



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Perjeta (pertuzumab)
we wskazaniu:
surowiczy rak narządu rodniego (ICD10: C56)

Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.126.2020

Data ukończenia: 15 października 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nazwa przedsiębiorców innych niż wnioskodawca) 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 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Registration GmbH.

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

Zakres wyłączenia jawności: osoba fizyczna

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASW	standaryzacja współczynników według standardowej populacji świata
AUC	pole pod krzywą zależności stężenia leku od czasu
BIP	biuletyn informacji publicznej
CA-125	antygen nowotworowy CA125
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CTH	chemioterapia
DN	działania niepożądane
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESP2013	standaryzacja współczynników według standardowej populacji Europy z 2013 r
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology
FDA	Agencja Żywności i Leków (U.S. Food and Drug Administration)
FIGO	Komitet do spraw Ginekologii Onkologicznej Międzynarodowej Federacji Ginekologów i Położników (ang. International Federation of Gynecology and Obstetrics Committee on Gynecologic Oncology)
HER2	receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. human epidermal growth factor receptor 2)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
Ki-61	Antygen/białko - marker komórkowej proliferacji
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 2020 r., poz. 944)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PI3K	szlak kinazy fosfatydyloinozytolu
PICOS	akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, rodzaj badania (ang. population, intervention, comparator, outcome, study desing)
PIK3CA	gen kodujący katalityczną podjednostkę p10a PI3K
PLD	pegylowana liposomalna doksorubicyna
PTEN	białko supresorowe homologu fosfatazy i angiotensyny
PTG	Polskie towarzystwo Ginekologów i Położników
PTGO	Polskie towarzystwo Ginekologii Onkologicznej

PTO	Polskie Towarzystwo Onkologiczne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
SGO	The Society of Gynecologic Oncology
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (ang. vascular endothelial growth factor)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organisation)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016 r.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	5
1. Podsumowanie	6
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Problem zdrowotny.....	10
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	12
2.3. Oceniana technologia.....	13
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	14
3.1. Przegląd Agencji	14
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	14
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	14
3.2. Dodatkowe informacje.....	15
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	16
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	17
6. Konkurencyjność cenowa	24
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	25
8. Piśmiennictwo	26
9. Załączniki.....	27
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	27

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, we wskazaniu: surowiczy rak narządu rodnego (ICD10: C56) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia załączono następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej oraz opinie ekspertów:

- stan ogólny dobry, odżywienie prawidłowe, obwodowe węzły chłonne niepowiększone, brzuch bez oporów, blizna pooperacyjna, obecnie bez cech progresji nowotworu;
- stan po operacji typu „debuking”, usunięto: narząd rodny, sieć większą, śledzionę, liczne guzki nowotworowe z otrzewnej;
- hist-pat: surowiczy rak narządu rodnego, G3, HER2 (+++), Ki61-90% , mutacja aktywująca genu PIK3CA;
- u chorej stwierdzono zaawansowany nowotwór kobiecego narządu płciowego z obecnością kilku niekorzystnych czynników rokowniczych (wskaźnik proliferacji 90%, amplifikacja genu HER2 oraz mutacja aktywująca genu PIK3CA). Zastosowanie chemioterapii z udziałem leków cytotoksycznych o potwierdzonej aktywności w nowotworach kobiecego układu płciowego stosowana łącznie z „podwójną” blokadą HER2 trastuzumabem i pertuzumabem) - po uprzednio przeprowadzonym cytoredukcyjnym leczeniu chirurgicznym - jest uzasadnione;
- wiek pacjentki: 63 lata
- Opinie ekspertów z wniosku RDTL:

Opinia Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej dr n. med. Beaty Jagielskiej: „Wniosek zasadny. Ze względu na stan kliniczny Pacjentki, przebyłą diagnostykę oraz dotychczasowe leczenie, zastosowanie terapii z udziałem karboplatyny i docetakselu w skojarzeniu z transtuzumabem oraz pertuzumabem wydaje się być najbardziej korzystne”.

Opinia Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej prof. dr hab. med. Macieja Krzakowskiego „Przeanalizowałem dokumentację medyczną dotyczącą w/w chorej. Potwierdzam, że zastosowanie chemioterapii z udziałem karboplatyny i docetakselu w skojarzeniu z trastuzumabem i pertuzumabem w przedstawionej sytuacji jest uzasadnione. U chorej stwierdzono zaawansowany nowotwór kobiecego narządu płciowego z obecnością kilku niekorzystnych czynników rokowniczych (wskaźnik proliferacji 90%, amplifikacja genu HER2 oraz mutacja aktywująca genu PIK3CA). Zastosowanie proponowanego wyżej postępowania systemowego (chemioterapia z udziałem leków cytotoksycznych o potwierdzonej aktywności w nowotworach kobiecego układu płciowego stosowana łącznie z „podwójną” blokadą HER2 trastuzumabem i pertuzumabem) - po cytoredukcyjnym leczeniu chirurgicznym - jest uzasadnione.”

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ (z dnia 24.08.2020 r.) produkt leczniczy Perjeta (pertuzumab) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)”.

Produkt leczniczy Perjeta (pertuzumab) był dotychczas wielokrotnie przedmiotem oceny Agencji.

Aktualnie w leczeniu systemowym pierwszej i dalszych linii u pacjentek z nowotworem jajnika, nie jest finansowana ze środków publicznych żadna technologia lekowa celowana dla receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. human epidermal growth factor receptor 2, HER2).

Komentarz analityka Agencji:

U pacjentki występuje szereg negatywnych czynników predykcyjnych, świadczących o złym rokowaniu choroby nowotworowej: nadekspresja receptora HER2, niski poziom zróżnicowania komórek nowotworu (G3) wskazujący na wysoką złośliwość, bardzo wysoki poziom ekspresji białka Ki-67 (90%) będącego markerem proliferacji komórek nowotworowych oraz mutacja aktywująca genu PIK3CA. Jednocześnie, zgodnie z informacjami z ChPL - Perjeta (pertuzumab) jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które jest nacelowane na białko receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2), dzięki czemu blokuje szereg szlaków sygnałowych, które mogą powodować odpowiednio zatrzymanie wzrostu komórek

nowotworowych i wzmacniać ich apoptozę. Ponadto pertuzumab pośredniczy w cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC). Choć pertuzumab sam powoduje hamowanie proliferacji ludzkich komórek nowotworowych, stosowanie pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem istotnie zwiększa aktywność przeciwnowotworową w modelach ksenoprzeszczepu z nadmierną ekspresją HER2.

Uzasadnieniem dla zastosowania wnioskowanego leczenia u analizowanej pacjentki może być charakterystyka histopatologiczna nowotworu oraz mechanizm działania leku Perjeta.

Problem zdrowotny

Rak jajnika stanowi heterogenną grupę patologii, które klasyfikowane są ze względu na typ histologiczny i stopień zróżnicowania.

Obecnie obowiązująca klasyfikacja histopatologiczna wyróżnia ponad 70 typów guzów, które mogą występować w jajniku. Można je podzielić na dwie duże grupy: nowotwory nabłonkowe i nienabłonkowe. Najczęściej rozpoznawane są nowotwory nabłonkowe (ponad 95% nowotworów złośliwych jajnika), do których zaliczamy guzy wywodzące się z nabłonka pokrywającego jajnik oraz z jego podścieliska. Wyróżniamy nowotwory nabłonkowe: surowicze, śluzowe, endometrioidalne, jasnokomórkowe, guzy z komórek przejściowych, mieszane, niezróżnicowane, niesklasyfikowane.

Nowotwory jajnika pod względem częstości występowania w Polsce w 2017 r. znajdowały się na 6. miejscu (około 3775 zachorowań rocznie) oraz stanowią 4. pod względem częstości przyczynę zgonów (około 2670 zgonów rocznie) kobiet.

Zgodnie z wytycznymi ESMO 2013/2020, pomimo zastosowania optymalnego leczenia chirurgicznego oraz podania chemioterapii paklitaksel-karboplatyna, u około 70% pacjentów z rakiem jajnika w okresie pierwszych 3 lat dochodzi do nawrotu choroby. Rokowanie i prawdopodobieństwo odpowiedzi na terapię drugiej i kolejnych linii leczenia zależą w dużej mierze od czasu wolnego od progresji choroby po ostatniej dawce poprzedniej linii chemioterapii. Wyróżnia się: platynoniewrażliwość (5,3% pacjentek), platynooporność (17,2%), częściową platynowrażliwość (22,7%) oraz platynowrażliwość (33,5%).

U 3,7% wznowa występuje 60–120 miesięcy po zakończeniu leczenia I rzutu.

Komentarz analityka Agencji:

W związku z wymienionymi w przedmiotowym wniosku cechami histopatologicznymi nowotworu (G3, HER2 (+++), Ki61-90% , mutacja aktywująca genu PIK3CA), rokowanie w ocenianym przypadku jest złe, co znajduje również potwierdzenie w załączonych do wniosku opiniach konsultanta wojewódzkiego i krajowego w dziedzinie onkologii (dr n. med. Beata Jagielska oraz prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski, patrz rozdz. 2. Problem decyzyjny).

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Poniżej przedstawiono opinię w sprawie istotności stanu klinicznego dla wskazania zbliżonego do wnioskowanego - nawrotowego raka jajnika (ICD-10: C56).

Według stanowiska prof. Zbigniewa Kojsa, Konsultanta Krajowego w dziedzinie ginekologii onkologicznej, przedstawionego w raporcie OT.422.36.2020 dot. produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab), skutkiem następstw nawrotowego raka jajnika (ICD-10: C56) są: niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

Efektywność kliniczna i praktyczna

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono opublikowanych badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, w związku z czym przeprowadzenie analizy klinicznej było niemożliwe.

Komentarz analityka Agencji:

Uzasadnieniem dla zastosowania wnioskowanego leczenia u analizowanej pacjentki może być charakterystyka histopatologiczna nowotworu oraz mechanizm działania leku Perjeta.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Perjeta, najczęstszymi działaniami niepożądanymi (DN) ogółem ($\geq 30\%$) są: biegunka, łysienie, nudności, uczucie zmęczenia, neutropenia i wymioty, a najczęstszymi DN stopnia 3-4 ($\geq 10\%$): neutropenia i gorączka neutropeniczna.

Do DN występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: zapalenie nosogardła, gorączka neutropeniczna, neutropenia, leukopenia, anemia, zaburzenia układu immunologicznego (reakcja na wlew), zmniejszenie apetytu, bezsenność, neuropatia obwodowa, bóle głowy, zaburzenia smaku, obwodowa neutropenia czuciowa, zawroty głowy, parestezje, zwiększone łzawienie oczu, uderzenia gorąca, kaszel, krwawienie z nosa, duszność, biegunka,

wymioty, zapalenie jamy ustnej, nudności, zaparcia, niestrawność, ból brzucha, łysienie, wysypka, choroby paznokci, świąd, suchość skóry, ból mięśni, stawów, kończyn, zapalenie śluzówki, obrzęki obwodowe, gorączka, zmęczenie, astenia.

Do działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu do obrotu należy zespół rozpadu guza (występujący rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$).

Ponadto, podczas terapii lekiem Perjeta, zaleca się ścisłą obserwację pacjenta pod kątem wystąpienia zaburzeń czynności lewej komory serca (zmniejszenia LVEF, zastoinowej niewydolności serca), wystąpienia reakcji związanych z wlewem, reakcji nadwrażliwości/anafilaksji, gorączki neutropenicznej oraz ciężkiej biegunki.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Perjeta. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 cykli terapii produktem leczniczym Perjeta (pertuzumab) wynosi: ████████ PLN brutto. Natomiast koszt 3 cykli terapii według obwieszczenia MZ z dnia 24.08.2020 r. wynosi 46,27 tys. PLN brutto

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistych cen leku oraz długości terapii.

Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6. niniejszego opracowania.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 23.09.2020 r., znak PLD.4530.2794.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 23.09.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Perjeta, pertuzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji we wskazaniu: surowiczy rak narządu rodowego (ICD10: C56) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia załączono następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej oraz opinie ekspertów:

- Uwagi:

Stan ogólny dobry. Odżywienie prawidłowe. Obwodowe węzły chłonne niepowiększone. Brzuch bez oporów. Blizna pooperacyjna. Obecnie bez cech progresji nowotworu.

Stan po operacji typu „debuking”. Usunięto narząd rodny, sieć większą, śledzionę, liczne guzki nowotworowe z otrzewnej.

Hist-pat: surowiczy rak narządu rodowego, G3, HER2 (+++), Ki61-90% , mutacja aktywująca genu PIK3CA.

U chorej stwierdzono zaawansowany nowotwór kobiecego narządu płciowego z obecnością kilku niekorzystnych czynników rokowniczych (wskaźnik proliferacji 90%, amplifikacja genu HER2 oraz mutacja aktywująca genu PIK3CA). Zastosowanie chemioterapii z udziałem leków cytotoksycznych o potwierdzonej aktywności w nowotworach kobiecego układu płciowego stosowana łącznie z „podwójną” blokadą HER2 trastuzumabem i pertuzumabem) - po uprzednio przeprowadzonym cytoredukcyjnym leczeniu chirurgicznym - jest uzasadnione.

- Opinie ekspertów z wniosku RDTL:

Opinia Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej dr n. med. Beaty Jagielskiej: „Wniosek zasadny. Ze względu na stan kliniczny Pacjentki, przebyłą diagnostykę oraz dotychczasowe leczenie, zastosowanie terapii z udziałem karboplatyny i docetakselu w skojarzeniu z trastuzumabem oraz pertuzumabem wydaje się być najbardziej korzystne”.

Opinia Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej prof. dr hab. med. Macieja Krzakowskiego „Przeanalizowałem dokumentację medyczną dotyczącą w/w chorej. Potwierdzam, że zastosowanie chemioterapii z udziałem karboplatyny i docetakselu w skojarzeniu z trastuzumabem i pertuzumabem w przedstawionej sytuacji jest uzasadnione. U chorej stwierdzono zaawansowany nowotwór kobiecego narządu płciowego z obecnością kilku niekorzystnych czynników rokowniczych (wskaźnik proliferacji 90%, amplifikacja genu HER2 oraz mutacja aktywująca genu PIK3CA). Zastosowanie proponowanego wyżej postępowania systemowego (chemioterapia z udziałem leków cytotoksycznych o potwierdzonej aktywności w nowotworach kobiecego układu płciowego stosowana łącznie z „podwójną” blokadą HER2 trastuzumabem i pertuzumabem) - po cytoredukcyjnym leczeniu chirurgicznym - jest uzasadnione.”

W ramach uzupełnienia informacji dotyczących pacjentki wskazano również jej wiek: 63 lata.

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ (z dnia 24.08.2020 r.) produkt leczniczy Perjeta (pertuzumab) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)”.

Niniejszy produkt leczniczy był oceniany w Agencji we wskazaniach:

- VII linia leczenia rozsialego raka piersi (ICD-10: C50.9) – w 2020 r. w ramach RDTL (BIP 81/2020¹) ;
- I linia leczenia systemowego rak piersi HER2 z przerzutami – w 2019 r. w ramach RDTL (BIP 221/2019²);
- leczenie rozsialego raka piersi u pacjentów wcześniej leczonych antracyklinami – w 2019 r. w ramach RDTL (BIP 220/2019³);
- leczenie adjuwantowe HER2-dodatniego raka piersi po radykalnym zabiegu operacyjnym – w 2019 r. w ramach RDTL (BIP 24/2019⁴);

¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/6686-zlecenie-81-2020>

² <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6317-221-2019-zlc>

³ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6315-220-2019-zlc>

⁴ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5901-24-2019-zlc>

- przedoperacyjne leczenie raka piersi pertuzumabem i trastuzumabem – w 2017 r. w ramach programu lekowego (BIP 89/2017⁵);
- leczenie raka piersi u pacjentów z uogólnionym lub miejscowo zaawansowanym lub nawrotowym rakiem piersi, jeśli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania – w 2015 r. w ramach programu lekowego (BIP 147/2015⁶);
- leczenie zaawansowanego raka piersi – w 2013 r. w ramach programu lekowego (BIP 334/2013⁷).

Komentarz analityka Agencji:

U pacjentki występuje szereg negatywnych czynników predykcyjnych, świadczących o złym rokowaniu choroby nowotworowej: nadekspresja receptora HER2, niski poziom zróżnicowania komórek nowotworu (G3) wskazujący na wysoką złośliwość, bardzo wysoki poziom ekspresji białka Ki-67 (90%) będącego markerem proliferacji komórek nowotworowych oraz mutacja aktywująca genu PIK3CA. Jednocześnie, zgodnie z informacjami z ChPL - Perjeta (pertuzumab) jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które jest nacelowane na białko receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2), dzięki czemu blokuje szereg szlaków sygnałowych, które mogą powodować odpowiednio zatrzymanie wzrostu komórek nowotworowych i wzmacniać ich apoptozę. Ponadto pertuzumab pośredniczy w cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC). Chociaż pertuzumab sam powoduje hamowanie proliferacji ludzkich komórek nowotworowych, stosowanie pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem istotnie zwiększa aktywność przeciwnowotworową w modelach ksenoprzeszczepu z nadmierną ekspresją HER2. Szczegółowe informacje dotyczące wskazanych czynników predykcyjnych przedstawiono w rozdz. 2.1. „Problem zdrowotny” niniejszego opracowania.

Aktualnie w leczeniu systemowym pierwszej i dalszych linii u pacjentek z nowotworem jajnika, nie jest finansowana ze środków publicznych żadna technologia lekowa celowana dla receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. human epidermal growth factor receptor 2, HER2).

W ramach programu lekowego B.50 „LECZENIE CHORYCH NA ZAAWANSOWANEGO RAKA JAJNIKA (ICD-10 C56, C57, C48)” finansowane jest leczenie za pomocą substancji czynnej bewacyzumab, którego mechanizm działania polega na wiązaniu się z czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń (ang. vascular endothelial growth factor, VEGF).

Dodatkowo we wskazaniu ICD-10: C56 refundowane są następujące substancje czynne: belomycyna, chlorambucyl, cyklofosfamid, dakarbazyna, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, irinotekan, melfalan, metotreksat, paklitaksel, karboplatyna i cisplatyna, pegylowana doksorubicyna liposomalna, tamoksifen, tiotepa, topotekan doustnie i we wstrzyknięciu, gemcytabina, winkrystyna, winorelbina.

W przedmiotowym zleceniu jako rozpoznanie wskazano „surowiczy rak narządu rodne (ICD10: C56)”. Wskazany kod ICD10 odnosi się do raka jajnika. W związku z powyższym, w niniejszym opracowaniu w ramach przeglądu systematycznego uwzględniono populację obejmującą wszystkie narządy rodne kobiety (z wyłączeniem piersi), natomiast ze względu na krótki czas realizacji zlecenia w raporcie przedstawiono informacje z rekomendacji klinicznych dotyczących nowotworów jajnika i macicy.

2.1. Problem zdrowotny

Klasyfikacja ICD-10: C56 – Nowotwór złośliwy jajnika

Definicja

Rak jajnika stanowi heterogenną grupę patologii, które klasyfikowane są ze względu na typ histologiczny i stopień zróżnicowania.

Obecnie obowiązująca klasyfikacja histopatologiczna wyróżnia ponad 70 typów guzów, które mogą występować w jajniku. Można je podzielić na dwie duże grupy: nowotwory nabłonkowe i nienabłonkowe. Najczęściej rozpoznawane są nowotwory nabłonkowe (ponad 95% nowotworów złośliwych jajnika), do których zaliczamy guzy wywodzące się z nabłonka pokrywającego jajnik oraz z jego podścieliska. Wyróżniamy nowotwory nabłonkowe: surowicze, śluzowe, endometrioidalne, jasnokomórkowe, guzy z komórek przejściowych, mieszane, niezróżnicowane, niesklasyfikowane. Do nowotworów nienabłonkowych zaliczamy guzy wywodzące

⁵ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materiały-2017/5060-089-2017-zlc>

⁶ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materiały-2015/4210-147-2015-zlc>

⁷ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=2009>

się z pierwotnej komórki rozrodczej, swoiste dla gonad, mieszane i nienabłonkowe guzy przerzutowe. Nowotwory te występują znacznie rzadziej niż nowotwory nabłonkowe.

[PTG 2016, PTGO 2017]

Epidemiologia

Nowotwory jajnika pod względem częstości występowania w Polsce w 2017 r. znajdowały się na 6. miejscu (około 3 775 zachorowań rocznie) oraz stanowią 4. pod względem częstości przyczynę zgonów (około 2670 zgonów rocznie) kobiet. [dane KRN]

Tabela 1. Standaryzowane współczynniki zachorowań i zgonów z powodu raka jajnika (ICD-10: C56) w Polsce w roku 2017 [dane KRN]

Rok	Zachorowania [na 100 000]		Zgony [na 100 000]	
	ASW ⁸	ESP2013 ⁹	ASW	ESP2013
2017	10,9	18,8	6,3	13,2

W tabeli poniżej zaprezentowano dane dotyczące zachorowalności i śmiertelności z powodu raka jajnika w Polsce w latach 2015-2017 r. na podstawie danych KRN.

Tabela 2. Zachorowalność i śmiertelność z powodu raka jajnika, ICD-10: C56 w Polsce w latach 2015-2017

Rok	Liczba pacjentek z rozpoznaniem C56	Zgony pacjentek z rozpoznaniem C56
2015	3 735	2 768
2016	3 717	2 639
2017	3 775	2 670

Rokowanie

Zgodnie z wytycznymi ESMO 2013/2020, pomimo zastosowania optymalnego leczenia chirurgicznego oraz podania chemioterapii paklitaksel-karboplatyna, u około 70% pacjentów z rakiem jajnika w okresie pierwszych 3 lat dochodzi do nawrotu choroby. Rokowanie i prawdopodobieństwo odpowiedzi na terapię drugiej i kolejnych linii leczenia zależą w dużej mierze od czasu wolnego od progresji choroby po ostatniej dawce poprzedniej linii chemioterapii. Wyróżnia się:

- platynoniewrażliwość (ang. platinum-refractory) – definiowaną jako stan pacjentów z progresją choroby w trakcie leczenia lub w ciągu 4 tygodni po podaniu ostatniej dawki (5,3% pacjentek);
- platynooporność (ang. platinum-resistant) – definiowaną jako stan pacjentów, u których wystąpiła progresja w ciągu 6 miesięcy od terapii opartej na pochodnych platyny (17,2% pacjentek);
- częściową platynowrażliwość – nawrót w okresie 6-12 mies. (22,7% pacjentek);
- platynowrażliwość – nawrót po ponad 12 mies. (33,5% pacjentek).

Ponadto kategoria platynoniewrażliwość / platynooporność obejmuje pacjentów, u których choroba nawraca po jednej lub kilku liniach leczenia.

U 3,7% wznowa występuje 60–120 miesięcy po zakończeniu leczenia I rzutu.

[ESMO 2013, PTGO 2017]

Komentarz analityka Agencji:

W związku z wymienionymi w przedmiotowym wniosku cechami histopatologicznymi nowotworu (G3, HER2 (+++), Ki61-90% , mutacja aktywująca genu PIK3CA), rokowanie w ocenianym przypadku jest złe, co znajduje również potwierdzenie w załączonych do wniosku opiniach konsultanta wojewódzkiego i krajowego w dziedzinie onkologii (dr n. med. Beata Jagielska oraz prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski, patrz rozdz. 2. Problem decyzyjny).

⁸ ASW – standaryzacja współczynników według standardowej populacji świata ASW (tzw. Segi standard) – metoda tradycyjnie stosowana w publikacjach Krajowego Rejestru Nowotworów

⁹ ESP2013 – standaryzacja współczynników według standardowej populacji Europy z 2013 r. – metoda rekomendowana przez Eurostat

Receptor HER2

Status receptora HER2 jest jednym z czynników prognostycznych i predykcyjnych przebiegu choroby nowotworowej. Jego nadekspresja jest uznanym, choć drugorzędnym markerem złego rokowania. Poziom ekspresji receptora jest oceniany metodą immunohistochemiczną w skali czterostopniowej jako: 0 i 1+ (negatywne, status ujemny); 2+/++ (o granicznej pozytywności); 3+/+++ (pozytywne, status dodatni/nadekspresja).

[Olszewski 2005]

Złośliwość histopatologiczna nowotworu (G)

Histologiczna ocena złośliwości przewiduje, na podstawie ocenionych cech histopatologicznych, właściwości kliniczne nowotworu, które decydują o przebiegu choroby, w tym zdolności naciekania i niszczenia okolicznych tkanek oraz do rozprzestrzeniania się przez tworzenie przerzutów odległych. Poniżej przedstawiono system stopniowania złośliwości histologicznej Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) (stosuje się do wszystkich raków włączając również raki surowicze, w tym surowiczy jak jajnika).

- GX: Nie może być oceniony
- G1: wysoko dojrzały (niski stopień złośliwości)
- G2: średnio dojrzały (pośredni stopień złośliwości)
- G3: Nisko dojrzały (wysoki stopień złośliwości)
- G4: Niezróżnicowany (wysoki stopień złośliwości)

[ZDHN 2013]

Białko Ki-67

Antygen/białko Ki-67 jest markerem komórkowej proliferacji. Jest to białko jądrowe które jest obecne podczas wszystkich aktywnych faz cyklu wzrostu komórek, jednak nie występuje w komórkach spoczynkowych. Obecność białka Ki67 na krążących komórkach nowotworowych wskazuje procent krążących komórek nowotworowych w aktywnej fazie wzrostu cyklu komórkowego. Wysoka ekspresja Ki67 wskazuje na zwiększone ryzyko progresji lub nawrotu nowotworu.

[Leij 2012, omim.org]

Gen PIK3CA

Szlak kinazy fosfatydyloinozytolu (PI3K) jest ważnym szlakiem metabolicznym który odgrywa kluczową rolę w metabolizmie komórkowym i proliferacji, wpływając na powstawanie różnych ludzkich nowotworów. Po aktywacji, PI3K inicjuje zdarzenia prowadzące do fosforylacji Akt, mającej wpływ na dodatkowe białka szlaku przekazywania sygnałów. Do aktywacji szlaku PI3K dochodzi najczęściej w wyniku mutacji genu PIK3CA (genu kodującego katalityczną podjednostkę p10a PI3K) lub też utraty funkcji PTEN (białka supresorowego homologu fosfatazy i angiotensyny PTEN). Mutacje genu PIK3CA występują najczęściej w dwóch tzw. „miejscach aktywnych” (hotspots) (ekson 9. i 20.).

[Kutkowska 2017, Chen 2013]

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek

Poniżej przedstawiono opinię w sprawie istotności stanu klinicznego dla wskazania zbliżonego do wnioskowanego - nawrotowego raka jajnika (ICD-10: C56).

Według stanowiska prof. Zbigniewa Kojasa, Konsultanta Krajowego w dziedzinie ginekologii onkologicznej, przedstawionego w raporcie OT.422.36.2020¹⁰ dot. produktu leczniczego Avastin (bevacyzumab), skutkiem następstw nawrotowego raka jajnika (ICD-10: C56) są: niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

¹⁰ OT.422.36.2020: Avastin (bevacizumab) we wskazaniu: nawrotowy rak jajnika (ICD-10 C56).

2.3. Oceniana technologia

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

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Perjeta (pertuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 420 mg
Wnioskowane wskazanie	<p>Surowiczy rak narządu rodniego (ICD10: C56) Wskazany kod ICD-10 odnosi się do raka jajnika – komentarz analityka Agencji</p> <p>Dodatkowe informacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> „Stan ogólny dobry. Odżywienie prawidłowe. Obwodowe węzły chłonne niepowiększone. Brzuch bez oporów. Blizna pooperacyjna. Obecnie bez cech progresji nowotworu. Stan po operacji typu „debuking”. Usunięto narząd rodny, sieć większą, śledzionę, liczne guzki nowotworowe z otrzewnej. Hist-pat: surowiczy rak narządu rodniego, G3, HER2 (+++), Ki61-90% , mutacja aktywująca genu PIK3CA U chorej stwierdzono zaawansowany nowotwór kobiecego narządu płciowego z obecnością ki ku niekorzystnych czynników rokowniczych (wskaźnik proliferacji 90%, amplifikacja genu HER2 oraz mutacja aktywująca genu PIK3CA). Zastosowanie chemioterapii z udziałem leków cytotoksycznych o potwierdzonej aktywności w nowotworach kobiecego układu płciowego stosowana łącznie z „podwójną” blokadą HER2 trastuzumabem i pertuzumabem) - po uprzednio przeprowadzonym cytoredukcyjnym leczeniu chirurgicznym - jest uzasadnione.”
Wskazania zarejestrowane	<p><u>Rak piersi we wczesnym stadium</u> Produkt leczniczy Perjeta jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczeniu neoadjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy; leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy. <p><u>Rak piersi z przerzutami</u> Produkt leczniczy Perjeta jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem u dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli leczeni wcześniej za pomocą terapii przeciw-HER2 lub chemioterapii choroby przerzutowej.</p>
Mechanizm działania	<p>Pertuzumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które jest dokładnie nacelowane na domenę zewnątrzkomórkową dimeryzacji (subdomena II) białka receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2), dzięki czemu blokuje zależną od ligandu heterodimeryzację HER2 z innymi członkami rodziny HER, w tym EGFR, HER3 i HER4. W rezultacie tego pertuzumab hamuje sygnalizację wewnątrzkomórkową inicjowaną przez ligand za pomocą dwóch głównych szlaków sygnałowych: kinazy aktywowanej mitogenami (MAP) i kinazy 3 fosfoinozytolowej (PI3K). Hamowanie tych szlaków sygnałowych może powodować odpowiednio zatrzymanie wzrostu komórek i apoptozę. Ponadto pertuzumab pośredniczy w cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC).</p> <p>Chociaż pertuzumab sam powoduje hamowanie proliferacji ludzkich komórek nowotworowych, stosowanie pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem istotnie zwiększa aktywność przeciwnowotworową w modelach ksenoprzeszczepu z nadmierną ekspresją HER2.</p>
Wnioskowane dawkowanie	4 ampułki, pierwsza dawka 840 mg (2 ampułki), kolejne 420 mg (1 ampułka) co 21 dni
Droga podania	dożylna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 cykle leczenia (po 21 dni)

Wnioskowane wskazanie nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Perjeta – jest to off-label.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących zastosowania pertuzumabu u pacjentów z surowicznym rakiem narządu rodowego / nowotworem jajnika (ICD10: C56), wykonano przeszukanie bazy informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 9.10.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1. niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 4. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjentki z surowicznym rakiem narządu rodowego / nowotworem złośliwym jajnika *	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia.
Interwencja (I)	Pierwsza linia leczenia systemowego: chemioterapia z udziałem karboplatyny i docetakselu w skojarzeniu z trastuzumabem i pertuzumabem	
Komparator (C)	dowolny	
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	
Rodzaj badania (S)	<p>W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy), • eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją, • eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji, • prospektywne badania obserwacyjne; • badania retrospektywne; • serie i opisy przypadków. 	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: prace pogładowe, listy, przeglądy niesystematyczne.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne w pełnym tekście, • publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim 	<p>Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania dostępne jedynie w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych, • badania opublikowane jedynie w postaci protokołów z badań (opisujące wyłącznie metodykę badania), • publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

*W zleceniu jako wskazanie podano surowiczny rak narządu rodowego (ICD10: C56). Wskazany kod ICD10 odnosi się do raka jajnika. W związku z powyższym w trakcie przeglądu systematycznego poszukiwano dowodów odnoszących się zarówno do raka narządu rodowego (z wyłączeniem raka piersi), jak i raka jajnika.

Selekcję badań wykonało dwóch analityków pracujących niezależnie. Przegląd przeprowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono opublikowanych badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, w związku z czym przeprowadzenie analizy klinicznej było niemożliwe.

Komentarz analityka Agencji:

Uzasadnieniem dla zastosowania wnioskowanego leczenia u analizowanej pacjentki może być charakterystyka histopatologiczna nowotworu oraz mechanizm działania leku Perjeta.

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Perjeta, najczęstszymi działaniami niepożądanymi (DN) ogółem ($\geq 30\%$) są: biegunka, łysienie, nudności, uczucie zmęczenia, neutropenia i wymioty, a najczęstszymi DN stopnia 3-4 ($\geq 10\%$): neutropenia i gorączka neutropeniczna.

Do DN występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: zapalenie nosogardła, gorączka neutropeniczna, neutropenia, leukopenia, anemia, zaburzenia układu immunologicznego (reakcja na wlew), zmniejszenie apetytu, bezsenność, neuropatia obwodowa, bóle głowy, zaburzenia smaku, obwodowa neutropenia czuciowa, zawroty głowy, parestezje, zwiększone łzawienie oczu, uderzenia gorąca, kaszel, krwawienie z nosa, duszność, biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej, nudności, zaparcia, niestrawność, ból brzucha, łysienie, wysypka, choroby paznokci, świąd, suchość skóry, ból mięśni, stawów, kończyn, zapalenie śluzówki, obrzęki obwodowe, gorączka, zmęczenie, astenia.

Do działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu do obrotu należy zespół rozpadu guza (występujący rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$).

Ponadto, podczas terapii lekiem Perjeta, zaleca się ścisłą obserwację pacjenta pod kątem wystąpienia zaburzeń czynności lewej komory serca (zmniejszenia LVEF, zastoinowej niewydolności serca), wystąpienia reakcji związanych z wlewem, reakcji nadwrażliwości/anafilaksji, gorączki neutropenicznej oraz ciężkiej biegunki.

W ChPL Perjeta podano, że bezpieczeństwo produktu leczniczego Perjeta zostało ocenione w grupie ponad 6 000 pacjentów uczestniczących w badaniach fazy I, II i III prowadzonych z udziałem pacjentów chorych na różnego rodzaju nowotwory złośliwe i leczonych głównie produktem leczniczym Perjeta w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Badania te obejmowały badania rejestracyjne CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417), TRYPHAENA (n=225) i APHINITY (n=4 804). Bezpieczeństwo produktu Perjeta było na ogół zgodne w tych badaniach, jakkolwiek częstość występowania oraz najczęstsze działania niepożądane leków różniły się w zależności od tego, czy produkt Perjeta podawano w monoterapii czy równocześnie z lekami przeciwnowotworowymi.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Perjeta. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 9.10.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <https://ptok.pl/>;
 - Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO): <https://pto.med.pl/>;
 - Polskie towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO): <http://ptgo.pl/>;
 - Polskie towarzystwo Ginekologów i Położników (PTG): <https://www.ptgin.pl/>;
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO): <https://www.esmo.org/>;
 - European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO): <https://www.estro.org/>;
 - European Society of Gynaecological Oncology (ESGO): <https://www.esgo.org/>;
- światowe:
 - The Society of Gynecologic Oncology (SGO): <https://www.sgo.org/>.

Wytycznych poszukiwano również w trakcie selekcji badań do przeglądu przeprowadzonego w ramach niniejszego opracowania.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 wytyczne kliniczne dotyczące nowotworów jajnika: polskie z 2017 r. (PTGO), z 2016 r. (PTG) i z 2013 r. (PTOK) oraz europejskie z 2013 r., zaktualizowane w 2020 r. (ESMO), oraz 4 wytyczne dla nowotworów macicy: polskie z 2015 r. (PTG), i z 2013 r. (PTOK) oraz europejskie z 2018 (ESGO) i z 2017 (ESMO).

Najważniejsze informacje, odnoszące się do analizowanego wskazania (I linia leczenia farmakologicznego po radykalnym leczeniu operacyjnym), zawarte w odnalezionych wytycznych, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Nowotwory jajnika	
PTGO 2017 (Polska)	<p><u>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika</u></p> <p><u>Leczenie</u></p> <p>Podstawą terapii raka jajnika jest postępowanie skojarzone, które obejmuje leczenie chirurgiczne oraz chemioterapię.</p> <p><u>Chemioterapia</u></p> <p>Większość chorych z rakiem jajnika ma wskazania do leczenia systemowego. Odstąpienie od pooperacyjnej chemioterapii jest możliwe jedynie w nielicznej grupie chorych w stopniu IA lub IB (wg FIGO) G1, G2 (grupa dobrego rokowania) po pełnej chirurgicznej ocenie stopnia zaawansowania (wykonana limfadenektomia miedniczna i okołoaortalna). U pozostałych chorych w stopniu I podstawą leczenia I rzutu jest skojarzenie pochodnych platyny (karboplatyna lub cisplatyna) i taksoidu (paklitaksel), podawanych dożylnie w schemacie co 21 dni. Leczenie powinno składać się z 3 lub 6 cykli. Oba wymienione schematy chemioterapii mają identyczną skuteczność. Za stosowaniem karboplatyny przemawiają lepsza tolerancja oraz wygoda podawania. Stosowanie paklitakselu wymaga premedykacji za pomocą sterydów, blokerów receptora H2 oraz leków antyhistaminowych. U chorych w wyższych stopniach zaawansowania raka jajnika (IIB–IV wg FIGO) chemioterapia pooperacyjna składa się rutynowo z 6 cykli. Nie ma danych potwierdzających, że zastosowanie więcej niż 6 kursów leczenia skojarzonego w pierwszej linii chemioterapii poprawia wyniki leczenia.</p> <p>Standardem powinno być wykonanie tomografii komputerowej przed kwalifikacją do chemioterapii, co pozwala obiektywnie oceniać wyniki leczenia oraz kwalifikować do stosowania bewacyzumabu.</p> <p>Standardowym schematem jest paklitaksel w dawce 175 mg/m² w 3-godzinny wlew oraz karboplatyna w dawce według AUC 6 (5–7) we wlewie 30-minutowym. W przypadku zastosowania schematu z cisplatyną cykl leczenia jest dłuższy z uwagi na 24-godzinne podawanie paklitakselu oraz konieczność nawadniania przed i po podaniu cisplatyny w dobie jej podawania i następczej.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																													
	<p>W grupie pacjentek w stopniu II–IV, z pozostawionymi po cytoredukcji zmianami <1 cm średnicy terapią z wyboru jest leczenie dootrzewnowe w skojarzeniu z systemowym w dawkach jak w badaniu GOG 172. Redukcja dawki cisplatyny w schematach chemioterapii dootrzewnowej oraz dołączenie do niej bewacyzumabu nie poprawia wyników leczenia.</p> <p>Chemioterapia z paklitakselem podawanym co 7 dni w dawce 80 mg/m² jest alternatywą dla terapii stosowanej co 21 dni. Ryzyko powikłań hematologicznych jest w tym schemacie wysokie i u znacznego odsetka chorych (37%) wymaga stosowania czynników wzrostu.</p> <p>Z kolei w badaniu III fazy MITO-7 połączenie paklitakselu w dawce 60 mg/m² z karboplatiną w dawce AUC 2 podawanych w rytmie co tydzień wykazywało mniejszą toksyczność przy porównywalnej skuteczności – wydaje się, iż należy je rozważyć szczególnie u starszych pacjentek bądź w gorszym stanie ogólnym.</p> <p>W grupie chorych w IV stopniu zaawansowania, w III stopniu zaawansowania z pozostawionymi zmianami resztkowymi o średnicy >1 cm oraz u chorych nieoperowanych leczenie bewacyzumabem w dawce 7,5 mg/kg m.c. w skojarzeniu ze standardową chemioterapią (paklitaksel w dawce 175 mg/m² i karboplatyna AUC 5–7,5) z następowym leczeniem podtrzymującym (bewacyzumab w monoterapii) (w sumie do 18 podań) istotnie wydłuża czas do nawrotu (progression-free survival, PFS) i czas przeżycia (overall survival, OS).</p> <p>W chwili obecnej w Polsce chore w stopniu IV, chore w stopniu III z pozostawioną masą resztkową >1 cm oraz chore nieoperowane, u których możemy udowodnić stopień IV i III, objęte są programem lekowym. Polski program zakłada konieczność udokumentowania u chorych w stopniu III wielkości pozostawionych zmian resztkowych mierzonych w centymetrach w protokole z zabiegu operacyjnego oraz zakłada możliwość przeprowadzenia wtórnego zabiegu w trakcie leczenia bewacyzumabem.</p> <p>Wystąpienie reakcji nadwrażliwości na paklitaksel jest wskazaniem do rozważenia zastosowania w jego miejsce docetakselu.</p> <p>Tabela 6. zalecany schematy chemioterapii</p> <table border="1" data-bbox="411 898 1445 1704"> <thead> <tr> <th colspan="2">FIGO</th> <th>Schemat chemioterapii</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>A/B G1</td> <td>Obserwacja*</td> </tr> <tr> <td>I</td> <td>A/B G2 i G3/C</td> <td>Paklitaksel 175 mg/m² i.v. (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5–7,5 i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni – 3–6 podań</td> </tr> <tr> <td colspan="2">II–IV – standard</td> <td>Paklitaksel 175 mg/m² i.v. (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5–7,5 i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni – 6 podań</td> </tr> <tr> <td colspan="2">II–IV – alternatywy</td> <td>Paklitaksel 135 mg/m² i.v. (wlew 24-godzinny) w dniu 1. + cisplatylna 75 mg/m² i.v. w dniu 2.; Paklitaksel 80 mg/m² i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1., 8. i 15. + karboplatyna AUC 6 i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni – 6 podań; Paklitaksel 60 mg/m² i.v. (wlew 1-godzinny) + karboplatyna AUC 2 i.v. (wlew 30-minutowy) co 7 dni – 18 podań; Docetaksel 60–75 mg/m² i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna i.v. AUC 5–6 (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni – 6 podań.</td> </tr> <tr> <td colspan="2">II–IV z wielkością zmian resztkowych o średnicy <1 cm</td> <td>Paklitaksel 135 mg/m² i.v. (wlew 24-godzinny) w dniu 1. + cisplatylna 75–100 mg/m² i.p. w dniu 2. + paklitaksel 60 mg/m² i.p. w dniu 8. co 21 dni – 6 podań</td> </tr> <tr> <td colspan="2">III z wie kością zmian resztkowych o średnicy >1 cm, IV oraz chore nieoperowane</td> <td>Paklitaksel 175 mg/m² i.v. (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5–7,5 i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni + bewacyzumab w dawce 7,5 mg/kg m.c. co 21 dni od 1. lub 2. chemioterapii (w sumie 18 podań)**</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Możliwa jedynie w przypadku prawidłowo przeprowadzonej chirurgicznej oceny stopnia zaawansowania; typ jasnokomórkowy jest uznawany za G3.</p> <p>** Polski program leczenia bewacyzumabem wymaga wykazania wie kości pozostawionej masy resztkowej w protokole operacyjnym oraz wykonania tomografii komputerowej po zabiegu operacyjnym celem kwalifikacji</p> <p>Tabela 7. Klasyfikacja zmian nowotworowych wg FIGO z 2009 r.</p> <table border="1" data-bbox="411 1771 1445 2020"> <thead> <tr> <th>Stopień</th> <th>Charakterystyka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>Rak ściśle ograniczony do szyjki macicy</td> </tr> <tr> <td>IA</td> <td>Rak mikroinwazyjny, rozpoznawany wyłącznie mikroskopowo na podstawie materiału obejmującego całą zmianę nowotworową</td> </tr> <tr> <td>IA1</td> <td>Głębokość naciekania podścieliska ≤ 3 mm od błony podstawnej, średnica zmiany ≤ 7,0 mm</td> </tr> </tbody> </table>	FIGO		Schemat chemioterapii	I	A/B G1	Obserwacja*	I	A/B G2 i G3/C	Paklitaksel 175 mg/m ² i.v. (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5–7,5 i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni – 3–6 podań	II–IV – standard		Paklitaksel 175 mg/m ² i.v. (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5–7,5 i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni – 6 podań	II–IV – alternatywy		Paklitaksel 135 mg/m ² i.v. (wlew 24-godzinny) w dniu 1. + cisplatylna 75 mg/m ² i.v. w dniu 2.; Paklitaksel 80 mg/m ² i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1., 8. i 15. + karboplatyna AUC 6 i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni – 6 podań; Paklitaksel 60 mg/m ² i.v. (wlew 1-godzinny) + karboplatyna AUC 2 i.v. (wlew 30-minutowy) co 7 dni – 18 podań; Docetaksel 60–75 mg/m ² i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna i.v. AUC 5–6 (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni – 6 podań.	II–IV z wielkością zmian resztkowych o średnicy <1 cm		Paklitaksel 135 mg/m ² i.v. (wlew 24-godzinny) w dniu 1. + cisplatylna 75–100 mg/m ² i.p. w dniu 2. + paklitaksel 60 mg/m ² i.p. w dniu 8. co 21 dni – 6 podań	III z wie kością zmian resztkowych o średnicy >1 cm, IV oraz chore nieoperowane		Paklitaksel 175 mg/m ² i.v. (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5–7,5 i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni + bewacyzumab w dawce 7,5 mg/kg m.c. co 21 dni od 1. lub 2. chemioterapii (w sumie 18 podań)**	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 ≤ 7,0 mm
FIGO		Schemat chemioterapii																												
I	A/B G1	Obserwacja*																												
I	A/B G2 i G3/C	Paklitaksel 175 mg/m ² i.v. (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5–7,5 i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni – 3–6 podań																												
II–IV – standard		Paklitaksel 175 mg/m ² i.v. (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5–7,5 i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni – 6 podań																												
II–IV – alternatywy		Paklitaksel 135 mg/m ² i.v. (wlew 24-godzinny) w dniu 1. + cisplatylna 75 mg/m ² i.v. w dniu 2.; Paklitaksel 80 mg/m ² i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1., 8. i 15. + karboplatyna AUC 6 i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni – 6 podań; Paklitaksel 60 mg/m ² i.v. (wlew 1-godzinny) + karboplatyna AUC 2 i.v. (wlew 30-minutowy) co 7 dni – 18 podań; Docetaksel 60–75 mg/m ² i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna i.v. AUC 5–6 (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni – 6 podań.																												
II–IV z wielkością zmian resztkowych o średnicy <1 cm		Paklitaksel 135 mg/m ² i.v. (wlew 24-godzinny) w dniu 1. + cisplatylna 75–100 mg/m ² i.p. w dniu 2. + paklitaksel 60 mg/m ² i.p. w dniu 8. co 21 dni – 6 podań																												
III z wie kością zmian resztkowych o średnicy >1 cm, IV oraz chore nieoperowane		Paklitaksel 175 mg/m ² i.v. (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5–7,5 i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni + bewacyzumab w dawce 7,5 mg/kg m.c. co 21 dni od 1. lub 2. chemioterapii (w sumie 18 podań)**																												
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 ≤ 7,0 mm																													

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	
	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
	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 pochwą jedynie w górnych 2/3 długości
	IIA	Nacieki przechodzi na sklepienie i/lub pochwę, ale nie przekracza 2/3 górnej części i nie nacieka przymacicza
	IIA1	Klinicznie widoczna zmiana ≤ 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), nacieki pochwy obejmuje dolną 1/3 długości, wszystkie przypadki wodonercza lub nieczynnej nerki (bez względu na rozległość procesu nowotworowego, stwierdzonego w badaniu zestawionym) zalicza się również do stopnia III zaawansowania raka
	IIIA	Rak nacieka 1/3 dolną pochwy, w przymaciczach nie stwierdza się nacieków do kości
	IIIB	Nacieki w przymaciczach do kości, obecność wodonercza lub nieczynnej nerki
	IV	Przejęcie raka poza obszar miednicy mniejszej lub zajęcie śluzówki pęcherza moczowego bądź odbytnicy
	IVA	Naciekanie sąsiednich narządów
	IVB	Przerzuty odległe
<i>Sila zaleceń / poziom dowodów: nie wskazano</i>		
PTG 2016 (Polska)	<p>Zasady postępowania z chorymi z podejrzeniem i rozpoznaniem raka jajnika</p> <p><u>Chemioterapia neoadjuwantowa i terapia antyangiogenna</u></p> <p>Chemioterapię neoadjuwantową stosuje się w zaawansowanym raku jajnika, głównie w III stopniu klinicznego zaawansowania. Leczenie biologiczne lekami antyangiogennymi prowadzi się zgodnie z zasadami aktualnie obowiązującego programu lekowego w stopniach FIGO III i IV. Stopień klinicznego zaawansowania według FIGO określa się na podstawie obecności ognisk nowotworu w różnych miejscach anatomicznych. Ocena taka jest możliwa tyko po otwarciu jamy brzusznej. Rozpoczęcie leczenia na podstawie badania cytologicznego płynu z jamy brzusznej nie pozwala na określenie stopnia klinicznego zaawansowania i tym samym chora nie kwalifikuje się do leczenia biologicznego. Zaleca się zatem raczej wykonywanie laparoskopii diagnostycznej na etapie ustalania rozpoznania, ponieważ takie postępowanie przy dyskwalifikacji z pierwotnej operacji oferuje chorej dodatkową opcję leczenia.</p> <p>Chemioterapię neoadjuwantową prowadzi się przez 3 cykle według ogólnie przyjętych reguł, a następnie powinna zostać dokonana powtórna ocena przez zespół interdyscyplinarny. Chore z rakiem platynowrażliwym typu II zwykle kwalifikują się po tym czasie do optymalnej cytoredukcji. U chorych ze stabilizacją choroby oraz chorych z progresją należy rozważyć zmianę schematu cytostatyków oraz podjąć ponowną ocenę kwalifikującą po kolejnych 3 cyklach.</p> <p>Należy pamiętać, że jednoczesne leczenie antyangiogenne ze względu na swoje działania niepożądane wymusza odroczenie zabiegu operacyjnego na co najmniej 4 tygodnie po ostatnim podaniu leku.</p> <p><i>Metodyka: konsensus ekspertów; Siła zaleceń / poziom dowodów: nie wskazano</i></p>	

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2013 (Polska)</p>	<p>Wytyczne dotyczące nowotworów złośliwych jajnika</p> <p>Podstawą leczenia pierwotnego jest postępowanie skojarzone, które obejmuje leczenie chirurgiczne oraz CTH</p> <p>Chemioterapia</p> <p>Wskazania do systemowej CTH zależą od stopnia zaawansowania, jakości leczenia chirurgicznego (prawidłowa ocena stopnia zaawansowania) oraz stopnia złośliwości histologicznej (cecha G). Odstąpienie od pooperacyjnej CTH jest możliwe u chorych w stopniu IA lub IB G1 (grupa dobrego rokowania) wyłącznie po prawidłowo przeprowadzonej ocenie stopnia zaawansowania (wykonana limfadenektomia miednicza i okołoaortalna). U pozostałych chorych w stopniu I należy zastosować CTH z zastosowaniem pochodnej platyny i paklitakselu (3–6 cykli) lub pochodną platyny w monoterapii (6 cykli).</p> <p>U chorych na zaawansowanego raka jajnika (II i IV) leczenie pooperacyjne składa się z 6 cykli CTH z zastosowaniem pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i taksoidu (paklitaksel) podawanych co 21 dni. Obie pochodne platyny w skojarzeniu z paklitaksem mają identyczną skuteczność. Za stosowaniem karboplatyny przemawiają lepsza tolerancja oraz wygoda podawania. Standardowym schematem CTH jest paklitaksel w dawce 175 mg/m² i karboplatyna w dawce według AUC 5–7. Wystąpienie reakcji nadwrażliwości na paklitaksel jest wskazaniem do stosowania schematów 2-lekowych z docetakselem.</p> <p>Chemioterapia z paklitaksem podawanym co 7 dni w dawce 80 mg/m² jest alternatywą dla stosowania leku w rytmie co 21 dni. Cotygodniowy schemat jest obciążony znacznym ryzykiem powikłań hematologicznych, ale umożliwia uzyskanie najdłuższego czasu przeżycia do progresji.</p> <p>Leczenie dootrzewnowe w skojarzeniu z systemowym jest wskazane jedynie u chorych z pozostawionymi po cytoredukcji zmianami o wielkości poniżej 1 cm.</p> <p>Stosowanie bewacyzumabu w dawce 7,5 mg/kg m.c. w skojarzeniu z CTH (paklitaksel 175 mg/m² i karboplatyna wg AUC 5–7,5) z następowym leczeniem podtrzymującym (bewacyzumab w monoterapii) wydłuża czas przeżycia do wystąpienia nawrotu choroby. Dostępne wyniki badań wskazują, że leczenie bewacyzumabem istotnie wydłuża czas przeżycia jedynie u chorych z pozostawionymi po cytoredukcji resztkami o wielkości powyżej 1 cm w III i IV stopniu zaawansowania.</p> <p>Wartość systemowego leczenia konsolidującego u chorych z całkowitą remisją po pierwszej linii CTH nie została potwierdzona.</p> <p><i>Siła zaleceń / poziom dowodów: nie wskazano</i></p>
<p>ESMO - ESGO 2019 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia zaawansowanego raka jajnika</p> <p>Zastosowanie tygodniowych schematów chemioterapii w ramach I linii leczenia systemowego.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zastosowanie 1 tygodniowych schematów chemioterapii nie powoduje wydłużenia OS i PFS u pacjentek z nabłonkowym nowotworem jajnika. [A, I] • 1 tygodniowy schemat chemioterapii składający się z karboplatyny (AUC 2) oraz paklitakselu (60 mg/m²) wykazuje wyższą jakość życia (QoL) oraz niższą toksyczność (np.: łysienie, neuropatia) względem standardowego 3-tygodniowego schematu. Taki schemat może być rozważany do zastosowania. [B, I] • 1 tygodniowy schemat chemioterapii nie powinien być rozważany jako alternatywa dla leczenia bewacyzumabem. [B, V] • 3 tygodniowy schemat chemioterapii składający się z cisplatyny i paklitakselu stanowi standard leczenia I linii pacjentek z nowotworem jajnika. [A, I] <p><i>Poziom dowodów: I – dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego badania randomizowanego z grupą kontrolną, o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych, bez występujących niejednorodności; II – dowody pochodzące z małych bądź dużych badań randomizowanych o niższej jakości metodologicznej lub z metaanaliz badań z występującymi niejednorodnościami; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: A – mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane; C – niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nierekomendowane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nierekomendowane.</i></p>
<p>ESMO 2013 (Europa)</p>	<p>Chemioterapia I linii dla nabłonkowego raka jajnika (FIGO II-IV)</p> <p>Istnieje wysokie ryzyko rozsiewu choroby poza tkanki jajników i chemioterapia jest zalecana u wszystkich pacjentek z nowotworem w stopniu zaawansowania FIGO II-IV.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Standardowy schemat chemioterapii składa się z paklitakselu (175 mg/m²) i karboplatyny (AUC 6–5) podawanych co 3 tygodnie. [A, I] • W przypadku pacjentów, u których rozwinię się alergia lub którzy nie tolerują paklitakselu, można rozważyć połączenie docetakselu i karboplatyny lub pegylowanej liposomalnej doksorubicyny (PLD) i karboplatyny. Zalecenie na podstawie dwóch randomizowanych badań klinicznych, w których wykazano podobną skuteczność tych schematów. [A, II] • Chemioterapia dootrzewnowa jest jedynie rekomendowana do stosowania w ramach badań klinicznych. [B, I]

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie paklitakselem w ramach schematu 1-tygodniowego może być rozważane jako jedna z opcji leczenia, a nie standardowe leczenie. [B, I] Leczenie skojarzone chemioterapia + bewacyzumab jest zalecane u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika ze złymi cechami prognostycznymi, takich jak IV stopień zaawansowania lub przeprowadzenie suboptymalnej operacji odciążającej. [B, I] <p><i>Poziom dowodów: I – dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego badania randomizowanego z grupą kontrolną, o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych, bez występujących niejednorodności; II – dowody pochodzące z małych bądź dużych badań randomizowanych o niższej jakości metodologicznej lub z metaanaliz badań z występującymi niejednorodnościami; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: A – mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane; C – niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nierekomendowane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nierekomendowane.</i></p>
Nowotwory macicy	
<p>PTG 2015 Polska</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia systemowego nawrotowego i przetrwałego raka szyjki macicy</u></p> <p>1. Nawrotowy, przetrwały lub rozsiały rak szyjki macicy powinien zostać poddany leczeniu chemioterapią opartą o związki platyny lub topotekan łącznie z bewacyzumabem.</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 cisplatyny (50 mg/m²) z paklitakselem (135 mg/m²) lub w przypadku niemożności podania paklitakselem – kombinacji cisplatyny z innymi chemioterapeutykami: winorelbina, gemcytabiną lub topotekan.</p> <p>Przy wyborze kombinacji leków należy wziąć pod uwagę przede wszystkim profil ich toksyczności w odniesieniu do ogólnej kondycji chorej. Możliwe jest zastąpienie cisplatyny karboplatiną (AUC 5), która ma korzystniejszy profil cytotoksyczności 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>PTOK 2013 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>
<p>ESMO 2017 Europa</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia raka szyjki macicy</u></p> <p>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>Dublety na bazie cisplatyny z topotekaniem lub paklitakselem, wykazały wyższość nad monoterapią cisplatyną pod względem wskaźnika odpowiedzi i PFS.</p> <p>Paklitaksel i cisplatyna 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>Skojarzenie paklitakselu i karboplatiną można rozważyć jako alternatywę dla pacjentów niebędących kandydatami do leczenia cisplatyną.</p> <p><i>Poziom dowodów: I – dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego badania randomizowanego z grupą kontrolną, o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych, bez występujących niejednorodności; II – dowody pochodzące z małych bądź dużych badań randomizowanych o niższej jakości metodologicznej lub z metaanaliz badań z występującymi niejednorodnościami; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Siła rekomendacji: A – mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane; C – niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nierekomendowane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nierekomendowane.</i></p>
<p>ESGO 2018 Europa</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia raka szyjki macicy</u></p> <p>Pacjenci z odległymi przerzutami w momencie zgłoszenia powinni mieć pełną diagnostykę w celu oceny rozległości choroby, przydatności do aktywnego leczenia i metody leczenia, w tym najlepszej opieki podtrzymującej. [R]</p> <p>U pacjentów w dobrej kondycji medycznej z rozległymi odległymi przerzutami w momencie prezentacji (trzewna +/- węzłowa) zaleca się chemioterapię skojarzoną cisplatyną/paklitaksel lub karboplatyną/paklitaksel są preferowanymi schematami leczenia pierwszego rzutu. [B]</p> <p>Dodanie bewacyzumabu 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>Pacjenci z ograniczonymi odległymi przerzutami w chwili rozpoznania, związanymi z okołoaortalnym 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> <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. <i>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</i> 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> 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> D. <i>Poziom dowodów 3 lub 4; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 2+</i> R. <i>Zalecana najlepsza praktyka oparta na doświadczeniu klinicznym grupy opracowującej wytyczne</i> <p>Poziomy dowodów:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1++ <i>wysokiej jakości metaanalizy, systematyczne przeglądy randomizowanych badań kontrolowanych (RCT) lub RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego</i> 1+ <i>dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego</i> 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> 2+ <i>dobrze przeprowadzonych badań kontrolnych lub kohortowych z niskim ryzykiem pomyłki lub błędu i umiarkowanym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy,</i> 3 <i>badania nieanalityczne, np. opisy przypadków, serie przypadków,</i> 4 <i>opinie ekspertów</i>

ESMO – European Society for Medical Oncology; ESGO - European Society of Gynecological Oncology, PTG - Polskie Towarzystwo Ginekologiczne; PTGO – Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej;

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi w ramach I linii leczenia farmakologicznego pacjentek z nowotworami jajnika po chirurgicznym leczeniu radykalnym bez zmian resztkowych powinno obejmować chemioterapię z zastosowaniem związków platyny (cisplatyny lub karboplatyny) w skojarzeniu z taksoidem (paklitaksel). W grupie chorych w IV stopniu zaawansowania, w III stopniu zaawansowania z pozostawionymi zmianami resztkowymi o średnicy >1 cm oraz u chorych nieoperowanych zalecane jest leczenie bewacyzumabem w skojarzeniu ze standardową chemioterapią (karboplatyna + paklitaksel) (PTGO 2017, PTOK 2013, ESMO

2013). W przypadku pacjentów, u których rozwinie się alergia lub którzy nie tolerują paklitakselu, można rozważyć połączenie docetakselu i karboplatyny lub pegylowanej liposomalnej doksorubicyny (PLD) i karboplatyny (ESMO 2013).

Zgodnie z wytyczną PTGO 2015 w leczeniu rozlanego/przerzutowego nowotworu macicy w ramach I linii terapii farmakologicznej rekomenduje się zastosowanie kombinacji cisaplatyny z paklitakselem lub w przypadku niemożności podania paklitakselu – kombinacji cisaplatyny z innymi chemioterapeutykami: winorelbina, gemcytabiną lub topotekanem. Możliwe jest zastąpienie cisaplatyny karboplatyną, która ma korzystniejszy profil cytotoksyczności od cisplatyny. Natomiast zgodnie z ESMO 2017 to paklitaksel i cisplatyna w skojarzeniu z bewacyzumabem są uważane za preferowany schemat pierwszego rzutu w raku szyjki macicy z przerzutami. Skojarzenie paklitakselu i karboplatyny można rozważyć jako alternatywę dla pacjentów niebędących kandydatami do leczenia cisplatyną.

W żadnej z odnalezionych wytycznych nie odniesiono się do wnioskowanej technologii medycznej: stosowanego w ramach I linii leczenia systemowego 2 lekowego schematu chemioterapii (karboplatyna + docetaksel) w skojarzeniu z transtuzumabem oraz pertuzumabem u pacjentek po leczeniu radykalnym nowotworów jajnika/narządu rodniego.

Odnalezione wytyczne kliniczne jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, dla nowotworów jajnika wskazują: schematy chemioterapii składające się z cisplatyny i paklitakselu, cisplatyny/karboplatyny i paklitakselu w skojarzeniu z bewacyzumabem, pegylowaną liposomalną doksorubicynę w skojarzeniu z karboplatyną. Natomiast jako alternatywne terapie dla nowotworów macicy wskazywane są następujące schematy: cisaplatyna z paklitakselem/winorelbina/gemcytabiną/topotekanem, paklitaksel i cisplatyna w skojarzeniu z bewacyzumabem. Wszystkie wymienione substancje są aktualnie objęte finansowaniem ze środków publicznych.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej.

6. Konkurencyjność cenowa

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych – zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach.

W załączonym do zlecenia wniosku wskazano wartość netto 3 cykli leczenia (63 dni): 4 ampułki á 420 mg. Dawkowanie wg wniosku obejmuje „pierwsza dawka 840 mg, kolejne 420 mg co 21 dni”. Wnioskowana ilość opakowań pokrywa zapotrzebowanie wynikające z przedstawionego w załączonym wniosku dawkowania.

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ (z dnia 24.08.2020 r.) produkt leczniczy Perjeta (pertuzumab) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)”.

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej.

Tabela 8. Ceny i koszty produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab)

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 cykli. terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ ^A	██████████ (netto) / ██████████ (brutto) ^A
Obwieszczenie MZ z dnia 24.08.2020 r.	11566,80 ^B	46 267,2 ^B

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%))

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 cykli terapii produktem leczniczym Perjeta (pertuzumab) wynosi: ██████████ PLN brutto. Natomiast koszt 3 cykli terapii według obwieszczenia MZ z dnia 24.08.2020 r. wynosi 46,27 tys. PLN brutto

Powyższe obliczenia nie uwzględniają kosztów zastosowania karboplatyny, docetakselu i transtuzumabu.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistych cen leku oraz długości terapii.

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

Ze względu na brak danych, szczególnie dotyczących liczebności pacjentów w określonym we wniosku stanie klinicznym, nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdz. 6. niniejszego opracowania.

8. Piśmiennictwo

Rekomendacje kliniczne

ESMO 2013	Ledermann J.A., et al.: Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 2013; 24 (Supplement 6): vi24–vi32.
ESMO 2020	ESMO: eUpdate – Relapsed Epithelial Ovarian Carcinoma Treatment Recommendations. Published: 01 April 2020. Authors: ESMO Guidelines Committee https://www.esmo.org/guidelines/gynaecological-cancers/newly-diagnosed-and-relapsed-epithelial-ovarian-carcinoma/eupdate-ovarian-cancer-treatment-recommendations (data dostępu: 3.08.2020 r.)
PTG 2016	Basta P., i in.: Zasady postępowania z chorymi z podejrzeniem i rozpoznaniem raka jajnika — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. <i>Ginekologia i Perinatologia Praktyczna</i> 2016; tom 1; nr 3: 127–129.
PTGO 2017	Basta A., i in.: Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika. <i>Curr Gynecol Oncol</i> 2017; 15 (1): 5–23.
PTOK 2013	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych: Nowotwory kobiecego układu płciowego. http://onkologia.zalecenia.med.pl/ (data dostępu: 3.08.2020 r.)
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. <i>Ginekologia Polska</i> 86(9):712–714.
PTOK 2013	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013, Nowotwory kobiecego układu płciowego, Redakcja: Jan Kornafel, Radosław Mądry
ESMO 2017	C. Marth, F. Landoni, S. Mahner, M. McCormack, A. Gonzalez-Martin and N. Colombo <i>Ann Oncol</i> (2017) 28 (suppl 4): iv72–iv83
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. <i>Radiother Oncol.</i> 2018 Jun;127(3):404-416. doi: 10.1016/j.radonc.2018.03.003. Epub 2018 May 1. PMID: 29728273.

Pozostałe publikacje

ChPL Perjeta	Charakterystyka Produktu Leczniczego Perjeta (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 8.6.2020 r.)
Chen 2013	T. Wei-Wu Chen, P.L. Bedard, Spersonalizowane leczenie chorych na raka piersi z przerzutami, <i>Curr. Opin. Oncol.</i> 2013; 25: 615–624 / <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej</i> 2014, tom 10, nr 1, 52–62
dane KRN	Didkowska J., i in.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku. Publikacja opracowana ze środków finansowych Ministerstwa Zdrowia w ramach programu wieloletniego pt. Narodowy Program Zwalczania Chorób Nowotworowych, w zakresie zadania „Wspomaganie systemu rejestracji nowotworów”. ISSN 0867-8251. Warszawa 2019.
Kutkowska 2017	J. Kutkowska, I. Porębska, A. Rapak, Niedrobnokomórkowy rak płuca – mutacje, celowane i skojarzone terapie, <i>Postepy Hig Med Dosw</i> (online), 2017; 71: 431-445 e-ISSN 1732-2693
Leij 2012	F. Le j, P.H.M. Elkhuisen, H. Bartelink, M.J. V jver, Czynniki przepowiadające ryzyko miejscowego nawrotu raka piersi, <i>Semin Radiat Oncol</i> 2012, 22: 100-107.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r.
Olszewski 2005	W.P. Olszewski, Status HER2 w raku piersi – informacje praktyczne dla lekarzy, <i>Nowa Medycyna</i> 1/2005 http://www.czytelniamedyczna.pl/1291,status-her2-w-raku-piersi-informacje-praktyczne-dla-lekarzy.html
omim.org	https://omim.org/entry/176741
OT.422.36.2020	Avastin (bevacizumab) we wskazaniu: nawrotowy rak jajnika (ICD-10 C56). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Raport Agencji nr OT.422.36.2020
ZDHN 2013	A. Nasierowska-Guttmejer, B. Górnicka, Zalecenia Do Diagnostyki Histopatologicznej Nowotworów, ISBN 978-83-909137-1-1, Warszawa 2013

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 9.10.2020 r.) – rak jajnika

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#11	Search: (((((((Perjeta[Title/Abstract] OR (RG-1273[Title/Abstract])) OR (rhumab 2C4[Title/Abstract])) OR (rhumab-2C4[Title/Abstract])) OR (Omnitarg[Title/Abstract])) OR (pertuzuma*[Title/Abstract])) OR ("pertuzumab" [Supplementary Concept])) AND (((((((("Ovarian Neoplasms"[Mesh]) OR (Ovarian Neoplasm*[MeSH Terms])) OR ((ovarian neoplasm*[Title/Abstract]) OR (neoplasm, ovarian[Title/Abstract])) OR (neoplasms, ovarian[Title/Abstract])) OR ((ovary neoplasm*[Title/Abstract]) OR (neoplasm, ovary[Title/Abstract])) OR (neoplasms, ovary[Title/Abstract])) OR ((ovary cancer*[Title/Abstract]) OR (cancer, ovary[Title/Abstract])) OR (cancers, ovary[Title/Abstract])) OR ((ovarian cancer*[Title/Abstract]) OR (cancer, ovarian[Title/Abstract])) OR (cancers, ovarian[Title/Abstract])) OR (cancer of ovary[Title/Abstract])) OR (cancer of the ovary[Title/Abstract])) OR ((ovarian[Title/Abstract] AND (neoplasm*[Title/Abstract])) OR ((ovarian[Title/Abstract] AND (cancer*[Title/Abstract])) Sort by: Most Recent	68
#10	Search: (((((((Perjeta[Title/Abstract] OR (RG-1273[Title/Abstract])) OR (rhumab 2C4[Title/Abstract])) OR (rhumab-2C4[Title/Abstract])) OR (Omnitarg[Title/Abstract])) OR (pertuzuma*[Title/Abstract])) OR ("pertuzumab" [Supplementary Concept]) Sort by: Most Recent	1 100
#9	Search: (((((((Perjeta[Title/Abstract] OR (RG-1273[Title/Abstract])) OR (rhumab 2C4[Title/Abstract])) OR (rhumab-2C4[Title/Abstract])) OR (Omnitarg[Title/Abstract])) OR (pertuzuma*[Title/Abstract]) Sort by: Most Recent	983
#8	Search: pertuzuma*[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	980
#7	Search: Omnitarg[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	19
#6	Search: rhumab-2C4[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	11
#5	Search: rhumab 2C4[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	11
#4	Search: RG-1273[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	0
#3	Search: "pertuzumab" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	551
#2	Search: Perjeta[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	27
#1	Search: (((((((("Ovarian Neoplasms"[Mesh]) OR (Ovarian Neoplasm*[MeSH Terms])) OR ((ovarian neoplasm*[Title/Abstract]) OR (neoplasm, ovarian[Title/Abstract])) OR (neoplasms, ovarian[Title/Abstract])) OR ((ovary neoplasm*[Title/Abstract]) OR (neoplasm, ovary[Title/Abstract])) OR (neoplasms, ovary[Title/Abstract])) OR ((ovary cancer*[Title/Abstract]) OR (cancer, ovary[Title/Abstract])) OR (cancers, ovary[Title/Abstract])) OR ((ovarian cancer*[Title/Abstract]) OR (cancer, ovarian[Title/Abstract])) OR (cancers, ovarian[Title/Abstract])) OR (cancer of ovary[Title/Abstract])) OR (cancer of the ovary[Title/Abstract])) OR ((ovarian[Title/Abstract] AND (neoplasm*[Title/Abstract])) OR ((ovarian[Title/Abstract] AND (cancer*[Title/Abstract])) Sort by: Most Recent	114 354

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 9.10.2020 r.) – nowotwory narządu rodnego (z wyłączeniem jajnika)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#27	Search: (((((((vagina[Title/Abstract] OR (vagin*[Title/Abstract])) OR ("Vagina"[Mesh]) OR (((Womb*[Title/Abstract] OR (Uteri[Title/Abstract])) OR (Uteru*[Title/Abstract])) OR ("Uterus"[Mesh])) OR (((((((Fallopia*[Title/Abstract] AND (tube*[Title/Abstract])) OR (Salpinx[Title/Abstract])) OR (Salpinges[Title/Abstract])) OR ((Oviduct*[Title/Abstract] AND (Mammalian[Title/Abstract])) OR ((Uterine[Title/Abstract] AND (tube*[Title/Abstract])) OR ("Fallopian Tubes"[Mesh])) AND (((((((Perjeta[Title/Abstract] OR (RG-1273[Title/Abstract])) OR (rhumab 2C4[Title/Abstract])) OR (rhumab-2C4[Title/Abstract])) OR (Omnitarg[Title/Abstract])) OR (pertuzuma*[Title/Abstract]) OR ("pertuzumab" [Supplementary Concept])) Sort by: Most Recent	3
#26	Search: (((((((vagina[Title/Abstract] OR (vagin*[Title/Abstract])) OR ("Vagina"[Mesh]) OR (((Womb*[Title/Abstract] OR (Uteri[Title/Abstract])) OR (Uteru*[Title/Abstract])) OR ("Uterus"[Mesh])) OR (((((((Fallopia*[Title/Abstract] AND (tube*[Title/Abstract])) OR (Salpinx[Title/Abstract])) OR (Salpinges[Title/Abstract])) OR ((Oviduct*[Title/Abstract] AND (Mammalian[Title/Abstract])) OR ((Uterine[Title/Abstract] AND (tube*[Title/Abstract])) OR ("Fallopian Tubes"[Mesh])) Sort by: Most Recent	284 971
#25	Search: (((((((Fallopia*[Title/Abstract] AND (tube*[Title/Abstract])) OR (Salpinx[Title/Abstract])) OR (Salpinges[Title/Abstract])) OR ((Oviduct*[Title/Abstract] AND (Mammalian[Title/Abstract])) OR ((Uterine[Title/Abstract] AND (tube*[Title/Abstract])) OR ("Fallopian Tubes"[Mesh]) Sort by: Most Recent	20 734

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#24	Search: (((((Fallopia*[Title/Abstract]) AND (tube*[Title/Abstract])) OR (Salpinx[Title/Abstract])) OR (Salpinges[Title/Abstract])) OR ((Oviduct*[Title/Abstract]) AND (Mammalian[Title/Abstract]))) OR ((Uterine[Title/Abstract]) AND (tube*[Title/Abstract])) Sort by: Most Recent	13 885
#23	Search: (Uterine[Title/Abstract]) AND (tube*[Title/Abstract]) Sort by: Most Recent	3 394
#22	Search: Uterine[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	120 103
#21	Search: (Oviduct*[Title/Abstract]) AND (Mammalian[Title/Abstract]) Sort by: Most Recent	607
#20	Search: Mammalian[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	247 832
#19	Search: Oviduct*[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	10 586
#18	Search: Salpinges[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	31
#17	Search: Salpinx[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	157
#16	Search: (Fallopia*[Title/Abstract]) AND (tube*[Title/Abstract]) Sort by: Most Recent	11 392
#15	Search: tube*[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	464 972
#14	Search: Fallopia*[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	12 072
#13	Search: "Fallopian Tubes"[Mesh] Sort by: Most Recent	12 246
#12	Search: (((Womb*[Title/Abstract]) OR (Uteri[Title/Abstract])) OR (Uteru*[Title/Abstract])) OR ("Uterus"[Mesh]) Sort by: Most Recent	159 949
#11	Search: ((Womb*[Title/Abstract]) OR (Uteri[Title/Abstract])) OR (Uteru*[Title/Abstract]) Sort by: Most Recent	79 157
#10	Search: Womb*[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	1 330
#9	Search: Uteri[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	13 835
#8	Search: Uteru*[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	67 861
#7	Search: "Uterus"[Mesh] Sort by: Most Recent	117 420
#6	Search: ((vagina[Title/Abstract]) OR (vagin*[Title/Abstract])) OR ("Vagina"[Mesh]) Sort by: Most Recent	129 037
#5	Search: (vagina[Title/Abstract]) OR (vagin*[Title/Abstract]) Sort by: Most Recent	119 410
#4	Search: vagina[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	119 410
#3	Search: vagina[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	21 450
#2	Search: "Vagina"[Mesh] Sort by: Most Recent	35 676
#1	Search: ((((((Perjeta[Title/Abstract]) OR (RG-1273[Title/Abstract])) OR (rhumab 2C4[Title/Abstract])) OR (rhumab-2C4[Title/Abstract])) OR (Omnitarg[Title/Abstract])) OR (pertuzuma*[Title/Abstract])) OR ("pertuzumab" [Supplementary Concept]) Sort by: Most Recent	1 106