania. Zmiany w rynku szacowano na podstawie zmian dotyczących leczenia pacjentek w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)”. Stanowi to ograniczenie wiarygodności niniejszej analizy, jednak trzeba zwrócić uwagę na brak bardziej odpowiednich danych.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W ramach analizy klinicznej oraz ekonomicznej schematy zawierające BEV porównywano jedynie ze schematami CIS+PTX i TOP+PTX, natomiast w ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono szersze spektrum schematów chemioterapii. Podejście takie należy jednak uznać za poprawne.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów: liczebności populacji docelowej, rozpowszechnienia BEV, kosztów chemioterapii, kosztów podania leków, efektywności terapii.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

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

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- *Nie odnaleziono wiarygodnych danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości RSM w Polsce. Liczebność populacji docelowej określono na podstawie liczby zgonów z powodu RSM z Krajowego Rejestru Nowotworów. Zgodnie z danymi podanymi w Rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, oszacowana liczebność populacji docelowej może być zawyżona. Założenia w omawianym zakresie testowano w ramach analizy wrażliwości.*
- *Nie odnaleziono wiarygodnych danych polskich prezentujących odsetek pacjentek z RSM z rakiem przetrwałym oraz odsetek pacjentek z rakiem nawrotowym ze względu na stadia RSM w populacji polskiej. Z tego względu skorzystano z wielośrodkowego badania Quinn 2006, w którym pacjentki z Polski stanowiły tylko niewielki odsetek.*
- *Rozpowszechnienie BEV w populacji docelowej oszacowano na podstawie danych dla BEV stosowanego w ramach PL dla raka jajnika. Założenia w omawianym zakresie testowano w ramach analizy wrażliwości.*
- *W analizie przyjęto średni koszt wszystkich schematów CTH stosowanych w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego RSM, natomiast efektywność CTH w analizie jako średnią dla schematów zawierających CIS+PTX oraz TOP+PTX z badania GOG 240. Ze względu na to, że zgodnie z opinią ekspertów uwzględnione schematy są najczęściej stosowane w rozważanym wskazaniu w Polsce (77%) założenie to nie powinno mieć wpływu na wyniki analizy.*
- *W celu uproszczenia obliczeń w analizie nie uwzględniono kolejnych linii leczenia po przerwaniu terapii BEV + CTH i CTH. Zgodnie z wynikami badania GOG-240 leczenie takie stosowano jedynie u części chorych, która była większa w ramieniu komparatora (23% w ramieniu BEV + CTH i 31% w ramieniu CTH).*

Komentarz analityka AOTMiT:

Wskazane przez Wnioskodawcę ograniczenia mogą wpływać na niepewności związane z rzeczywistymi wydatkami płatnika publicznego po objęciu refundacją leku Avastin. Niemniej jednak większość parametrów została przetestowana w ramach analizy wrażliwości.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Na podstawie wyników analizy wrażliwości określono wariant minimalny (wariant A1) i maksymalny (wariant B2) dla całkowitych wydatków inkrementalnych w latach 2021-2023 oszacowanych w analizie. W wariantcie minimalnym uwzględniono oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie liczby nowych zachorowań z KRN. Wariant maksymalny odpowiada przyjęciu maksymalnych wartości rozpowszechnienia BEV+CTH w populacji docelowej w pierwszych trzech latach jego refundacji. Wybór wariantów minimalnego i maksymalnego dla całkowitych wydatków inkrementalnych jest jednakowy dla analizy z uwzględnieniem RSS, jak i bez uwzględnienia RSS, bez względu na perspektywę.

W przypadku uwzględnienia umowy podziału ryzyka w minimalnym wariantcie dla wydatków inkrementalnych dodatkowe wydatki płatnika w porównaniu ze scenariuszem istniejącym oszacowano na 6,2 mln zł w 2021 roku, 12,5 mln zł w 2022 roku i 18,2 mln zł w 2023 roku. W maksymalnym wariantcie oszacowań wydatki inkrementalne wyniosą 16,2 mln zł w 2021 roku, 33,2 mln zł w 2022 roku i 48,9 mln zł w 2023 roku.

W przypadku braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka w minimalnym wariantcie dla wydatków inkrementalnych dodatkowe wydatki płatnika w porównaniu ze scenariuszem istniejącym oszacowano na 6,2 mln zł w 2021 roku, 12,5 mln zł w 2022 roku i 18,2 mln zł w 2023 roku. W maksymalnym wariantcie oszacowań wydatki inkrementalne wyniosą 16,2 mln zł w 2021 roku, 33,2 mln zł w 2022 roku i 48,9 mln zł w 2023 roku.

Wzrost wydatków całkowitych z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów w obu wariantach jest tożsamy ze wzrostem wydatków całkowitych płatnika publicznego.

Szczegóły analizy wrażliwości przedstawia tabela poniżej.

Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości: oszacowania wnioskodawcy, koszty inkrementalne [mln zł]

Wariant	Perspektywa NFZ z RSS [mln zł]			Perspektywa NFZ bez RSS [mln zł]		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Liczebność populacji						
Podstawowy	■	■	■	12,2	25	37
Minimalny (Wariant A1)	■	■	■	6,2	12,5	18,2
Rozpowszechnienie BEV						
Minimalny (Wariant B1)	■	■	■	8,1	16,8	25,1
Maksymalny (Wariant B2)	■	■	■	16,2	33,2	48,9
Koszt cyklu chemioterapii						
Minimalny (Wariant C1)	■	■	■	12,2	24,9	36,9
Maksymalny (Wariant C2)	■	■	■	12,2	25,1	37,3
Koszt podania leków/cykl						
Minimalny (Wariant D1)	■	■	■	12,2	25	37
Maksymalny (Wariant D2)	■	■	■	12,1	24,9	36,9
Efektywność terapii						
Minimalny (Wariant E1)	■	■	■	12,1	24,9	37
Maksymalny (Wariant E2)	■	■	■	12,4	25,3	36,9

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Dr n. med. Wiesław Bał, KW w dziedzinie onkologii klinicznej, wskazał uwagi dot. kryteriów kwalifikacji:

„Proponuję zmianę w zapisach:

Pkt 2. niekwalifikujących się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii

Pkt 10c stężenie kreatyniny poniżej 1,5xGGN lub klirens kreatyniny powyżej 30 ml/min

Pkt 11j białkomocz poniżej 2+ w teście paskowym lub stężenie białka w moczu poniżej <1,0 g w dobowej zbiórce moczu

Pkt 11I – obecność obustronnego zwężenia moczowodów jeżeli nie zostało ono leczone przezskórnym lub cewnikiem moczowodowym”.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Avastin w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)” przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 10.09.2020 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego „Avastin” i bewacyzumab”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wyniki badania GOG-240 wskazujące na przewagę wnioskowanej technologii nad komparatorem w zakresie OS i PFS oraz na brak różnic w jakości życia.

Tabela 28. Rekomendacje refundacyjne dla leku Avastin

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
SMC 2016	Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem do stosowania wyłącznie w skojarzeniu z CIS i PTX.
CADTH 2015	Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem do wszystkich typów histologicznych za wyjątkiem raka drobnokomórkowego (chorzy z odpowiednim stanem sprawności).
PBAC 2016	Rekomendacja pozytywna W marcu 2016 r. BEV w skojarzeniu z CIS + PTX 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.
PTAC 2015	Rekomendacja pozytywna z niskim priorytetem i ograniczeniem do stosowania przez lekarzy specjalizujących się w onkologii w zaawansowanym lub przerzutowym raku szyjki macicy.
HAS 2016	Rekomendacja pozytywna W lipcu 2016 r. HAS wydała pozytywną opinię w sprawie umieszczenia na liście leków refundowanych w ramach leczenia szpitalnego BEV w skojarzeniu z CIS i PTX lub w połączeniu z TOP i PTX w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawracającym lub przerzutowym RSM w dawce zgodnej z ChPL.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 29. Warunki finansowania wnioskowanych leków ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■		■
Belgia	■		■
Bułgaria	■		■
Chorwacja	■		■
Cypr	■		■
Czechy	■		■
Dania	■		■
Estonia	■		■
Finlandia	■		■
Francja	■		■
Grecja	■		■
Hiszpania	■		■
Holandia	■		■
Irlandia	■		■
Islandia	■		■
Liechtenstein	■		■
Litwa	■		■
Luksemburg	■		■
Łotwa	■		■
Malta	■		■
Niemcy	■		■
Norwegia	■		■
Portugalia	■		■
Rumunia	■		■
Słowacja	■		■
Słowenia	■		■
Szwajcaria	■		■
Szwecja	■		■
Węgry	■		■
Wielka Brytania	■		■
Włochy	■		■

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 02.06.2020 r., znak PLR.4500.72.2020.22.MO, PLR.4500.71.2020.21.MO (data wpływu do AOTMiT 02.06.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Avastin, Bevacizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05909990010486,
- Avastin, Bevacizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 16 ml, kod EAN: 05909990010493.

Analizy załączone do wniosku spełniały wymagania zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań.

Problem zdrowotny

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

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

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

Zarówno według raportów Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), jak i Centrum Onkologii (CO), w Polsce w 2012 roku odnotowano 2 783 zachorowania na RSM (standaryzowany współczynnik zachorowalności: 8,9/100 tys.), a choroba spowodowała 1 669 zgonów (standaryzowany współczynnik umieralności: 4,8/100 tys.). Natomiast w roku 2017 odnotowano 2 502 zachorowania (standaryzowany współczynnik zachorowalności: 7,7/100 tys.) i 1609 zgonów (standaryzowany współczynnik umieralności: 4,2/100 tys.)

Wyniki leczenia RSM zależą przede wszystkim od stopnia zaawansowania, zajęcia węzłów chłonnych, typu histologicznego (raki gruczolowe mają gorsze rokowanie), stopnia dojrzałości nowotworu, wielkości guza i głębokości naciekania, zajęcia przymacicza, inwazji naczyń, a także strategii w postępowaniu operacyjnym. Odsetek przeżyć 5-letnich w przypadku IV stadium zaawansowania wynosi <10%.

Alternatywne technologie medyczne

Komparator wybrany przez wnioskodawcę to chemioterapia z wykorzystaniem schematów CIS+PTX oraz TOP+PTX. Wybór uznano za zasadny.

Analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Wnioskowanie oparto o wyniki jednego badania RCT (GOG-240) oraz dwa badania retrospektywne odnoszące się do skuteczności praktycznej. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Wyniki badania GOG-240 w zakresie przeżycia całkowitego (OS), wskazują na istotną statystycznie przewagę chemioterapii w skojarzeniu z BEV nad chemioterapią nieskojarzoną wydłużenie mediany czasu OS z 13,3 mies. do 16,8 mies., HR=0,77 (95% CI: 0,62; 0,95). Istotność statystyczną na korzyść wnioskowanej technologii uzyskano w podgrupie pacjentek, które w ramach CTH stosowały schemat CIS + PTX HR=0,73 (95% CI: 0,54; 0,99), natomiast wynik w podgrupie pacjentek otrzymujących schemat TOP + PTX, mimo tendencji na korzyść leczenia skojarzonego z BEV, nie przekroczył progu znamienności statystycznej HR=0,80 (95% CI: 0,59; 1,08).

Zastosowanie CTH + BEV wiązało się również z istotną statystycznie poprawą przeżycia wolnego od progresji (PFS) w porównaniu do CTH nieskojarzonej HR=0,68 (95% CI: 0,56; 0,84) - różnica median czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 2,2 mies.(8,2 vs 6,0 mies.)

Dodanie BEV do CTH skutkowało istotną statystycznie poprawą przeżycia wolnego od progresji w analizie finalnej – mediana 8,2 vs 6,0 mies.; HR = 0,68 [95% CI: 0,56; 0,84]; p = 0,0032

W grupie BEV + CTH obserwowano większy odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie w porównaniu z samą CTH w analizie finalnej (RR = 1,39 [95% CI: 1,11; 1,73]; p = 0,003). Znamienne statystycznie przewagę schematu skojarzonego wykazano również w odniesieniu do całkowitej odpowiedzi na leczenie. Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na rodzaj stosowanej chemioterapii potwierdziła przewagę CTH + BEV w odniesieniu do odpowiedzi ogółem tylko u pacjentek stosujących TOP + PTX.

Dodanie BEV do CTH nie wiązało z istotnym statystycznie pogorszeniem jakości życia pacjentek, mierzonej za pomocą kwestionariusza FACT-Cx-TOI, w którym oceniano wpływ choroby na życie codzienne. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne ani w populacji ogólnej, zawierającej obydwa schematy CTH (MD = -1,2 pkt. [98,75% CI: -4,1; 1,7], p=0,3), ani w podgrupach wydzielonych ze względu na rodzaj stosowanej CTH:

- BEV + CIS + PTX vs CIS + PTX: MD = -2,1 pkt. [95% CI: 1,2; 5,3], p = 0,20;
- BEV + TOP + PTX vs TOP + PTX: MD = 0,1 pkt. [95% CI: 3,1; 3,2], p = 0,96

W grupach stosujących oprócz CTH również bewacyzumab (populacja ogólna) zaobserwowano istotnie statystycznie niższy odsetek pacjentek z objawami neurotoksycznymi. Zastosowanie CTH w skojarzeniu z BEV nie wiązało się ze wzrostem odsetka pacjentek raportujących ból oraz nasileniem bólu wg BPI zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupach z podziałem na rodzaj przyjmowanej CTH.

Podobnie znamienych statystycznie różnic nie stwierdzono również w średnim nasileniu dolegliwości bólowych zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupach wydzielonych ze względu na rodzaj stosowanej CTH

Głównym celem badania *Frumovitz 2016* było określenie klinicznej efektywności stosowania skojarzenia TPB (TOP + PTX + BEV) jako terapii pierwszego rzutu w nawrotowym drobnokomórkowym raku szyjki macicy, szczególnie w odniesieniu do aktywności różnych schematów leczenia (nie TPB). Drugorzędowym punktem końcowym była ocena bezpieczeństwa TPB z zamiarem dostarczenia danych pomocniczych do prospektywnego badania klinicznego. W grupie TPB 11 z 13 pacjentów (85%, 95% CI: 55,0; 98,0) miało przeżycie wolne od progresji (PFS). Mediana PFS dla pacjentów z grupy TPB wyniosła 7,8 miesiąca (95% CI: 4,5; 21,8), a mediana PFS dla pacjentów w grupie bez TPB wyniosła 4 miesiące (95% CI: 2,5; 5,7). Wpływ TPB na PFS był istotny statystycznie (HR: 0,21, 95% CI: 0,09; 0,54, p=0,001. Ośmiu pacjentów w grupie TPB zmarło (62%, 95% CI: 32,0; 86,0). Mediana OS dla pacjentów z grupy TPB wyniosła 9,7 miesiąca (95% CI 7,8; nie osiągnięto). Współczynnik ryzyka zgonu wśród badanych stosujących trójlekowy schemat leczenia wyniósł 0,53 (95% CI: 0,23; 1,22, p=0,13. Odpowiedź na leczenie odnotowano u 46% pacjentek natomiast całkowitą odpowiedź na leczenie odnotowano u 23%.

W badaniu *Lee 2019* oceniano skuteczność i bezpieczeństwo PTX w skojarzeniu z CPT oraz BEV (PCB) u pacjentów z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy. Wszyscy pacjenci otrzymywali BEV w dawce 15 mg/kg w 1. dniu, PTX w dawce 135 mg/m² w infuzji przez 24 godziny w 1. dniu po BEV, a następnie CPT w dawce 50 mg/m² w 2. dniu, co 3 tygodnie, aż do wystąpienia progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności lub potwierdzonej całkowitej odpowiedzi na leczenie. Mediana otrzymanych przez pacjentki cykli chemioterapii wyniosła 6 (zakres: 1–14 cykli). Średni okres obserwacji wyniósł 15,3 miesiąca (zakres: 0,76-56,21 miesiąca), podczas którego odnotowano 32 przypadki nawrotu (61,5%) i 20 zgonów (38,5%). Mediana PFS wyniosła 9,8 miesiąca (95% CI: 7,72; 11,92 miesiąca), podczas gdy mediana OS wyniosła 15,3 miesiąca (95% CI: 9,13; 21,50 miesiąca). Całkowitą odpowiedź na leczenie stwierdzono u 15,4% pacjentów, podczas gdy 34,6% miało potwierdzoną częściową odpowiedź, 19,2% pacjentów miało stwierdzoną stabilną chorobę, progresja choroby wystąpiła u 30,8% badanych. Co najmniej częściową odpowiedź na leczenie skojarzeniem PTX + CPT + BEV odnotowano dla 60,2% pacjentów z nawrotem choroby.

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

W badaniu *Lee 2019* Wśród 57 badanych, gorączka neutropeniczną, jako zdarzenie niepożądane została zaraportowana przez 7,7% pacjentów (n=4). Łącznie 30,8% pacjentów (n=16) otrzymało chemioterapię w zredukowanej dawce, 80% (13/16) z nich miało podaną zmniejszoną ilość bewacyzumabu.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z deklaracją wnioskodawcy celem analizy była ocena opłacalności bewacyzumabu (BEV) dodanego do chemioterapii standardowej (CTH) 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 ≤ 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.

Przedstawiono porównanie BEV + chemioterapia standardowa vs. chemioterapia standardowa (BEV + CTH vs. CTH). W ramach CTH stosowano CPT w skojarzeniu z PTX lub TOP w skojarzeniu z PTX. Analiza użyteczności kosztów, dożywni horyzont czasowy (30-letni), perspektywa NFZ oraz wspólna (NFZ + pacjenta). Model Markowa wnioskodawcy uwzględnia stany przed progresją, po progresji i zgon.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie BEV + CTH w miejsce CTH jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł 276 tys. zł bez RSS i [REDACTED]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi z perspektywy NFZ 564,65 zł dla opakowania 100 mg i 2 258,59 zł dla opakowania 400 mg. Te same ceny z perspektywy wspólnej wynoszą odpowiednio 564,35 i 2 257,42 zł.

Nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ wnioskodawca przedstawił badanie RCT dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem.

Przedstawiono analiza deterministyczną oraz probabilistyczną. Analizy wrażliwości prawidłowe. Wyniki stabilne.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab, BEV) dodanego do chemioterapii standardowej (CTH) 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 ≤ 1 wg WHO, u których czas od zastosowania wcześniejszej chemioradioterapii był nie krótszy niż 6 tyg., a w przypadku radioterapii nie krótszy niż 3 tyg.

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ oraz z perspektywy poszerzonej NFZ + pacjent. Wyniki uzyskane z obu perspektyw są bardzo zbliżone.

Z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) we wnioskowanym wskazaniu spowodują, przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, [REDACTED] finansowania przedmiotowej technologii. Natomiast, przy założeniu, że proponowany instrument dzielenia ryzyka nie zostanie wprowadzony, koszt refundacji wnioskowanego leku dla budżetu państwa wzrośnie o ok. 12,2, 25, i 37 mln zł w odpowiednio pierwszym, drugim i trzecim roku refundacji. Wydatki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wydatków z perspektywy NFZ, zarówno w wariancie z RSS, jak i bez RSS.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne.

⁴ 147 024 zł

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Analizy wnioskodawcy zgodne z wytycznymi HTA

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Frumovitz 2017 Frumovitz M, Munsell MF, Burzawa JK, Byers LA, Ramalingam P, Brown J, Coleman RL. Combination therapy with topotecan, paclitaxel, and bevacizumab improves progression-free survival in recurrent small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol.* 2017 Jan;144(1):46-50. doi:10.1016/j.ygyno.2016.10.040. Epub 2016 Nov 4. PMID: 27823771; PMCID: PMC5873577.
- Lee 2019 Lee N, Kim SI, Lee M, Kim HS, Kim JW, Park NH, Song YS. Bevacizumab Efficacy and Recurrence Pattern of Persistent and Metastatic Cervical Cancer. *In Vivo.* 2019 May-Jun;33(3):863-868. doi: 10.21873/invivo.11551. PMID: 31028209; PMCID: PMC6559922.
- Penson 2015 Penson RT, Huang HQ, Wenzel LB, Monk BJ, Stockman S, Long HJ 3rd, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Method M, Michael H, Tewari KS. Bevacizumab for advanced cervical cancer: patient-reported outcomes of a randomised, phase 3 trial (NRG Oncology-Gynecologic Oncology Group protocol 240). *Lancet Oncol.* 2015 Mar;16(3):301-11. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70004-5. Epub 2015 Jan 29
- Tewari 2014 Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Michael HE, Monk BJ. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 2014 Feb 20;370(8):734-43. doi: 10.1056/NEJMoa1309748. Erratum in: *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):702. PMID: 24552320; PMCID: PMC4010094
- Tewari 2017 Tewari KS, Sill MW, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Michael HE, DiSaia PJ, Copeland LJ, Creasman WT, Stehman FB, Brady MF, Burger RA, Thigpen JT, Birrer MJ, Waggoner SE, Moore DH, Look KY, Koh WJ, Monk BJ. 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). *Lancet.* 2017 Oct 7;390(10103):1654-1663. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31607-0. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28756902; PMCID: PMC5714293.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AHS 2015 Wytyczne Alberta Health Services. Cancer of the Uterine Cervix CANCER OF THE UTERINE CERVIX, CLINICAL PRACTICE GUIDELINE GYNE-004 Version 5 <http://www.albertahealthservices.ca> (data dostępu: 26.09.2020 r.)
- CADTH Rekomendacja pan Canadian Oncology Drug Review (pODR) z dnia 23 marca 2015 r. w sprawie finansowania bevacyzumabu u pacjentek z rakiem szyjki macicy <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-avastincc-fn-rec.pdf> (data dostępu:10.09.2020 r.)
- ESGO 2018 C bula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie Meder C, Köhler C, Landoni F, Lax S, Lindegaard JC, Mahantshetty U, Mathevet P, McCluggage WG, McCormack M, Na k R, Nout R, Pignata S, Ponce J, Querleu D, Raspagliesi F, Rodolakis A, Tamussino K, Wimberger P, Raspollini MR. 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. *Radiother Oncol.* 2018 Jun;127(3):404-416. doi: 10.1016/j.radonc.2018.03.003. Epub 2018 May 1. PMID: 29728273.
- ESMO 2017 C. Marth, F. Landoni, S. Mahner, M. McCormack, A. Gonzalez-Martin and N. Colombo *Ann Oncol* (2017) 28 (suppl 4): iv72–iv83.
- GCMT 2009 Wytyczne GMCT. Gynaecological Cancer Guidelines. <http://www.aci.health.nsw.gov.au> (data dostępu:26.09.2020 r.)
- HAS <https://www.has-sante.fr> (dostęp 10.09.2020)
- NCCN 2020 NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer, version 4.2020
- NCI 2020 Wytyczne NCI. Cervical Cancer Treatment. <https://www.cancer.gov/types/cervical/hp/cervical-treatment-pdf> (data dostępu: 26.09.2020 r.)
- NICE 2009 Wytyczne NICE. Topotecan for the treatment of recurrent and stage IVB cervical cancer. (TAG 183). <https://www.nice.org.uk>
- PBAC <https://www.pbs.gov.au> (dostęp 10.09.2020)
- PTAC <https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2015-08.pdf> (dostęp 10.09.2020)
- PTG 2015 Nowak-Matkwitz E, Basta A, Kotarski J, Markowska J, Oszukowski P, Sajdak S, Sawicki W, Spaczyński M. (2015) Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego Leczenie systemowe nawrotowego i przetrwałego raka szyjki macicy. *Ginekologia Polska* 86(9):712–714.
- PTOK 2013 Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013, Nowotwory kobiecego układu płciowego, Redakcja: Jan Kornafel, Radosław Mądry
- SEOM 2019 de Juan, A., Redondo, A., Rubio, M.J. et al. SEOM clinical guidelines for cervical cancer (2019). *Clin Transl Oncol* 22, 270–278 (2020). <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02271-z>
- SIGN 2008 Wytyczne SIGN. Managment of cervical cancer. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign99.pdf> (data dostępu: 25.09.2020 r.)

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> (10.09.2020).

Pozostałe publikacje

AOTM-RK-431-19/2014 Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport Nr: AOTM-RK-431-19/2014. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/083. (data dostępu: 25.09.2020 r.)

ChPL Avastin Charakterystyka Produktu Leczniczego Avastin

EMA 2020 <http://www.ema.europa.eu/> (data dostępu: 25.09.2020 r.)

FDA 2020 <http://www.fda.gov/> (data dostępu: 25.09.2020 r.)

ICO 2015 Human Papillomavirus and Related Diseases Report <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XEX.pdf> (data dostępu: 25.09.2020 r.)

KRN Krajowy Rejestr Nowotworów; www.onkologia.org.pl (data dostępu: 28.09.2020 r.)

Krzakowski 2014 Krzakowski, Maciej, et al. "Onkologia kliniczna Tom I." Via Medica, Gdańsk (2014).

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

URPL 2020 <http://urpl.gov.pl/> (data dostępu: 28.09.2020 r.)