



**BEWACYZUMAB W LECZENIU
PIERWSZEGO RZUTU CHORYCH NA
NABŁONKOWEGO RAKA JAJNIKA,
RAKA JAJOWODU I PIERWOTNEGO
RAKA OTRZEWNEJ W STADIUM
ZAAWANSOWANIA III LUB IV**

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 1.0

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 022 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Autorzy:

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Warszawa, 31 maja 2012

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Konflikt interesów:

[REDACTED]

[REDACTED]

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	10
1. Cel analizy	13
2. Metodyka analizy	13
3. Problem zdrowotny – rak jajnika, rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej..	14
3.1. Populacja docelowa.....	14
3.2. Definicja i klasyfikacja.....	14
3.2.1. Rak jajnika.....	14
3.2.2. Rak jajowodu.....	17
3.2.3. Pierwotny rak otrzewnej	18
3.3. Epidemiologia	18
3.3.1. Rak jajnika.....	18
3.3.2. Rak jajowodu.....	21
3.3.3. Pierwotny rak otrzewnej	22
3.4. Etiologia i czynniki ryzyka	23
3.4.1. Rak jajnika.....	23
3.4.2. Rak jajowodu.....	24
3.4.3. Pierwotny rak otrzewnej	24
3.5. Patomechanizm.....	25
3.5.1. Rak jajnika.....	25

3.5.2. Rak jajowodu.....	27
3.5.3. Pierwotny rak otrzewnej	27
3.6. Objawy.....	27
3.6.1. Rak jajnika.....	27
3.6.2. Rak jajowodu.....	28
3.6.3. Rak otrzewnej	29
3.7. Rozpoznanie.....	30
3.7.1. Rak jajnika.....	30
3.7.2. Rak jajowodu.....	31
3.7.3. Pierwotny rak otrzewnej	32
3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze.....	34
3.8.1. Rak jajnika.....	34
3.8.2. Rak jajowodu.....	36
3.8.3. Pierwotny rak otrzewnej	36
3.9. Leczenie	36
3.9.1. Wytyczne i rekomendacje międzynarodowe	39
3.9.2. Wytyczne i rekomendacje polskie	57
3.9.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce.....	60
4. Interwencja – bewacyzumab.....	62
4.1. Działanie leku	62

7.2. Analiza ekonomiczna.....	89
7.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	90
8. Załączniki.....	92
8.1. Spis tabel.....	92
8.2. Spis rysunków.....	93
9. Bibliografia.....	94

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Streszczenie

CEL

Celem raportu HTA (ang. *health technology assessment* – ocena technologii medycznych) jest określenie zasadności finansowania ze środków publicznych bewacyzumabu (BEW) w schemacie z chemioterapią zawierającą karboplatinę i paklitaksel (CHEM) w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie i przedstawienie problemu zdrowotnego, określenie praktyki klinicznej leczenia chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej na podstawie światowych oraz polskich wytycznych i standardów postępowania, wybranie i opisanie potencjalnych komparatorów dla ocenianej technologii medycznej oraz ustalenie kierunków analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej z analizą racjonalizacyjną, w przypadku wykazania wzrostu kosztów w perspektywie płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) związanych z podjęciem decyzji o objęciu refundacją bewacyzumabu.

METODYKA

Analiza problemu decyzyjnego została wykonana w oparciu o możliwie najszerszy zbiór danych zebranych z następujących źródeł: zasoby Internetu, w tym elektroniczne bazy informacji medycznej, literatura fachowa, wiedza ekspertów, wytyczne, zalecenia postępowania i polska praktyka kliniczna.

Dodatkowo w celu ustalenia praktyki klinicznej w Polsce odnoszącej się do leczenia chorych na raka jajnika wykorzystano wyniki badania ankietowego przeprowadzonego przez ██████████ wśród ekspertów klinicznych w dziedzinie ginekologii onkologicznej i onkologii klinicznej.

Dokonano przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministra Zdrowia, Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i Prezesa Agencji Oceny Technologii

Medycznych. Przeanalizowano zasady refundacji leków stosowanych w leczeniu raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej.

WYNIKI I WNIOSKI

Populację docelową dla bewacyzumabu (BEW) w dawce 15 mg/kg mc. (miligramów na kilogram masy ciała) w schemacie z paklitakselem i karboplatyną (CHEM) stosowanego w leczeniu pierwszego rzutu stanowią chorzy na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III lub IV wg FIGO (fr. *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique* - Światowa Organizacja Ginekologii i Położnictwa). Dodatkowo dla bewacyzumabu podawanego w dawce 7,5 mg/kg mc. w schemacie z paklitakselem i karboplatyną (CHEM) stosowanego w leczeniu pierwszego rzutu populację docelową stanowią chorzy na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III po suboptymalnym zabiegu cytoredukcyjnym (choroba resztkowa powyżej 1 cm) lub IV po zabiegu cytoredukcyjnym.

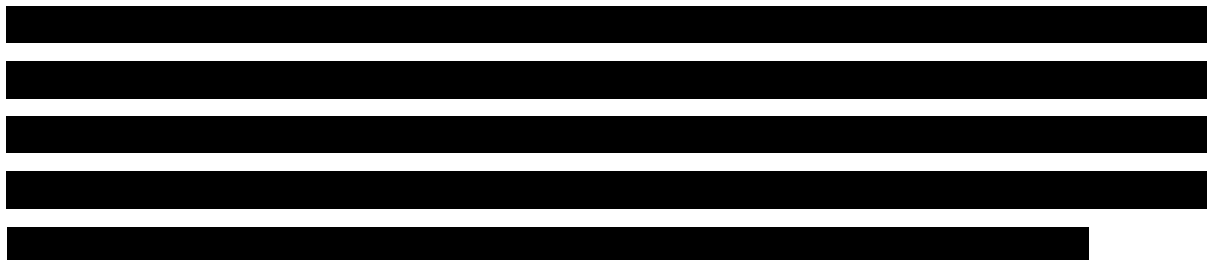
Na podstawie światowych wytycznych leczenia, zagranicznych rekomendacji, polskich standardów leczenia oraz aktualnej praktyki klinicznej w Polsce stwierdzono, że potencjalną interwencją odpowiednią do porównania z bewacyzumabem jest

W analizie klinicznej, w ramach której zostanie wykonany przegląd systematyczny, zostanie prawdopodobnie porównana

Możliwość wykonania porównania ocenianej interwencji i komparatora będzie uzależniona od odnalezionych dowodów naukowych.

Analiza ekonomiczna zostanie sporządzona w oparciu o wyniki przeglądu systematycznego. W analizie tej wykonana zostanie ocena kosztów, wynikających ze zużycia zasobów związanych z leczeniem chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej. Ocena oraz porównanie opłacalności stosowania bewacyzumabu w schemacie z chemioterapią i chemioterapii zostaną

prawdopodobnie przeprowadzone techniką analityczną kosztów-efektywności oraz kosztów-użyteczności.



Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie następstw finansowych, etycznych i społecznych dla płatnika związanych z rozpoczęciem finansowania ze środków publicznych bewacyzumabu w ramach *Programu lekowego leczenia nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej*. Horyzont czasowy analizy będzie obejmował 2 lata zgodnie z Wytycznymi AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce) oraz treścią art. 11 ust. 3 pkt. 3 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, który nakazuje wydać pierwszą decyzję refundacyjną na okres dwóch lat.

W przypadku wykazania wzrostu kosztów z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) związanych z podjęciem decyzji o objęciu refundacją bewacyzumabu zostanie wykonana dodatkowo analiza racjonalizacyjna.

1. Cel analizy

Problemem decyzyjnym rozważanym w raporcie HTA (ang. *health technology assessment* – ocena technologii medycznych) jest określenie zasadności finansowania ze środków publicznych zastosowania produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej.

W ramach analizy problemu decyzyjnego zostanie/ą:

- przedstawiony problem zdrowotny;
- określona praktyka kliniczna leczenia chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej na podstawie światowych i polskich wytycznych, rekomendacji oraz wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych;
- wybrane i opisane potencjalne komparatory dla ocenianej technologii medycznej;
- ustalone kierunki analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej z analizą racjonalizacyjną, w przypadku wykazania wzrostu kosztów z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) związanych z podjęciem decyzji o objęciu refundacją bewacyzumabu.

2. Metodyka analizy

W celu pełnego przedstawienia analizy problemu decyzyjnego przeprowadzono czułe wyszukiwanie informacji, wytycznych i standardów leczenia chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej, wykorzystując wyszukiwarki internetowe, bazy informacji medycznej, podręczniki oraz strony internetowe organizacji i towarzystw zajmujących się omawianym problemem. Odnaleziono szczegółowe opracowania, Charakterystyki Produktów Leczniczych, dane epidemiologiczne i zasady postępowania.

Dodatkowo w celu ustalenia praktyki klinicznej w Polsce odnoszącej się do leczenia chorych na raka jajnika wykorzystano wyniki badania ankietowego przeprowadzonego [redacted] wśród ekspertów klinicznych w dziedzinie onkologii klinicznej i ginekologii onkologicznej [16].

Dokonano przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministra Zdrowia, Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia i Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych. Przeanalizowano zasady refundacji leków stosowanych w leczeniu chorych an nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej.

3. Problem zdrowotny – rak jajnika, rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla bewacyzumabu (BEW) w dawce 15 mg/kg mc. (miligramów na kilogram masy ciała) w schemacie z paklitakselem i karboplatyną (CHEM) stosowanego w leczeniu pierwszego rzutu stanowią chore na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III lub IV wg FIGO (fr. *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique* - Światowa Organizacja Ginekologii i Położnictwa). Dodatkowo dla bewacyzumabu w dawce 7,5 mg/kg mc. w schemacie z paklitakselem i karboplatyną (CHEM) stosowanego w leczeniu pierwszego rzutu populację docelową stanowią chore na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III po suboptymalnym zabiegu cytoredukcyjnym (choroba resztkowa powyżej 1 cm) lub IV po zabiegu cytoredukcyjnym.

3.2. Definicja i klasyfikacja

3.2.1. Rak jajnika

Rak jajnika jest nowotworem występującym u kobiet. Ze względu na zdolność do osiągnięcia określonego poziomu zróżnicowania fenotypowego przez poszczególne

elementy komórkowe stanowiące zasadnicze składowe poszczególnych typów nowotworów jajnika opracowano ich klasyfikację [67].

W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację histopatologiczną nowotworów jajnika według WHO (ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia) z 2003 r. [19, 67].

Tabela 1.
Klasyfikacja histopatologiczna nowotworów jajnika według WHO

I. Nowotwory nabłonkowe (<i>epithelial tumors</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Guzy surowicze; • Guzy śluzowe; • Guzy endometroidalne; • Guzy jasnokomórkowe (mezonefroidalne); • Guzy Brennera; • Guzy płaskonabłonkowe; • Guzy nabłonkowe mieszane; • Raki niezróżnicowane; • Guzy niesklasyfikowane
II. Nowotwory gonadalne, ze sznurów płciowych i zrębów jajnika (<i>sex cord-stromal tumors</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Ziarniszczyk, otoczkowiak; • Jądrzak; • Gynandroblastoma; • Guzy niesklasyfikowane
III. Nowotwory z komórek lipidowych	
IV. Nowotwory z pierwotnej komórki rozrodczej (<i>germ cell tumors</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Rozrodczak; • Guz pęcherzyka żółtkowego; • Rak zarodkowy; • Poliembrioma; • Nabłoniak kosmówkowy; • Potworniaki; • Guzy mieszane
V. Gonadoblastoma	
VI. Guzy sieci jajnika	
VII. Guzy pochodzenia mezotelialnego	
VIII. Guzy niepewnego pochodzenia	
IX. Ciążowa choroba trofoblastyczna	
X. Guzy tkanek miękkich niespecyficzne dla jajnika	
XI. Chłoniaki	
XII. Guzy niesklasyfikowane	
XIII. Guzy przerzutowe	

Źródło: opracowanie własne na podstawie [19, 67]

Ze względu na wysoką częstość występowania (90%) największe znaczenie praktyczne mają nowotwory nabłonkowe, które są przedmiotem niniejszej analizy, a wśród nich przede wszystkim:

1. surowicze, których nabłonek gruczołowy ma fenotyp typu nabłonka jajowodowego;
2. śluzowe, mające w utkaniu nabłonek gruczołowy, którego komórki zawierają w cytoplazmie glikozaminy obojętne (mucyny), fenotypowo podobny do komórek różnych nabłonków dojrzałych produkujących śluz lub też mają wyłącznie fenotyp komórek kubkowych;
3. endometrioidalne, których gruczoły wysłane są nabłonkiem o typie proliferacyjnego nabłonka endometrialnego [29, 50, 55, 67].

Guzy jajnika klasyfikuje się również według stadium zaawansowania nowotworu (*stage*). Klasyfikacja ta opiera się na ocenie wielkości guza, jego pierwotnej lokalizacji, obszarze rozprzestrzenienia się guza na inne tkanki oraz uwzględnia zajęcie węzłów chłonnych i pojawianie się przerzutów [19].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę tej klasyfikacji.

Tabela 2.
Klasyfikacja nowotworów jajnika według FIGO

Stadium	Charakterystyka
I	Guz ograniczony do jajników
IA	Zajęcie jednego jajnika, bez zajęcia torebki i bez wysięku otrzewnowego
IB	Zajęcie obu jajników, bez zajęcia torebki i bez wysięku otrzewnowego
IC	Zajęcie torebki, pęknięcie torebki, wodobrzusze lub obecność komórek nowotworowych w popłuczynach otrzewnowych
II	Nowotwór jednego lub obu jajników z zajęciem narządów miednicy mniejszej
IIA	Zajęcie miednicy lub jajowodów
IIB	Zajęcie innych narządów miednicy mniejszej (pęcherz moczowy, odbytnica lub pochwa)
IIC	IIA lub B + IC
III	Nowotwór jednego lub obu jajników wychodzący poza miednicę mniejszą lub z przerzutami do węzłów chłonnych zaotrzewnowych
IIIA	Mikroskopowe ogniska nowotworu poza miednicą mniejszą
IIIB	Ogniska o średnicy poniżej 2 cm
IIIC	Ogniska o średnicy powyżej 2 cm lub przerzuty w węzłach chłonnych

Stadium	Charakterystyka
IV	Nowotwór jednego lub obu jajników z przerzutami odległymi, w tym do wątroby lub płucnej

Źródło: opracowanie własne na podstawie [55]

Istnieje ponadto histologiczna klasyfikacja określająca stopień zaawansowania guzów (*grade*), na podstawie oceny wyglądu komórek nowotworowych pod mikroskopem oraz tempa wzrostu i rozprzestrzeniania się guza [19].

Na podstawie tej oceny guzy jajnika mogą być zaklasyfikowane do następujących klas:

- klasa 1 (G1) - nowotwór dobrze zróżnicowany (*well differentiated - low grade*);
- klasa 2 (G2) - nowotwór umiarkowanie zróżnicowany (*moderately differentiated - intermediate grade*);
- klasa 3 (G3) - nowotwór słabo zróżnicowany (*poorly differentiated - high grade*);
- klasa 4 (G4) - nowotwór niezróżnicowany (*undifferentiated - high grade*) [19].

3.2.2. Rak jajowodu

Pierwotny rak jajowodu jest rzadkim nowotworem ginekologicznym [25, 28, 63, 64].

Według WHO guzy jajowodu dzielą się pod względem histologicznym na:

- nabłonkowe;
- mieszane nabłonkowe;
- mezenchymalne;
- surowicze (występujące najczęściej) [30].

Wyróżnia się następujące typy raka jajowodu:

- 1) gruczolakorak brodawczakowaty – typ stwierdzany u 95% chorych z rozpoznaniem rakiem jajowodu;
- 2) mięsaki gładkokomórkowe i rak przejściowokomórkowy – występujące rzadko [39, 64].

Istnieje również klasyfikacja zaawansowania procesu nowotworowego następującego w obrębie jajowodu wg FIGO [30].

Tabela 3.
Klasyfikacja pierwotnego raka jajowodu według FIGO

Stadium	Charakterystyka
I	Guz ograniczony do jajowodu
IA	Zajęcie jednego jajowodu, bez wodobrzusza
IB	Zajęcie obu jajowodów, bez wodobrzusza
IC	Nowotwór jednego lub obu jajowodów, wodobrzusze i obecność komórek nowotworowych w popłuczynach otrzewnowych
II	Nowotwór jednego lub obu jajowodów z zajęciem narządów miednicy
IIA	Zajęcie miednicy i/lub przerzuty do jamy macicy lub jajnika
IIB	Zajęcie innych narządów miednicy
III	Nowotwór jednego lub obu jajowodów z dootrzewnowymi przerzutami do jamy brzusznej
IV	Nowotwór jednego lub obu jajowodów z przerzutami odległymi, poza jamę otrzewnej

Źródło: opracowanie własne na podstawie [7]

3.2.3. Pierwotny rak otrzewnej

Pierwotny rak otrzewnej jest chorobą, w której proces nowotworowy wystąpił w obrębie brzuszno-miednicznej jamy otrzewnej a jej obraz histologiczny, objawy kliniczne oraz uzyskiwane odpowiedzi na leczenie odzwierciedlają cechy brodawkowato-surowiczego raka jajnika. Występuje najczęściej u kobiet [4, 22, 53].

Rak ten wcześniej określano mianem pozajajnikowego pierwotnego raka otrzewnej (*extra-ovarian primary peritoneal carcinoma*) lub pierwotnego surowiczobrodawkowatego raka otrzewnej (*primary serous papillary carcinoma of the peritoneum*) [54].

W przeciwieństwie do większości nowotworów ginekologicznych, pierwotny rak otrzewnej nie ma systemu służącego do oceny jego stadium zaawansowania [53].

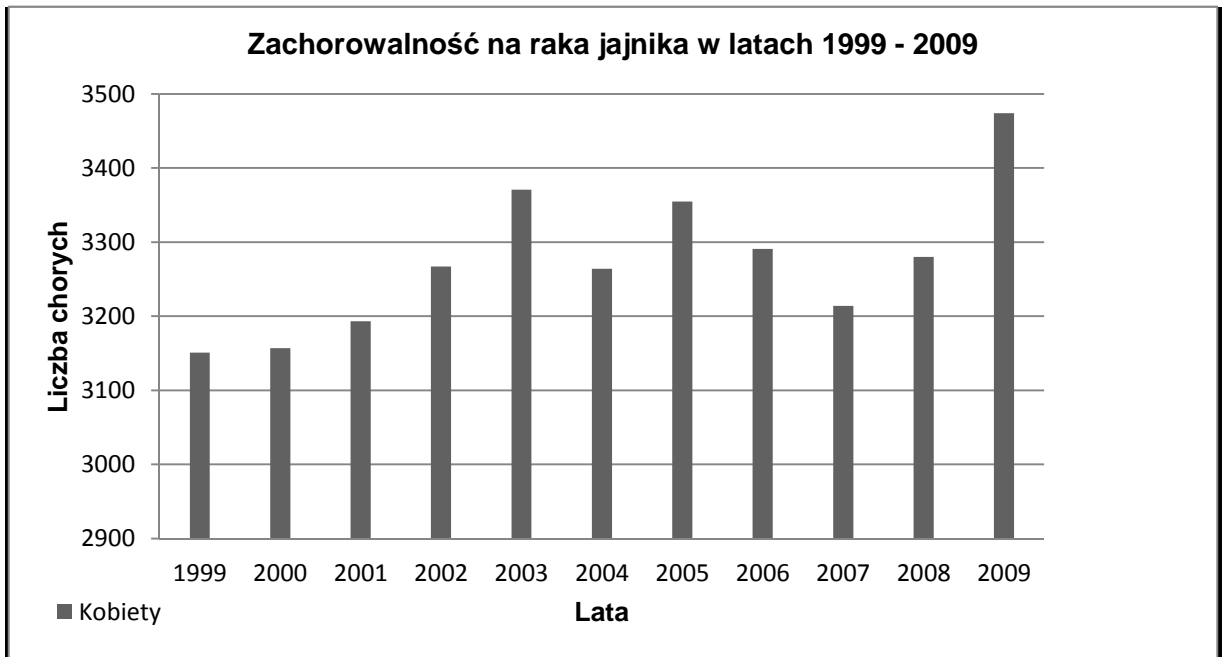
3.3. Epidemiologia

[REDACTED]

[REDACTED]

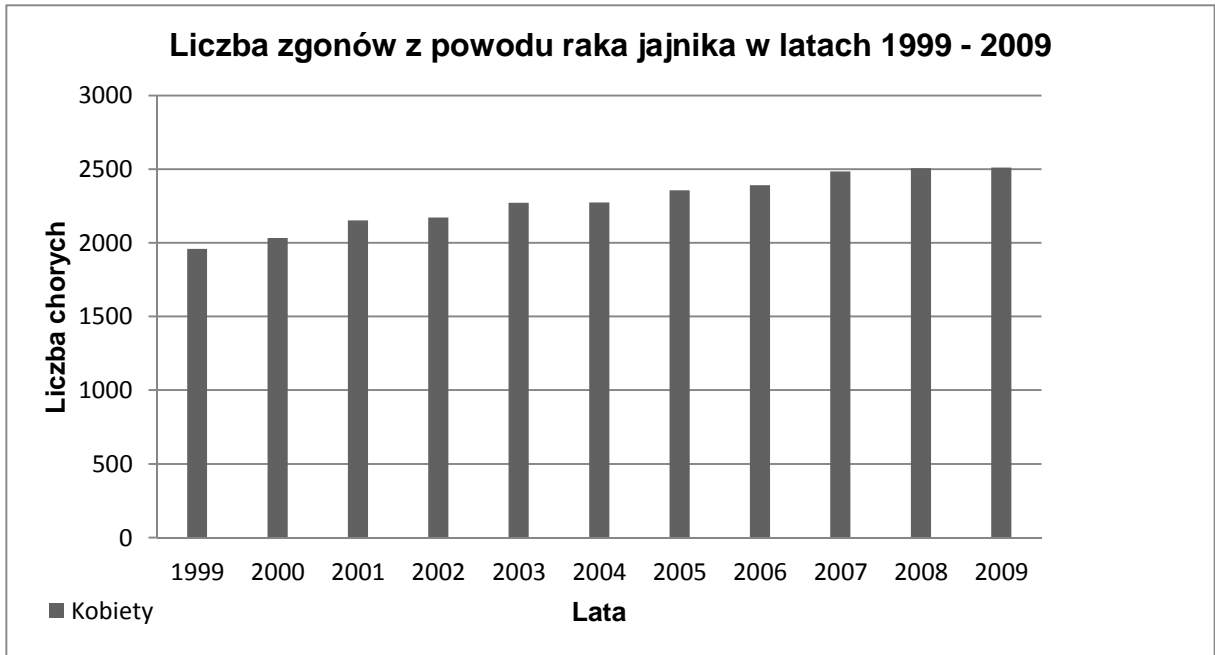
[REDACTED]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] 4

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] 4

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] 4

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.4. Etiologia i czynniki ryzyka

3.4.1. Rak jajnika

Etiologia raka jajnika nie jest znana [29].

Uważa się, że znaczenie mają następujące czynniki, których występowanie może zwiększać ryzyko zachorowania:

- nosicielstwo mutacji genów BRCA1 i BRCA2 (ang. *breast cancer* – ludzki gen supresorowy, którego mutacja jest związana z wyższym ryzykiem występowania wybranych nowotworów); dotyczy jedynie 5 do 10% wszystkich przypadków raka jajnika i wiąże się z rodzinnym występowaniem tego nowotworu;
- przebyte leczenie z powodu raka piersi;
- rodzinne występowanie dziedzicznego niepolipowatego raka okrężniczo–odbytniczego lub
- zespołu Lynch (wczesny niepolipowaty rak okrężniczo–odbytniczy, rak endometrium, rak górnego odcinka układu pokarmowego, rak urotelialny moczowodu);
- zaburzenia czynności hormonalnej jajników oraz leczenie środkami stymulującymi owulację;
- bezdzietność i urodzenie pierwszego dziecka powyżej 35. roku życia [26, 33, 55, 66, 67].

Wskazuje się również, że w grupie podwyższonego ryzyka zachorowania na złośliwego raka jajnika znajdują się m.in. kobiety dojrzałe i starsze (powyżej 45 r.ż.), o dobrym statusie socjoekonomicznym, dobrze wykształcone, rasy kaukaskiej, otyłe oraz cierpiące na przewlekłe stany zapalne i choroby ginekologiczne (w tym także spowodowane ekspozycją na azbest i używaniem talku) [22, 31, 32].

3.4.2. Rak jajowodu

Z uwagi na rzadkie występowanie pierwotnego raka jajowodu, przyczyny oraz czynniki ryzyka nie są jasno zdefiniowane, jednak najprawdopodobniej są one podobne do tych w raku jajnika [41].

Zwiększone ryzyko występowania raka jajowodu obserwuje się u chorych na genetycznie uwarunkowanego raka piersi i jajnika (nosicielki mutacji genu BRCA1). Częściej chorują mieszkanki miast, pracujące umysłowo [30, 39, 64].

Podejrzewa się istnienie zależności pomiędzy występowaniem tego nowotworu a przewlekłymi infekcjami i/lub stanami zapalnymi jajowodów (z powodu np. nieleczonych chorób przenoszonych drogą płciową), jednak do tej pory nie potwierdzono związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy nimi [41].

Czynnikiem ryzyka wydaje się być również niepłodność. W doniesieniu z 2009 r. wskazano również na ozon oraz powstający z nikotyny 4-(metylonitrozoamino)-1-(3-pirydylo)-1-butanon (*nicotine-derived nitrosaminoketone* – NNK¹) i DBP (ang. *dibutyl phtalate* - ftalan dibutyłu) jako potencjalne czynniki mogące indukować raka jajowodu u zwierząt doświadczalnych [64].

3.4.3. Pierwotny rak otrzewnej

Przyczyny powstawania pierwotnego raka otrzewnej nie są znane [22].

Pierwotny rak otrzewnej nie jest chorobą specyficzną dla żadnej grupy wyodrębnionej pod względem kryteriów demograficznych zdefiniowanych rasą, statusem socjoekonomicznym, paleniem tytoniu, kontrolą narodzin lub stosowaniem terapii hormonalnej [53].

¹ karcynogen; inhibitor apoptozy limfocytów T

Dane dotyczące wieku pierwszej miesiączki, liczbie urodzeń są porównywalne z tymi dla nabłonkowego raka jajnika, jednak wiele z nich jest niepewnych z powodu małej liczby uczestników w badaniach [53].

Rozważa się również rodzinne jego występowanie, tak jak nowotworów jajnika i piersi. W wielu z tych rodzin stwierdza się obecność mutacji BRCA, co prowadzi do zwiększenia ryzyka zachorowania na pierwotnego raka otrzewnej, jak również na inne nowotwory ginekologiczne. Wskazuje się jednak, że tylko 10 do 11% przypadków pierwotnego raka otrzewnej ma podłoże genetyczne [22, 53].

Wskazuje się również na związek występowania pierwotnego raka otrzewnej, podobnie jak w przypadku innych nowotworów, z procesem starzenia się i jako główny czynnik ryzyka wymienia się zaawansowany wiek [53].

3.5. Patomechanizm

3.5.1. Rak jajnika

Istotnym elementem transformacji nowotworowej prowadzącej do powstania komórki raka jajnika jest aktywacja onkogenów. Wynika to z nadmiernej aktywności onkoprotein, której efektem jest zmiana w zakresie funkcjonowania kinaz białkowych związanych z receptorami HER-2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2* - receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2), EGFR (ang. *epidermal growth factor receptor* – receptor nabłonkowego czynnika wzrostu, w literaturze ten sam skrót stosowany jest zarówno do genu, jak i do jego produktu, czyli receptora nabłonkowego czynnika wzrostu) oraz FMS (gen, który koduje receptor dla czynnika stymulującego wzrost kolonii makrofagów) lub działających niezależnie od receptorów (kinaza fosfatidyloinozytolu 3 – PI3, kinaza AKT (serynowo-treoninowa kinaza białkowa, kluczowy regulator metabolizmu i progresji nowotworów) i kinaza SRC (ang. *sarcoma kinase* - niereceptorowa kinaza tyrozynowa SRC)). Ponadto, zidentyfikowano nadmierną ekspresję onkogeny MYC oraz RAD. Współdziałanie wymienionych zjawisk wpływa na wykształcenie się komórek raka jajnika [67].

U 20-30% przypadków raka jajnika obserwuje się zwiększoną ekspresję onkogeny HER-2 typu dzikiego. Nadmierna ekspresja receptora HER-2 może wpływać na

skuteczność chemioterapii poprzez generowanie oporności na działanie paklitakselu. W przypadku raka jajnika u 30% chorych nie obserwuje się ekspresji receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), co jest związane z lepszym rokowaniem [67].

FMS to gen, który koduje receptor dla czynnika stymulującego wzrost kolonii makrofagów (M-CSF, ang. *macrophage colony-stimulating factor*). Badania kliniczno-patologiczne wykazały, że ekspresja FMS jest stwierdzana u 50% chorych na raka jajnika, jednak nie udało się potwierdzić przydatności klinicznej oznaczania zarówno FMS, jak również ligandu M-CSF. Kolejnym białkiem biorącym udział w onkogenezie raka jajnika jest SRC będący kinazą wewnątrzkomórkową, której stabilna sekwencja kodująca SRC prowadzi do zmniejszenia aktywności szlaku indukującego angiogenezę zależną od czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, ang. *vascular endothelial growth factor*). Ważną rolę w powstawaniu wielu nowotworów złośliwych odgrywa również MYC. Zwiększoną jego ekspresję wykazano u 30% chorych, jednak nie stwierdzono korelacji z rokowaniem [67].

Wśród onkogenów istotnych w patomechanizmie raka jajnika wyróżnia się także RAS, który koduje białka odgrywające ważną rolę w komunikacji międzykomórkowej. W przypadku raka jajnika najczęściej mutację tego onkogenu stwierdzano w guzach o granicznej złośliwości oraz rakach jajnika typu śluzowego [67].

W 80% przypadków raka jajnika stwierdza się ekspresję PI3. W badaniach wykazano, że blokowanie aktywności podjednostki alfa spowalnia wzrost komórek jajnika. Natomiast kinaza AKT wykazuje aktywność po fosforylacji seryny i treoniny, która następuje pod wpływem produktów uprzednio aktywowanych przez kinazę PI3. Wynikiem aktywacji tego szlaku jest zahamowanie apoptozy. Zwiększoną ekspresję kinazy AKT stwierdzono u 12% chorych. Jej obecność jest związana z gorszym rokowaniem [67].

Rak jajnika często rozsiewa się w otrzewnej aż do okolicy podprzeponowej. Szerzy się także drogą naczyń chłonnych, dając przerzuty do węzłów chłonnych miednicy mniejszej, okołoaortalnych, pachwinowych, a także odległych węzłów chłonnych –

środpiersiowych i nadobojczykowych. Przerzuty drogą naczyń krwionośnych obserwuje się rzadziej [26, 29].

3.5.2. Rak jajowodu

Rak jajowodu rozpoczyna się zwykle od dysplazji lub raka in situ. Najczęściej następuje przekształcenie do postaci gruczolakoraka.

Badania wykazały, że rak jajowodu charakteryzuje się bardzo niestabilnym fenotypem z wysoko zróżnicowanymi ploidiami DNA (ang. *deoxyribonucleic acid* - kwas deoksyrybonukleinowy) i częstymi zmianami struktury genu p53 [51].

Sposób rozprzestrzeniania się raka jajowodu jest podobny do nabłonkowego raka jajnika i następuje głównie przez złuszczenie komórek w jamie otrzewnej. U około 80% pacjentów z zaawansowaną chorobą, przerzuty są ograniczone do jamy otrzewnej. Rozprzestrzenienie się choroby może nastąpić poprzez ciągłą inwazję, migrację transluminalną oraz przez krew [51].

3.5.3. Pierwotny rak otrzewnej

Jama otrzewnej jest potencjalnie największą jamą w organizmie. Otoczona jest cienką warstwą komórek mezotelialnych obsługiwanych przez sieć naczyń krwionośnych i chłonnych. Wszelkie patologiczne procesy obejmujące jamę otrzewnej łatwo ulegają rozprzestrzenieniu za pomocą nieograniczonego przepływu płynu i komórek. Mechanizmy molekularne leżące u podstaw powstawania raka otrzewnej nie są jednak znane [4, 55].

3.6. Objawy

3.6.1. Rak jajnika

Objawy kliniczne są niecharakterystyczne i pojawiają się, gdy guz osiąga znaczne zaawansowanie. Mogą to być dolegliwości uciskowe w postaci objawów dysurycznych, zaparc, wzdęć, uczucia pełności w brzuchu lub bólów w podbrzuszu. U 1/3 chorych następuje powiększenie obwodu brzucha spowodowane wodobrzuszem [29, 36].

Najczęściej chore wskazują na obecność objawów występujących w obrębie jamy brzusznej (77%), dolegliwości żołądkowo-jelitowych (70%), zmęczenia (50%), zaburzeń ze strony układu moczowego (34%) oraz w obrębie jamy miednicy (26%) [36].

3.6.2. Rak jajowodu

Pierwotny rak jajowodu charakteryzuje się niespecyficznym obrazem klinicznym, co powoduje trudności w jego rozpoznawaniu.

We wczesnych stadiach zaawansowania przebiega najczęściej bezobjawowo a diagnoza jest stawiana w czasie rutynowego badania ginekologicznego lub w czasie zabiegu operacyjnego wykonywanego z innego powodu [63].

Przyjmuje się, że dla rozpoznania charakterystyczna jest patognomoniczna triada objawów (*hydrops tubae profluens Latzki*): krwawienia, upławy i bóle [28, 30]. Triadę objawów stwierdza się u 5 do 15% chorych [30, 51]. Istotne są również stany zapalne spowodowane różnymi czynnikami, w tym gruźlicą. Przed leczeniem operacyjnym rozpoznanie ustala się w 1 do 6% przypadków [28].

Klasycznymi objawami są również ból o charakterze kolkowym, którego natężenie zmniejsza się wraz z wydzieleniem obfitej, wodnistej treści z dróg rodnych oraz wyczuwalny guz w badaniu ginekologicznym [30, 63].

Do objawów mogących świadczyć o raku jajowodu należą:

- zwiększenie obwodu podbrzusza bez wzrostu masy ciała w innych miejscach;
- zwiększenie obwodu podbrzusza, który nie ulega zmniejszeniu pod wpływem diety lub ćwiczeń fizycznych;
- guzek lub masa w jamie brzusznej, szczególnie w dolnej części brzucha;
- ból podbrzusza / jamy miednicy, który nie ustępuje szybko i łatwo;
- uczucia ucisku na jelita lub pęcherz moczowy i poczucie niemożności całkowitego opróżnienia jelit lub pęcherza;

- nieprawidłowe krwawienie lub wydzielina z pochwy, szczególnie krwawienie po menopauzie [42].

3.6.3. Rak otrzewnej

U chorych na pierwotnego raka otrzewnej najczęściej obserwuje się niespecyficzne objawy w obrębie jamy brzusznej. Z uwagi na niejasny charakter objawów, rak ten jest zwykle rozpoznawany w zaawansowanym stadium choroby. Choroba manifestuje się bardziej dolegliwościami ze strony układu pokarmowego niż dolegliwościami ginekologicznymi. Objawy zgłaszane przez chorych to uczucie pełności po spożyciu niewielkiego posiłku, zmiana rytmu wypróżnień, ból pleców, zmęczenie oraz duszność. Chore często zgłaszają również utratę apetytu, niewyjaśnioną niestrawność, nudności, niewyjaśnioną utratę masy ciała oraz takie objawy jak ból podbrzusza czy obrzęk w obrębie jamy brzusznej, który może być spowodowany nagromadzeniem płynu (wodobrzuszem) [22, 42].

Charakterystyczne u chorych na pierwotnego raka otrzewnej jest obecność 2 lub więcej objawów [42].

Jedynie u 6% chorych proces chorobowy przebiega bezobjawowo. Zważywszy na niespecyficzność objawów część z nich może również wystąpić u kobiet bez nowotworu. Pojawienie się nowych objawów lub zaostrzenie już istniejących lub zwiększenie częstości ich występowania i utrzymywanie się przez okres dłuższy niż 2 do 4 tygodni powinno wzbudzić podejrzenia [53].

Pod względem histologicznym nie jest możliwe odróżnienie pierwotnego raka otrzewnej od nabłonkowego raka jajnika. Wynika to przede wszystkim ze wspólnego pochodzenia embriologicznego obu nowotworów. Diagnoza opiera się na stwierdzeniu braku zajęcia lub minimalnym zajęciu jajników [54].

3.7. Rozpoznanie

3.7.1. Rak jajnika

Przy podejrzeniu guza jajnika należy wykonać:

- pełne badanie lekarskie (podmiotowe i przedmiotowe), ze szczególnym uwzględnieniem badania dostępnych węzłów chłonnych;
- badanie ginekologiczne dwuręczne przez pochwę lub odbytnicę wraz z badaniem we wziernikach pochwowych (do szczególnie istotnych zmian należą powiększenie jajnika, mała ruchomość i nikła bolesność wykrytego guza, twarde guzki w zatoce Douglasa);
- badania obrazowe: badanie ultrasonograficzne przezbrzuszne i przezpochwowe, umożliwiające wykrywanie zmian guzowatych, określenie ich wielkości oraz rozległości procesu nowotworowego;
- tomografia komputerowa oraz magnetyczny rezonans jądrowy uzupełniają w wybranych przypadkach badanie ultrasonograficzne;
- w przypadku wodobrzusza można wykonać punkcję jamy otrzewnej z pobraniem płynu do badania cytologicznego;
- diagnostyczna laparoscopia ma ograniczone zastosowanie (chore bez cech guza w badaniach obrazowych z uzasadnionym podejrzeniem nowotworu, np. podwyższone stężenie CA-125 (ang. *carcinoma antigen 125* – marker nowotworowy));
- badanie stężenia markerów nowotworowych w surowicy krwi (CA-125 w rakach jajnika, AFP (alfa-fenoproteina), antygen karcynoembrionalny i HCG (ang. *human chorionic gonadotropin* – gonadotropina kosmówkowa) w guzach zarodkowych);
- podstawowe badania krwi i moczu;
- gastroscopia lub kolonoskopia oraz badanie piersi i mammografia w różnicowaniu guzów pierwotnych i przerzutowych [29, 55, 66].

U 80% chorych na raka jajnika stężenie CA-125 jest podwyższone, jednak może być podwyższone także w innych schorzeniach w obrębie jamy brzusznej i miednicy mniejszej.

Trudności diagnostyczne pojawiają się zwłaszcza we wczesnym, przedoperacyjnym okresie rozwoju guzów jajnika i związane są przede wszystkim z ich długim subklinicznym przebiegiem oraz w pewnym stopniu ze słabą ich dostępnością w badaniu fizykalnym.

W określonych sytuacjach wskazana jest chirurgiczna weryfikacja zaobserwowanych zmian. Weryfikacja taka jest wskazana, gdy guz:

- został ujawniony po menopauzie;
- ma średnicę 10 cm lub większą;
- charakteryzuje się szybkim wzrostem;

oraz brak jest możliwości precyzyjnej oceny zmiany zlokalizowanej w obrębie miednicy mniejszej [27].

3.7.2. Rak jajowodu

Rozpoznanie raka jajowodu najczęściej stawiane jest przypadkowo w trakcie laparotomii wykonywanej z powodu podejrzenia raka jajnika [63].

W związku z brakiem objawów we wczesnych stadiach zaawansowania choroby oraz trudnościami w zaobserwowaniu nieprawidłowości znajdujących się wewnątrz jajowodu, rak ten nie jest łatwy do zdiagnozowania.

W wielu przypadkach diagnoza następuje w czasie zabiegu wykonywanego z innych przyczyn. Jeśli istnieje podejrzenie nowotworu jajowodu przeprowadza się:

- wywiad;
- badania jamy miednicy w celu oceny kształtu, rozmiaru oraz umiejscowienia narządów;
- badanie krwi;
- badanie ultrasonograficzne jamy miednicy;

oraz kieruje się chorą do ginekologa ze specjalizacją w dziedzinie onkologii [40].

W większości przypadków przeprowadza się laparotomię, w trakcie której następuje ocena zaobserwowanych guzów oraz próba ich usunięcia. Wycinki przesyła się do badania histopatologicznego [40].

Badanie cytologiczne nie jest uznawane za właściwe narzędzie diagnostyczne w przypadku raka jajowodu [51].

W związku z trudnym rozróżnieniem pierwotnego raka jajowodu od raka jajnika, u chorych, które spełniają co najmniej 1 z poniżej wymienionych kryteriów powinno się postawić diagnozę raka jajowodu:

- główna część guza znajduje się w jajowodzie i wychodzi ze śluzówki jajnika;
- pod względem histologicznym zmieniona tkanka najczęściej naśladuje strukturę nabłonka błony śluzowej i często jest brodawkowata;
- jeśli zajęta jest ściana jajowodu, widoczna powinna być granica pomiędzy nabłonkiem łagodnym i zmienionym chorobowo;
- jajniki i endometrium w normie lub obecność guza mniejsza niż w jajowodzie [51].

3.7.3. Pierwotny rak otrzewnej

Rozpoznanie pierwotnego raka otrzewnej możliwe jest tylko w wyniku oceny patologicznej [53].

Wcześniej podejmuje się standardowe postępowanie składające się z:

- zebrania wywiadu rodzinnego;
- pełnego badania fizykalnego obejmującego badanie przezbrzuszne oraz *per rectum* [53].

W badaniu fizykalnym najczęściej stwierdza się obecność wodobrzusza (u 50-85% chorych).

Istotnym jest, że wynik badania jamy miednicy może nie odbiegać od normy, ponieważ jajniki nie są objęte zmianami lub są zajęte minimalnie. Guzy poza

jajnikiem są wyczuwalne palpacyjnie tylko w 30% przypadków. Zaleca się przeprowadzenie tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy nawet jeśli badanie miednicy jest w normie [53].

Kluczową rolę w procesie diagnozy i określenia rozprzestrzenienia się choroby odgrywa diagnostyka obrazowa. W wyniku tomografii komputerowej stwierdza się najczęściej wodobrzusze, rozległy naciek sieciowy, powiększenie węzłów chłonnych oraz nieregularne guzowate pogrubienie otrzewnej [53].

Wśród badań laboratoryjnych wykonuje się pełną morfologię krwi oraz pomiar stężenia markera nowotworowego CA-125. Jego stężenie w 90% przypadków chorych na pierwotnego raka otrzewnej jest podwyższone powyżej 35 µg/ml [53].

Wyniki cytologii, które ujawniają obecność ciał piaszczkowatych są czasami związane z pierwotnym rakiem otrzewnej, jednak badanie cytologiczne nie powinno być brane pod uwagę jako narzędzie diagnostyczne w pierwotnym raku otrzewnej. Cytologiczna ocena płynu z jamy brzuszno-miednicznej może być natomiast przydatna do zidentyfikowania etiologii komórek. Należy jednak zauważyć, że pobranie tego płynu może spowodować dodatkowy rozsiew nowotworu w miejscu wykonania nakłucia. Procedura ta jest powszechnie stosowana w leczeniu objawowym wzdęć, zmniejszenia sytości, nudności, wymiotów, duszności, które są związane z wystąpieniem wodobrzusza. Pobranie komórek do badania może wykluczyć nowotworowe wysięki opłucnowe oraz określić konieczność przeprowadzenia diagnostyki obrazowej klatki piersiowej w celu dalszej oceny stopnia rozprzestrzenienia choroby [53].

Pierwotny rak otrzewnej rzadko ogranicza się do jamy miednicy. Typowy dla ¾ przypadków jest rozlany rak otrzewnej. W pozostałych przypadkach stwierdza się dalsze przerzuty, zwykle objawiające się nowotworowym wysiękiem opłucnowym lub zmianami w wątrobie. Ocenia się, że jeśli istniałby system klasyfikacji stadiów zaawansowania, byłoby to odpowiednio stadium III i IV, bez możliwości istnienia wczesnych stadiów zaawansowania [53].

Grupa GOG (ang. *The Gynecologic Oncology Group* - Grupa ds. Onkologii Ginekologicznej) opracowała kryteria diagnostyczne definiujące pierwotnego raka otrzewnej:

- oba jajniki bez zmian w wielkości a ich średnica nie przekracza 5 cm;
- rozprzestrzenienie nowotworu poza jajnikami musi być większe niż wielkość guza na powierzchni jajników;
- w ocenie mikroskopowej brak komponentu jajnikowego – ograniczony do nabłonka powierzchniowego lub zajęcie podstawowej kory zrębu dowolnego guza mniejsze niż 5x5 mm [53].

Niezwłoczne rozpoznanie i rozpoczęcie prawidłowego leczenia może zapobiec dalszemu rozprzestrzenianiu się choroby, zwłaszcza wystąpieniu przerzutów odległych, ostatecznie prowadząc do złagodzenia objawów i poprawy jakości i długości życia [53].

3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze

3.8.1. Rak jajnika

W przypadku raka jajnika najczęściej wskazywanymi czynnikami rokowniczymi są:

- stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu;
- stadium zaawansowania;
- stopień zaawansowania guza;
- odpowiedź na leczenie;
- sposób rozwoju choroby;
- czynniki osobnicze (wiek i ogólny stan zdrowia) [22, 29, 67].

Odsetek 5-letnich przeżyć dla wszystkich stadiów zaawansowania ogółem wynosi 48,4%. Najwyższe odsetki przeżyć uzyskuje się u chorych w stadium I (78-92%). Im wyższe stadium zaawansowania choroby w momencie rozpoznania raka jajnika

tym wskaźnik przeżycia 5-letniego niższy (stadium II – 70%; stadium III – 37%; stadium IV – 14-25%) [67].

Prognoza zależy również od wieku chorej. Dla kobiet w wieku od 15 do 29 lat wskaźnik przeżycia 5-letniego wynosi 77%, podczas gdy dla kobiet w wieku od 40 do 49 lat jest on niższy i wynosi 57,4%, a dla kobiet powyżej 80 r.ż. jest to już tylko 23,5% [67].

Rokowanie jest uzależnione również od typu histologicznego nowotworu. Najlepsze rokowanie dotyczy chorych, u których stwierdzono raka endometrioidalnego, śluzowego i surowiczego. Wskaźniki przeżycia 5-letniego wynoszą u nich odpowiednio 72%, 68% i 62%. Najgorsze rokowanie dotyczy chorych, u których zdiagnozowano raka niskozróżnicowanego, nosicielek mutacji BRCA1/2 oraz tych chorych, u których wystąpił rak sporadyczny (wskaźniki przeżycia 5-letniego odpowiednio: ponad 30%, 38,1% i 24,5%) [67].

Dane zebrane dla populacji polskiej wskazują, że przeżycie 5-letnie uśrednione dla kobiet w przedziale wieku od 15 do 99 lat, będących we wszystkich stadiach zaawansowania raka jajnika wynosi 42,09%. Podobnie jak w populacji ogólnej najlepsze rokowanie dotyczy kobiet w wieku od 15 do 44 lat. Pięcioletnie przeżycie w tej grupie wynosi 66,4%. Najgorsze rokowanie dotyczy natomiast chorych w przedziale od 75. do 99 r.ż., u których wskaźnik ten wynosi 19,3% [67].

Odsetek kobiet, które przeżywają stale wzrasta. W Australii wskaźnik pięcioletniego przeżycia wzrósł z 34% w latach 1982-1986 do 42% w latach 1988-2002. Najlepsze rokowanie dotyczy młodych kobiet, ponieważ u nich częściej stwierdza się typ raka jajnika dobrze odpowiadający na leczenie [22].

Istotne znaczenie rokownicze i wpływ na wybór metody leczenia ma stopień zróżnicowania histologicznego (G1, G2 lub G3) [55].

Wyniki leczenia raka jajnika są niezadowolające. U około 40% chorych, mimo pierwszego radykalnego zabiegu, zastosowania uzupełniającej chemioterapii oraz powtórnego zabiegu cytoredukcyjnego dochodzi do wznowy w okresie 5 lat [26].

Głównym czynnikiem decydującym o rokowaniu jest doszczętność pierwszego zabiegu cytoredukcyjnego, która zależy zarówno od umiejętności lekarza,

jak i rozległości nowotworu. Jeżeli zabieg był radykalny, 5-letnie przeżycie w stadium I wynosi 85-100%, w II-IIIa 40-50%. Chore w III stadium zaawansowania z chorobą resztkową powyżej 2 cm przeżywają średnio od 6 do 12 miesięcy. Przeżycia 5-letnie w stadiach IIIc–IV stanowią tylko kilka procent [26].

3.8.2. Rak jajowodu

Szacuje się, że kobiety w wieku 40 do 49 lat przeżywają dłużej niż chore starsze. Jedynie niewielkie różnice w przeżyciu zaobserwowano pomiędzy kobietami rasy kaukaskiej i czarnej (lepsze wyniki stwierdzono w stosunku do kobiet rasy czarnej, ale w badaniach stanowiły one grupę mało liczną). Zdiagnozowanie choroby w stadiach III i IV było powszechniejsze u kobiet w wieku powyżej 60 r.ż. w porównaniu z kobietami w wieku poniżej 60 r.ż. [38].

Rokowanie w przypadku wczesnego wykrycia jest dobre. We wczesnych stadiach zaawansowania raka, gdzie zmiany ograniczone są tylko do jajowodu, wskaźnik przeżycia 5-letniego wynosi 95%. Wraz z rozprzestrzenianiem się nowotworu wskaźniki przeżycia maleją. W przypadku zajęcia przez nowotwór ścian jajowodu, 5-letnie przeżycie wynosi około 75% a w przypadku obecności nowotworu poza jajowodem wskaźnik ten wynosi 45% [9].

3.8.3. Pierwotny rak otrzewnej

Rokowanie w przypadku pierwotnego raka otrzewnej określa się jako niekorzystne [54].

Wykazano, że mediana czasu przeżycia chorych na pierwotnego raka otrzewnej jest krótsza od wskaźników przeżycia chorych na raka jajnika o 2 do 6 miesięcy [52]. W innym opracowaniu stwierdzono natomiast, że rokowanie i przeżycie jest podobne u chorych na pierwotnego raka otrzewnej i raka jajnika [54].

3.9. Leczenie

Sposób leczenia raka jajnika, raka jajowodu oraz raka otrzewnej jest bardzo zbliżony. Różnice odnoszą się w dużym stopniu do szczegółów technicznych wykonywania zabiegu chirurgicznego [67]. Informację tą potwierdzają najbardziej aktualne spośród

odnalezionych wytycznych wydane w 2012 roku przez NCCN (ang. *National Comprehensive Cancer Network* - Amerykańska Organizacja Zrzeszająca Onkologów) [43], w których wskazano, że opisane w nich schematy chemioterapii stosowane są zarówno w przypadku nabłonkowego raka jajnika, jak również raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej. W związku z powyższym opis leczenia w przeciwieństwie do rozdziałów poświęconych problemowi zdrowotnemu nie będzie podzielony na 3 części.

Pierwszym etapem leczenia raka jajnika, raka jajowodu oraz raka otrzewnej jest zazwyczaj leczenie chirurgiczne. Powszechnie akceptowanym standardem postępowania obok chemioterapii opartej na związkach platyny jest wykonanie zabiegu cytoredukcyjnego wraz z prawidłowo przeprowadzoną chirurgiczno-patologiczną oceną stopnia zaawansowania choroby [67].

Celem pierwotnego zabiegu chirurgicznego jest pobranie tkanek w celu rozpoznania histopatologicznego, ocena stopnia zaawansowania choroby oraz usunięcie jak największej masy guza [67].

Leczenie jest uzależnione od stopnia zaawansowania choroby. U 75% kobiet z nabłonkowym rakiem jajnika choroba diagnozowana jest w stadium zaawansowanym. U pozostałych 25% chorych nowotwór diagnozowany jest w niższych stadiach zaawansowania (I i II stadium). U chorych w stadium zaawansowania IA (G1 i G2) można po wykonaniu optymalnego zabiegu cytoredukcyjnego odstąpić od leczenia uzupełniającego. Dodatkowo u chorych w stadium zaawansowania IA, chcących zachować płodność można pozostawić macię i drugi jajnik [55, 67].

Rozmiar zmian pozostawionych po zabiegu jest odwrotnie proporcjonalny do czasu wznowy choroby oraz czasu przeżycia chorej. Wielkość choroby resztkowej określana jest poprzez pomiar największego wymiaru najrozleglejszej z pozostawionych zmian. Grupa GOG (ang. *The Gynecologic Oncology Group* - Grupa ds. Onkologii Ginekologicznej) za „optymalny” zabieg cytoredukcyjny uznaje taki, po wykonaniu którego wielkość choroby resztkowej nie przekracza 1 cm. Podstawę leczenia stanowi zatem zabieg cytoredukcyjny, którego wynikiem jest

choroba resztkowa nieprzekraczająca 1 cm. Wykonanie drugiego zabiegu cytoredukcyjnego po leczeniu przy zastosowaniu chemioterapii nie daje wyników zbliżonych do tych uzyskiwanych po agresywnym pierwotnym leczeniu i terapii uzupełniającej (chemioterapia) [67].

Rak jajnika jest nowotworem chemowrażliwym. W przypadku połączenia leczenia operacyjnego z chemioterapią, uzyskiwana jest odpowiedź na leczenie na poziomie 75% [67].

Przyjmuje się, że złotym standardem w leczeniu chorych na raka jajnika, do którego powinny być odnoszone wszystkie inne schematy chemioterapii w celu oceny ich skuteczności jest schemat chemioterapii składający się z 6 cykli leczenia paklitakselem w dawce 175 mg/m² powierzchni ciała we wlewie trwającym 3 godziny z karboplatyną w dawce 5 do 7,5 AUC (ang. *area under the curve* - pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu; parametr ten informuje o całkowitej ilości leku, jaka została wchłonięta do organizmu) wg Calverta [67].

U chorych po skutecznym zabiegu cytoredukcyjnym w wysokich stadiach zaawansowania choroby wybór chemioterapii powinien być uzależniony od wielkości choroby resztkowej oraz warunków miejscowych w jamie brzusznej. Chore z chorobą resztkową poniżej 1 cm w III stadium zaawansowania wg FIGO, u których nie występują zrosty w jamie brzusznej są kandydatkami do leczenia dootrzewnowego (i.p.; ang. *intraperitoneal injection* – wstrzyknięcie dootrzewnowe). U chorych w stopniach zaawansowania II do IV można rozważyć zastosowanie zagęszczonego schematu chemioterapii. Terapia neoadjuwantowa jest opcją terapeutyczną dla chorych w bardzo zaawansowanym stadium choroby, natomiast u chorych uczulonych na paklitaksel alternatywę dla tego leku stanowi docetaksel [67].

Ponieważ zabieg cytoredukcyjny w większości przypadków poprzedza leczenie przy wykorzystaniu chemioterapii uznano, że nie stanowi on alternatywny dla leczenia farmakologicznego i analiza wytycznych (przedstawiona w poniższych rozdziałach) będzie miała na celu przede wszystkim ocenę stosowanych technologii lekowych.

3.9.1. Wytyczne i rekomendacje międzynarodowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] 5 6

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] 3

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

E	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]

² w oparciu o dane wysokiej jakości. Istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja odpowiednia;

³ w oparciu o dane niższej jakości. Istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja odpowiednia

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

⁴ w oparciu o dane niższej jakości. Istnieje konsensus NCCN, że interwencja odpowiednia

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	[REDACTED]
	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] 2		
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	
[REDACTED] 5 6		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3		
		■
		■
		■
		■
		■
		■
		■
3		
		■

⁹ Na podstawie danych z co najmniej 1 prawidłowo zaprojektowanego badania randomizowanego;

¹⁰ Na podstawie danych z przeglądu systematycznego wszystkich znaczących badań randomizowanych;

¹¹ Na podstawie danych z serii przypadków, badań „post-test” lub „pre-test post-test”;

¹² Na podstawie: metaanalizy badań randomizowanych lub dowodów naukowych składających się z badań randomizowanych ocenionych jako 1++ (wysokiej jakości metaanaliza, przegląd systematyczny badań randomizowanych, badanie randomizowane o bardzo niskim ryzyku błędu) bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej o spójnych wynikach lub dowodów naukowych składających się z badań randomizowanych ocenionych jako 1+ (dobrze wykonana metaanaliza, przegląd systematyczny badań randomizowanych, badanie randomizowane o niskim ryzyku błędu) bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej o spójnych wynikach

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	
[REDACTED]		

2 3 5 6

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

¹³ W rekomendacji nie podano informacji na jakiej podstawie została tak zdefiniowana populacja docelowa, jednak rekomendacja została wydana wcześniej niż opublikowano wyniki badania rejestracyjnego dla zastosowania BEW a analizowanym wskazaniu

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
II	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



¹⁴ średnia ważona liczba chorych, u których można zastosować BEW wg lekarzy onkologów i ginekologów spośród chorych przez nich leczonych – jako wagi przyjęto liczbę ankietowanych lekarzy

4. Interwencja – bewacyzumab

Produkt leczniczy Avastin[®] pierwszy raz został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 12 stycznia 2005 roku, natomiast w analizowanym wskazaniu 22 września 2011 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Roche Registration Limited. Avastin[®] dostępny jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w dawce 25 mg/ml (wielkość opakowania: 1 fiolka 4 ml; 1 fiolka 16 ml). Produkt leczniczy Avastin[®] jest jedynym produktem zawierającym bewacyzumab dostępnym w Polsce [11, 18].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) bewacyzumab należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; leki przeciwnowotworowe; pozostałe leki przeciwnowotworowe; przeciwciała monoklonalne; kod ATC: L 01 XC 07 [11].

4.1. Działanie leku

Bewacyzumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym produkowanym z użyciem technologii DNA, w komórkach jajnika chomika chińskiego.

Bewacyzumab wiąże się z czynnikiem wzrostu naczyń śródbłonka (VEGF), kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2 (ang. *vascular endothelial growth factor receptor* - receptor czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego) na powierzchni komórek śródbłonka. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa nowopowstałe unaczynienie guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje wzrost guza [11].

4.2. Zarejestrowane wskazanie

Bewacyzumab jest wskazany:

- w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu u chorych na zaawansowanego (w stadium IIIB, IIIC i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej;
- w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w leczeniu chorych na raka okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami;
- w skojarzeniu z chemioterapią opartą o paklitaksel jako leczenie pierwszego rzutu u chorych na rozsialego raka piersi;
- w skojarzeniu z kapecytabiną jako leczenie pierwszego rzutu u chorych na rozsialego raka piersi, u których inny rodzaj chemioterapii, w tym taksany lub antracykliny, nie został uznany za odpowiedni; chorzy, 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 skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u chorych na nieoperacyjnego zaawansowanego, z przerzutami lub nawrotowego, niedrobnokomórkowego raka płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa;
- w skojarzeniu z interferonem alfa-2a w leczeniu pierwszego rzutu u chorych na zaawansowanego i (lub) rozsialego raka nerki [11].

4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Produkt Avastin[®] jest stosowany łącznie z karboplatiną i paklitakselem przez maksymalnie 6 cykli leczenia, a następnie w monoterapii aż do progresji choroby lub przez maksymalnie 15 miesięcy lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, zależnie od tego, które z tych zjawisk wystąpi wcześniej.

Zalecana dawka produktu Avastin[®] wynosi 15 mg/kg mc. podawana raz na 3 tygodnie we wlewie dożylnym [11].

W *Charakterystyce Produktu Leczniczego Avastin[®]* [11] w opisie skuteczności klinicznej bewacyzumabu w leczeniu rak jajnika, rak jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej została również uwzględniona dawka 7,5 mg/kg mc. (przedstawiono wyniki badania *ICON7*). Ponadto, z informacji od Zamawiającego oraz odnalezionych dokumentów [48, 61] wynika, że BEW w dawce 7,5 mg/kg mc. jest zarejestrowany w Szwajcarii oraz może być również stosowany w Wielkiej Brytanii, gdzie będzie finansowany ze środków *Cancer Drugs Fund*, w ramach regionalnych „oddziałów” NHS (ang. *National Health Service* – brytyjska Narodowa Służba Zdrowia).

4.4. Działania niepożądane

Sumaryczny profil bezpieczeństwa oparto na danych pochodzących od 3 500 pacjentów z różnymi nowotworami, w większości otrzymujących produkt Avastin[®] w skojarzeniu z chemioterapią w ramach badań klinicznych.

Do najcięższych działań niepożądanych należały:

- perforacje żołądkowo-jelitowe;
- krwotoki, w tym krwotoki płucne/krwiopłucie, częściej występujące u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca;
- tętnicza zakrzepica zatorowa.

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych we wszystkich badaniach klinicznych, u chorych otrzymujących produkt Avastin[®] należały: nadciśnienie, zmęczenie lub osłabienie, biegunka oraz ból brzucha.

Na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa wydaje się, że występowanie nadciśnienia i białkomoczu w trakcie terapii produktem Avastin[®] prawdopodobnie zależy od dawki leku.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Avastin[®] w skojarzeniu z różnymi rodzajami chemioterapii w licznych wskazaniach.

Wyniki przedstawiono dla działań niepożądanych, które występowały co najmniej z 2% różnicą w porównaniu do grupy kontrolnej (reakcje stopnia 3-5 wg skali NCI-CTC, ang. *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* - Klasyfikacja Układów i Narządów, częstości występowania i stopnia nasilenia działań niepożądanych Narodowego Instytutu Raka w Stanach Zjednoczonych) lub co najmniej z 10% różnicą w porównaniu do grupy kontrolnej (reakcje stopnia 1-5 wg skali NCI-CTC), w co najmniej jednym z dużych badań klinicznych.

Działania niepożądane leku wymienione w poniższej tabeli zostały uporządkowane wg następujących kategorii: bardzo częste ($\geq 1/10$), oraz częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). Działania niepożądane były dodawane do odpowiedniej kategorii według największej częstości występowania w dowolnym z dużych badań klinicznych.

Działania niepożądane zostały wymienione według malejącego stopnia ciężkości. Większość działań niepożądanych występuje zwykle podczas stosowania chemioterapii (np. zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej podczas stosowania kapecytabiny i obwodowa czuciowa neuropatia podczas stosowania paklitakselu czy oksaliplatyny), jednak nie można wykluczyć nasilenia tych reakcji przez stosowanie terapii produktem Avastin[®] [11].

Tabela 7.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem Avastin®

	Działania niepożądane od 3. do 5. stopnia wg skali NCI-CTC (≥2% różnica pomiędzy badanymi grupami w co najmniej 1 badaniu klinicznym)		Działania niepożądane wszystkich stopni (≥10% różnica pomiędzy badanymi grupami w co najmniej 1 badaniu klinicznym)
	Bardzo częste	Częste	Bardzo częste
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	n/d	<ul style="list-style-type: none"> • Posocznica; • Ropień; • Zakażenie 	n/d
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<ul style="list-style-type: none"> • Gorączka neutropeniczna; • Leukopenia; • Małopłytkowość; • Neutropenia 	<ul style="list-style-type: none"> • Niedokrwistość 	n/d
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	n/d	<ul style="list-style-type: none"> • Odwodnienie 	<ul style="list-style-type: none"> • Jadłowstręt (anoreksja)
Zaburzenia układu nerwowego	<ul style="list-style-type: none"> • Obwodowa neuropatia czuciowa 	<ul style="list-style-type: none"> • Udar mózgu; • Omdlenia; • Senność; • Ból głowy 	<ul style="list-style-type: none"> • Zaburzenie smaku; • Ból głowy; • Dyzartria
Zaburzenia w obrębie oka	n/d	n/d	<ul style="list-style-type: none"> • Zaburzenie oka; • Zwiększone łzawienie
Zaburzenia serca	n/d	<ul style="list-style-type: none"> • Zastoinowa niewydolność serca; • Tachykardia nadkomorowa 	n/d
Zaburzenia naczyniowe	<ul style="list-style-type: none"> • Nadciśnienie 	<ul style="list-style-type: none"> • Zakrzepica zatorowa (tętnicza);* • Zakrzepica żył głębokich; • Krwotok 	<ul style="list-style-type: none"> • Nadciśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	n/d	<ul style="list-style-type: none"> • Zatorowość płucna; • Duszności; • Niedotlenienie; • Krwawienie z nosa 	<ul style="list-style-type: none"> • Duszności; • Krwawienie z nosa; • Nieżyt nosa

	Działania niepożądane od 3. do 5. stopnia wg skali NCI-CTC (≥2% różnica pomiędzy badanymi grupami w co najmniej 1 badaniu klinicznym)		Działania niepożądane wszystkich stopni (≥10% różnica pomiędzy badanymi grupami w co najmniej 1 badaniu klinicznym)
	Bardzo częste	Częste	Bardzo częste
Zaburzenia żołądka i jelit	<ul style="list-style-type: none"> Biegunka; Nudności; Wymioty 	<ul style="list-style-type: none"> Perforacje jelita; Niedrożność jelita; Niedrożność jelit; Ból brzucha; Zaburzenia żołądkowo-jelitowe; Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej 	<ul style="list-style-type: none"> Zaparcia; Zapalenie jamy ustnej; Krwotoki z odbytnicy; Biegunka
Zaburzenia endokrynologiczne	n/d	n/d	<ul style="list-style-type: none"> Niewydolność jajników**
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	n/d	<ul style="list-style-type: none"> Zespół erytrodysesezji dłoniowo-podeszwowej 	<ul style="list-style-type: none"> Zapalenie skóry złuszczące; Sucha skóra; Przebarwienia skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	n/d	<ul style="list-style-type: none"> Oslabienie mięśni; Bóle mięśniowe; Bóle stawów 	<ul style="list-style-type: none"> Bóle stawowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	n/d	<ul style="list-style-type: none"> Białkomocz; Zakażenia dróg moczowych 	<ul style="list-style-type: none"> Białkomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<ul style="list-style-type: none"> Oslabienie; Zmęczenie 	<ul style="list-style-type: none"> Ból; Ospałość; Zapalenie błon śluzowych 	<ul style="list-style-type: none"> Gorączka; Oslabienie; Ból; Zapalenie błon śluzowych

*zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, wliczając w to incydenty w obrębie naczyń mózgowych, zawał serca, przemijające napady niedokrwienne mózgu i inne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (Dane nie są skorygowane ze względu na różnicę w czasie trwania leczenia);

**na podstawie dodatkowego badania obejmującego 295 uczestniczek badania NSABP C-08;

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Avastin®* [11]

W poniższej tabeli przedstawiono również działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu Avastin® do obrotu. Nie podano definicji dla poszczególnych kategorii częstości występowania zdarzeń, jednak przyjęto najpowszechniej stosowany podział tj. bardzo częste (≥ 1/10), częste (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt częste (≥1/1 000 do <1/100) oraz rzadkie (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadkie (<1/10 000) działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Avastin®.

Tabela 8.

Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu bewacyzumabu do obrotu

	Działanie niepożądane	Częstość występowania*
Zaburzenia układu nerwowego	Encefalopatia nadciśnieniowa	Bardzo rzadkie
	Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii	Rzadkie
Zaburzenia naczyniowe	Zakrzepowa mikroangiopatia nerkowa, która może objawiać się klinicznie białkomoczem niezależnie od jednoczesowego stosowania sunitynibu	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Perforacja przegrody nosa	Nieznana
	Nadciśnienie płucne	Nieznana
	Dysfonia	Częste
Zaburzenia żołądka i jelit	Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy	Nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Perforacja pęcherzyka żółciowego	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości i reakcje podczas wlewu; z możliwymi objawami współistniejącymi: duszność/trudności w oddychaniu, nagłe zaczerwienienie/rumień/wysypka, obniżone ciśnienie tętnicze lub nadciśnienie, desaturacja krwi tętniczej tlenem, bóle w klatce piersiowej, dreszcze i nudności /wymioty	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Wśród pacjentów leczonych produktem Avastin [®] obserwowano przypadki martwicy kości szczęki lub żuchwy, w większości zdarzenia te występowały u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki/żuchwy, zwłaszcza leczonych bifosfonianami w postaci dożylniej i (lub) chorobami jamy ustnej wymagającymi zastosowania inwazyjnej procedury stomatologicznej	Brak danych

*tam gdzie została podana, dane dotyczące częstości pochodzą z badań klinicznych

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Avastin[®]* [11]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
F	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	
F	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
F	[REDACTED]	[REDACTED]
F	[REDACTED]	[REDACTED]
F	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. Analiza systemu refundacji

6.1. Sposób finansowania bewacyzumabu

W wyniku przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia i Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia stwierdzono, że bewacyzumab nie znajduje się w *Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów*, stanowiącym *Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 13/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 marca 2012 r.* [68].

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

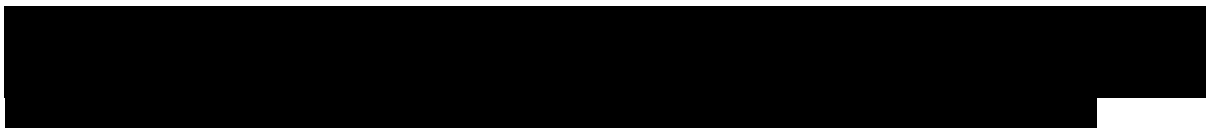
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



7. Proponowane kierunki analityczne i zakres analiz

7.1. Analiza kliniczna

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo bewacyzumabu (BEW) w schemacie z paklitaksem i karboplatyną (CHEM) [REDACTED]

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [1] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 [23]. Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka):

- **populacja:**
 - dla dawki BEW 15 mg/kg mc.: wcześniej nieleczeni (I rzut leczenia) chorzy¹⁵ na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III lub IV wg FIGO¹⁶;
 - dla dawki BEW 7,5 mg/kg mc.¹⁷: wcześniej nieleczeni (I rzut leczenia) chorzy na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka

¹⁵ Populację docelową stanowią wyłącznie kobiety w obu analizowanych dawkach BEW;

¹⁶ W *Charakterystyce Produktu Leczniczego Avastin*[®] [11] populację docelową stanowią chorzy z nabłonkowym rakiem jajnika, jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej w stadiach zaawansowania choroby od IIIB do IV wg FIGO, jednak badanie rejestracyjne, na podstawie którego zdefiniowano tę populację obejmowało chorych w stadiach III i IV (a nie tylko IIIB do IV), dlatego zdecydowano o przyjęciu szerszego kryterium włączenia;

¹⁷ W *Charakterystyce Produktu Leczniczego Avastin*[®] [11] dawka ta została uwzględniona w opisie skuteczności klinicznej bewacyzumabu w leczeniu raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, przedstawiono wyniki badania *ICON7*. Ponadto, z informacji od Zamawiającego oraz odnalezionych dokumentów [48, 61] wynika, że BEW w dawce 7,5 mg/kg mc. jest zarejestrowany w Szwajcarii oraz może być również stosowany w Wielkiej Brytanii, gdzie będzie finansowany ze środków Cancer Drugs Fund, w ramach regionalnych „oddziałów” NHS

otrzewnej w grupie chorych wysokiego ryzyka (tj. w stadium zaawansowania III wg FIGO po suboptymalnej cytoredukcji, czyli choroba resztkowa powyżej 1 cm oraz w stadium zaawansowania IV wg FIGO po zabiegu cytoredukcyjnym);

- **interwencja:**

- bewacyzumab w dawce 15 mg/kg mc. w schemacie z chemioterapią zawierającą karboplatynę i paklitaksel przez 6 cykli a następnie monoterapia przez maksymalnie 15 miesięcy lub
- bewacyzumab w dawce 7,5 mg/kg mc. w schemacie z chemioterapią zawierającą karboplatynę i paklitaksel przez 6 cykli a następnie monoterapia przez maksymalnie 15 miesięcy;

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

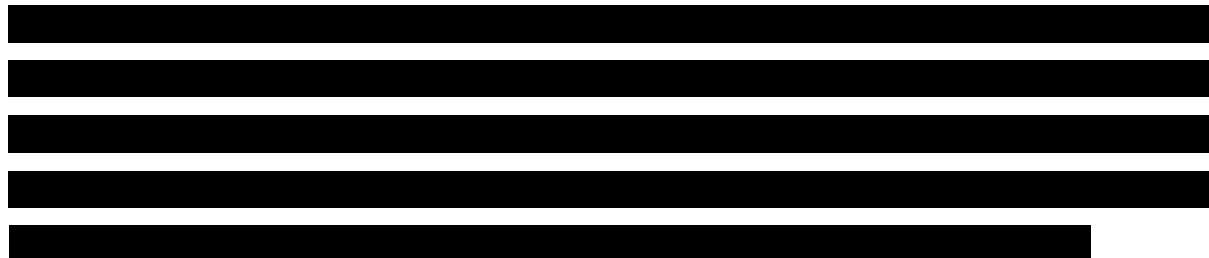
[REDACTED]

7.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej dotyczącej stosowania bewacyzumabu w I linii leczenia u chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej powinna być ocena opłacalności stosowania bewacyzumabu w schemacie z chemioterapią składającą się z karboplatyny i paklitakselu [REDACTED]

[REDACTED]

W analizie ekonomicznej dokonana zostanie ocena kosztów wynikających ze zużycia zasobów związanych z leczeniem chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej.



Wybór techniki analitycznej zastosowanej w analizie ekonomicznej zależy będzie od dowodów naukowych, odnalezionych w przeglądzie systematycznym. Najprawdopodobniej ocena opłacalności zostanie przeprowadzona techniką kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności. Wynikiem analizy będzie wyznaczenie współczynników kosztów-efektywności (ICER, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*) i kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*).

Istotnym elementem analizy ekonomicznej będzie analiza wrażliwości, która zostanie przeprowadzona dla parametrów mających istotny wpływ na wynik oraz dla tych danych wejściowych do modelu, których oszacowanie będzie wiązało się z niepewnością lub ograniczeniami.

7.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

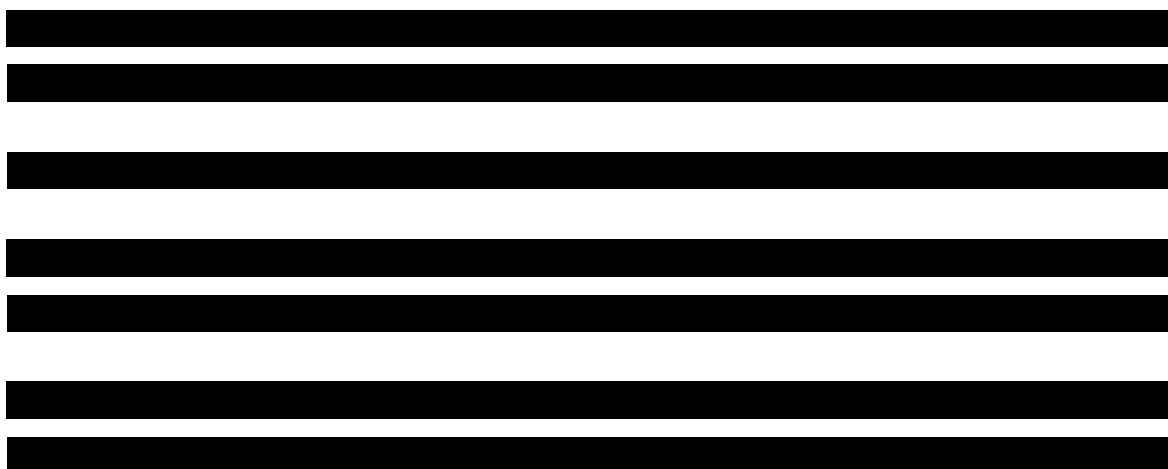
Celem analizy finansowej jest określenie możliwych skutków dla budżetu płatnika związanych z finansowaniem bewacyzumabu w ramach *Programu lekowego leczenia nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej* w porównaniu do sytuacji obecnej, w której lek ten jest refundowany w ramach chemioterapii niestandardowej.

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego. Horyzont czasowy analizy będzie obejmował pierwsze dwa lata od daty rozpoczęcia finansowania bewacyzumabu, zgodnie z Wytycznymi AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce) oraz konsekwentnie w nawiązaniu do treści art.

8. Załączniki

8.1. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja histopatologiczna nowotworów jajnika według WHO.....	15
Tabela 2. Klasyfikacja nowotworów jajnika według FIGO	16
Tabela 3. Klasyfikacja pierwotnego raka jajowodu według FIGO.....	18
Tabela 4. Zachorowalność i umieralność na raka jajnika u kobiet w 2009 roku w Polsce	21
Tabela 5. Opis wytycznych międzynarodowych dotyczących leczenia chorych na raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej (z uwzględnieniem leczenia pierwszego rzutu w III i IV stadium zaawansowania choroby (w przypadku braku oddzielnych informacji uwzględniano również II stadium zaawansowania).....	43
Tabela 6. Schematy chemioterapii stosowane w pierwszym rzucie leczenia raka jajnika	60
Tabela 7. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem Avastin®	66



8.2. Spis rysunków

Rysunek 1. Zachorowalność na raka jajnika w latach 1999-2009	19
Rysunek 2. Liczba zgonów z powodu raka jajnika w latach 1999 -2009	20

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

20. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

31. McLaughlin Centre for Population Health Risk Assessment, Institute of

Population Health, University of Ottawa, *Risk Factors for Ovarian Cancer: An*

Overview, <http://www.emcom.ca/health/Ovarian%20Cancer%20Paper.pdf>

[REDACTED]

32. McLemore M., Miaskowski C., Aouizerat B., i in., *Epidemiological and Genetic*

Factors Associated With Ovarian Cancer, *Cancer Nurs.* 2009;32(4): 281-288

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

36. National Breast Cancer Centre, *Assessment of symptoms that may be*

Ovarian cancer: a guide for GPs, 2005.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

47. [Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

48. [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]