



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Obsługi Rady Przejrzystości

Bewacyzumab,
w rozpoznaniach zakwalifikowanych
do kodów ICD-10: C53, C53.0,
C53.1, C53.8, C53.9.

Raport ws. w sprawie oceny świadczenia opieki
zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-RK-431-19/2014

Warszawa, maj 2014 r.

Zastosowane skróty:

AHS – Alberta Health Services

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

ASCO – American Society of Clinical Oncology

AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

BEW – bewacyzumab

CHEM – chemioterapia

CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

CCO – Cancer Care Ontario

CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*)

CHEM – chemioterapia

CHEM + BEW – schemat chemioterapia, bewacyzumab

CIS – cisplatyna

CIS + PAX – schemat cisplatyna, paklitaksel

CIS + PAX + BEW – schemat cisplatyna, paklitaksel, bewacyzumab

CTH – chemioterapia

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

EMA – ang. *European Medicines Agency* - Europejska Agencja ds. Leków

ESMO – European Society for Medical Oncology

FDA – (ang. *Food and Drug Administration*) - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

FIGO – (ang. *International Federation of Gynecology and Obstetrics*) – Międzynarodowa Federacja Położników i Ginekologów

GOG - The Gynecologic Oncology Group

GMCT - Greater Metropolitan Clinical Taskforce,

HAS – Haute Autorité de Santé

HPV – ang. *human papilloma virus* - wirus brodawczaka ludzkiego

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów

CT – (ang. *computer tomography*) komputerowa tomografia

mg – milligram

Mbq – mega bekerel, jednostka miary

MR – magnetyczny rezonans

MZ – Ministerstwo Zdrowia

NHMRC – National Health and Medical Research Council

NICE – National Institute for Health and Care Excellence

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

NCI – National Cancer Institute

NCI-CTC – (ang. *National Cancer Institute – Common Terminology Criteria (for Adverse Events)*) – kryteria terminologii zdarzeń niepożądanych wg Narodowego Instytutu Nowotworów

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

NS – wynik nieistotny statystycznie,

OR – (ang. *Odds Ratio*) iloraz szans

ORR – ogólna odpowiedź na leczenie (ang. *overall response rate*),

OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*),

p – wartość p,

PAX - paklitaksel

PD – (ang. *progression disease*) progresja choroby

PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*),

PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

PET-CT – ang. *positron emission tomography-computed tomography* - pozytonowa tomografia emisyjna połączona z komputerową tomografią

PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee

PUO – Polska Unia Onkologii

RCT - (ang. *randomised controlled trial*, randomizowane badanie kliniczne

RCTH – (ang. *Radiochemotherapy*) - radiochemioterapia

RECIST – (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych

SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network

SMC – Scottish Medicines Consortium

TOP – topotekan

TOP + PAX – schemat topotekan, paklitaksel

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989)

WHO – ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (*Roche Registration Limited*) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: *Roche Registration Limited*.

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	6
2.	Problem decyzyjny	7
2.1.	Problem zdrowotny.....	7
2.1.1.	Opis świadczeń alternatywnych.....	15
2.1.2.	Liczebność populacji wnioskowanej	16
2.2.	Interwencje wnioskowane i komparatory	16
2.2.1.	Interwencje	16
2.2.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	16
2.2.1.2.	Wskazania zarejestrowane	17
2.2.1.3.	Wskazania, których dotyczy wniosek.....	17
2.2.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	17
2.2.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną.....	18
3.	Opinie ekspertów	25
4.	Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	26
4.1.	Rekomendacje kliniczne	26
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	27
5.	Analiza kliniczna	28
5.1.	Metodologia analizy klinicznej.....	28
5.2.	Opis badań RCT uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	29
5.3.	Wyniki analizy klinicznej	31
5.4.	Wyniki badań II fazy	34
5.4.1.	Ograniczenia analizy klinicznej.....	37
5.5.	Bezpieczeństwo	38
5.6.	Podsumowanie analizy klinicznej i bezpieczeństwa	41
6.	Analiza ekonomiczna.....	43
6.1.	Opublikowane analizy ekonomiczne	43
6.2.	Metodyka i model analizy ekonomicznej	44
6.3.	Wyniki analizy ekonomicznej.....	45
6.4.	Ograniczenia i podsumowanie analizy ekonomicznej	46
7.	Analiza wpływu na budżet.....	46
7.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	46
7.2.	Zestawienie rocznych kosztów stosowania wnioskowanych technologii	47
7.3.	Oszacowanie wielkości kosztów.....	47
7.4.	Ograniczenia i wnioski	47
8.	Podsumowanie	47
8.1.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	47
9.	Piśmiennictwo.....	52
9.1.	Strategia wyszukiwania informacji.....	58
9.2.	Diagram selekcji badań.....	58

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 14-04-2014
MZ-PLA-460-19199-104/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C53 Nowotwór złośliwy szyjki macicy; C53.0 Nowotwór złośliwy: błona śluzowa kanału szyjki macicy; C53.1 Nowotwór złośliwy: błona śluzowa zewnętrznej powierzchni szyjki macicy; C53.8 Nowotwór złośliwy: zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie szyjki macicy; C53.9 Nowotwór złośliwy: szyjka macicy, umiejscowienie nieokreślone

Typ zlecenia: zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Wnioskowana technologia medyczna:

Bewacyzumab

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

- C53 Nowotwór złośliwy szyjki macicy;
- C53.0 Nowotwór złośliwy: błona śluzowa kanału szyjki macicy;
- C53.1 Nowotwór złośliwy: błona śluzowa zewnętrznej powierzchni szyjki macicy;
- C53.8 Nowotwór złośliwy: zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie szyjki macicy;
- C53.9 Nowotwór złośliwy: szyjka macicy, umiejscowienie nieokreślone

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Roche Registration Limited,
40 Broadwater Road, Welwyn Garden City,
Hertfordshire, AL7 3AY, Wielka Brytania

2. Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych wykonywanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C53 Nowotwór złośliwy szyjki macicy; C53.0 Nowotwór złośliwy: błona śluzowa kanału szyjki macicy; C53.1 Nowotwór złośliwy: błona śluzowa zewnętrznej powierzchni szyjki macicy; C53.8 Nowotwór złośliwy: zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie szyjki macicy; C53.9 Nowotwór złośliwy: szyjka macicy, umiejscowienie nieokreślone Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.)

Zlecenie z dnia 4 kwietnia 2014 roku przekazane pismem Ministra Zdrowia znak MZ-PLA-460-19199-104/DJ/14. W toku prac wystąpiono do ekspertów klinicznych, w tym do Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii ginekologicznej, z prośbą o opinie dotyczące ww. technologii medycznej.

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań bewacyzumabu i liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowych wskazaniach. (do dnia zakończenia niniejszego raportu nie uzyskano odpowiedzi).

2.1. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Rak szyjki macicy (łac. *carcinoma cervicis uteri*, ang. *cervical cancer*) to pierwotny nowotwór złośliwy szyjki macicy. Raka szyjki macicy poprzedza stan zwany śródnabłonkową (wewnątrz nabłonkową) neoplazją szyjki macicy (ang. *cervical intraepithelial neoplasia*, CIN). Najczęstszym typem histologicznym raka szyjki macicy jest rak płaskonabłonkowy (około 80%), a znacznie rzadziej występuje rak gruczolowy (około 10%). Bardzo rzadkimi typami histologicznymi są: rak drobnokomórkowy, pierwotny chłoniak i mięsak szyjki macicy. Jest to nowotwór złośliwy o wolnym przebiegu, często nie dający objawów. Jego obecność może być potwierdzona przez badanie cytologiczne. Głównym i najważniejszym czynnikiem ryzyka raka szyjki macicy jest wirus brodawczaka ludzkiego HPV (ang. *human papilloma virus*).

<http://www.cancer.gov/cancertopics/types/cervical>

Epidemiologia

Zachorowalność na raka szyjki macicy w Polsce jest na średnim poziomie w stosunku do innych krajów na świecie. Współczynniki zachorowalności i umieralności związanej z rakiem szyjki macicy w Polsce obniżają się od lat 80. XX wieku. W 2011 roku stwierdzono 3078 zachorowań (standaryzowany współczynnik — 10,3/100 000) oraz 1735 zgonów (standaryzowany współczynnik — 5,1/100 000). Polska należy do krajów europejskich o jednym z najniższych odsetków 5-letnich przeżyć względnych w raku szyjki macicy (ok. 54% v. 67% dla Europy). (PUO 2013)

Zgodnie z raportem ICO (Institut Català d'Oncologia) z czerwca 2013 r. rak szyjki macicy jest trzecim co do częstości występowania nowotworem złośliwym u kobiet na świecie, powodującym w roku 2008 ponad 530 000 zachorowań oraz 275 000 tysięcy zgonów. Polski wskaźnik zachorowalności na raka szyjki macicy wynosi 11,6 na 100 000. Według raportu ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) z 2012 r. rak szyjki macicy jest drugim po raku piersi najczęściej występującym w Unii Europejskiej nowotworem wśród kobiet w wieku od 15-44 lat. Co roku odnotowuje się 33 000 przypadków zachorowań na raka szyjki macicy oraz 15 000 zgonów z nim związanych.

Populacja Polski składa się z 17,10 mln kobiet w wieku powyżej 15 lat, które są obarczone ryzykiem rozwoju raka szyjki macicy. Obecne oszacowania wskazują, iż co roku u 3 536 rozpoznaje się raka szyjki macicy, a 1 951 umiera z powodu tej choroby. Rak szyjki macicy w Polsce jest szóstym najczęstszym nowotworem wśród kobiet oraz czwartym wśród kobiet między 15 a 44 r.ż. Na podstawie przeprowadzonych badań testowych na wykrycie wirusa HPV oszacowano, że w danym czasie 14,4% kobiet w populacji doświadczy infekcji wirusem HPV oraz, że 87,1 % inwazyjnych raków szyjki macicy związanych jest z wirusem HPV typu 16 oraz 18. Rak szyjki macicy stanowi w Polsce siódma przyczynę zgonów kobiet z przyczyn nowotworowych oraz drugą wiodącą przyczyną śmierci kobiet między 15 a 44 r.ż.

Na podstawie danych z raportu ICO 2013, w tabelach poniżej została przedstawiona dokładna epidemiologia raka szyjki macicy w Polsce. (ICO 2013)

Tabela 1. Wskaźniki epidemiologiczne dla raka szyjki macicy w Polsce na podstawie danych ICO 2013.

Wskaźnik	Wartość
Roczna liczba nowych zachorowań	3 536
Całkowita liczba zachorowań na 100 tys. mieszkańców	17,9
Wskaźnik zachorowań standaryzowany względem wieku na 100 tys. mieszkańców	11,6
Skumulowane ryzyko (%) w wieku 75 lat*	1,3
Roczna liczba zgonów	1 951
Wskaźnik liczby zgonów na 100 tys. mieszkańców	9,9
Wskaźnik zgonów standaryzowany względem wieku na 100 tys. mieszkańców	5,8
Skumulowane ryzyko (%) w wieku 75 lat	0,6

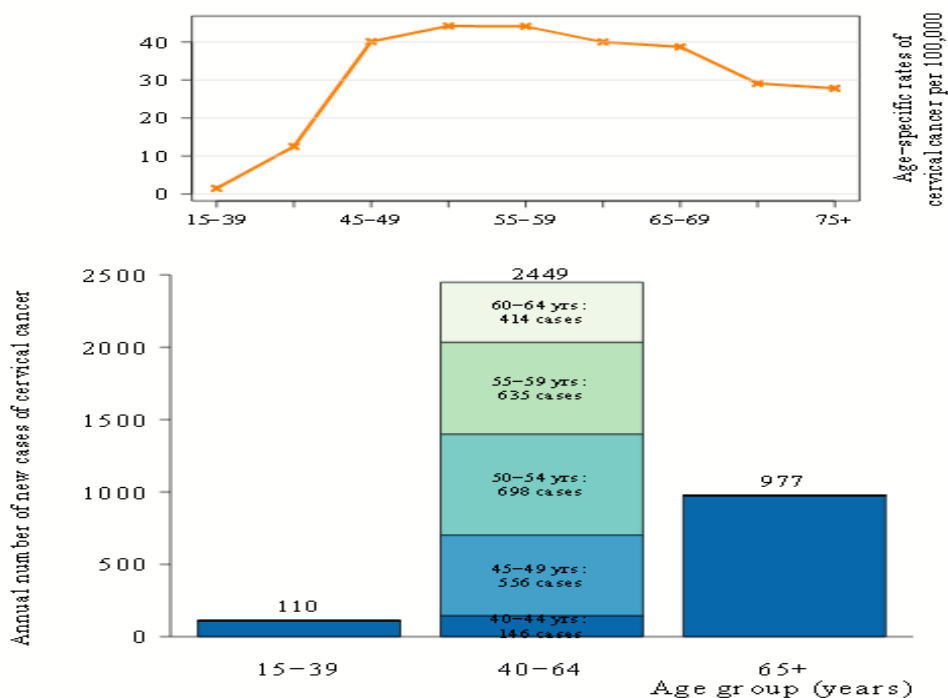
*dla nowotworu, wyrażone jako procentowa liczba nowonarodzonych, u której oczekuje się rozwinięcia danej jednostki chorobowej przed 75 r.ż., jeśli dane statystyczne pozostaną takie same

Tabela 2. Zachorowalność na raka szyjki macicy w Polsce wg Krajowego Rejestru Nowotworów.

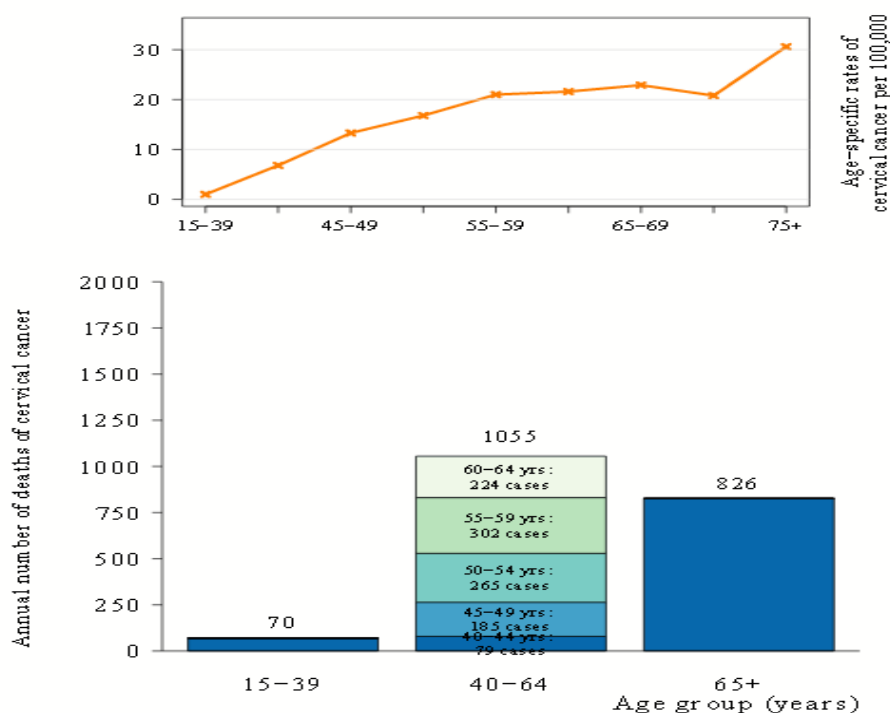
Rejestr nowotworów	Lata	Liczba przypadków	Wskaźnik zachorowań*	Wskaźnik zachorowań standaryzowany względem wieku*
Kraków	1998 – 2002	502	25,4	17,5
Kielce	1998 – 2002	702	21,3	15,5
Warszawa	1998 – 2002	871	19,7	12,5

*na 100 000 mieszkańców

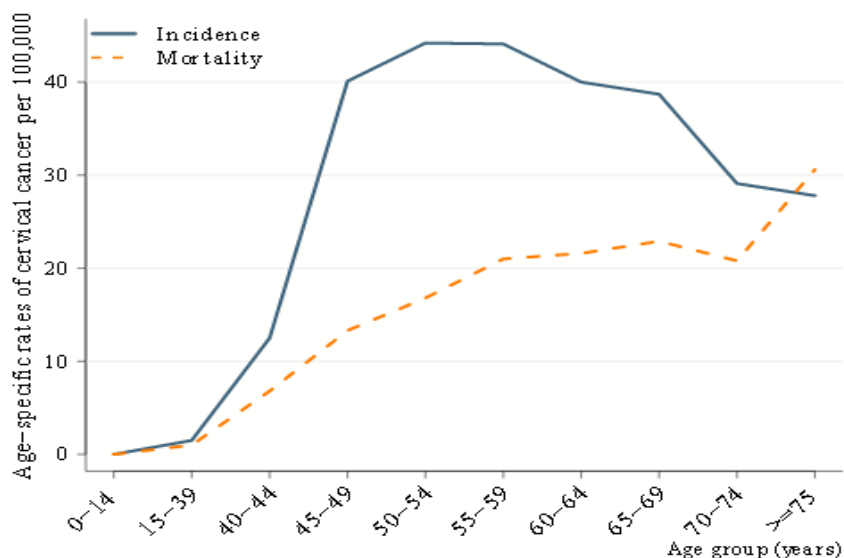
Rysunek 1. Roczna liczba przypadków oraz standaryzowana względem wieku zachorowalność na raka szyjki macicy w Polsce na podstawie danych ICO 2013.



Rysunek 2. Roczna liczba zgonów oraz śmiertelność standaryzowana względem wieku z powodu raka szyjki macicy w Polsce na podstawie danych ICO 2013.



Rysunek 3. Porównanie standaryzowanej względem wieku zachorowalności oraz śmiertelności z powodu raka szyjki macicy w Polsce (kolorem niebieskim zaznaczona została zachorowalność, żółtym śmiertelność) na podstawie danych ICO 2013.



Polska należy do krajów o najniższym odsetku 5-letnich przeżyć względnych chorych na raka szyjki macicy, co świadczy o niskim wskaźniku wyleczalności. Porównanie wskaźników zachorowalności, rozpowszechnienia i 5-letniej przeżywalności (przeżywalność względna, standaryzowana względem wieku) chorych z rozpoznaniem raka szyjki macicy w Polsce przedstawiono w tabeli poniżej, w porównaniu do przeciętnych europejskich. Wyniki estymacji, dokonanych w oparciu o dane z krajowych rejestrów, pochodzą z badań EUROPREVAL, Eurocare-2 i Eurocare-4.

Tabela 3. Porównanie wskaźników epidemiologicznych dla raka szyjki macicy w Europie i w Polsce.

Wskaźnik	Europa	Polska
Zachorowalność ¹ (/100 000)	10,8	16,7
Rozpowszechnienie ² (/100 000)	88,2	106,7
Przeżywalność 5-letnia ³ na podst. lat 1998-1992 (%)	61,8	51,0
Przeżywalność 5-letnia ⁴ na podst. lat 2000-2002 (%)	60,4	56,0

¹ – standaryzacja względem wieku; estymacja w oparciu o zachorowalność w latach 1988-1992;

² – całkowite rozpowszechnienie na dzień 31.12.1992, standaryzowane względem wieku;

³ – przeżywalność względna, standaryzowana względem wieku; źródło: EUROPREVAL, estymacja na podst. danych z EUROCARE-2

⁴ - przeżywalność względna, standaryzowana względem wieku; źródło: Eurocare-4

(EUROPREVAL, EUROCARE-4)

Etiologia i patogenezę

W etiologii raka szyjki macicy najważniejszą rolę odgrywa zakażenie HPV (wykrywany w niemal wszystkich przypadkach). Częstość zakażeń HPV w krajach o wysokiej zachorowalności na raka szyjki macicy mieści się w granicach 10–20%, a w krajach o niskiej zachorowalności wynosi 5–10%. Zakażenie HPV stanowi najistotniejszy czynnik zachorowania na raka szyjki macicy. Głównym typem onkogennym wirusa jest typ HPV 16 (53% przypadków raka i nabłonkowej neoplazji — CIN1–CIN3). Drugim pod względem częstości wirusem onkogennym jest typ 18 (15% przypadków).

Wśród czynników zwiększających ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy wyróżnia się główne i prawdopodobne. W badaniach populacyjnych i kliniczno-kontrolnych (brak dowodów pochodzących z badań z losowym doбором chorych) wykazano, że badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy przyczyniają się zmniejszenia zachorowalności oraz umieralności. (PUO 2013)

Klasyfikacja i obraz kliniczny

Według międzynarodowej klasyfikacji chorób, nowotwór złośliwy szyjki macicy oznaczany jest kodem ICD 10 -C53, zaś nowotwór macicy in situ kodem D06. Poniżej przedstawiono istniejące klasyfikacje zmian przedrakowych i nowotworowych szyjki macicy. Nomenklatura obejmuje wszystkie obowiązujące obecnie systemy oceny wymazów z szyjki macicy (w tym PAPA, Bethesda, WHO, CIN):

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

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

AIS i CIS

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

CIN 1 = LSIL, CIN 2, CIN 3 = HSIL

- **CIN 1** (ang. **cervical intraepithelial neoplasia**) śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy małego stopnia (dysplazja małego stopnia). Stan, w którym w obrębie nabłonka płaskiego szyjki macicy, pod wpływem zakażenia wirusem HPV dochodzi do masowego namnażania wirusa, któremu towarzyszą charakterystyczne zmiany w budowie komórek nabłonkowych ograniczone na ogół do dolnej 1/3

grubości nabłonka. Nieprawidłowości komórkowe nie są jednak zbyt nasilone i w 60% przypadków zmiany ustępują samorzutnie bez interwencji medycznej.

- **CIN 2** dysplazja średniego stopnia. Stan, w którym nasilenie atypowych cech komórek nabłonka płaskiego szyjki macicy powodowanych zakażeniem wirusem HPV wysokiego ryzyka jest znaczące, zaś grubość pokładu tak zmienionych komórek dochodzi do 2/3 nabłonka. Namnażanie wirusa HPV jest mniej intensywne niż w stadium CIN 1 jednak zaburzenia czynności komórek w nabłonku (szczególnie utrata różnicowania i niekontrolowane podziały) są większe. Istnieje nadal dość duża szansa spontanicznego ustąpienia zmian. Wymagana interwencja chirurgiczna.
- **CIN 3** dysplazja dużego stopnia. Stan przedrakowy szyjki macicy występujący w nabłonku płaskim i powodowany bardzo głębokimi zaburzeniami różnicowania komórek zakażonych wirusem HPV wysokiego ryzyka. Silnie wyrażone cechy atypowe komórek występują w ponad 2/3 grubości nabłonka. CIN 3 wymaga pilnej interwencji chirurgicznej.
- **LSIL** (ang. **low grade squamous intraepithelial lesion**) stan, w którym obserwujemy zmiany dysplastyczne niskiego stopnia odpowiadających dysplazji niskiego stopnia CIN 1.
- **HSIL** (ang. **high grade squamous intraepithelial lesion**) stan, w którym obserwujemy zmiany dysplastyczne wysokiego stopnia odpowiadających dysplazji średniego- CIN 2 lub wysokiego- CIN 3 stopnia.

Nowe zasady określania stopnia zaawansowania nowotworów ginekologicznych, w tym nowotworu szyjki macicy, zatwierdzone przez Międzynarodową Federację Położników i Ginekologów (FIGO) w 2009 r. przedstawia poniższa tabela.

Tabela 4. Klasyfikacja zmian nowotworowych wg FIGO z 2009 r.

Stopień	Charakterystyka
I	Rak ściśle ograniczony do szyjki macicy
IA	Rak mikroinwazyjny, rozpoznawany wyłącznie mikroskopowo na podstawie materiału obejmującego całą zmianę nowotworową
IA1	Głębokość naciekania podścieliska \leq 3 mm od błony podstawnej, średnica zmiany \leq 7 mm
IA2	Głębokość naciekania podścieliska \leq 5 mm od błony podstawnej, średnica zmiany \leq 7 mm
IB	Wszystkie przypadki zmian większych niż określone w stopniu IA2, widocznych klinicznie lub nie
IB1	Klinicznie widoczna zmiana \leq 4 cm
IB2	Klinicznie widoczna zmiana $>$ 4 cm
II	Rak przechodzi poza szyjkę macicy bez dochodzenia do ścian miednicy, ale nacieka pochwę jedynie w górnych 2/3 długości
IIA	Naciek przechodzi na sklepienie i/lub pochwę, ale nie przekracza 2/3 górnej części i nie nacieka przymacicz
IIA1	Klinicznie widoczna zmiana \leq 4 cm
IIA1	Klinicznie widoczna zmiana $>$ 4 cm
IIB	Nacieki przymacicz niedochodzące do kości miednicy (bez nacieku pochwy lub z naciekiem)
III	Rak dochodzi do ścian miednicy (w badaniu przez odbytnicę nie stwierdza się wolnej przestrzeni między naciekiem a kością miednicy), naciek pochwy obejmuje dolną 1/3 długości, wszystkie przypadki wodonercza lub nieczynnej nerki (bez względu na rozległość procesu nowotworowego, stwierdzonego w badaniu zestawionym) zalicza się również do stopnia III zaawansowania raka
IIIA	Rak nacieka 1/3 dolną pochwy, w przymaciczach nie stwierdza się nacieków do kości
IIIB	Nacieki w przymaciczach do kości, obecność wodonercza lub nieczynnej nerki
IV	Przejście raka poza obszar miednicy mniejszej lub zajęcie śluzówki pęcherza moczowego bądź odbytnicy
IVA	Naciekanie sąsiednich narządów
IVB	Przerzuty odległe

Diagnostyka

Dzięki wprowadzonym badaniom cytoonkologicznym w formie aktywnych programów skринingu (w Polsce Narodowy Program Aktywnej Profilaktyki Raka Szyjki Macicy) lub oportunistycznie wykonywanych badań u znacznej grupy pacjentek rozpoznaje się zmiany przednowotworowe (CIN2–3) lub wczesne (przedkliniczne) raki szyjki macicy i po stwierdzeniu nieprawidłowego wyniku badania cytologicznego wykonuje się badanie kolposkopowe oraz pobiera wycinki.

W przypadku postaci klinicznych w trakcie badania ginekologicznego stwierdza się zmianę w obrębie szyjki macicy, z której pobiera się bezpośrednio biopsję.

Najczęstszym typem histologicznym raka szyjki macicy jest rak płaskonabłonkowy (ok. 80%), znacznie rzadziej (ok. 10%) występuje rak gruczolowy. Bardzo rzadkimi typami histologicznymi są: rak drobnokomórkowy, pierwotny chłoniak i mięsak szyjki macicy. Przedstawione niżej zalecenia odnoszą się do raka płaskonabłonkowego i raka gruczolowego.

Po uzyskaniu potwierdzenia histopatologicznego raka szyjki macicy konieczne jest określenie klinicznego stopnia zaawansowania i zaplanowanie leczenia. W tym celu należy wykonać: pełne badanie lekarskie (podmiotowe i przedmiotowe), ze szczególnym uwzględnieniem badania dostępnych węzłów chłonnych; badanie ginekologiczne (per vaginam i per rectum); badanie RTG klatki piersiowej; podstawowe badania krwi i moczu.

Uzupełniające badania dodatkowe obejmują USG przezpochwowe i USG jamy brzusznej.

We wczesnych stopniach zaawansowania konieczne jest wykonanie konizacji chirurgicznej, co umożliwi potwierdzenie stopnia IA1. Zasadne jest również przeprowadzenie badania w krótkim znieczuleniu ogólnym (zwłaszcza u kobiet otyłych i trudno poddających się badaniu ginekologicznemu).

W wyższych stopniach zaawansowania w celu zaplanowania leczenia wskazane jest przeprowadzenie badań obrazowych (CT, MR, PET-CT) oraz wykonanie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) węzłów chłonnych i/lub przymacicz (wybrane przypadki).

W przypadku podejrzenia nacieku na pęcherz moczowy i odbytnicę należy przeprowadzić cystoskopię, proktoskopię lub rektosigmoidoskopię i badanie mikroskopowe materiału pobranego z podejrzanych zmian w pęcherzu moczowym i odbytnicy. W wybranych przypadkach może być wykonywana laparoscopia.

Do oceny stopnia zaawansowania wykorzystuje się klasyfikację kliniczną FIGO. W ramach badań dodatkowych akceptowane w niej jest zastosowanie badania RTG klatki piersiowej, urografii oraz badania RTG jelita grubego z kontrastem. Inne badania (CT, MR lub PET-CT) oraz naciekanie przestrzeni wokół naczyń chłonnych nie mają wpływu na stopień według FIGO. Od 2009 roku stosowany jest nowy system klasyfikacji FIGO, który w porównaniu z wcześniejszą klasyfikacją (1994 r.) wprowadził podział stopnia IIA na podstopnie w zależności od wielkości guza. (PUO 2013)

Leczenie i cele leczenia

W raku szyjki macicy stosuje się leczenie chirurgiczne, RTH, RCTH i CTH.

Plan leczenia powinien być ustalany w zespole wielodyscyplinarnym, z udziałem doświadczonego ginekologa lub ginekologa onkologa, radioterapeuty i onkologa klinicznego. Kluczowymi czynnikami warunkującymi wybór i sekwencję leczenia są zaawansowanie nowotworu i stan ogólny chorej.

Podstawową metodą leczenia wczesnego raka szyjki macicy (st. IA–IB1 i IIA1) jest chirurgia (wspólną cechą w tej grupie chorych jest wielkość zmiany nieprzekraczająca 4 cm i brak zajęcia przymacicz). U części chorych po leczeniu operacyjnym z czynnikami ryzyka nawrotu zaleca się pooperacyjną RCTH. We wczesnych postaciach (IA1–IB1) istotne znaczenie w planowaniu leczenia ma również wola pacjentki, aby zachować płodność. W przypadku chorych w stopniu IB2–IIA2 podstawową metodą leczenia jest RCTH, w określonych sytuacjach możliwe jest leczenie chirurgiczne. W leczeniu zaawansowanego miejscowo raka szyjki macicy (st. IIB–IVA) standardem jest RCTH. Chemioterapia ma zastosowanie w przypadku przerzutów odległych oraz wznów. (PUO 2013)

Leczenie w zależności od stopnia zaawansowania

IA1

W przypadku raka szyjki macicy w stopniu IA1 leczeniem wystarczającym jest proste wycięcie macicy lub konizacja chirurgiczna u osób z przeciwwskazaniami do leczenia operacyjnego.

IA2–IB1/IIA1

Radykalne wycięcie macicy (wycięcie macicy z przymaciczami) wraz z węzłami chłonnymi miednicy oraz węzłami okołoaortalnymi jest obecnie postępowaniem z wyboru w stopniach od IA2 do IB1 i IIA1. Zabieg ten może być przeprowadzony zarówno techniką chirurgii otwartej lub laparoskopowej, jak i za pomocą systemu chirurgii obrotowej (system daVinci). Istotne jest doświadczenie ośrodka w stosowaniu danej techniki. Metoda biopsji węzła wartowniczego jest coraz powszechniej stosowana alternatywnie wobec limfadenektomii miedniczej, ale według wielu autorów nadal jest postępowaniem eksperymentalnym.

IB2 i IIA2

W przypadku stopni IB2 i IIA2 (wielkość zmiany > 4 cm bez zajęcia przymacicz) preferuje się obecnie RCTH, z uwagi na wysoki odsetek chorych ze wskazaniami do uzupełniającego leczenia pooperacyjnego. W określonych sytuacjach możliwe jest rozważenie leczenia operacyjnego, jak w stopniach IA2–IB1/IIA1.

Radioterapia obejmuje stosowanie brachyterapii i teleterapii (dawka w punkcie A — 80–85 Gy). W przypadku uzupełniającej RTH podstawą decyzji o podjęciu leczenia jest określenie czynników rokowniczych. Wskazaniami do uzupełniającej pooperacyjnej RCTH są: naciekanie nowotworowe w linii cięcia chirurgicznego, naciekanie nowotworowe przymacicza, przerzuty w węzłach chłonnych.

Radioterapię należy rozważyć w przypadku: naciekania przestrzeni wokół naczyń chłonnych; dużej wielkości guza pierwotnego; głębokiego naciekania podścieliska; stopnia zróżnicowania histopatologicznego G2/G3; braku wystarczających danych o stanie przymacicza lub liczbie węzłów chłonnych.

IIB–IVA

Pierwotna RCTH jest postępowaniem z wyboru w stopniach od IIB do IVA. Wyniki badań z losowym doborem chorych oraz ich metaanaliza wykazały przewagę RCTH nad samodzielną RTH u chorych na zaawansowanego miejscowo raka szyjki macicy. Leczenie skojarzone jest standardem postępowania o założeniu radykalnym u chorych w stopniach zaawansowania od IB2 do IVA. Korzyści z leczenia skojarzonego są znacząco większe u chorych w niższych stopniach zaawansowania (bezwzględne różnice w przeżyciach po 5-letniej obserwacji wynoszą 10% wobec 7% i 3%, odpowiednio u chorych z zaawansowaniem w stopniach IB–IIA, IIB i IIIB–IVA). Podczas RCTH najczęściej jest stosowana cisplatyna w monoterapii (jednorazowa dawka 40 mg/m² w odstępach 7-dniowych). U chorych z przeciwwskazaniami do leczenia cisplatiną można stosować karboplatinę lub RCTH bez pochodnej platyny. Radiochemioterapia zwiększa ryzyko powikłań żołądkowo-jelitowych oraz hematologicznych. Odległe powikłania leczenia skojarzonego są słabo znane.

Dane z jednego badania III fazy z zastosowaniem cisplatyny wraz z gemcytabiną w trakcie RTH i następnie — po zakończeniu — w fazie leczenia adiuwantowego wskazują na możliwość poprawy wyników leczenia przy zastosowaniu 2 leków łącznie z RTH.

IVB

W stopniu IVB (choroba uogólniona) stosuje się paliatywną CTH oraz leczenie chirurgiczne (możliwe do wycięcia przerzuty lub miejscowy nawrót). Wyniki badań oceniających wartość stosowania wycięcia macicy po RTH wskazują, że takie postępowanie nie przynosi korzyści terapeutycznych. Wartość konsolidującej CTH po RCTH jest niepewna, dlatego ta metoda nie powinna być stosowana rutynowo. Chemioterapia neoadiuwantowa pozostaje w sferze badań klinicznych. (PUO 2013)

Leczenie oszczędzające w celu zachowania płodności

W przypadku stopnia IA1 konizacja chirurgiczna jest metodą diagnostyczno-terapeutyczną — pozwala potwierdzić wczesny stopień zaawansowania nowotworu oraz umożliwia posiadanie dzieci u osób pragnących zachować płodność. We wczesnych postaciach raka szyjki macicy w stopniach IA2–IB1 u młodych chorych, które pragną zachować płodność, możliwe jest przeprowadzenie zabiegu radykalnego wycięcia szyjki macicy z przymaciczami (radykalna trachelektomia) wraz z limfadenektomią węzłów chłonnych miednicy. Zabieg można przeprowadzić w przypadku: chęci zachowania płodności; braku objawów zaburzenia płodności; wielkości zmiany poniżej 2 cm; braku naciekania górnej części kanału szyjki macicy.

Obecnie zabieg może być wykonany przez: połączenie trachelektomii radykalnej wykonywanej przez pochwę z laparoskopowym usunięciem węzłów chłonnych miednicy; laparoskopową trachelektomię wraz z laparoskopowym usunięciem węzłów chłonnych miednicy; trachelektomię wraz z usunięciem węzłów chłonnych wykonaną za pomocą systemu daVinci; klasyczną laparotomię.

Ciążę uzyskuje się po oszczędzającym leczeniu u około 44% kobiet, którym w ponad połowie przypadków udaje się urodzić dziecko drogą cięcia cesarskiego. (PUO 2013)

Leczenie nawrotów

Postępowanie u chorych z nawrotem zależy od rodzaju leczenia pierwotnego i lokalizacji nawrotu. W przypadku chorych pierwotnie leczonych wyłącznie chirurgicznie zastosowanie RTH lub RCTH w sytuacji stwierdzenia nawrotu choroby pozwala na uzyskanie kontroli nowotworu u około 40% chorych. Możliwości skutecznej chirurgii ratującej (wytrzewienie) po wcześniejszej RTH są bardziej ograniczone, a wyniki nieco gorsze ze względu na większe ryzyko poważnych powikłań. U chorych z możliwymi do wycięcia przerzutami (płuca, wątroba) należy rozważyć leczenie chirurgiczne. U chorych ze wznową w obrębie miednicy (obszar napromieniowany), u których nie ma możliwości ratującego leczenia chirurgicznego, CTH ma niewielką skuteczność. (PUO 2013)

Leczenie systemowe

Najskuteczniejszym lekiem w raku szyjki macicy jest cisplatyna, aczkolwiek uzyskanie obiektywnej odpowiedzi podczas monoterapii dotyczy niewielu chorych, a czas przeżycia wynosi zaledwie około 6–8

miesiący. Skuteczność schematów 2-lekowych (cisplatyna w skojarzeniu z topotekaniem, paklitakselem, winorelbina lub gemcytabiną) jest porównywalna, przy czym wyniki bezpośredniego porównania wymienionych połączeń wskazują na niewielką przewagę schematu z zastosowaniem paklitakselu. Jedynie w przypadku skojarzenia cisplatyny z topotekaniem wykazano znamienne lepsze wyniki w porównaniu z monoterapią cisplatyną.

Przy wyborze rodzaju CTH w pierwszej kolejności należy się kierować ryzykiem powikłań. Wartość CTH drugiej linii jest niepewna. U chorych, które odpowiedziały na CTH pierwszej linii i pozostają w dobrym stanie ogólnym, można rozważyć w drugiej linii CTH stosowanie monoterapii ifosfamidem, paklitakselem, topotekaniem, irynotekaniem lub winorelbina.

Paliatywną CTH należy prowadzić wyłącznie u wybranych chorych, które mogą odnieść korzyści z leczenia. Do czynników złego rokowania należą: wiek powyżej 50. roku życia, niski stan sprawności, lokalizacja nawrotu w miednicy, przebyte leczenie cisplatyną, nawrót w okresie krótszym niż 12 miesięcy od zakończenia radykalnego leczenia oraz stosowanie cisplatyny w monoterapii. U chorych ze złym rokowaniem (4–6 negatywnych czynników prognostycznych) CTH nie jest uzasadniona (mediana czasu przeżycia w tej grupie wynosi 2 miesiące).

Możliwości leczenia systemowego ogranicza mniejsza penetracja leków cytotoksycznych, a częste u chorych na raka szyjki macicy zaburzenia odpływu moczu i — w konsekwencji — upośledzenie funkcji nerek i zmniejszenie rezerw szpikowych mogą uniemożliwiać stosowanie cisplatyny. (PUO 2013)

Obserwacja

Badania kontrolne po pierwotnym leczeniu należy przeprowadzać co 3 miesiące w ciągu pierwszych 2 lat obserwacji, następnie co 6 miesięcy do 5 lat obserwacji oraz co rok po upływie 5-letniego okresu. Badanie kontrolne powinno bezwzględnie obejmować badania podmiotowe i przedmiotowe, pełne badanie ginekologiczne oraz badanie cytologiczne. (PUO 2013)

Rak kikuta szyjki macicy

Wyróżnia się raka powstałego pierwotnie w kikucie szyjki macicy (nowotwór rozpoznany po upływie roku od amputacji macicy, np. z powodu mięśniaków) oraz raka pozostawionego w kikucie szyjki macicy (nowotwór rozpoznany w ciągu 1. roku od usunięcia trzonu macicy, zmiana w szyjce macicy nierozpoznana podczas leczenia patologii trzonu).

Objawy i podstawa rozpoznania raka kikuta szyjki oraz jego klasyfikacja i sposoby leczenia są identyczne jak w sytuacji z zachowanym trzonem macicy. Ze względu na zmienione warunki anatomiczne leczenie chirurgiczne i napromienianie bywają utrudnione i wiążą się z większym odsetkiem powikłań. W wielu przypadkach z powodu krótkiego kanału szyjki macicy nie jest możliwe stosowanie radykalnej brachyterapii (brak możliwości zastosowania aplikatorów śródkanałowych), co wpływa niekorzystnie na wyniki leczenia. (PUO 2013)

Przebieg naturalny i rokowanie

W ciągu całego życia ponad 80% aktywnych seksualnie kobiet i mężczyzn było, jest lub będzie zakażonych wirusem HPV. Połowę osób zakażonych stanowią kobiety i mężczyźni w wieku 15-25 lat. Około 70% przypadków raka szyjki macicy jest związanych z zakażeniem HPV typem 16 i 18. Zmiany przedrakowe CIN 1, CIN 2 i CIN 3 są związane z zakażeniem HPV 16 i 18 w około 50-60%. CIN 1 współistnieje z zakażeniem HPV 16 i 18 w 25%, z HPV 6 i 11 w około 10%, w pozostałych przypadkach rozpoznane zostają inne typy wirusa.

Zakażenie HPV jest najczęściej przemijające, jednak zakażenie przetrwałe typem dużego ryzyka onkogenego wiąże się ściśle z rozwojem zmian CIN, VIN, VaIN, a także raka sromu, prącia i odbytu. Około 90% kłykcin narządów płciowych jest wywoływanych przez typ 6 lub 11 HPV; czasem w zmianach stwierdza się także zakażenie HPV 16 i 18.

Powinowactwo do nabłonka narządu płciowego kobiety wykazuje ok. 40 typów HPV. Zakażenie HPV może być jawne klinicznie lub przybrać formę subkliniczną albo utajoną. Objawy kliniczne zakażenia typami wirusa HPV o niskim potencjale onkogenym obejmują kłykciny płaskie lub kończyste narządów płciowych o różnym nasileniu. W fazie utajonej zakażenia nie występują żadne objawy. Na każdym z powyższych etapów zakażenie może ulec progresji, samoistnej regresji lub stać się procesem przewlekłym.

Najczęściej zakażenie HPV przebiega bezobjawowo i ulega samowyleczeniu. U kobiet do 25 roku życia większość infekcji ulega regresji w ciągu 12-18 miesięcy. Utrzymywanie się zakażenia powyżej 24 miesięcy jest związane z zakażeniem wirusami wysoko onkogenymi.

Liczba nowych zakażeń maleje wraz z wiekiem, ale ryzyko przejścia zakażenia w formę przetrwałą wzrasta wraz z wiekiem osoby zakażonej. Obecny stan wiedzy nie pozwala na zidentyfikowanie wszystkich czynników, które wpływają na przetrwanie infekcji oraz jej progresji do raka szyjki macicy. Wiadomo jednak, że przewlekłe zakażenie typami wirusa HPV o wysokim potencjale jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju raka szyjki macicy.

Źródło: Poradnik samorządowy 2008

<http://www.profilaktykarakaszykimacicy.pl/samorzady/PoradnikSZMPprofilaktykaRSM.pdf>

2.1.1. Opis świadczeń alternatywnych

Krajowe i światowe wytyczne postępowania terapeutycznego różnicują schematy leczenia ze względu na typ zmian nowotworowych oraz stopień jego zaawansowania.

W leczeniu raka szyjki macicy stosowane jest leczenie chirurgiczne, radioterapia, radiochemioterapia, chemioterapia oraz leczenie podtrzymujące.

W opinii ekspertów, w Polsce, chore u których można rozważyć stosowanie bewacyzumabu otrzymują 2-lekowe schematy oparte przede wszystkim na cisplatynie (cisplatyna z paklitaksemem, topotecanem, gemcytabiną, winorelbiną) lub cisplatynę w monoterapii. Wskazane schematy chemioterapii, mogą stanowić potencjalne komparatory dla bewacyzumabu.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w przedmiotowych wskazaniach w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lekowe:

Tabela 5. Leki refundowane w ramach chemioterapii w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C53.

Wskazanie	Technologie rekomendowane i refundowane w przedmiotowych wskazaniach
C53: nowotwór złośliwy: szyjki macicy	Bleomycin Sulphate, Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Darcabazinum, Doxorubicinum, Etoposidum, Fluorouracilum, Ifosfamidum, Irinotecanum, Mitomycinum, Paclitaxelum, Topotecanum wstrzyknięcie, Vinblastinum, Vincristinum, Vinorelbinum
<i>Źródło:</i> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych	

Tabela 6. Leki refundowane w ramach chemioterapii w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C53.0.

Wskazanie	Technologie rekomendowane i refundowane w przedmiotowych wskazaniach
C53.0: nowotwór złośliwy: błona śluzowa kanału szyjki macicy	Bleomycin Sulphate, Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Doxorubicinum, Etoposidum, Fluorouracilum, Ifosfamidum, Irinotecanum, Mitomycinum, Paclitaxelum, Topotecanum wstrzyknięcie, Vinblastinum, Vincristinum, Vinorelbinum
<i>Źródło:</i> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych	

Tabela 7. Leki refundowane w ramach chemioterapii w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C53.1.

Wskazanie	Technologie rekomendowane i refundowane w przedmiotowych wskazaniach
C53.1: nowotwór złośliwy: błona śluzowa zewnętrznej powierzchni szyjki macicy	Bleomycin Sulphate, Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Darcabazinum, Doxorubicinum, Etoposidum, Fluorouracilum, Ifosfamidum, Irinotecanum, Mitomycinum, Paclitaxelum, Topotecanum wstrzyknięcie, Vinblastinum, Vincristinum, Vinorelbinum
<i>Źródło:</i> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych	

Tabela 8. Leki refundowane w ramach chemioterapii w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C53.8.

Wskazanie	Technologie rekomendowane i refundowane w przedmiotowych wskazaniach
C53.8: nowotwór złośliwy: zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie szyjki macicy	Bleomycin Sulphate, Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Darcabazinum, Doxorubicinum, Etoposidum, Fluorouracilum, Ifosfamidum, Irinotecanum, Mitomycinum, Paclitaxelum, Topotecanum wstrzyknięcie, Vinblastinum, Vincristinum, Vinorelbinum
<i>Źródło:</i> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych	

Tabela 9. Leki refundowane w ramach chemioterapii w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C53.9.

Wskazanie	Technologie rekomendowane i refundowane w przedmiotowych wskazaniach
-----------	--

Wskazanie	Technologie rekomendowane i refundowane w przedmiotowych wskazaniach
C53.9: szyjki macicy, umiejscowienie nieokreślone	Bleomycin Sulphate, Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Darcabazinum, Doxorubicinum, Etoposidum, Fluorouracilum, Ifosfamidum, Irinotecanum, Mitomycinum, Paclitaxelum, Topotecanum wstrzyknięcie, Vinblastinum, Vincristinum, Vinorelbinum
Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych	

2.1.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych epidemiologicznych przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie w 2011 r. w Polsce zarejestrowano łącznie 5936 przypadków nowotworu złośliwego szyjki macicy ICD-10 C53 (brak odrębnych danych dla rozpoznań C53.0, C53.1, C53.8, C53.9).

Tabela 10. Liczba zachorowań (LZ) w podziale na kody rozpoznań – ICD-10: C53.

Rok	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
LZ	7208	7220	6878	6690	6531	6452	6862	6540	6204	6156	5936	5918	5803	5689

Źródło: Raporty na podstawie danych, Centrum Onkologii, <http://epid.coi.waw.pl/km/> dostęp 11.04.2014, dane lat 2012-2014 stanowią ekstrapolację danych z lat 1999-2011.

2.2. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.2.1. Interwencje

2.2.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

bewacyzumab

Postać farmaceutyczna: koncentrat do sporządzania roztworów do infuzji

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce: 12 stycznia 2005 (EMA)

Dawkowanie: Zalecana dawka bewacyzumabu wynosi 15 mg/kg mc. podawana raz na 3 tygodnie we wlewie dożylnym.

Bewacyzumab jest stosowany łącznie z karboplatiną i paklitaksemem 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.

Mechanizm działania: Neutralizuje aktywność czynnika wzrostu naczyń śródbłonna (VEGF), przez co zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie i hamuje jego wzrost.

Tabela 11. Kraje, w których lek jest zarejestrowany (na podstawie: <http://www.drugs.com/international/bevacizumab.html> (dostęp 15.05.2014 r.))

Kraj	Nazwa handlowa	Producent/podmiot odpowiedzialny	
Turcja	Altuzan	Roche	
Ekwador	Avastatin		
Hong Kong	Avastin Roche		
Zjednoczone Emiraty Arabskie, Armenia, Argentyna, Austria , Australia, Bośnia i Hercegowina , Belgia , Bahrajn, Brazylia, Kanada, Szwajcaria , Chile, Chiny, Kolumbia, Czechy , Niemcy , Dania , Egipt, Hiszpania , Finlandia , Francja , Wielka Brytania , Gruzja, Chorwacja , Węgry , Indonezja, Irlandia, Izrael, Irak, Iran, Włochy , Jordan, Kuwejt, Liban, Litwa , Luksemburg , Łotwa , Moldawia , Meksyk, Holandia , Norwegia , Nowa Zelandia, Oman, Filipiny, Polska , Portugalia , Katar, Rumunia , Serbia , Rosja , Arabia Saudyjska, Szwecja , Słowenia , Słowacja , Syria, Tajlandia, Tunezja, Tajwan, Urugwaj, Jemen; Republika Południowej Afryki, Singapur, Grecja	Avastin		
Japonia			Chugai Pharmaceutical
USA			Genentech
Austria			HAEMATO pharm, Inopha
Islandia			Icepharma

Produkt leczniczy Avastin® (bewacyzumab) został zarejestrowany w Food and Drug Administration (FDA) 26 lutego 2004 r.

Źródło: <http://www.accessdata.fda.gov/spl/data/299c8da6-f3d6-4643-9cdd-ad5703bb38af/299c8da6-f3d6-4643-9cdd-ad5703bb38af.xml#section-boxed-warning>; <http://labels.fda.gov/getProprietaryName.cfm>

Tabela 12. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną bewacyzumab obecnie zarejestrowane w Polsce

Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Podmiot odpowiedzialny
Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4ml, 1 fiol. á 4 ml, 5909990010486	Roche Registration Ltd.
Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16ml, 1 fiol. á 16 ml, 5909990010493	

2.2.1.2. Wskazania zarejestrowane

Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami.

Terapia skojarzona bewacyzumabem z chemioterapią opartą o paklitaksel jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi.

Terapia skojarzona bewacyzumabem z kapecytabiną jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi, u których inny rodzaj chemioterapii, w tym taksany lub antracykliny, nie został uznany za odpowiedni. Pacjenci, którzy otrzymali taksany lub antracykliny w ramach leczenia uzupełniającego w czasie ostatnich 12 miesięcy, nie powinni być leczeni produktem Avastin w skojarzeniu z kapecytabiną.

Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.

Bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem alfa-2a jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsiałym rakiem nerki.

Bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stadium IIIB, IIIC i IV wg klasyfikacji FIGO Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa) nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej.

Bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwszym nawrotem wrażliwego na związki platyny raka nabłonkowego jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF (ChPL Avastin).

2.2.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski

Zlecenie MZ dotyczy 5 wskazań w ramach chemioterapii niestandardowej:

- C53 Nowotwór złośliwy szyjki macicy;
- C53.0 Nowotwór złośliwy: błona śluzowa kanału szyjki macicy;
- C53.1 Nowotwór złośliwy: błona śluzowa zewnętrznej powierzchni szyjki macicy;
- C53.8 Nowotwór złośliwy: zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie szyjki macicy;
- C53.9 Nowotwór złośliwy: szyjka macicy, umiejscowienie nieokreślone.

2.2.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Tabela 13. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie.

Ekspert	Stanowisko
Prof. Włodzimierz Sawicki – konsultant krajowy w dziedzinie onkologii ginekologicznej	Bewacyzumab jest zarejestrowany w Polsce do stosowania w następujących wskazaniach: rak okrężnicy lub odbytnicy, rak piersi, rak płuca, rak jajnika.
Prof. Janina Markowska – Prezes Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej; Konsultant wojewódzki	W Polsce leczenie bewacyzumabem dostępne jest w leczeniu chorych na raka jelita grubego oraz raka jajnika.

2.2.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Bewacyzumab był kilkakrotnie oceniany w Agencji w innych wskazaniach: zaawansowany rak jajnika, rozsiały rak piersi, raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, przerzutowy rak jelita grubego, nerkowokomórkowym rakiem nerki, guzy mózgu. Wnioskowane rozpoznania i technologie medyczne w nich stosowane nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTM. Streszczenia Stanowisk Rady oraz Rekomendacji Prezesa przedstawiono w poniższej tabeli.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 14. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie AOTM dotyczące stosowania bewacyzumabu.

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa
Leczenie zaawansowanego raka jajnika		
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 112/2012 z dnia 12 listopada 2012 r.</p> <p>Rekomendacja nr 103/2012 Prezesa AOTM z dnia 12 listopada 2012 r.</p> <p>Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)”</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C 48)”, bezpłatnie dla świadczeniobiorcy, w ramach istniejącej grupy limitowej. Rada Przejrzystości [redacted] lecz w ramach bardziej skutecznego i radykalnego niż wskazany przez podmiot odpowiedzialny [redacted]</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Na podstawie wyników odnalezionych przeglądów systematycznych oraz wniosków z tych przeglądów można stwierdzić, że bewacyzumab wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby. Wyniki dla analizy skuteczności bewacyzumabu dla punktów końcowych opisanych w badaniach RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku terapii bewacyzumabem w dawce 7,5 mg/kg m.c. (ICON7) wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko zgonu w porównaniu do grupy pacjentek stosujących chemioterapię. W przypadku dawki 7,5 mg/kg m.c. wykazano istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego (OS), definiowany jako czas od randomizacji pacjenta do zakończenia badania. Zaproponowany opis programu lekowego dotyczy populacji pacjentek, które mają najgorsze rokowanie (w badaniu ICON7 określone jako grupa wysokiego ryzyka progresji). W badaniu ICON7 w tej grupie chorych przy zastosowaniu bewacyzumabu w dawce 7,5 mg/kg m.c. uzyskano statystycznie istotne wydłużenie mediany przeżycia bez progresji (PFS) oraz mediany przeżycia całkowitego (OS). Wydaje się, że zasadne jest podjęcie leczenia w chwili obecnej w dawce 7,5 mg/kg m.c. jedynie w tej grupie pacjentek, a nie w całej populacji z rakiem jajnika w stopniu III i IV. Należy podkreślić, iż dawka bewacyzumabu 7,5 mg/kg m.c. oceniana w ramach badania ICON7, nie jest zgodna z zapisami dot. dawkowania w ChPL. Zgodnie z zapisami ChPL bewacyzumab, w leczeniu pierwszej linii nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, należy stosować w dawce 15 mg/kg m.c. Zgodnie z zapisami ocenianego programu lekowego do objęcia finansowaniem przewiduje się bewacyzumab w dawce 7,5 mg/kg m.c. w ww. wskazaniu. Eksperti kliniczni nie zgłosili uwag do zapisów ocenianego projektu programu lekowego. W przypadku objęcia finansowaniem ze środków publicznych ocenianej technologii, potwierdzają zasadność stosowania schematu dawkowania 7,5 mg/kg, argumentując to: obniżonym kosztem terapii oraz efektami leczniczymi, jak i działaniami niepożądanymi, które są zbliżone dla obu dawek bewacyzumabu).</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, 1 rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol, a 4 ml, kod EAN 5909990010493 w ramach programu lekowego: Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol, a 4 ml, kod EAN 5909990010493 w ramach programu lekowego Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48). Na podstawie wyników dostępnych randomizowanych badań klinicznych oraz odnalezionych przeglądów systematycznych i wniosków z tych przeglądów można stwierdzić, że bewacyzumab wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby. Ponadto, w przypadku terapii bewacyzumabem w dawce 7,5 mg/kg m.c. (badanie ICON7), wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko zgonu w porównaniu do grupy pacjentek stosujących chemioterapię. Ponadto w przypadku dawki 7,5 mg/kg m.c. wykazano także istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego (OS), definiowany jako czas od randomizacji pacjenta do zakończenia badania oraz wydłużenie mediany przeżycia bez progresji (PFS). Proponowany program lekowy dotyczy populacji pacjentek w wysokim stadium zaawansowania choroby. Należy podkreślić, iż dawka bewacyzumabu 7,5 mg/kg m.c. oceniana w ramach badania ICON7 oraz opisana w programie lekowym, nie jest zgodna z dawkowaniem zamieszczonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) dla ocenianego wskazania. Zgodnie z zapisami ChPL produktu leczniczego Avastin, w leczeniu pierwszej linii nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, zalecana dawka bewacyzumabu wynosi 15 mg/kg m.c. Zgodnie z zapisami ocenianego programu lekowego, do objęcia finansowaniem przewiduje się bewacyzumab w dawce 7,5 mg/kg m.c. w ww. wskazaniu. Eksperti kliniczni nie zgłosili uwag do zapisów ocenianego projektu programu lekowego. Przy zaproponowanym [redacted]</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 10/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r.</p> <p>w sprawie oceny leku Avastin (bewacyzumab)</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)” z uwzględnieniem proponowanych zmian kryteriów włączenia do programu, w ramach istniejącej grupy limitowej. Sugerowany poziom odpłatności: bezpłatnie. [redacted]</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Avastin, bewacyzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol, a 16 ml, kod EAN 5909990010486, - Avastin, bewacyzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol, a 4 ml, kod EAN 5909990010493, w ramach przedstawionego programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48).

<p>EAN 5909990010493 we wskazanym „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika”</p>	<p>Uzasadnienie Rada Przejrzystości w stanowisku nr 112/2012 z dnia 12 listopada 2012 r uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C 48)”.</p>	<p>Uzasadnienie rekomendacji Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że terapia bewacyzumabem w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C56, C57, C48 oraz zmiany dokonane w kryteriach włączenia do programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)” są zasadne z klinicznego punktu widzenia i pozwolą na zastosowanie terapii w odpowiedniej populacji pacjentów. Istotą proponowanych obecnie zmian jest usunięcie w kryteriach włączenia do programu badania stężenia D-dimerów oraz obniżenie stężenia hemoglobiny do ≥ 10 g/dl. Podwyższone stężenie D-dimerów występuje bardzo często u chorych na raka jajnika, natomiast stężenie hemoglobiny po rozległych zabiegach cytoredukcyjnych jest często obniżone względem normy. Także w badaniu ICON7 w kryteriach kwalifikacji pacjentów przyjęto stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl.</p>
<p>Leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozsiałym rakiem piersi</p>		
<p>Stanowisko RK nr. 36/2011 z dnia 18 kwietnia 2011r. Rekomendacja nr 26/2011 Prezesa AOTM z dnia 18 kwietnia 2011 r. w sprawie <u>usunięcia</u> z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Terapia skojarzona produktem Avastin z chemioterapią opartą o paklitaksel jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozsiałym rakiem piersi”, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programów terapeutycznych chemioterapii niestandardowej) „Terapia skojarzona produktem Avastin z chemioterapią opartą o paklitaksel jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozsiałym rakiem piersi” <u>Uzasadnienie:</u> W opinii Rady Konsultacyjnej nie ma mocnych dowodów na rzecz celowości stosowania bewacyzumabu w połączeniu z paklitaksellem w rozsiałym raku piersi, uzasadniających finansowanie tego leczenia ze środków publicznych. [...]Dostępne obecnie dowody naukowe nie wskazują w sposób jednoznaczny na przewagę korzyści z włączenia bewacyzumabu do leczenia pacjentek z rozsiałym rakiem piersi nad ryzykiem. Koszt uzyskania wykazanych efektów zdrowotnych jest bardzo wysoki i zdecydowanie przekracza rekomendowane progi efektywności kosztowej. Wydając niniejszą opinię Rada ma na uwadze, że w najbliższym czasie powinny zostać opublikowane wyniki badania, które mogą dostarczyć bardziej dokładnych i wiarygodnych danych dotyczących efektywności klinicznej ocenianego leczenia.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Terapia skojarzona produktem Avastin z chemioterapią opartą o paklitaksel jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozsiałym rakiem piersi”, rozumianego jako wchodzące w skład programów terapeutycznych chemioterapii niestandardowej. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji przychyliła się do argumentów zawartych w stanowisku Rady Konsultacyjnej, iż brak jest mocnych dowodów świadczących o celowości stosowania bewacyzumabu w połączeniu z paklitaksellem w rozsiałym raku piersi, uzasadniających finansowanie tej terapii ze środków publicznych. Dostępne wyniki badań klinicznych nie potwierdzają w sposób jednoznaczny skuteczności przedmiotowego leczenia w analizowanym wskazaniu. Na podstawie dostępnych badań można wnioskować, iż wykazana została wyższa skuteczność stosowania paklitakselu w skojarzeniu z bewacyzumabem, w porównaniu z monoterapią paklitaksellem, w zakresie wydłużenia czasu przeżycia bez progresji i prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi, jednak w tym konkretnym wskazaniu, dodatkowe korzyści kliniczne są niewspółmierne małe, w stosunku do niekorzystnego profilu bezpieczeństwa oraz wysokich kosztów produktu leczniczego. Poza faktem istnienia poważnych wątpliwości odnośnie profilu bezpieczeństwa wymienionej terapii, nie wykazano również poprawy całkowitej przeżywalności ani jakości życia chorych. Ponadto koszt uzyskania wykazanych efektów zdrowotnych jest bardzo wysoki i zdecydowanie przekracza rekomendowane progi efektywności kosztów.</p>
<p>Leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa</p>		
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 87/27/2010 z dnia 20 grudnia 2010r. Rekomendacja nr 43/2010 Prezesa AOTM z dnia 20 grudnia 2010r. w sprawie <u>usunięcia</u> z</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab)” (rozumianego jako wchodzące w skład programów terapeutycznych chemioterapii niestandardowej). <u>Uzasadnienie:</u> Rada uznała, że wobec braku wpływu produktu leczniczego na przeżycia całkowite, niską efektywność mierzoną zastępczymi punktami końcowymi oraz wysokie ryzyko wystąpienia licznych i poważnych działań niepożądanych,</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab)” (rozumianego jako wchodzące w skład programów terapeutycznych chemioterapii niestandardowej) <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem RK, [...] przychyliła się do argumentacji, iż wobec braku wpływu na ogólną śmiertelność, niską efektywność mierzoną zastępczymi punktami końcowymi oraz wysokie ryzyko wystąpienia licznych i</p>

<p>wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, świadczenia gwarantowanego „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab)”</p>	<p>ponoszenie przez płatnika publicznego wysokich kosztów terapii bewacyzumabem nie jest uzasadnione.</p>	<p>poważnych działań niepożądanych, ponoszenie przez płatnika publicznego wysokich kosztów terapii bewacyzumabem nie jest uzasadnione.</p>
---	---	--

Leczenie przerzutowego raka jelita grubego

<p>Stanowisko RK nr 71/2011 z dnia 8 sierpnia 2011 r. Rekomendacja nr 57/2011 Prezesa AOTM z dnia 8 sierpnia 2011 r. w sprawie <u>zakwalifikowania</u> świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego” jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab” jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego. <u>Uzasadnienie:</u> W opinii Rady wykazana niewielka korzyść kliniczna z dodania bewacyzumabu do chemioterapii w leczeniu II linii przerzutowego raka jelita grubego nie równoważy ryzyka poważnych działań niepożądanych tego leku, nie uzasadnia również ponoszenia wysokich kosztów terapii przez płatnika publicznego. Zastosowanie bewacyzumabu w II linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego skutkuje niewielkim wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego, przy znacznej toksyczności i braku wykazanych korzyści w zakresie jakości życia. Opublikowana w bieżącym roku metaanaliza wyników badań z randomizacją wykazała, że dodanie bewacyzumabu do chemioterapii pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi zwiększa ryzyko zgonu.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab” jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego na okres trzech lat, wyłącznie po spełnieniu warunków zawartych w rekomendacji. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji przychylił się do uwagi Rady Konsultacyjnej, iż koszty terapii przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab w ocenianym wskazaniu wydają się być niewspółmiernie wysokie do osiągniętych efektów zdrowotnych i działań niepożądanych powodowanych przez lek i przy uwzględnieniu progu opłacalności dla świadczeń w Polsce. Dostępne dane kliniczne wskazują, iż dodanie bewacyzumabu do chemioterapii FOLFOX w II linii leczenia u pacjentów po niepowodzeniu chemioterapii opartej na irynotekanie poprawia skuteczność leczenia. Wyniki wykazują istotną statystycznie korzyść zarówno w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji, jak też przeżycia całkowitego. Zaobserwowano również istotnie większe prawdopodobieństwo przeżycia 1-rocznego oraz prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w porównaniu do stosowania samej chemioterapii FOLFOX. W chwili obecnej Agencja Oceny Technologii Medycznych nie dysponuje analizą ekonomiczną, w której oszacowano by koszty inkrementalne stosowania bewacyzumabu w porównaniu ze standardową chemioterapią paliatywną dla warunków polskich. Finansowanie omawianego świadczenia w warunkach polskich uzasadnione będzie wyłącznie w przypadku przedstawienia przez podmiot odpowiedzialny propozycji cenowej lub instrumentów podziału ryzyka (partycypacji w kosztach leczenia), które umożliwią zbliżenie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) lub w przypadku braku możliwości jego przedstawienia, kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (LYG) do progu efektywności kosztowej, przyjętego na poziomie trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca w Polsce. [...] Z uwagi na fakt, iż lek jest obecnie podawany w ramach programu chemioterapii niestandardowej, nie ma pewności, że chorzy zawsze kwalifikowani są do terapii w sposób prawidłowy. Kryteria włączenia określone w programie terapeutycznym umożliwią podawanie leku pacjentom, u których przyniesie on potencjalnie największe korzyści. Należy również wprowadzić ściśle monitorowanie leczonych osób, czego nie gwarantuje finansowanie leczenia w ramach chemioterapii niestandardowej. W przypadku uruchomienia programu terapeutycznego dla leków stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego, płatnik powinien zapewnić system sprawozdawczy oparty na zasadach rejestru pozwalający na monitorowanie zasad włączania do terapii zgodnie z przyjętymi kryteriami, a także działań niepożądanych terapii, co umożliwi ocenę skuteczności leczenia i bezpieczeństwa terapii. Wskazany trzyletni okres warunkowego finansowania świadczenia ze środków publicznych, podyktowany jest szybkim postępem</p>
---	--	--

		w onkologii, a także systematycznie pojawiającymi się nowymi doniesieniami naukowymi i badaniami klinicznymi dotyczącymi skuteczności i bezpieczeństwa technologii stosowanych w raku jelita grubego. Po tym czasie powinna nastąpić weryfikacja decyzji refundacyjnej na podstawie uaktualnionej oceny farmakoekonomicznej oraz ewentualne dalsze negocjacje dotyczące ceny lub instrumentów dzielenia ryzyka dla bewacyzumabu.
<p>Stanowisko RK nr 8/3/2010 z dnia 1 lutego 2010 r. Rekomendacja nr 5/2010 Prezesa AOTM z dnia 1 lutego 2010r. w sprawie zasadności <u>zakwalifikowania</u> świadczenia „leczenie przerzutowego raka jelita grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego bewacyzumab (Avastin®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia” jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przerzutowego raka jelita grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego bevacizumab (Avastin®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem przyjęcia sposobu finansowania zapewniającego efektywność kosztową, nie mniejszą niż poziom rekomendowany przez WHO (3 x PKB per capita). <u>Uzasadnienie:</u> Bewacyzumab poprawia przeżycie pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego średnio o ok. 5 miesięcy w porównaniu do innych stosowanych obecnie schematów chemioterapii. Ze względu na liczne i częste działania niepożądane oraz potrzebę rygorystycznego przestrzegania wskazań do terapii bewacyzumabem, może on być stosowany jedynie w ramach programu zdrowotnego. Rada uznała jednocześnie, że koszty terapii są niewspółmiernie wysokie do osiąganych korzyści zdrowotnych i aby można uznać za zasadne finansowanie jej ze środków publicznych, wymagają istotnego obniżenia.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przerzutowego raka jelita grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego bevacizumab (Avastin®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego. Prezes Agencji wskazuje, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, na potrzebę podjęcia negocjacji cenowych w odniesieniu do produktu leczniczego bewacyzumab (Avastin®). <u>Uzasadnienie:</u> [...] Wyniki analizy efektywności klinicznej wskazują na wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego pacjentów leczonych bewacyzumabem skojarzonym z chemioterapią o 4,7 miesiąca (z 15,6 do 20,3 miesiąca) a mediany czasu przeżycia wolnego od progresji o 4,4 miesiąca (z 6,2 do 10,6 miesiąca) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej samą chemioterapię. [...] Z uwagi na profil bezpieczeństwa bewacyzumabu i istotnie wyższe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leczenie przerzutowego raka jelita grubego wymaga realizacji w ramach programu zdrowotnego w celu zapewnienia odpowiedniego poziomu monitorowania bezpieczeństwa stosowanej terapii. [...] Mając na uwadze [...] priorytety zdrowotne, wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli oraz zapewnienie uzyskania efektów zdrowotnych o najwyższej wartości efektywności kosztowej, należy oczekiwać, że dostępność terapii bewacyzumabem dotycząca populacji chorych charakteryzującej się wysoką śmiertelnością wniesie istotną korzyść dla osób o ogromnych potrzebach zdrowotnych.</p>
Leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z nerkowokomórkowym rakiem nerki		
<p>Stanowisko RK nr 28/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009r. Rekomendacja nr 49/2009 Prezesa AOTM z dnia 14 grudnia 2009r. w sprawie <u>zakwalifikowania</u> świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie chorych z rakiem nerkowokomórkowym przy wykorzystaniu produktu leczniczego bevacizumab (Avastin®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna nie uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia „leczenie chorych z rakiem nerkowokomórkowym z wykorzystaniem produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumab) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego. <u>Uzasadnienie:</u> Rada uznała, iż w porównaniu do poprzedniego wniosku, nie przedstawiono nowych, istotnych danych dotyczących aspektów klinicznych i ekonomicznych leczenia bewacyzumabem, wobec czego Rada podtrzymuje swoje poprzednie stanowisko o braku zasadności finansowania tej terapii ze środków publicznych.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie chorych z rakiem nerkowokomórkowym przy wykorzystaniu produktu leczniczego bevacizumab (Avastin®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego. <u>Uzasadnienie:</u> Bevacizumab był już oceniany we wnioskowanym wskazaniu w połowie roku 2009 i uzyskał negatywne stanowisko Rady Konsultacyjnej w sprawie finansowania ze środków publicznych. W porównaniu do poprzedniego wniosku, przedstawiono analizę efektywności klinicznej opartą o wyniki tych samych badań, ale dostępne w postaci najnowszych abstraktów konferencyjnych. Nie przedstawiono nowych, istotnych danych dotyczących aspektów klinicznych i ekonomicznych leczenia bewacyzumabem, wobec czego zasadnym jest podtrzymanie stanowiska Rady Konsultacyjnej i nie rekomendowanie finansowania tej terapii ze środków publicznych.</p>
<p>Stanowisko nr 38/11/2009 z dnia 25 maja 2009 r. w sprawie <u>finansowania</u> ze środków publicznych</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych bewacyzumabu (Avastin®) w leczeniu raka nerkowokomórkowego, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. <u>Uzasadnienie:</u> Dostępne dane wskazują, że bewacyzumab nie wpływa na ogólne</p>	-

<p>bewacyzumabu (Avastin®) w leczeniu</p>	<p>przeżycie pacjentów, a tylko wydłuża czas przeżycia bez progresji choroby. Porównania pośrednie oraz opinie ekspertów wskazują, że bewacyzumab jest nieco mniej efektywny od innych technologii stosowanych w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym. Ponadto, jest on lekiem obciążonym częstymi, poważnymi działaniami niepożądanymi i ma wiele przeciwwskazań do stosowania. Analizę ekonomiczną oparto na założeniach, które znacznie zaniżają koszty uzyskania efektów zdrowotnych poprzez przyjęcie modelu finansowania, wymagającego zawarcia nieistniejącej obecnie umowy z płatnikiem, a pomimo tego koszty te znacznie przekraczają próg efektywności kosztowej rekomendowany przez WHO. Wobec tego finansowanie bewacyzumabu ze środków publicznych nie jest uzasadnione.</p>	
<p>Leczenie guzów mózgu</p>		
<p>Stanowisko RK nr 89/2011 z dnia 17 października 2011 r. Rekomendacja nr 74/2011 Prezesa AOTM z dnia 17 października 2011 r. w sprawie <u>usunięcia</u> z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie bewacyzumabu we wskazaniu leczenie guzów mózgu</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Podanie bewacyzumabu we wskazaniu leczenie guzów mózgu” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wskazania do podawania bewacyzumabu w leczeniu pierwotnych złośliwych guzów mózgu, szczególnie glejaków, wynikają z mechanizmu działania tego leku. Dostępne wyniki badań, głównie dotyczące stosowania w nawrotowych glejakach, mają niską wartość dowodową i wskazują na niewielką poprawę w zakresie zastępczych punktów końcowych. Jednocześnie zarówno w omawianym wskazaniu, jak i w innych wskazaniach, działania niepożądane są bardzo częste i niektóre z nich stanowią zagrożenie dla życia chorego. Obecnie brak jest wiarygodnych danych porównawczych, umożliwiających określenie rzeczywistych korzyści z omawianej terapii, w tym wpływu na całkowite przeżycie i jakość życia pacjenta. Nie jest więc możliwe przeprowadzenie rzetelnej oceny stosunku korzyści do ryzyka ani oceny kosztów uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego. Koszty omawianej terapii są wysokie. Opublikowane rekomendacje innych agencji HTA dotyczące finansowania bewacyzumabu w guzach mózgu są negatywne, podobnie jak opinie ekspertów klinicznych. Wydaje się, że na obecnym etapie jedynym uzasadnionym zastosowaniem bewacyzumabu w pierwotnych złośliwych nowotworach mózgu byłoby podawanie tego leku w ramach dobrze skonstruowanego badania klinicznego, umożliwiającego dobrej jakości ocenę porównawczą jego skuteczności.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej „bewacyzumab we wskazaniu leczenie guzów mózgu” z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wskazania rejestracyjne bewacyzumabu nie obejmują stosowania tego produktu leczniczego w guzach mózgu. Zebrane dowody naukowe oraz opinie ekspertów klinicznych² określiły możliwość stosowania bewacyzumabu w glejakach III i IV stopnia wg WHO (których stopień złośliwości pozwala ocenić przeżycie na 2 do 5 lat dla G-III oraz dla G-IV poniżej dwóch lat), która wynikała z mechanizmu działania przedmiotowej technologii. Stąd bewacyzumab w guzach mózgu był dotychczas stosowany w Polsce poza wskazaniami (off-label). W nielicznych dostępnych publikacjach efektywność kliniczną bewacyzumabu w przedmiotowym wskazaniu oceniano w oparciu o wyniki diagnostyki obrazowej zakładając, że zmniejszenie rozmiaru guza koreluje z poprawą stanu pacjenta i jego dłuższą przeżywalnością. Wyniki diagnostyki obrazowej w tym wypadku są surogatami istotnych klinicznie punktów końcowych i mają niską wartość dowodową. Ponadto zakres zmian uzyskany dla tych zastępczych punktów końcowych jest niewie ki, przy równoczesnym braku danych porównawczych z grup kontrolnych. Zarówno w przedmiotowym wskazaniu, jak i w wskazaniach zawartych w dokumentacji rejestracyjnej, pojawiające się działania niepożądane są bardzo częste, a niektóre z nich stanowią zagrożenie dla życia. Wpływa to na dodatkowe obniżenie jakości życia pacjenta w przebiegu terminalnej choroby. Z uwagi na niejasne korzyści kliniczne stosowania bewacyzumabu w leczeniu pacjentów z guzami mózgu nie należy zalecać finansowania tego świadczenia ze środków publicznych.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 105/2014 z dnia 28 marca 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie bewacyzumabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C71 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p> <p>Rekomendacja nr 93/2014 z</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie bewacyzumabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C71 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Brak jest przekonujących dowodów naukowych, potwierdzających skuteczność bewacyzumabu w omawianym wskazaniu. Ponadto istnieją badania RCT dotyczące subpopulacji z glejakiem, w których nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w medianie czasu przeżycia, w porównaniu z placebo</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C71 (nowotwory złośliwe mózgu).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C71 (nowotwory złośliwe mózgu), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Nie odnaleziono przekonujących dowodów naukowych, potwierdzających skuteczność bewacyzumabu w omawianym wskazaniu, w populacji zgodnej z wnioskowaną. W ramach prac analitycznych odnaleziono dowody w postaci randomizowanych badań klinicznych, oceniające skuteczność stosowania bewacyzumabu w subpopulacji pacjentów z glejakiem (glioblastoma), stanowiących populację węższą od populacji wnioskowanej. Wyn ki badań wskazują iż w porównaniu do placebo brak jest istotnej statystycznie różnicy w medianie czasu przeżycia. □</p>

<p>dnia 28 marca 2014 r. Prezesa AOTM</p>		
<p>ICD-10: C49 (nowotwór złośliwy (tkanka łączna i inne tkanki miękkie głowy, twarzy i szyi, kończyny górnej łącznie z barkiem, kończyny dolnej łącznie z biodrem, klatki piersiowej, brzucha, miednicy, tułowia, nie określona, tkanka łączna i tkanka miękka, nie określone, zmiana przekraczająca granice tkanki łącznej i tkanki miękkiej))</p>		
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 126/2014 z dnia 28 kwietnia 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie bewacyzumabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C49 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p> <p>Rekomendacja nr 112/2014 z dnia 28 kwietnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie bewacyzumabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C49 (nowotwór złośliwy (tkanka łączna i inne tkanki miękkie głowy, twarzy i szyi, kończyny górnej łącznie z barkiem, kończyny dolnej łącznie z biodrem, klatki piersiowej, brzucha, miednicy, tułowia, nie określona, tkanka łączna i tkanka miękka, nie określone, zmiana przekraczająca granice tkanki łącznej i tkanki miękkiej)) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Brak jest przekonujących dowodów naukowych uzasadniających i potwierdzających skuteczność bewacyzumabu w powyższych wskazaniach. Opinię tą potwierdził ekspert kliniczny – profesor onkologii klinicznej, którego zdaniem nie ma przesłanek naukowych uzasadniających finansowanie wnioskowanej technologii medycznej. Odnalezione badania (II fazy) są badaniami jednoramiennymi, niskiej jakości, bez komparatorów. W obu badaniach lek jest stosowany eksperymentalnie. Nie odnaleziono obecnie rekomendacji refundacyjnych w innych krajach. Dla tej grupy chorych są dostępne inne leki o udowodnionej skuteczności.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C49 (Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i inne tkanki miękkie)), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C49 (Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i inne tkanki miękkie)), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Odnalezione dwa badania kliniczne są badaniami niskiej jakości, bez komparatora, przeprowadzonymi w małej populacji pacjentów. Jedno dotyczy monoterapii bewacyzumabem w leczeniu naczyniakomięsaka (angiosarcoma) i naczyniakomięsaka nabłonkowatokomórkowego (Epithelioid hemangioendothelioma), drugie odnosi się do stosowania radioterapii (RTH) z równoczesną terapią neoadiuwantową bewacyzumabem w przypadkach resekcyjnych mięsaków tkanek miękkich.</p> <p>W ramach chemioterapii funkcjonują trzy programy zapewniające leczenie pacjentów z mięsakiem tkanek miękkich, zaawansowanym włókniakomięsakiem guzowatym skóry (DFSP- (dermatofibrosarcoma protuberans) oraz nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego (GIST- gastrointestinal stromal tumor).</p> <p>Również, w opinii eksperta klinicznego, brak jest publikowanych dowodów o charakterze naukowym uzasadniających finansowanie bewacyzumabu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.</p>
<p>ICD-10: C40.0 (Nowotwór złośliwy: łopatką i kości długie kończyny górnej); C54 (Nowotwór złośliwy trzonu macicy); C71.6 (Nowotwór złośliwy: Mózdzek)</p>		
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 271/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C40.0; C54; C71.6 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p> <p>Rekomendacja nr 189/2013z dnia 30 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C40.0; C54; C71.6 realizowanego w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Nie odnaleziono jakichkolwiek dowodów oceniających skuteczność bewacyzumabu w leczeniu nowotworów złośliwych kości o charakterze pierwotnym. Nie odnaleziono również badań oceniających skuteczność bewacyzumabu w nowotworach złośliwych mózdzku. W niewielkim badaniu II fazy wykazano pewną skuteczność bewacyzumabu u pacjentek z nawrotowym i przetrwałym rakiem trzonu macicy, jednak jest to badanie niekomparatywne, słabej jakości. Brak jak dotychczas randomizowanych badań III fazy z użyciem bewacyzumabu w raku trzonu macicy. Wobec braku dowodów naukowych potwierdzających skuteczność terapii z zastosowaniem bewacyzumabu w wskazanych we wniosku rozpoznaniach Rada nie znalazła argumentów przemawiających za utrzymaniem finansowania tej technologii lekowej w wymienionych wskazaniach z pieniędzy publicznych.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C40.0, C54, C71.6.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że finansowanie ze środków publicznych terapii obejmującej podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C40.0, C54, C71.6 jest niezasadne. Nie odnaleziono dowodów oceniających skuteczność bewacyzumabu w leczeniu nowotworów złośliwych kości o charakterze pierwotnym. Nie odnaleziono również badań oceniających skuteczność bewacyzumabu w nowotworach złośliwych mózdzku. W niewielkim badaniu II fazy wykazano pewną skuteczność bewacyzumabu u pacjentek z nawrotowym i przetrwałym rakiem trzonu macicy, jednak jest to badanie niekomparatywne, słabej jakości. Brak randomizowanych badań III fazy z użyciem bewacyzumabu w raku trzonu macicy. Wobec braku dowodów naukowych potwierdzających skuteczność terapii z zastosowaniem bewacyzumabu we wnioskowanych rozpoznaniach nie znaleziono argumentów przemawiających za kontynuacją finansowania tej technologii ze środków publicznych.</p>

3. Opinie ekspertów

Otrzymano dwie opinie eksperckie w przedmiotowej sprawie. W obu opiniach pozytywnie odniesiono się do kwestii zastosowania i finansowania bewacyzumabu we wszystkich wnioskowanych rozpoznaniach w ramach leczenia przetrwałego, nawrotowego i przerzutowego raka szyjki macicy.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 15. Kluczowe argumenty podane w stanowiskach Eksperskich dotyczące finansowania wnioskowanej technologii medycznej.

Ekspert	Stanowisko
ICD-10 C53.0, ICD-10 C53.1, ICD-10 C53.2, ICD-10 C53.8, ICD-10 C53.9	
Prof. Włodzimierz Sawicki – konsultant krajowy w dz. onkologii ginekologicznej	<p><u>Argumenty za finansowaniem</u></p> <p>Zastosowanie: bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD C53, C53.0, C53.1, C53.8, C53.9 powinno być finansowane ze środków publicznych. Rak szyjki macicy jest w Polsce poważnym problemem zdrowotnym. Wskaźniki dotyczące liczby nowych zachorowań oraz, co bardzo istotne, zgonów są wyższe w Polsce niż w krajach o podobnej charakterystyce. Skumulowane ryzyko zgonu z powodu raka szyjki macicy kobiet w wieku do 74 lat jest w Polsce kilkakrotnie wyższe niż w innych krajach Europy i wynosi 0,60%, podczas gdy w Czechach – 0,35%, Hiszpanii – 0,22%, a w Wielkiej Brytanii 0,18% (na podstawie bazy Globocan 2012). Jest zatem zasadne finansowanie terapii, które są skuteczne w zakresie poprawy długości przeżyć chorych ze znacznym zaawansowaniem choroby. Istnieją przekonujące dowody naukowe na to, że zastosowanie bewacyzumabu wraz z chemioterapią u chorych z przetrwałym, nawracającym i przerzutowym rakiem szyjki macicy powoduje poprawę leczenia. W opublikowanym wielośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym (Tewari i wsp. N Engl J Med. 2014 r; 30;8:734-743) dołączono bewacyzumab do chemioterapii w schemacie: paklitaksel i cisplatyna lub topotekan i cisplatyna. W grupie otrzymującej bewacyzumab obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie, wydłużenie czasu progresji choroby, a przede wszystkim czasu całkowitego przeżycia chorych (mediana przeżyć 17,0 vs 13,3 miesiący). Obserwowane działania niepożądane były podobne, jak w innych zarejestrowanych wskazaniach do stosowania bewacyzumabu. Dołączenie leku do chemioterapii nie wpłynęło negatywnie na ocenianą w badaniu jakość życia chorych.</p>
Prof. Janina Markowska – konsultant wojewódzki, Prezes	<p><u>Argumenty za finansowaniem</u></p> <p>W Polsce częściej niż w innych krajach Europy rak szyjki macicy diagnozowany jest w wyższych stopniach zaawansowania klinicznego.</p> <p>W przypadku leczenia przerzutów odległych, wznów i nawrotów zastosowanie ma chemioterapia. Podstawowym lekiem w raku szyjki macicy jest cisplatyna w monoterapii lub w połączeniu z innymi cytotatykami. Kilkanaście badań randomizowanych dowiodło, że rak szyjki macicy reaguje na leczenie chemiczne a odsetki odpowiedzi wahają się w granicach 13% - 57%. Czas przeżycia całkowitego chorych systemowo z zastosowaniem chemioterapii jest niezadowolający i wynosi zaledwie około 6–8 miesięcy.</p> <p>Zastosowanie bewacyzumabu w połączeniu z chemioterapią opartą na cisplatinie oceniono w badaniu III fazy prowadzoną przez GynecologicOncologyGroup (GOG 240) (Tewari i wsp. N Engl J Med. 2014).</p> <p>Do badania włączono 452 chorych ze wznową, nawrotem lub odległymi przerzutami raka szyjki macicy (wg. Klasyfikacji ICD 10 – C.53)</p> <p>Po randomizacji chorzy otrzymywali chemioterapię opartą na cisplatinie w skojarzeniu z placebo lub bewacyzumabem.</p> <p>W badaniu wykazano statystycznie znamienne wydłużenie przeżycia całkowitego chorych otrzymujących bewacyzumab. Mediana czasu przeżycia chorych otrzymujących chemioterapię wyniosła 13,3 miesiąca a chorych otrzymujących bewacyzumab i chemioterapię 17 miesięcy. Ryzyko zgonu w grupie chorych leczonych bewacyzumabem w porównaniu do chorych otrzymujących jedynie chemioterapię zostało zmniejszone o blisko 30% (HR=0,71).</p> <p>Stosowanie bewacyzumabu związane było z występowaniem działań niepożądanych znanych ze stosowania leku w innych wskazaniach - przede wszystkim nadciśnienie w stopniu II u 25% chorych.</p> <p>Leczenie powikłań związanych z bewacyzumabem nie stanowi istotnego problemu klinicznego.</p> <p>Jakość życia chorych otrzymujących chemioterapię oraz chemioterapię z bewacyzumabem nie różniła się znamienne.</p> <p>Odpowiedź dotyczy C53 niezależnie od lokalizacji.</p> <p><u>Argumenty przeciw finansowaniu</u></p> <p>Nie ma takich powodów, aby nie było finansowania ze środków publicznych. Obecna sytuacja epidemiologiczna oraz wyniki leczenia chorych na raka szyjki powodują konieczność jak najszybszej poprawy.</p> <p>Zastosowanie bewacyzumabu w leczeniu chorych z nawrotem, wznową lub przerzutami odległymi raka szyjki wydłuży czas całkowitego przeżycia tych chorych.</p>

Tabela 16. Stanowiska własne w kwestii finansowania wnioskowanej technologii przedstawione przez ekspertów.

Ekspert	Stanowisko
ICD-10 C53.0, ICD-10 C53.1, ICD-10 C53.2, ICD-10 C53.8, ICD-10 C53.9	
Prof. Włodzimierz Sawicki – konsultant krajowy w dz. onkologii ginekologicznej	<p>Wyniki leczenia pacjentek z rakiem szyjki - kody ICD C53, C53.0, C53.1, C53.8, C53.9 macicy w Polsce są niezadowolające. Zarówno wskaźnik zapadalności, jak i umieralności jest znacząco wyższy niż w innych krajach europejskich (wskaźnik zachorowań 12,2/100 000 w Polsce, 6,7 we Włoszech, 5,7 w Austrii – dane Globocan 2012). Poprawa w tym zakresie wymaga wielokierunkowych działań. Jednym z istotnych elementów jest dostęp do terapii o udowodnionym wpływie na wydłużenie przeżycia ogólnego chorych na raka szyjki macicy. Uważam, że możliwość kwalifikowania chorych na raka szyjki macicy na etapie nawrotu, wznowy lub przerzutów odległych do leczenia chemioterapią (cisplatyna + paklitaksel) w połączeniu z bewacyzumabem znacząco poprawi wyniki leczenia i wydłuży</p>

	przeżycie chorych.
Prof. Janina Markowska – Konsultant Wojewódzki, Prezes Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej	Opublikowane wyniki leczenia z zastosowaniem bewacyzumabu w kontekście szczególnego problemu zdrowotnego jakim jest rak szyjki macicy w Polsce skłaniają do jak najszybszego wprowadzenia leczenia do praktyki klinicznej we wszystkich lokalizacjach raka szyjki macicy (C53.0; C53.1; C53.8; C53.9).

4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji towarzystw naukowych oraz innych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w rozpoznaniu raka szyjki macicy.

W poniższej tabeli przedstawiono 10 wytycznych (w tym 2 Polskie) dotyczących leczenia raka szyjki macicy w stadium IV B.

W zakresie leczenia raka szyjki macicy w stadium IVB, odnalezione wytyczne i rekomendacje zagraniczne opublikowane do 2013 r. są spójne względem rekomendowanej pierwszej linii leczenia z rekomendacjami polskimi (PUO 2013). W ramach chemioterapii paliatywnej w zaawansowanym stadium (IVB) raka szyjki macicy, wskazują głównie na zastosowanie schematów dwulekowych opartych na cisplatynie (cisplatyna w skojarzeniu z topotekaniem, paklitaksellem, winorelbiną lub gemcytabiną) lub cisplatynę w monoterapii. Wytyczne NCI 2014 i NCCN 2013 uwzględniają dodatkowo II linię leczenia, w której można rozważyć stosowanie w odpowiednich schematach: bewacyzumabu, docetakselu, 5-fluorouracylu, gemcytabiny, ifosfamid, irynotekanu, mitomycyny, topotekanu, pemetreksedu i winorelbiny.

Należy zwrócić uwagę, iż rekomendacje opublikowane do 2013 r. nie uwzględniają publikacji badania GOG – 240.

4.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 17. Podsumowanie rekomendacji dotyczących zastosowania bewacyzumabu w leczeniu nowotworu szyjki macicy.

Organizacja, rok	Uwzględnienie bewacyzumabu	Komentarz
Rak szyjki macicy w stopniu zaawansowania IVB		
Polska		
PUO 2013	NIE	W stopniu IVB (choroba uogólniona) stosuje się paliatywną CTH oraz leczenie chirurgiczne (możliwe do wycięcia przerzuty lub miejscowy nawrót). <u>Leczenie systemowe</u> Najskuteczniejszym lekiem w raku szyjki macicy jest cisplatyna, aczkolwiek uzyskanie obiektywnej odpowiedzi podczas monoterapii dotyczy niewielu chorych, a czas przeżycia wynosi zaledwie około 6–8 miesięcy. Skuteczność schematów 2-lekowych (cisplatyna w skojarzeniu z topotekaniem, paklitaksellem, winorelbiną lub gemcytabiną) jest porównywalna, przy czym wyniki bezpośredniego porównania wymienionych połączeń wskazują na niewielką przewagę schematu z zastosowaniem paklitakselu. Jedynie w przypadku skojarzenia cisplatyny z topotekaniem wykazano znamienne lepsze wyniki w porównaniu z monoterapią cisplatyną.
CMKP 2011	TAK Wskazany „do rozważenia” w drugiej linii leczenia;	W stopniu IVB)stosuje się paliatywną CTH, leczenie chirurgiczne (możliwe do wycięcia przerzuty lub miejscowy nawrót), oraz radiochemioterapię. <u>Chemioterapia nawrotowego raka szyjki i w IVb stopniu zaawansowania</u> U chorych w IVb stopniu zaawansowania oraz nawrotu wielomiejscowego lub nieresekcyjnego można rozważyć chemioterapię, najlepiej w ramach badań klinicznych lub jako terapię objawową. W przypadku nawrotu resekcyjnego opcją, którą należy rozważyć, jest zabiegchirurgiczny połączony z radioterapią, radiochemioterapią lub samodzielną chemioterapią. Wznowa w obrębie miednicy małej po wcześniejszym napromienianiu bez możliwości leczenia chirurgicznego i radioterapii stanowi poważny problem kliniczny. W pierwszej linii leczenia zalecane są schematy złożone oparte na cisplatynie (cisplatyna w skojarzeniu z topotekaniem, paklitaksellem, winorelbiną lub gemcytabiną). Jako wartościowy schemat u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny wskazuje się również program dwulekowy: karboplatyna + paklitaksel. W pierwszej linii leczenia w stopniu zaawansowania IVb lub w nawrocie raka szyjki macicy możliwa jest do zastosowania także chemioterapia monolekowa. Zalecanym lekiem cytotoksycznym jest również cisplatyna. W drugiej linii leczenia można rozważyć: topotekan, winorelbinę, gemcytabinę, liposomalną doksorubicynę, mitomycynę, docetaksel, 5-fluorouracyl, bewacyzumab .

Organizacja, rok	Uwzględnienie bewacyzumabu	Komentarz
Zagraniczne		
NCCN 2014	TAK Uwaga: podano tu informację na podstawie opinii eksperta, brak dostępu do publikacji pełnotekstowej	W leczeniu nawrotowego, przerzutowego raka szyjki macicy rekomendowane jest zastosowanie: - 1 linia leczenia: Cisplatyna/Paklitaksel Karboplatyna/Paklitaksel Cisplatyna/ Topotekan Cisplatyna/Paklitaksel/ Bewacyzumab Cisplatyna/Topotekan/ Bewacyzumab
NCI 2014	TAK Wskazany w ramach leczenia przetrwałego raka szyjki - na podstawie badania II fazy – Monk 2009. Dodatkowo uwzględniono abstrakt badania GOG - 240 Uwaga: NCI jest sponsorem badania GOG - 240	Brak jest standardowych schematów chemioterapii, zapewniających znaczną poprawę stanu paliatywnego. Chorzy w IVb stopniu zaawansowania są odpowiednimi kandydatami do chemioterapii prowadzonej w ramach badań klinicznych. Do standardowych leczenia zaliczono: 1. Radioterapię 2. Chemioterapię w skład której wchodzi: cisplatyna, ifosfamid, paklitaksel, ifosfamid + cisplatyna, irynotekan, paklitaksel/cisplatyna, cisplatyna/gemcytabina, cisplatyna/topotekan. Dodatkowo, w ramach leczenia przetrwałego raka szyjki macicy jako opcje leczenia wskazane są 1. Radiochemioterapia 3. Chemioterapię w skład której wchodzi: cisplatyna, ifosfamid, paklitaksel, ifosfamid + cisplatyna, irynotekan, bewacyzumab , paklitaksel/cisplatyna, cisplatyna/gemcytabina, cisplatyna/topotekan, cisplatyna/winorelbina
NCCN 2013	TAK Uwzględniony w II linii leczenia na podstawie badania II fazy – Monk 2009.	W leczeniu nawrotowego, przerzutowego raka szyjki macicy rekomendowane jest zastosowanie (na podstawie badań klinicznych): - 1 linia leczenia – terapia złożona: cisplatyna/paklitaksel, karboplatyna/paklitaksel, cisplatyna/topotekan, cisplatyna/gemcytabina (kat. 2B, na podstawie dowodów niższej jakości, konsensus NCCN: interwencja stanowi odpowiedź na postępowanie medyczne) - Możliwe opcje monoterapii do zastosowania w 1 linii leczenia: cisplatyna (preferowana), karboplatyna, paklitaksel - 2 linia leczenia (kategoria 2B,): bewacyzumab , docetaksel, 5-fluorouracyl, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, mitomycyna, topotekan, pemetreksed, winorelbina (kat.3)
Alberta Health Service 2013	NIE	Leczenie nawrotowego/przetrwałego raka szyjki macicy - dla nawrotu „uleczalnego”: radykalna radioterapia z lub bez cisplatyny, dla pacjentów po zbiegu chirurgicznym; zabieg usunięcia narządów macicy dla pacjentów po przebytej radykalnej radioterapii - dla nawrotu „nieuleczalnego” nawrotu: paliatywna radioterapia i chemioterapia
ESMO 2012	Nie	<u>Paliatywna chemioterapia systemowa</u> Rola chemioterapii w zaawansowanej/przerzutowej chorobie nowotworowej raka szyjki macicy jest łagodzenie objawów i poprawa jakości życia. Najsukuteczniejszym lekiem stosowanym w chemioterapii raka szyjki macicy jest cisplatyna. Skuteczność schematów 2-lekowych (cisplatyna w skojarzeniu z topotekaniem, paklitakselem, winorelbina lub gemcytabiną) jest porównywalna.
GMCT 2009	NIE	Rekomendacja nie uwzględnia zastosowania bewacyzumabu w leczeniu nawrotowego, przetrwałego i przerzutowego raka szyjki macicy.
SIGN 2008	NIE	Rekomendacja nie uwzględnia zastosowania bewacyzumabu w leczeniu nawrotowego, przetrwałego i przerzutowego raka szyjki macicy.
CCO 2006 Status: wymagają aktualizacji	NIE	Rekomendacja nie uwzględnia zastosowania bewacyzumabu w leczeniu nawrotowego, przetrwałego i przerzutowego raka szyjki macicy.

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia w zakresie informacji dotyczących ewentualnych rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych bewacyzumabu w nowotworach szyjki macicy.

Sprawdzono m.in. strony internetowe:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium

- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence.

Data ostatniego wyszukiwania: 12.05.2014.

W procesie wyszukiwania rekomendacji finansowych nie odnaleziono informacji dotyczących sposobów finansowania bewacyzumabu we wnioskowanych wskazaniach.

5. Analiza kliniczna

5.1. Metodologia analizy klinicznej

Analicyści AOTM przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library w dniu 6 maja 2014 r. Dodatkowo przeszukano strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Dodatkowo w trakcie przeprowadzanej selekcji badań pierwotnych wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania we włączonych przeglądach systematycznych. Jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostały zidentyfikowane badania wtórne oraz RCT, włączone zostały do analizy badania obserwacyjne, badania typu case series (niekomparatywne), oceniające analizowaną interwencję.

Celem wyszukiwania było również zidentyfikowanie analiz ekonomicznych opartych na przeglądzie systematycznym, rekomendacji finansowych oraz rekomendacji klinicznych.

Strategia wyszukiwania w elektronicznych bazach danych przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości.

Sprawdzone zostały również doniesienia ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji, publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie tytułów i abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji.

Tabela 18. Kryteria włączenia oraz wykluczenia.

Opis	Komentarz
<u>Populacja:</u> - pacjenci z nowotworami szyjki macicy	-
<u>Interwencja:</u>	-
<u>Komparator:</u> Dowolny refundowany komparator lub placebo	Jeśli w wyniku wyszukiwania badania bezpośrednio porównujące wnioskowaną interwencję z komparatorem nie zostały zidentyfikowane, do analizy zostały włączone badania bez grupy kontrolnej.
<u>Rodzaj badania:</u> - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, analizy ekonomiczne oparte na przeglądzie systematycznym), - rekomendacje finansowe, - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli wiarygodne i aktualne przeglądy systematyczne nie zostaną zidentyfikowane, lub zidentyfikowane zostaną badania pierwotne niewłączone do przeglądu systematycznego. Do analizy włączano badania pełnotekstowe.	Do przeglądu włączane zostały dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Jeśli badania RCT z <i>follow up</i> umożliwiającym wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie nie zostaną zidentyfikowane, do analizy zostaną włączone badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej. Jeśli badania obserwacyjne nie zostały znalezione, do analizy zostały włączone opisy serii przypadków.
<u>Filtry:</u> język angielski oraz polski	-
<u>Punkty końcowe:</u> Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: - śmiertelność - odpowiedź na leczenie,	-

Opis	Komentarz
– jakość życia, – inne – działania niepożądane.	

W ramach przeglądu odnaleziono 1 publikację - Tewari 2014, opisującą otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy (badanie o akronimie GOG - 240) oceniające skuteczność bewacyzumabu w skojarzeniu z standardową chemioterapią w leczeniu nawrotowego, przetrwałego lub przerzutowego raka szyjki macicy (stadium IVB) w porównaniu do samej chemioterapii. Ponadto, odnaleziono 3 publikacje relacjonujące wyniki jednoramiennych badań II fazy:

- publikacja Zigelboim 2013 – wieloośrodkowe badanie oceniające skuteczność chemioterapii z zastosowaniem topotekanu, cisplatyny i bewacyzumabu u pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy
- publikacja Shefter 2014 – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bewacyzumabu w terapii złożonej radiochemioterapią (akronim badania RTOG 0417) w lokalnie zaawansowanym raku szyjki macicy. W niniejszej publikacji przedstawiono wyniki oceny skuteczności.
 - publikacja Shefter 2012 – wyniki oceny bezpieczeństwa bewacyzumabu przeprowadzonej w badaniu RTOG 0417
- publikacja Monk 2009 – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bewacyzumabu u pacjentek z nawrotowym rakiem szyjki macicy.

Dodatkowo, w dniu 13.05.2014 r. w poszukiwaniu informacji o aktualnie przeprowadzanych lub planowanych badaniach klinicznych nad bewacyzumabem w ocenianym wskazaniu, przeszukano stronę www.clinicaltrials.gov. Jako słowo kluczowe wykorzystano *bevacizumab i cervical cancer*. Łącznie odnaleziono 7 rekordów dotyczących bewacyzumabu w leczeniu raka szyjki macicy: 3 badania o statusie ukończone (NCT00369122, NCT00025233, NCT00548418), 2 w toku (NCT00803062, NCT00545792), 1 wycofane (NCT00600210) oraz 1 przerwane (NCT00626561). Wyniki badań ukończonych oraz 1. badania w toku zostały już przedstawione w publikacjach pełnotekstowych i uwzględnione w niniejszym raporcie.

Nie odnaleziono metaanaliz dotyczących zastosowań bewacyzumabu w ocenianych wskazaniach.

Odnaleziono 7 przeglądów (data publikacji 2012 – 2014), w których uwzględnione zostały badania dla bewacyzumabu we wnioskowanych wskazaniach: Chao 2014, Leath 2013, Mounztios 2013, Padilla 2013, Zagouri 2013, Bellati 2012 oraz Peiretti 2012. Wszystkie badania kliniczne III i II fazy włączone do powyższych przeglądów zostały w uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej. Dodatkowo, do przeglądów Zagouri 2013 i Peiretti 2012 włączono 3 publikacje stanowiące opisy przypadków i serii przypadków: Tan 2009 (ocena schematu karboplatyna + bewacyzumab u jednej pacjentki), Takano 2009 (retrospektywna ocena schematu bewacyzumab + paklitaksel + karboplatyna u 2 pacjentek) oraz Wright 2006 (retrospektywna ocena schematu 5-fluorouracyl lub kapecytabina + bewacyzumabu u 6 pacjentek), których nie uwzględniono w niniejszej analizie ze względu na niższą jakość wg klasyfikacji dowodów naukowych oraz odnalezienie dowodów wyższej jakości.

Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkie publikacje uwzględnione w analizie skuteczności oraz publikację Zigelboim 2012, oceniającą bezpieczeństwo stosowania bewacyzumabu na podstawie badania RTOG 0417.

5.2. Opis badań RCT uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Badanie GOG – 240 (Tewari 2014)

W badaniu GOG 240 oceniono skuteczność leczenia bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią u chorych z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (stopień zaawansowania choroby IVB). Badaniu poddano 452 chore, które losowo przydzielono do czterech ramion terapii w stosunku 1:1:1:1.:

- Grupa kontrolna (**CHEM**) – 225 pacjentek
 - ramię 1: cisplatyna (50 mg/m²) + paklitaksel (135 lub 175 mg/m² w dniu 1) – 114 pacjentek (**CIS + PAX**);
 - ramię 2.: topotekan (0,75 mg/m² w dniach 1-3) i paklitaksel (175 mg/m²) – 111 pacjentek (**TOP + PAX**)
- Grupa badana (**CHEM + BEW**) – 227 pacjentek

- ramię 3.: cisplatyna (50 mg/m²) + paklitaksel (15 mg/kg) + bewacyzumab (15 mg/kg) – 115 pacjentek (**CIS + PAX + BEW**);
- ramię 4.: topotekan (0,75 mg/m² w dniach 1-3) i paklitaksel (175 mg/m²) + bewacyzumabu (15 mg/kg) – 112 pacjentek (**TOP + PAX + BEW**);

Cykle chemioterapii powtarzono w odstępach 21 dniowych do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie. Do badania włączono głównie pacjentki z chorobą nawrotową (ok. 70%) i przetrwały (11%). Ponad 70% pacjentek było wcześniej leczonych chemioterapią opartą o cisplatynę.

Mediana liczby cykli dla pacjentów otrzymujących chemioterapię bez bewacyzumabu wynosiła 6 (0-30), dla pacjentów otrzymujących chemioterapię + bewacyzumab 7 (0-36).

U 97% pacjentów uczestniczących w badaniu przerwano leczenie, głównie z uwagi na progresję choroby (51% w grupie CHEM i 38% w grupie CHEM+BEW). Utrata pacjentów z powodu występowania działań niepożądanych była wyższa w grupie CHEM+BEW niż w grupie CHEM (25% vs. 16%).

Jako pierwszorzędowe punkty końcowe wskazano: przeżycie całkowite (OS) oraz częstość i nasilenie występowania zdarzeń niepożądanych; jako drugorzędowe: przeżycie wolne od progresji (PFS), stopień odpowiedzi na leczenie (RR-response rate) i jakość życia.

Tabela 19. Charakterystyka badań RCT włączonych do przeglądu.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
GOG - 240 (Tewari 2014) <u>Źródło finansowania:</u> National Cancer Institute	Badanie wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, III fazy, grupy równoległe, czteroramienne Jadad: 3/5, Hipoteza badawcza – superiority (prawdopodobnie) Analiza wyników: Skuteczności ITT Okres obserwacji: 3 lata	4 ramiona: 1. cisplatyna (50 mg/m ²) + paklitakselu (135 lub 175 mg/m ² w dniu 1) 2. topotekan (0,75 mg/m ² w dniach 1-3) i paklitaksel (175 mg/m ²) 3. cisplatyna (50 mg/m²) + paklitaksel (135 lub 175 mg/m²) + bewacyzumab (15 mg/kg) 4. topotekan (0,75 mg/m² w dniach 1-3) i paklitaksel (175 mg/m²) + bewacyzumabu (15 mg/kg)	Kluczowe kryteria włączenia: - kobiety z potwierdzonym histologicznie nowotworem szyjki macicy w tym także nowotworem płaskonabłonkowym lub gruczolakorakiem szyjki macicy - stadium zaawansowania choroby IVB - choroba nawrotowa, utrwalona lub przerzutowa brak odpowiedzi na leczenie z chirurgiczne i/lub radioterapię - obecność zmian mierzalnych (wg. RECIST) - brak choroby ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie w tym pierwotnego guza mózgu, przerzutów do mózgu lub craniospinal przerzuty - brak ciąży potwierdzony testem - prawidłową funkcję szpiku kostnego, nerek, wątroby, układu nerwowego, prawidłowe parametry krzepnięcia - status zdrowotny wg GOG - 0 do 2 - inne standardowe kryteria włączenia <u>Kryteria wyłączenia:</u> ciężkie choroby towarzyszące, które mogłyby kolidować z protokołem leczenia lub zgodnością protokołu; inne standardowe kryteria wykluczenia Szczegółowe kryteria przedstawione zostały publikacji Tewari 2014. <u>Liczebność grup:</u> 1. Ramię CIS + PAX N=114 2. Ramię TOP + PAX N=111 3. Ramię CIS + PAX + BEW N=115 4. Ramię TOP + PAX + BEW N=112 <u>Zgony</u> CHEM + BEW N= 131 CHEM N= 140	<u>Pierwszorzędowe:</u> - przeżycie całkowite (OS) - częstość i nasilenie występowania zdarzeń niepożądanych <u>Drugorzędowe</u> - przeżycie wolne od progresji (PFS), - stopień odpowiedzi na leczenie (RR-response rate) - jakość życia (mierzona za pomocą kwestionariusza FACT-Cx TOI)

Badanie GOG - 240 stanowi otwartą próbę badawczą (brak zaślepienia), w której zastosowano hipotezę badawczą (prawdopodobnie) typu superiority. Grupy pacjentek, którym podawano BEW łącznie z CHEM albo samą CHEM były porównywalne pod względami klinicznymi i demograficznymi. Liczebność grup była

zbliżona, podano przyczyny wykluczenia pacjentów w trakcie badania, a przyczyny utraty pacjentów były zbliżone pomiędzy grupami. Badanie zostało ocenione na 3/5 pkt w skali Jadad (brak zaślepienia).

Tabela 20. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniu GOG-240 dla oceny raka szyjki macicy.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis skali/kwestionariusza
skala FACT-CX TOI	ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy–Cervix Trial Outcome Index scale</i> - Czynnościowa Ocena Leczenia Przeciwnowotworowego Raka Szyjki Macicy - Indeks Wyników Badania; skala mierzenia jakości życia. Kwestionariusz składa się z ogólnego kwestionariusza (FACT), kwestionariusza specyficznego dla choroby (w tym wypadku CX, tj. Cervix Scale) oraz indeksu wyników badania (ang. <i>trial outcome index</i> , FACT-TOI), który jest sumą wyników dotyczących objawów, stanu fizycznego oraz funkcji.

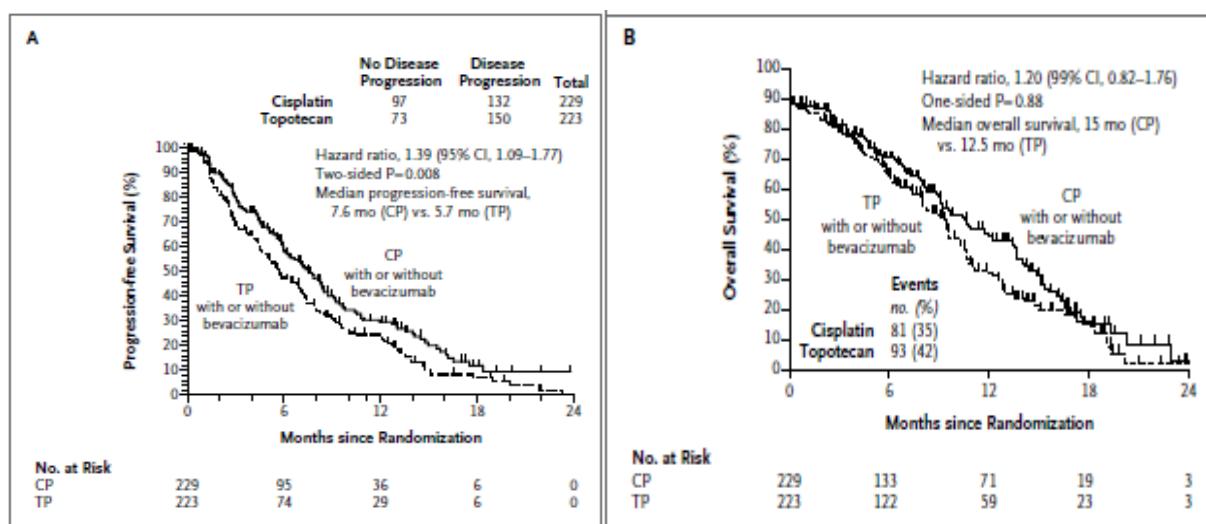
5.3. Wyniki analizy klinicznej

Badanie GOG-240

Między kwietniem 2009 r. a styczniem 2012 r. 452 pacjentki włączane były do badania. Wyniki terapii uwalniano dwukrotnie: 6.02.2012 r. (ang. the first data freeze) oraz 12.12.2012 r. (ang. the second data freeze). Wyniki przedstawione w publikacji Tawari 2014 dla bewacyzumabu zbierane zostały do 12.12.2012 r.

CIS + PAX vs. TOP + PAX

Analizę wstępną (6.02.2012 r.) przeprowadzono, przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 12,5 miesiąca, gdy 62% pacjentów pozostało przy życiu. Nie wykazano przewagi skojarzenia topotekanu z paklitakselem (z lub bez BEW) w porównaniu ze skojarzeniem cisplatyny z paklitakselem (z lub bez bewacyzumabu) w ocenie czasu przeżycia całkowitego. Natomiast wykazano i.s. przewagę skojarzenia cisplatyny z paklitakselem (z lub bez bewacyzumabem) w porównaniu ze skojarzeniem cisplatyny z topotekaniem (z lub bez BEW) w ocenie czasu wolnego od progresji choroby. Szczegóły przedstawiają poniższe wykresy.

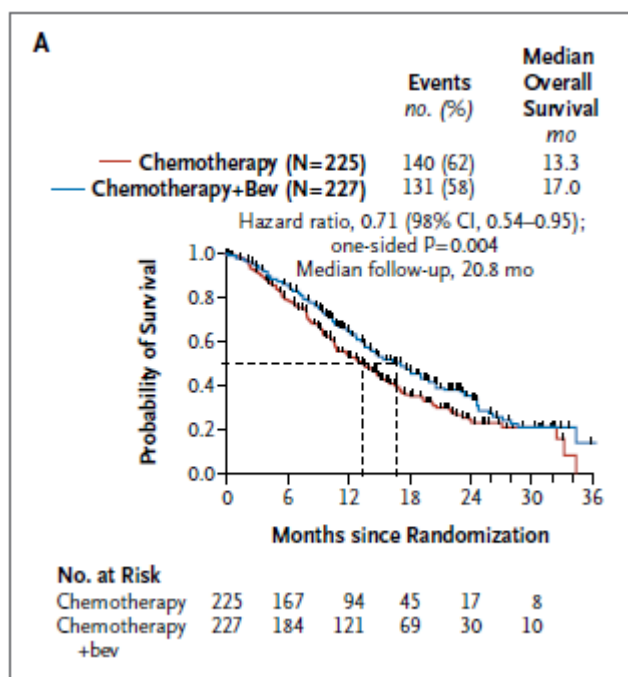


Rysunek 4. Wyniki oceny czasu wolnego od progresji choroby (A) oraz przeżycia całkowitego (B) dla schematów CIS + PAX vs TOP + PAX

Dla drugiego okresu obserwacji (12.12.2012) przy medianie wynoszącej 20,8 miesiąca odnotowano 271 zgonów (60% populacji włączonej do badania): 131 w schemacie CHEM + BEW i 140 w schemacie CHEM.

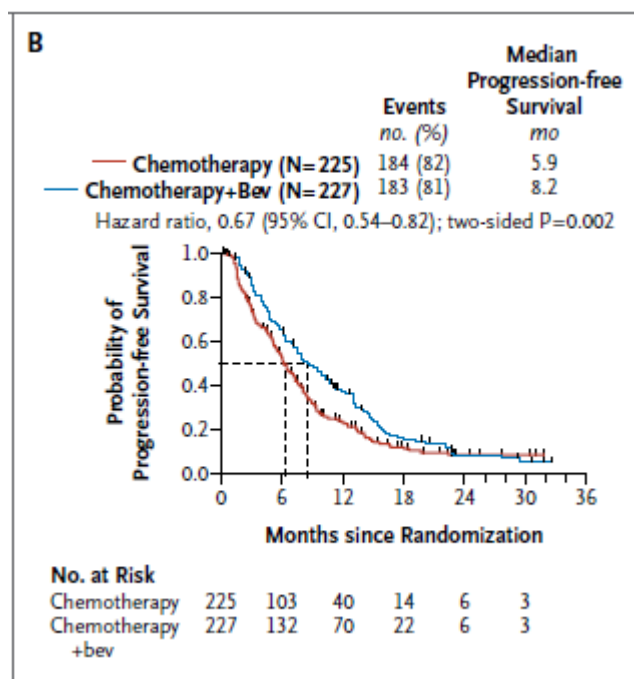
CHEM + BEW vs. CHEM

Dodanie bewacyzumabu do chemioterapii w porównaniu z samodzielną chemioterapią wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem mediany czasu przeżycia całkowitego (17,0 vs 13,3 miesiąca) i znamiennej redukcją względnego ryzyka zgonu o 29% (HR=0,71; 98% CI 0,54 - 0,95; P=0,004),



Rysunek 5. Wyniki dla punktu końcowego przeżycie całkowite

Zastosowanie bewacyzumabu wiązało się również z redukcją ryzyka progresji — o 33%. Mediana czasu wolnego od progresji choroby w grupie chorych poddanych terapii BEW+CHEM wyniosła 8,2 miesiąca, podczas gdy w grupie CHEM wyniosła 5,9 miesiąca (HR=0,67, 95% CI 0,54 – 0,82). Różnica pomiędzy grupami jest statystycznie istotna.



Rysunek 6. Wyniki dla punktu końcowego przeżycie wolne od progresji choroby.

Tabela 21. Zestawienie wyników dla oceny OS i PFS dla schematów CHEM + BEW vs. CHEM.

Punkt końcowy	CHEM + BEW		CHEM		HR, wartość p	Okres obserwacji Mediana (m-ce)
	N	mediana	N	mediana		
Dawka bewacyzumabu 15 mg/kg						

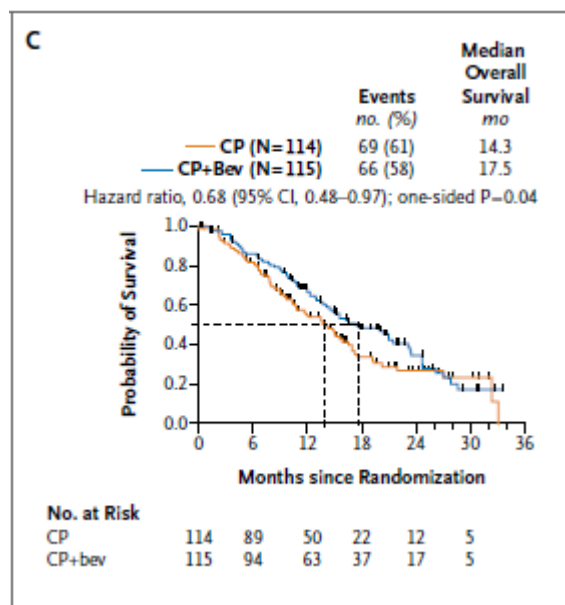
OS	227	13,3 (b/d)	225	17 (b/d)	0,71 (98% CI 0,54 - 0,95); P=0,004	20,8
PFS		8,2 (b/d)		5,9 (b/d)	0,67 (95% CI 0,54 - 0,82)	20,8

W badaniu wykazano również i.s. większy wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie w grupie z bewacyzumabem (48% vs 36%, ORR=1,35, 95% CI 1,08 – 1,68; P=0,008). U 28 pacjentek leczonych bewacyzumabem oraz u 14 leczonych samą chemioterapią odnotowano całkowitą odpowiedź na leczenie (p=0,003). Leczenie przerwano u 21 pacjentów, u których uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie.

Na podstawie wyników dotyczących przeżycia całkowitego (Rysunek 5.) analitycy AOTM oszacowali efekt zdrowotny w rocznym okresie obserwacji: 9,45 miesięcy dla schematu CHEM, 10,09 miesięcy dla schematu CHEM + BEW oraz 3-letnim okresie obserwacji. 16,21 miesięcy dla schematu CHEM, 18,46 miesięcy dla schematu CHEM + BEW

CIS + PAX + BEW vs. CIS + PAX

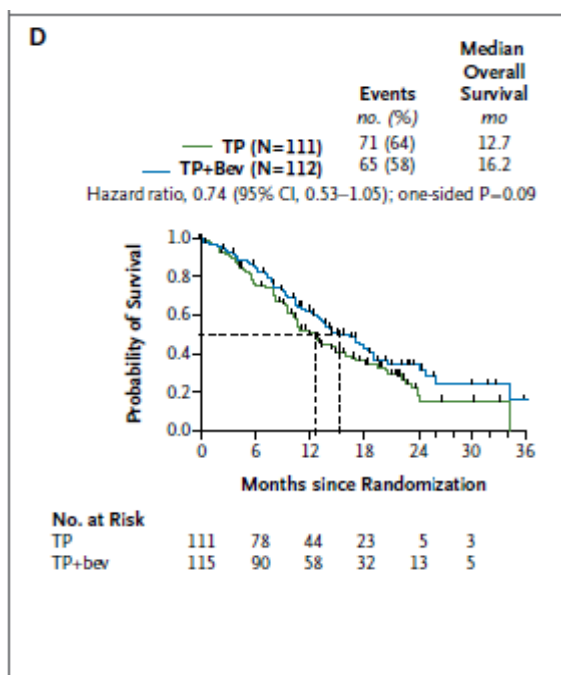
Ocena czasu przeżycia całkowitego dla schematu CIS + PAX + BEW wobec schematu CIS + PAX wykazała i.s. przewagę schematu z bewacyzumabem (HR=0,68, 95% CI 0,48 – 0,97). Szczegóły przedstawia poniższy wykres.



Rysunek 7. Porównanie przeżycia całkowitego CIS + PAX + BEW vs. CIS + PAX

TOP + PAX + BEW vs. TOP + PAX

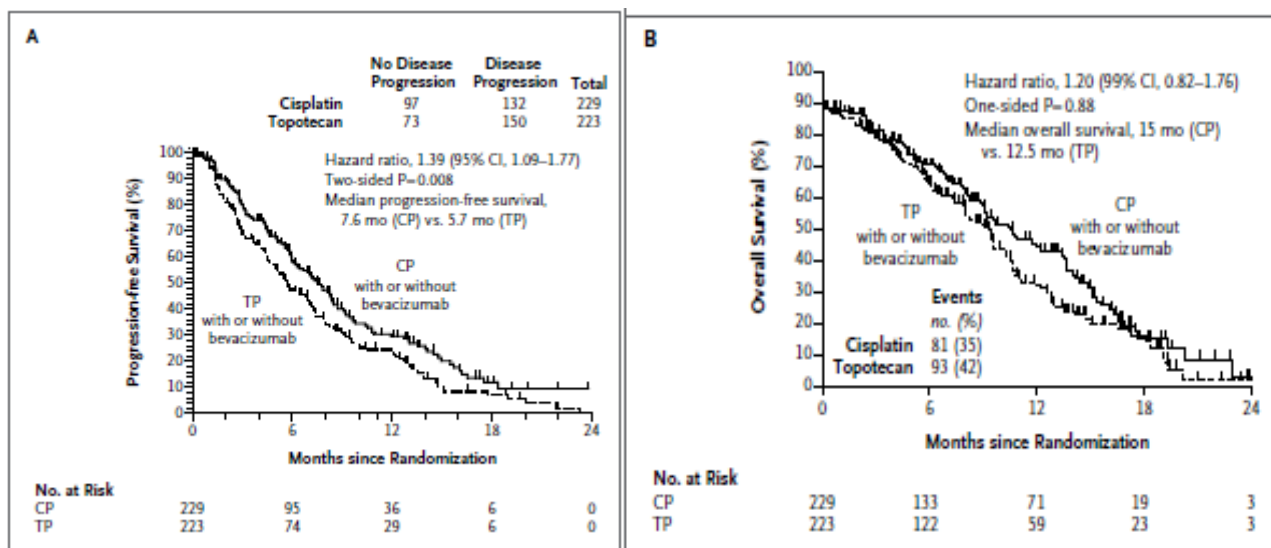
Ocena schematu TOP + PAX + BEW wobec schematu TOP + PAX dla punktu końcowego przeżycie całkowite nie wykazała i.s. przewagi schematu z bewacyzumabem (HR=0,74, 95% CI 0,53 – 1,03).



Rysunek 8. Porównanie przeżycia całkowitego TOP + PAX + BEW vs. TOP + PAX.

TOP + PAX ± BEW vs. CIS + PAX ± BEW

Dla mediany okresu obserwacji 12,5 miesiąca, nie wykazano przewagi skojarzenia topotekanu z paklitakselem (z lub bez BEW) w porównaniu ze skojarzeniem cisplatyny z paklitakselem (z lub bez bewacyzumabu) w ocenie czasu przeżycia całkowitego. Natomiast wykazano i.s. przewagę skojarzenia cisplatyny z paklitakselem (z lub bez bewacyzumabem) w porównaniu ze skojarzeniem cisplatyny z topotekaniem (z lub bez BEW) w ocenie czasu wolnego od progresji choroby. Szczegóły przedstawiają poniższe wykresy.



Rysunek 9. Wyniki oceny przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby dschematów CIS + PAX vs TOP + PAX

Jakość życia

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w ocenie jakości życia pacjentów leczonych chemioterapią lub chemioterapią z bewacyzumabem.

5.4. Wyniki badań II fazy

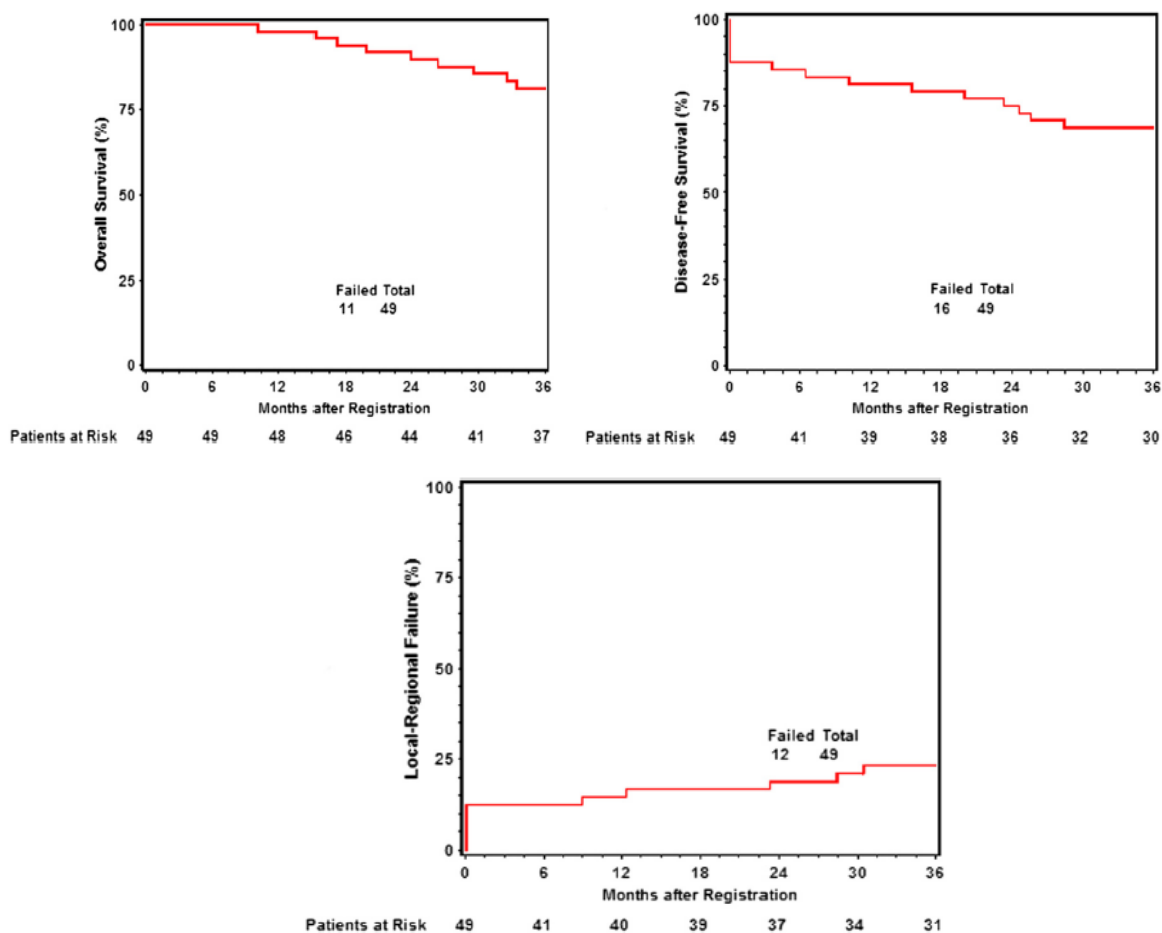
Schefter 2014 – badanie RTOG 0417

Badanie RTOG 0417 to jednoramienne, otwarte badanie II fazy, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu i radiochemioterapii w leczeniu chorych z lokalnie zaawansowanym rakiem szyjki macicy. Pierwotnie do badania zakwalifikowano 60 pacjentek w stadium IB-IIIB choroby (wg klasyfikacji FIGO). Ocenie podlegały następujące punkty końcowe: OS (przeżycie całkowite, mierzone od daty włączenia do badania do wystąpienia zgonu); LRF (ang. locoregional failure) - wystąpienie niepowodzenia leczenia w okolicy umiejscowienia tj. macicy lub brak odpowiedzi na leczenie w ciągu jednego roku od rozpoczęcia leczenia, DF (ang. distant failure) - wystąpienie odległych przerzutów; PAF (ang. paraaortic nodal failure) - zajęcie węzłów chłonnych okołoaortalnych, PFS (czas wolny od progresji choroby, mierzony od włączenia do badania do wystąpienia LRF).

Ostatecznie ocenie poddano populację 49 pacjentek (mediana wieku 45 lat). U większości pacjentek zdiagnozowano raka płaskonabłonkowego (80%) w stadium określono na IIB, odmiana typu „bulky” (63%). Bewacyzumab (w dawce 10 mg/kg) podawany był dożylnie, co 2 tygodnie przez 3 cykle w skojarzeniu z chemioterapią cisplatyną (raz w tygodniu 40 mg/m²), standardową radioterapią narządów miednicy oraz brachyterapią. Mediana okresu obserwacji wynosiła 3,8 roku (0,8 – 6,0). Media okresu obserwacji dla pacjentek, które przeżyły, wynosiła 3,9 roku (2,1 – 6,0).

Wyniki:

Udział 3-letnich obserwacji dla punktów końcowych OS, PFS, LRF odnotowano odpowiednio u 81,3% (95% CI, 67,2% - 89,8%), u 68,7% (95% CI, 53,5% - 79,8%) oraz u 23,2% (95% CI, 11%-35.4%) pacjentek. Szczegóły przedstawiają poniższe wykresy.



Rysunek 10. Krzywe przeżycia całkowitego, czasu wolnego od progresji choroby, czasu do wystąpienia LRF (estymata Kaplana-Meiera) – Schefter 2014

Udział 3 letnich obserwacji dla punktów końcowych PAF, DF bez PAF oraz DF z PAF odnotowano odpowiednio u 8,4% (95% CI, 0,4% - 16,3%), 14,7% (95% CI, 4,5% - 24,9%) i 23,1% (95% CI, 11.0%-35.2%) pacjentek.

11 pacjentek zmarło - 10 zgonów (90,9%) określono jako bezpośrednio związane z rakiem szyjki macicy i 1 z chorobą płuc. U 12 pacjentek odnotowano wystąpienie LRF, u 6 PAF oraz u 4 DF (płuca i wątroba). U 33 pacjentek nie odnotowano żadnego niepowodzenia leczenia (67,3%).

Do najczęściej rejestrowanych zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia należały zaburzenia hematologiczne, które wystąpiły odpowiednio u 13 (26,5%) i 5 pacjentek (10,2%). Wyniki oceny bezpieczeństwa na podstawie badania RTOG 0417 zostały przedstawione szerzej w publikacji Schefter 2012, omówionej w rozdziale „Bezpieczeństwo” niniejszego opracowania.

Zigelboim 2013

Publikacja przedstawia wyniki otwartego, jednoramiennego badania II fazy, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii złożonej: topotekanu, cisplatyny i bewacyzumabu (TOP + CIS + BEW) u dorosłych pacjentek z nawrotową lub przetrwałą chorobą nowotworową raka szyjki macicy, mierzalną w chwili rozpoczęcia badania (wg Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), u których dotychczas stosowane leczenie uznano za nieskuteczne i nie zastosowano jeszcze chemioterapii w leczeniu nawrotu. Dodatkowo oceniano potencjalne zastosowanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET), wykonywanej z użyciem 18F-fluorodeoksyglukozy (FDG) i sprzężonej z TK (PET/TK), jako wczesnego wskaźnika odpowiedzi na leczenie.

W ramach terapii zastosowano: cisplatynę (50 mg/m², dzień 1.), topotekan (0,75 mg/m², dzień 1., 2., 3.) oraz bewacyzumab (15 mg/kg, dzień 1.) podawane dożylnie w cyklu co 21 dni do czasu wystąpienia progresji choroby lub toksyczności ograniczającej stosowanie terapii. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił conajmniej 6 miesięczny czas wolny od progresji choroby (PFS). Dodatkowo oceniano przeżycie całkowite OS (czas od rozpoczęcia badania do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny lub ostatniego kontaktu z pacjentem) oraz PFS ogółem (czas od rozpoczęcia badania do odnotowania udokumentowanej progresji choroby, śmierci lub ostatniego kontaktu z pacjentem).

Wyniki:

Od grudnia 2007 do września 2009, 27 pacjentek zakwalifikowano do badania. Pacjentką podano 143 cykle terapii, mediana 3 na jedną pacjentkę (1-19). Na grudzień 2012 r., u wszystkich pacjentów przerwano leczenie z powodu: progresji choroby (n=11), odmowy na leczenie (n=2), (n=1), toksyczności zastosowanego leczenia (n=13). 17 pacjentów zmarło na skutek progresji choroby (63%), 8 pozostawało przy życiu.

Mediana okresu obserwacji wynosiła 10 miesięcy (1,7 – 33,4). Odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie, badany u 26 pacjentek wyniósł 35% (80% CI, 22 - 49%): Ogółem obserwowano 1 całkowitą (4%, 80%CI 0,4–14%) i 8 częściowych odpowiedzi na leczenie (31%, 80%CI 19 – 45%) osiągając medianę 4,4 miesięcy (1,6 – 9,5). Odsetek 6 miesięcznych przeżyć wolnych od progresji choroby wyniósł 59% (80% CI, 46 - 70%). U 10 pacjentów odnotowano stabilizację choroby (39%; 80% CI: 25–53%) osiągając medianę 2,2 miesięcy. Mediana PFS i OS dla wszystkich pacjentek wyniosła odpowiednio 7,1 miesiąca (80% CI: 4.7–10.1) oraz 13,2 miesiąca (80% CI: 8.0–15.4).

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia należały zdarzenia hematologiczne: trombocytopenia (82%), leukopenia (74%), anemia (63%), neutropenia (56%). Większość pacjentów (78%) wymagała nieprzewidzianej hospitalizacji w celu wprowadzenia dodatkowego leczenia/opieki medycznej z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

W opinii autorów badania, na podstawie powyższych wyników można wnioskować, iż terapia skojarzona: bewacyzumab, topotekan i cisplatyna stanowi aktywny terapeutycznie schemat leczenia lecz charakteryzuje się wysoką toksycznością.

Monk 2009

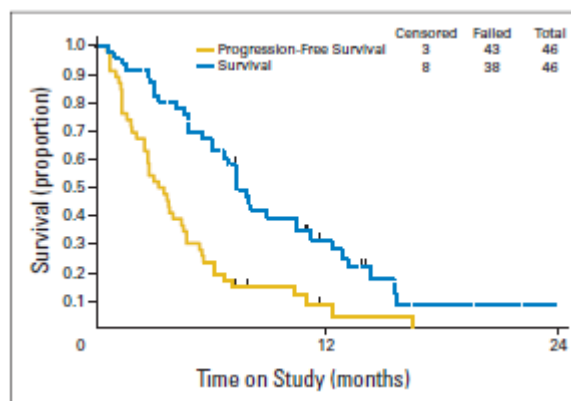
Niniejsza publikacja przedstawia wyniki otwartego, jednoramiennego badania II fazy, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania bewacyzumabu w leczeniu zaawansowanego raka szyjki macicy. Do badania kwalifikowano pacjentki z nawrotową, przetrwałą chorobą nowotworową, mierzalną w chwili rozpoczęcia badania (wg Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), o sprawności ≤ 2 według klasyfikacji GOG. Bewacyzumab podawano dożylnie, w dawce 15 mg/kg w odstępach 21 dniowych, do czasu progresji choroby lub wystąpienia wykluczającej toksyczności. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła ocena czasu wolnego od progresji choroby oraz bezpieczeństwo stosowanej dawki bewacyzumabu.

Od kwietnia 2002 r. do listopada 2006 r. do badania zakwalifikowano 50 pacjentek. Ostatecznie do badania włączono 46 pacjentek (średnia wieku 46 lat); 38 pacjentek (82,6%) leczonych było dotychczas radiologicznie, jak również 34 (73,9%) leczone było z zastosowaniem jednego schematu chemioterapii oraz 12 (26,1%) z zastosowaniem dwóch schematów.

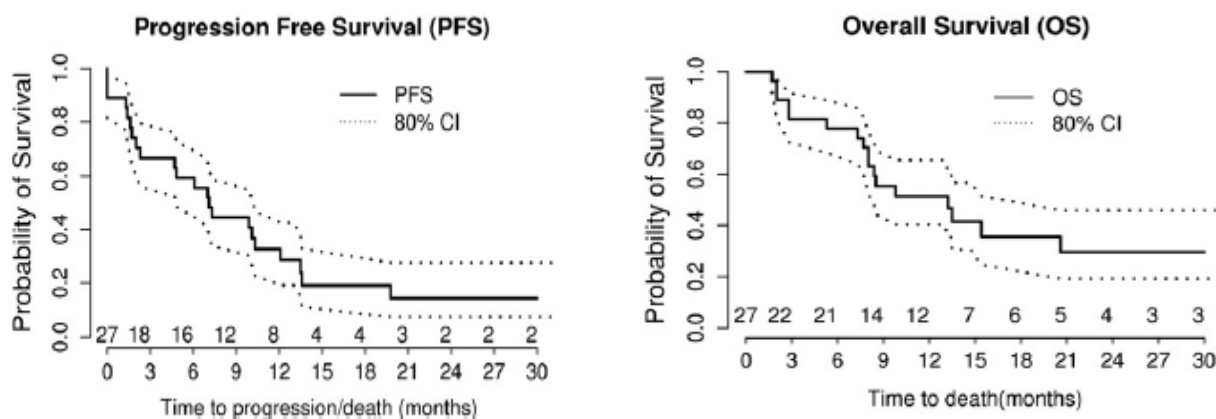
Wyniki:

Pacjentkom podano 254 cykle bewacyzumabu (mediana = 4 na jednego pacjenta). Na kwiecień 2008 r., u 43 pacjentów przerwano leczenie z powodu: progresji choroby (n=36), toksyczności terapii (n=4), niedrożności jelita (n=1), odmowy dalszego leczenia (n=1), zakrzepicy nie związanej z zastosowaną terapią (n=1). 1 pacjentka zmarła podczas leczenia infekcji, którą można przypisać zastosowanej terapii. 37 pacjentek zmarło z powodu progresji choroby, 8 (17,4%) pozostało przy życiu.

U 11 pacjentek odnotowano co najmniej 6. miesięczny PFS (90% CI, 14% – 36,5%) oraz u 5. częściową reakcją na leczenie (10,9%, 90% CI, 4,4% - 21,5%). Mediana czasu wolnego od progresji choroby oraz przeżycie całkowite wszystkich pacjentek wynosiła odpowiednio 3,4 miesiąca (95% CI, 2,53 - 4,53) i 7,29 miesiąca (95% CI, 6,11 – 10,41).



Rysunek 11. Przeżycie całkowite oraz czas wolny od progresji choroby (estymata Kaplana – Meiera) – Monk 2009.



Rysunek 12. Czas przeżycia wolny od progresji choroby oraz przeżycie całkowite (estymata Kaplana – Meiera) – Zigelboim 2014

U wszystkich pacjentów oceniano toksyczność stosowanej terapii. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia należały zdarzenia hematologiczne: trombocytopenia (82%), leukopenia (74%), anemia (63%), neutropenia (56%). Większość pacjentów (78%) wymagała nieprzewidzianej hospitalizacji w celu wprowadzenia dodatkowego leczenia/opieki medycznej z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

W ocenie autorów badania, wyniki wskazują na potencjalną skuteczność oraz dobrą tolerancję bewacyzumabu w drugiej i trzeciej linii leczenia nawrotowego raka szyjki macicy. Niemniej jednak wymagają potwierdzenia w badaniach III fazy.

5.4.1. Ograniczenia analizy klinicznej

Zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- dostępność tylko jednego RCT porównującego wnioskowaną technologię w stosowaną z/bez chemioterapii; pozostałe badania są o niższej wiarygodności – jednoramienne badania II fazy
- obiektywnie umiarkowany poziom badania RCT wiarygodności wg skali Jadad (3 punkty z powodu zaślepienia),

- przedstawienie wyników badania RCT w postaci median, co utrudnia interpretację

5.5. Bezpieczeństwo

Badanie GOG-240

U chorych, które otrzymywały bewacyzumab, istotnie statystycznie częściej obserwowano nadciśnienie tętnicze stopnia 2. lub wyższego (25% vs. 2%, OR=17,5, 95% CI 6,23-67.5, $p<0,001$), incydenty zakrzepowo-zatorowe stopnia 3. lub wyższego (8% vs. 1%, OR 6,42, 95% CI 1.83-34.4), neutropenię stopnia 4. lub wyższego (35% vs. 26%, OR 1,56, 95% CI: 1.02 - 2.4) oraz wystąpienie przetoki żołądkowo-jelitowej (3% vs. 0%, $p<0,002$).

Występowanie zdarzeń niepożądanych ze skutkiem śmiertelnym obserwowano u 4 pacjentów (1,8%) w grupie CHEM i u 4 (1,8%) w grupie CHEM + BEW.

Schefter 2012 - RTOG 0417 - bezpieczeństwo

Publikacja przedstawia wyniki oceny bezpieczeństwa terapii złożonej: bewacyzumabu i radiochemioterapii przeprowadzonej w badaniu RTOG 0417.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była ocena częstości występowania ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem (SAE ang.serious adverse events) oraz działań niepożądanych ogółem (AE, ang. adverse events) ocenianych w ciągu pierwszych 90 dni leczenia. SEA definiowane były jako: krwawienie z pochwy i zdarzenia zakrzepowe ≥ 4 stopnia, zdarzenia przedsiolkowe ≥ 3 stopnia, krwawienie z przewodu pokarmowego, perforacja jelita/pęcherza, lub każde inne zdarzenie 5. stopnia związane z zastosowanym leczeniem, w skutek którego nastąpiła śmierć pacjenta. Jako AE określio wszystkie SAE oraz działanie toksyczne na przewód pokarmowy 3. lub 4. stopnia utrzymujące się powyżej 2. tygodni, mimo zastosowania leczenia, neutropenia i leukopenia trwająca powyżej 7 dni, gorączka neutropeniczna, zaburzenia hematologiczne stopnia 3., 4. oraz inne zdarzenia: żołądkowo-jelitowe, nerkowe, sercowe, płucne, hepatologiczne i neurologiczne stopnia 3 lub 4. Ocenę przeprowadzona została za pomocą National Cancer Institute Common Terminology Criteria (CTCAE).

Wyniki: 60 pacjentek z 28 ośrodków zostało zakwalifikowanych do badania w okresie 2006 – 2009, z czego 49 poddano ocenie. Mediana okresu obserwacji wynosiła 12,4 miesiąca (4,6 – 31,4). Mediana wieku pacjentek wynosiła 45 lat (22 – 80). W momencie włączenia do badania u pacjentek nie odnotowano SAE związanych z dotychczas stosowanym leczeniem.

W ciągu 90 dni od rozpoczęcia leczenia nie odnotowano występowania ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem. U 15 z 49 pacjentek (31%) odnotowano występowanie AE zdefiniowanych w protokole badania. Najczęściej występowały zaburzenia hematologiczne (12/15; 80%).

U 18 pacjentek (37%) odnotowano występowanie AE podczas stosowania leczenia i okresu obserwacji: u 2 pacjentek wystąpiły zaburzenia żołądkowo-jelitowe stopnia 3.

Zigelboim 2014

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia należały zdarzenia hematologiczne: trombocytopenia (82%), leukopenia (74%), anemia (63%), neutropenia (56%). Większość pacjentów (78%) wymagała nieprzewidzianej hospitalizacji w celu wprowadzenia dodatkowego leczenia/opieki medycznej z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Monk 2009

Odnotowano następujące zdarzenia niepożądane (3 lub 4 stopnia) związane z zastosowanym leczeniem: nadciśnienie (n=7), zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (n=5), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (n = 40), anemię (n = 4), inne zaburzenia układu sercowo – naczyniowego (n = 2), krwawienia z pochwy (n = 1) oraz infekcje (n = 4).

ChPL

Poniżej przedstawiano dane bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Avastin (bewacyzumab). Sumaryczny profil bezpieczeństwa leku Avastin jest oparty na danych pochodzących od 4 500 pacjentów z różnymi nowotworami, w większości otrzymujących Avastin w skojarzeniu z chemioterapią w ramach badań klinicznych.

Do najcięższych działań niepożądanych należały:

- Perforacje żołądkowo-jelitowe,

- Krwotoki, w tym krwotoki płucne/krwiopłucie, częściej występujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca,
- Tętnicza zakrzepica zatorowa.

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

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

Działania niepożądane wymienione w tym punkcie zostały uporządkowane wg następujących kategorii: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Avastin w skojarzeniu z różnymi rodzajami chemioterapii w licznych wskazaniach. Reakcje te występowały, co najmniej z 2% różnicą w porównaniu do grupy kontrolnej (reakcje stopnia 3-5 wg skali (NCI-CTCAE) lub co najmniej z 10% różnicą w porównaniu do grupy kontrolnej (reakcje stopnia 1-5 wg skali (NCI-CTCAE), w co najmniej jednym z dużych badań klinicznych (NCI-CTCAE v.3).

Działania niepożądane leku wymienione w poniższej tabeli zostały uporządkowane wg następujących kategorii: bardzo często, oraz często. Działania niepożądane były dodawane do odpowiedniej kategorii wg 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 erytrodysestezji 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.

Tabela 22. Działania niepożądane leku występujące bardzo często i często (na podstawie ChPL Avastin)

Klasyfikacja układów i narządów (ang. SOC)	Reakcje stopnia 3-5 wg skali NCI-CTCAE ($\geq 2\%$ różnica pomiędzy badanymi grupami w co najmniej jednym badaniu klinicznym) (NCI-CTCAE v.3)		Reakcje wszystkich stopni ($\geq 10\%$ różnica pomiędzy badanymi grupami w co najmniej jednym badaniu klinicznym) (NCI-CTCAE v.3)
	Bardzo często	Często	Bardzo często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		posocznica; ropień; zakażenie	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	gorączka neutropeniczna; leukopenia; małopłytkowość; neutropenia	niedokrwistość	
Zaburzenia endokrynologiczne			niewydolność jajników**
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		odwodnienie	anoreksja
Zaburzenia układu nerwowego	obwodowa neuropatia czuciowa	udar mózgu; omdlenia; senność; ból głowy	zaburzenie smaku; ból głowy; dyzartria
Zaburzenia oka			zaburzenia oka; zwiększone łzawienie
Zaburzenia serca		Zastoinowa niewydolność serca; Tachykardia nadkomorowa	
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	zakrzepica zatorowa (tętnicza)*; zakrzepica żył głębokich; krwotok	nadciśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		zatorowość płucna; duszności; niedotlenienie; krwawienie z nosa	duszności; krwawienie z nosa; nieżyt nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka; nudności; wymioty	perforacje jelita; niedrożność jelit; ból brzucha; zaburzenia żołądkowo-jelitowe; zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	zaparcia; zapalenie jamy ustnej; krwotoki z odbytnicy; biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej	zapalenie skóry złuszczące; sucha skóra; przebarwienia skóry
Zaburzenia nerek i dróg		białkomocz; zakażenia dróg	białkomocz

Klasyfikacja układów i narządów (ang. SOC)	Reakcje stopnia 3-5 wg skali NCI-CTCAE (≥ 2% różnica pomiędzy badanymi grupami w co najmniej jednym badaniu klinicznym) (NCI-CTCAE v.3)		Reakcje wszystkich stopni (≥ 10% różnica pomiędzy badanymi grupami w co najmniej jednym badaniu klinicznym) (NCI-CTCAE v.3)
	Bardzo często	Często	Bardzo często
moczowych		moczowych	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie; zmęczenie	ból; ospałość; zapalenie błon śluzowych	gorączka; osłabienie; ból; zapalenie błon śluzowych

* Zebrane działania niepożądane o charakterze zakrzepowo-zatorowym, 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

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu:

Tabela 23. Zdarzenia niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu (na podstawie ChPL Avastin)

Klasyfikacja układów i narządów (ang. SOC)	Reakcje (częstość*)
Zaburzenia układu nerwowego	Encefalopatia nadciśnieniowa (bardzo rzadko); Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (rzadko)
Zaburzenia naczyniowe	Zakrzepowa mikroangiopatia nerkowa, która może objawiać się klinicznie białkomoczem (nie znana) niezależnie od jednoczesowego stosowania sunitynibu.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Perforacja przegrody nosa (nieznana); Nadciśnienie płucne (nie znana); Dysfonia (często)
Zaburzenia żołądka i jelit	Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy (nie znana)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Perforacja pęcherzyka żółciowego (nie znana)
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości i reakcje podczas wlewu (nie znana); 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.
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 bisfosfonianami w postaci dożylniej i (lub) chorobami jamy ustnej wymagającymi zastosowania inwazyjnej procedury stomatologicznej
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Martwicze zapalenie powięzi zazwyczaj wtórne do powikłanego gojenia ran, perforacji układu pokarmowego lub powstania przetoki (rzadko)

* tam gdzie zostały podane, dane dotyczące częstości pochodzą z badań klinicznych

Przeszukiwanie dodatkowych baz informacji medycznej pozwoliło odnaleźć informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Avastin opublikowane na stronach FDA.

Marzec 2013

Ostrzeżenia – Powikłania chirurgiczne i gojenia ran

Powięzi martwicze w tym śmiertelne przypadki zgłaszano u pacjentów otrzymujących Avastin, zwykle dotyczyły wtórnych powikłań gojenia się rany, perforacji przewodu pokarmowego lub tworzenia się przetok. Zgłaszano również konieczność przerwania leczenia produktem Avastin u pacjentów, u których rozwinęło się martwicze zapalenie powięzi.

Zdarzenia niepożądane – po dacie rejestracji leku

Martwicze zapalenie powięzi, zwykle wtórne powikłania gojenia się rany, perforacja lub przetoka w obrębie przewodu pokarmowego.

Sierpień 2011

Ostrzeżenia – niewydolność jajników

Częstość występowania niewydolności jajnika była wyższa (34% vs 2%) u kobiet przed menopauzą, otrzymujących Avastin w skojarzeniu z chemioterapią mFolfox w porównaniu do stosowania samej mFolfox jako uzupełniającego leczenia chemioterapii w przypadku raka jelita grubego, do użytku, do którego Avastin nie jest zarejestrowany. Zaleca się informowanie kobiet w wieku rozrodczym o ryzyku niewydolności jajników przed rozpoczęciem leczenia produktem Avastin

Ostrzeżenia: martwica kości szczęki, żyłne powikłania zakrzepowe i krwawienia u pacjentów otrzymujących leczenie przeciwwzakrzepowe, niewydolność jajników.

Ponadto w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono dwa opisy przypadków wystąpienia martwicy kości szczęki u pacjentów, u których zastosowano bewacyzumab (we wskazaniach innych niż przedmiotowe): Pakosch 2013, Francini 2011.

5.6. Podsumowanie analizy klinicznej i bezpieczeństwa

W ramach przeglądu odnaleziono 1 publikację - Tewari 2014 (n=452), opisującą otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy (badanie o akronimie GOG - 240) oceniające skuteczność bewacyzumabu w skojarzeniu z standardową chemioterapią w leczeniu nawrotowego, przetrwałego lub przerzutowego raka szyjki macicy (stadium IVB) w porównaniu do samej chemioterapii. Ponadto, odnaleziono 3 publikacje relacjonujące wyniki jednoramiennych badań II fazy:

- publikacja Zigelboim 2013 – wielośrodkowe badanie oceniające skuteczność chemioterapii z zastosowaniem topotekanu, cisplatyny i bewacyzumabu u pacjentek (n=27) z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy
- publikacja Shefter 2014 – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bewacyzumabu w terapii złożonej radiochemioterapią (akronim badania RTOG 0417) w lokalnie zaawansowanym raku szyjki macicy (n=49). W niniejszej publikacji przedstawiono wyniki oceny skuteczności.
 - publikacja Shefter 2012 – wyniki oceny bezpieczeństwa bewacyzumabu przeprowadzonej w badaniu RTOG 0417
- publikacja Monk 2009 – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bewacyzumabu u pacjentek z nawrotowym rakiem szyjki macicy (n=46).

Odnaleziono 7 przeglądów (data publikacji 2012 – 2014), w których uwzględnione zostały badania dla bewacyzumabu we wnioskowanych wskazaniach: Chao 2014, Leath 2013, Mounztios 2013, Padilla 2013, Zagouri 2013, Bellati 2012 oraz Peiretti 2012. Wszystkie badania kliniczne III i II fazy włączone do powyższych przeglądów zostały w uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej.

GOG - 240

Do badania GOG 240 włączono 452 chore z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy. Chore otrzymywały chemioterapię z lub bez bewacyzumabu w dawce 15 mg/kg. Chemioterapia składała się z cisplatyny (50 mg/m²) i paklitakselu (135 lub 175 mg/m²) bądź z topotekanu (0,75 mg/m² w dniach 1-3) i paklitakselu (175 mg/m²). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było przeżycie całkowite (OS). Cykle chemioterapii powtarzono w odstępach 21 dniowych do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie.

CIS + PAX vs. TOP + PAX

Nie wykazano przewagi skojarzenia topotekanu z paklitakselem w porównaniu ze skojarzeniem cisplatyny z paklitakselem przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 12,5 miesiąca.

CHEM + BEW vs. CHEM

Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 20,8 miesiąca odnotowano 271 zgonów (60% populacji włączonej do badania): 131 w schemacie CHEM + BEW i 140 w schemacie CHEM.

Dodanie bewacyzumabu do chemioterapii w porównaniu z samodzielną chemioterapią wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem mediany czasu przeżycia całkowitego (17,0 vs 13,3 miesiąca) i znamiennej redukcją względnego ryzyka zgonu o 29% (HR=0,71; 98% CI 0,54 - 0,95; P=0,004). Zastosowanie bewacyzumabu wiązało się również z redukcją ryzyka progresji — o 33%. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie chorych poddanych terapii BEW+CHEM wyniosła 8,2 miesiąca, podczas gdy w grupie CHEM wyniosła 5,9 miesiąca (HR=0,67, 95% CI 0,54 – 0,82). Różnica pomiędzy grupami jest statystycznie istotna. W badaniu wykazano również i.s. większy wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie w grupie z bewacyzumabem (48% vs 36%, ORR=1,35, 95% CI 1,08 – 1,68; P=0,008).

Na podstawie wyników dotyczących przeżycia całkowitego (Rysunek 5.) analitycy AOTM oszacowali efekt zdrowotny w rocznym okresie obserwacji: 9,45 miesiący dla schematu CHEM, 10,09 miesiący dla schematu CHEM + BEW oraz 3-letnim okresie obserwacji. 16,21 miesiący dla schematu CHEM, 18,46 miesiący dla schematu CHEM + BEW

Wykazana i.s. przewaga w punktach końcowych OS i PFS nie znalazła przełożenia na różnicę w jakości życia: w badaniu nie wykazano różnic i.s. między ocenianymi schematami.

CIS + PAX + BEW vs. CIS + PAX

Ocena czasu przeżycia całkowitego dla schematu CIS + PAX + BEW wobec schematu CIS + PAX wykazała i.s. przewagę schematu z bewacyzumabem (HR=0,68, 95% CI 0,48 – 0,97).

TOP + PAX + BEW vs. TOP + PAX

Ocena schematu TOP + PAX + BEW wobec schematu TOP + PAX dla punktu końcowego przeżycie całkowite nie wykazała i.s. przewagi schematu z bewacyzumabem (HR=0,74, 95% CI 0,53 – 1,03).

Wynik badań II fazy

Schefter 2014 – badanie RTOG 0417

Ocenie poddano populację 49 pacjentek. Bewacyzumab (podawany był dożylnie, co 2 tygodnie przez 3 cykle w skojarzeniu z chemioterapią cis platyną, standardową radioterapią narządów miednicy oraz brachyterapią. Mediana okresu obserwacji wynosiła 3,8 roku (0,8 – 6,0). Ocenie podlegały następujące punkty końcowe: OS (przeżycie całkowite, mierzone od daty włączenia do badania do wystąpienia zgonu); LRF (ang. locoregional failure) - wystąpienie niepowodzenia leczenia w okolicy umiejscowienia tj. macicy lub brak odpowiedzi na leczenie w ciągu jednego roku od rozpoczęcia leczenia, DF (ang. distant failure) - wystąpienie odległych przerzutów; PAF (ang. paraortic nodal failure) - zajęcie węzłów chłonnych okołoaortalnych, PFS (czas wolny od progresji choroby, mierzony od włączenia do badania do wystąpienia LRF).

Wyniki:

Udział 3 letnich obserwacji dla punktów końcowych OS, PFS, LRF odnotowano odpowiednio u 81,3% (95% CI, 67,2% - 89,8%), u 68,7% (95% CI, 53,5% - 79,8%) oraz u 23,2% (95% CI, 11%-35,4%) pacjentek. Udział 3 letnich obserwacji dla punktów końcowych PAF, DF bez PAF oraz DF z PAF odnotowano odpowiednio u 8,4% (95% CI, 0,4% - 16,3%), 14,7% (95% CI, 4,5% - 24,9%) i 23,1% (95% CI, 11,0%-35,2%) pacjentek. 11 pacjentek zmarło - 10 zgonów (90,9%) określono jako bezpośrednio związane z rakiem szyjki macicy i 1 z chorobą płuc.

Zigelboim 2013

W ramach terapii zastosowano: cis platynę, topotekan oraz bewacyzumab podawane dożylnie w cyklu co 21 dni do czasu wystąpienia progresji choroby lub toksyczności ograniczającej stosowanie terapii. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił conajmniej 6 miesięczny czas wolny od progresji choroby (PFS). Dodatkowo oceniano przeżycie całkowite OS (czas od rozpoczęcia badania do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny lub ostatniego kontaktu z pacjentem) oraz PFS ogółem (czas od rozpoczęcia badania do odnotowania udokumentowanej progresji choroby, śmierci lub ostatniego kontaktu z pacjentem)

Wyniki:

27 pacjentek zakwalifikowano do badania. Mediana okresu obserwacji wynosiła 10 miesięcy (1,7 – 33,4). Odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie, badany u 26 pacjentek wyniósł 35% (80% CI, 22 - 49%): Ogółem obserwowano 1 całkowitą (4%, 80%CI 0,4–14%) i 8 częściowych odpowiedzi na leczenie (31%, 80%CI 19 – 45%) osiągając medianę 4,4 miesięcy (1,6 – 9,5). Odsetek 6 miesięcznych przeżyć wolnych od progresji choroby wyniósł 59% (80% CI, 46 - 70%). U 10 pacjentów odnotowano stabilizację choroby (39%; 80% CI: 25–53%) osiągając medianę 2,2 miesięcy. Mediana PFS i OS dla wszystkich pacjentek wyniosła odpowiednio 7,1 miesiąca (80% CI: 4,7–10,1) oraz 13,2 miesiąca (80% CI: 8,0–15,4). 17 pacjentów zmarło na skutek progresji choroby (63%), 8 pozostało przy życiu.

Monk 2009

Do badania kwalifikowano pacjentki z nawrotową, przetrwałą chorobą nowotworową raka szyjki macicy. Bewacyzumab podawano dożylnie, w dawce 15 mg/kg w odstępach 21 dniowych, do czasu progresji choroby lub wystąpienia wykluczającej toksyczności. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła ocena czasu wolnego od progresji choroby oraz bezpieczeństwo stosowanej dawki bewacyzumabu. W badaniu oceniano 46 pacjentek.

Wyniki:

U 43 pacjentek przerwano leczenie z powodu głównie z powodu progresji choroby (n=36). 1 pacjentka zmarła podczas leczenia infekcji, którą można przypisać zastosowanej terapii. 37 pacjentek zmarło z powodu progresji choroby, 8 (17,4%) pozostało przy życiu.

U 11 pacjentek odnotowano co najmniej 6. miesięczny PFS (90% CI, 14% – 36,5%) oraz u 5. częściową reakcją na leczenie (10,9%, 90% CI, 4,4% - 21,5%). Mediana czasu wolnego od progresji choroby oraz przeżycie całkowite wszystkich pacjentek wynosiła odpowiednio 3,4 miesiąca (95% CI, 2,53 - 4,53) i 7,29 miesiąca (95% CI, 6,11 – 10,41).

Bezpieczeństwo

We włączonych do analizy badaniach klinicznych, do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należały: nadciśnienie tętnicze, zaburzenia hematologiczne, incydenty zakrzepowo-zatorowe zaburzenia żołądkowo-jelitowe, krwawienia z pochwy.

Charakterystyka Produktu leczniczego Avastin

Do najcięższych działań niepożądanych należały: perforacje żołądkowo-jelitowe, krwotoki, w tym krwotoki płucne/krwiopłucie, częściej występujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, tętnicza zakrzepica zatorowa.

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

6. Analiza ekonomiczna

6.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W toku przeszukiwań odnaleziono 2 abstrakty konferencyjne Geisler 2013 oraz Minion 2013 dotyczące oceny kosztów stosowania nowych schematów leczenia zaawansowanego raka szyjki macicy. Abstrakt Minion 2013 odnosi się bezpośrednio do badania RCT (GOG – 240) oceniającego skuteczność bewacyzumabu w leczeniu raka szyjki macicy, uwzględnionego w analizie klinicznej. Szczegóły przedstawia niniejsza tabela:

Tabela 24. Opublikowane analizy ekonomiczne dotyczące terapii bewacyzumabem we wnioskowanym wskazaniu.

Publikacja/Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Minion 2013 abstrakt - analiza opublikowana w formie plakatu na spotkaniu ESGO, 19-22 października 2013, Liverpool USA	<i>CHEM + BEW vs CHEM</i>	Celem analizy była ocena kosztów – efektywności stosowania bewacyzumabu w leczeniu nawrotowego, przetrwałego, przerzutowego raka szyjki macicy na podstawie randomizowanego badania III fazy GOG – 240. Analizę przeprowadzono z zastosowaniem modelu Markowa. Do oszacowania współczynnika ICER na zyskany rok życia (ang. year of life saved, YOLS) przyjętą średnią wagę kobiety. Do oszacowania kosztów leczenia i kosztów możliwych zdarzeń niepożądanych z nim związanych posłużyły dane z 2013 r (rok obrotowy 2013) .	Mediana wieku 452 pacjentów włączonych do badania GOG – 240 wyniosła 47 lat. Zysk 3,7 dodatkowych miesięcy życia (HR 0,71) Na podstawie mediany liczby cykli zastosowanej chemioterapii (chemioterapia, n = 6; chemioterapia plus bewacyzumab, n = 7) dodatkowy koszt zastosowania bewacyzumabu u jednego pacjenta wyniósł 48 330 \$. Koszt leczenia nadciśnienia 2 i 3 stopnia wyniósł odpowiednio 116\$ i 357\$. Koszt leczenia zaburzeń zakrzepowo – zatorowych stopnia 2 lub wyższych wyniósł 3 947\$ oraz koszt leczenia krwawień stopnia 3 i 4 wyniósł odpowiednio 333\$ i 1 988\$. Wartość współczynnika ICER wyniosła 157 941 \$ na zyskany rok życia (nieskorygowany o jakość).

<p>Geisler 2012 - analiza opublikowana w formie plakatu na spotkaniu ESGO, 19-22 października 2013, Liverpool USA</p>	<p>CHEM + BEW vs CHEM</p>	<p>Celem analizy była ocena kosztów leczenia pacjentek z zaawansowaną lub nawrotową chorobą raka szyjki macicy z zastosowaniem nowych kombinacji chemioterapii. Ocena przeprowadzona na podstawie badania GOG – 240. Zgodnie z badaniem, mediana liczby cykli zastosowanej chemioterapii we wszystkich schematach wynosiła 6. Schemat pierwszy stanowiła CHEM (cisplatyna + paklitaksel), drugi CHEM + BEW, trzeci CHEM (topotekan + paklitaksel), czwarty CHEM (topotekan + paklitaksel) + BEW. Do analizy włączono wyniki oceny przeżycia całkowitego, koszty o zdarzenia niepożądane.</p>	<p>Oszacowano następujące koszty 6 cykli chemioterapii w poszczególnych schematach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CHEM (cisplatyna + paklitaksel) – 21 760 \$ - CHEM (cisplatyna + paklitaksel) + BEW – 97 606 \$ - CHEM (topotekan + paklitaksel) – 51 770 \$ - CHEM (topotekan + paklitaksel) + BEW – 74 281 \$ <p>Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, iż aby ICER/QALY dla schematów CHEM (cisplatyna + paklitaksel) + BEW vs. CHEM (cisplatyna + paklitaksel) wynosił < 50 000\$ średnie przeżycie całkowite musiałyby wzrosnąć od 1,1 w grupie CHEM (cisplatyna + paklitaksel) do 2,5 roku w grupie CHEM (cisplatyna + paklitaksel) + BEW.</p> <p>Wnioski autorów: Gdyby nawet zastosowanie nowych schematów leczenia względem standardowej CHEM (cisplatyna + paklitaksel) wiązało się z dwukrotnym wzrostem przeżycia całkowitego, schemat CHEM (cisplatyna + paklitaksel) nadal pozostanie kosztowo-efektywny.</p>
--	---------------------------	--	---

6.2. Metodyka i model analizy ekonomicznej

W toku przeglądu systematycznego odnaleziono 1 badanie RCT oceniające skuteczność bewacyzumabu w skojarzeniu z standardową chemioterapią w leczeniu nawrotowego, przetrwałego lub przerzutowego raka szyjki macicy (stadium IVB) w porównaniu do samej chemioterapii.

W badaniu wykazano i.s. przewagę ocenianego schematu CHEM + BEW vs. CHEM m.in. w ocenie:

- czasu przeżycia całkowitego,
- czasu wolnego od progresji choroby,
- obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

W związku z powyższym zdecydowano się przygotować analizę kosztów-efektywności dla subpopulacji pacjentów z rakiem przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (stadium IV B).

Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie opłacalności stosowania chemioterapii skojarzonej bewacyzumabem u pacjentów z nawrotowym, przetrwałym rakiem szyjki macicy.

Technika analityczna

Wykonano analizę kosztów-efektywności.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ).

Koszty

Terapia pacjentów z zaawansowanym rakiem szyjki macicy obejmuje radioterapię oraz chemioterapię, w skład której wchodzić mogą różne interwencje stosowane w monoterapii lub jako terapia wielolekowa. Na jednostkowy koszt terapii składa się: koszt leku, koszt radioterapii, koszt diagnostyki i monitorowania leczenia, koszt leczenia działań niepożądanych, przy czym decydującym kosztem różniącym całkowite koszty porównywanych terapii jest koszt leku. W niniejszej analizie ograniczono się do oszacowania kosztów stosowanych leków.

Dyskontowanie

Nie przeprowadzono dyskontowania kosztów ani efektów.

Horyzont czasowy

Horyzont czasowy ustalono zgodny z horyzontem czasu czasu trwania obserwacji w badaniu GOG – 240 tj. 3 lata. Dodatkowo przeprowadzono obliczenia dla horyzontu rocznego.

Model

Obliczenia przeprowadzono w arkuszu Excel. Analizę przeprowadzono na podstawie badania randomizowanego GOG – 240 włączonego do analizy klinicznej. Jako efekt zdrowotny w modelu uwzględniono czas przeżycia całkowitego. Wyniki dla parametru OS oszacowano dla 12 i 36-miesięcznego okresu obserwacji. Nie otrzymano danych od NFZ dotyczących stanu finansowania bewacyzumabu we wnioskowanych wskazaniach. Ze względu na brak szczegółowych danych, aktualny koszt bewacyzumabu oraz pozostałych leków stosowanych w badanych schematach terapeutycznych oszacowano na podstawie cen z Obwieszczenia MZ. Wyniki przedstawiono w wariancie podstawowym, oszacowanym na podstawie średniej ceny leku/mg oraz minimalnym i maksymalnym, dla których przyjęto wartości skrajne.

Tabela 25. Kluczowe parametry modelu

Parametr	Wartość	Źródło
Średnia cena hurtowa bewacyzumabu (PLN) / mg	14,572 PLN cena za/mg	Obwieszczenie MZ
Średnia cena hurtowa cisplatyny (PLN) / mg	0,8146 (0,709 - 0,948) PLN - cena za/mg	Obwieszczenie MZ
Średnia cena hurtowa topotekanu (PLN) / mg	112,601 (82,215 - 170,1) PLN - cena za/mg	Obwieszczenie MZ
Średnia cena hurtowa paklitakselu (PLN) / mg	37,364 (1,51 - 129,9) PLN - cena za/mg	Obwieszczenie MZ
Dawkowanie bewacyzumabu	15 mg/kg co 21 dni	GOG- 240
Długość trwania cyklu	21 dni	GOG- 240
Średnia masa ciała pacjentki	65 kg	-
Średnia powierzchnia ciał pacjentki	1,7 m ²	Formuła DuBois
Liczba cykli	6	GOG- 240

Tabela 26. Przyjęte schematy dawkowania (na podstawie badania GOG – 240).

CHEM		CHEM + BEW	
CIS + PAX	TOP + PAX	CIS + PAX + BEW	TOP + PAX + BEW
CIS (50mg/m ²) 1., 2. dzień + PAX (175mg/m ²) 1. dzień co 21 dni	TOP (0,75 mg/m ²) dni 1-3. + PAK (175mg/m ²) 1.dzień co 21 dni	CIS (50 mg/m ²)1.-2. dzień + PAX (15 mg/kg) 1. dzień + BEW (15 mg/kg) 1.-2. dzień co 21 dni	TOP (0,75 mg/m ²) dni 1.-3. + PAX (175 mg/m ²) 1. dzień + BEW (15 mg/kg) 1. dzień co 21 dni

6.3. Wyniki analizy ekonomicznej

Korzyści zdrowotne

Korzyści zdrowotne dla populacji pacjentek z rakiem szyjki macicy w stadium IVB oszacowano na podstawie badania GOG – 240.

Tabela 27. Przeżycie całkowite dla pacjentek z rakiem szyjki macicy w stadium IVB (na podstawie badania GOG-240) dla 3 letniego i rocznego okresu obserwacji.

	Efekt zdrowotny dla schematu CHEM	Efekt zdrowotny dla schematu CHEM + BEW
Przeżycie w 3 letnim horyzoncie	16,213 miesiące	18,455 miesiące
Przeżycie w 1 rocznym horyzoncie	9,453 miesiące	10,087 miesiące

Koszty

Tabela 28. Podsumowanie kosztów różniących na dla 6 cykli chemioterapii.

Schemat chemioterapii	Koszt chemioterapii (PLN)
CHEM	136 804,56
CHEM + BEW	399 079,65

Analiza inkrementalna

Tabela 29. Wyniki inkrementalnej analizy koszt – efektywność – wariant podstawowy.

Schemat chemioterapii	ICER dla horyzontu 3 letniego (PLN)	ICER dla horyzontu rocznego (PLN)
CHEM + BEW vs CHEM	Wariant podstawowy	

Schemat chemioterapii	ICER dla horyzontu 3 letniego (PLN)	ICER dla horyzontu rocznego (PLN)
	116 982,64	413 683,10
	Wariant minimalny (minimalne ceny CHEM)	
	116 195,89	410 900,92
	Wariant maksymalny (maksymalne ceny CHEM)	
	118 471,41	418 947,80

6.4. Ograniczenia i podsumowanie analizy ekonomicznej

W toku przeglądu systematycznego odnaleziono 1 badanie RCT oceniające skuteczność bewacyzumabu w skojarzeniu z standardową chemioterapią w leczeniu nawrotowego, przetrwałego lub przerzutowego raka szyjki macicy (stadium IVB) w porównaniu do samej chemioterapii. W badaniu wykazano i.s. przewagę ocenianego schematu CHEM + BEW vs. CHEM m.in. w ocenie czasu przeżycia całkowitego. W związku z powyższym zdecydowano się przygotować analizę kosztów-efektywności dla subpopulacji pacjentów z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (stadium IV B).

Nie otrzymano danych od NFZ dotyczących stanu finansowania bewacyzumabu we wnioskowanych wskazaniach. Ze względu na brak szczegółowych danych, aktualny koszt bewacyzumabu oraz pozostałych leków stosowanych w badanych schematach terapeutycznych oszacowano na podstawie cen z Obwieszczenia MZ.

Oszacowanie zawiera jedynie koszty stosowania terapii oparte o koszty zakupu substancji czynnych. Oszacowanie nie zawiera kosztów leczenia pacjenta w przypadku, gdy leczenie nie wykaże 100% skuteczności, a także nie obejmuje kosztów leczenia działań niepożądanych leków.

Oszacowanie współczynnika ICER jest bardzo ogólne i ze względu na specyfikę programu chemioterapii niestandardowej obarczone jest dużą niepewnością.

Analiza główna wykazała, iż przy zastosowaniu chemioterapii skojarzonej z bewacyzumabem, inkrementalny współczynnik efektywności-kosztów (ICER) wynosi ok. 116 982,64 zł dla rocznego okresu obserwacji oraz 413 683,10 zł dla 3-letniego okresu obserwacji.

7. Analiza wpływu na budżet

7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. (Dz.U.14.42), bewacyzumab (produkt leczniczy Avastin) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programów lekowych: B.4: leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18 – C 20); B.50.: Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48). Lek dostępny jest dla pacjentów bezpłatnie.

Cena hurtowa brutto produktu leczniczego Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4ml wynosi 1457,19 zł (14,572 zł za mg). Produkt leczniczy Avastin jest jedynym znajdującym się w grupie limitowej 1095.0, Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab a więc cena hurtowa brutto jest tożsama z wysokością limitu finansowania.

Tabela 30. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną bewacyzumabu wg Obwieszczenia MZ Dz.U.14.42.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	OZ	PO	WDŚ
Grupa limitowa: 1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab								
Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4ml	1 fiol. á 4 ml	5909990010486	1387,8	1457,19	1457,19	B.4.; B.50.	bezpłatne	0 zł
Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16ml	1 fiol. á 16 ml	5909990010493	5551,2	5828,76	5828,76	B.4.; B.50.		0 zł
UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – Cena hurtowa brutto; WLF – Wysokość limitu finansowania; OZ- oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego; PO – Poziom odpłatności; WDŚ – Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy								
Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych								

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	OZ	PO	WDŚ
specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych								

W przypadku wskazań będących przedmiotem oceny w niniejszym raporcie, bewacyzumab jest obecnie finansowany wyłącznie w ramach Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Nie otrzymano danych NFZ dotyczących stanu finansowania bewacyzumabu we wnioskowanych wskazaniach ani liczby wydanych zgód, co nie daje możliwości oszacowania populacji rzeczywistej. Ze względu na brak szczegółowych danych przedstawiono aktualny stan finansowania wnioskowanych technologii lekowych w przedmiotowych wskazaniach ze środków publicznych w Polsce. Przygotowano także zestawienie szacowanych rocznych kosztów refundacji.

7.2. Zestawienie rocznych kosztów stosowania wnioskowanych technologii

Oszacowania dokonano na podstawie dawkowania leku zgodnego z opublikowanymi badaniami, ceny substancji na podstawie danych z Obiwezsczenia MZ, średniej długości trwania terapii w cyklach oraz populacji oszacowanej na podstawie opinii ekspertów.

Tabela 31. Zestawienie danych dotyczących oszacowania rocznych kosztów stosowania bewacyzumabu u pacjentów z rakiem szyjki macicy.

Wariant	Dawkowanie / mg	Cena za mg / PLN	długość leczenia w roku/liczba cykli	populacja
podstawowy	15 mg/kg co 3 tyg.	14,57	6	525
minimalny	10 mg/kg co 3 tyg.	14,57	4	474
maksymalny	30 mg/kg co 3 tyg.	14,57	8	600

7.3. Oszacowanie wielkości kosztów

Celem analizy było przedstawienie szacunkowych rocznych kosztów finansowania wnioskowanych technologii lekowych w przedmiotowych wskazaniach ze środków publicznych w Polsce.

Tabela 32. Roczne koszty stosowania wnioskowanych technologii z perspektywy płatnika publicznego

Interwencja	Wskazanie	Wariant	Roczny koszt terapii / PLN
Bewacyzumab	C53 Nowotwór szyjki macicy	podstawowy	44 748 113
		minimalny	17 956 068
		maksymalny	136 375 200

7.4. Ograniczenia i wnioski

Oszacowanie zawiera jedynie koszty stosowania terapii oparte o koszty zakupu substancji czynnych. Oszacowanie nie zawiera kosztów leczenia pacjenta w przypadku, gdy leczenie nie wykaże 100% skuteczności, a także nie obejmuje kosztów leczenia działań niepożądanych leków.

Oszacowanie populacji jest bardzo ogólne i ze względu na specyfikę programu chemioterapii niestandardowej obarczone jest dużą niepewnością.

Celem analizy było przedstawienie szacunkowych rocznych kosztów finansowania wnioskowanych technologii lekowych w przedmiotowych wskazaniach ze środków publicznych w Polsce. Należy mieć na uwadze, iż z powodu trudności w określeniu dawkowania i czasu trwania terapii niniejsze dane mają charakter orientacyjny i nie stanowią wyników inkrementalnych. Roczne koszty stosowania bewacyzumabu mogą wynosić ok 44,7 mln PLN (od ok. 18 mln do ok. 136,4 mln PLN) w przypadku pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanego raka macicy (stopień IVB).

8. Podsumowanie

8.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C53, C53.0, C53.1, C53.8 oraz C53.9.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.)

Problem zdrowotny

Rak szyjki macicy (łac. carcinoma cervicis uteri, ang. cervical cancer) to pierwotny nowotwór złośliwy szyjki macicy. Raka szyjki macicy poprzedza stan zwany śródnabłonkową (wewnątrznaabłonkową) neoplazją szyjki macicy (ang. cervical intraepithelial neoplasia, CIN). Najczęstszym typem histologicznym raka szyjki macicy jest rak płaskonabłonkowy (około 80%), a znacznie rzadziej występuje rak gruczołowy (około 10%). Bardzo rzadkimi typami histologicznymi są: rak drobnokomórkowy, pierwotny chłoniak i mięsak szyjki macicy. Jest to nowotwór złośliwy o wolnym przebiegu, często nie dający objawów. Jego obecność może być potwierdzona przez badanie cytologiczne. Głównym i najważniejszym czynnikiem ryzyka raka szyjki macicy jest wirus brodawczaka ludzkiego HPV (ang. human papilloma virus).

Zachorowalność na raka szyjki macicy w Polsce jest na średnim poziomie w stosunku do innych krajów na świecie. Współczynniki zachorowalności i umieralności związanej z rakiem szyjki macicy w Polsce obniżają się od lat 80. XX wieku. W 2011 roku stwierdzono 3078 zachorowań (standaryzowany współczynnik — 10,3/100 000) oraz 1735 zgonów (standaryzowany współczynnik — 5,1/100 000). Polska należy do krajów europejskich o jednym z najniższych odsetków 5-letnich przeżyć względnych w raku szyjki macicy (ok. 54% v. 67% dla Europy).

Opis wnioskowanej technologii

Bewacyzumab wiąże się z czynnikiem wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF), kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) 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.

Alternatywne technologie medyczne

W przedmiotowych wskazaniach w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lekowe, które mogą stanowić komparatory dla bewacyzumabu: bleomycin sulphate, carboplatinum, cisplatinum, cyclophosphamidum, darcarbazineum, doxorubicinum, etoposidum, fluorouracilum, ifosfamidum, Irinotecanum, mitomycinum, paclitaxelum, topotecanum wstrzyknięcie, vinblastinum, vincristinum, vinorelbinum

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W ramach przeglądu odnaleziono 1 publikację - Tewari 2014 (n=452), opisującą otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy (badanie o akronimie GOG - 240) oceniające skuteczność bewacyzumabu w skojarzeniu z standardową chemioterapią w leczeniu nawrotowego, przetrwałego lub przerzutowego raka szyjki macicy (stadium IVB) w porównaniu do samej chemioterapii. Ponadto, odnaleziono 3 publikacje relacjonujące wyniki jednoramiennych badań II fazy:

- publikacja Zigelboim 2013 – wielośrodkowe badanie oceniające skuteczność chemioterapii z zastosowaniem topotekanu, cisplatyny i bewacyzumabu u pacjentek (n=27) z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy
- publikacja Shefter 2014 – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bewacyzumabu w terapii złożonej radiochemioterapią (akronim badania RTOG 0417) w lokalnie zaawansowanym raku szyjki macicy (n=49). W niniejszej publikacji przedstawiono wyniki oceny skuteczności.
 - publikacja Shefter 2012 – wyniki oceny bezpieczeństwa bewacyzumabu przeprowadzonej w badaniu RTOG 0417
- publikacja Monk 2009 – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bewacyzumabu u pacjentek z nawrotowym rakiem szyjki macicy (n=46).

Odnaleziono 7 przeglądów (data publikacji 2012 – 2014), w których uwzględnione zostały badania dla bewacyzumabu we wnioskowanych wskazaniach: Chao 2014, Leath 2013, Mounztios 2013, Padilla 2013, Zagouri 2013, Bellati 2012 oraz Peiretti 2012. Wszystkie badania kliniczne III i II fazy włączone do powyższych przeglądów zostały w uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej.

GOG - 240

Do badania GOG 240 włączono 452 chore z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy. Chore otrzymywały chemioterapię z lub bez bewacyzumabu w dawce 15 mg/kg. Chemioterapia składała się z cisplatyny (50 mg/m²) i paklitakselu (135 lub 175 mg/m²) bądź z topotekanu (0,75 mg/m² w dniach 1-3) i paklitakselu (175 mg/m²). Pierwszorzędnym punktem końcowym badania było przeżycie całkowite (OS). Cykle chemioterapii powtarzono w odstępach 21 dniowych do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie.

CIS + PAX vs. TOP + PAX

Nie wykazano przewagi skojarzenia topotekanu z paklitakselem w porównaniu ze skojarzeniem cisplatyny z paklitakselem przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 12,5 miesiąca.

CHEM + BEW vs. CHEM

Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 20,8 miesiąca odnotowano 271 zgonów (60% populacji włączonej do badania): 131 w schemacie CHEM + BEW i 140 w schemacie CHEM.

Dodanie bewacyzumabu do chemioterapii w porównaniu z samodzielną chemioterapią wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem mediany czasu przeżycia całkowitego (17,0 vs 13,3 miesiąca) i znamiennej redukcją względnego ryzyka zgonu o 29% (HR=0,71; 98% CI 0,54 - 0,95; P=0,004). Zastosowanie bewacyzumabu wiązało się również z redukcją ryzyka progresji — o 33%. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie chorych poddanych terapii BEW+CHEM wyniosła 8,2 miesiąca, podczas gdy w grupie CHEM wyniosła 5,9 miesiąca (HR=0,67, 95% CI 0,54 – 0,82). Różnica pomiędzy grupami jest statystycznie istotna. W badaniu wykazano również i.s. większy wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie w grupie z bewacyzumabem (48% vs 36%, ORR=1,35, 95% CI 1,08 – 1,68; P=0,008).

Na podstawie wyników dotyczących przeżycia całkowitego (Rysunek 5.) analitycy AOTM oszacowali efekt zdrowotny w rocznym okresie obserwacji: 9,45 miesięcy dla schematu CHEM, 10,09 miesięcy dla schematu CHEM + BEW oraz 3-letnim okresie obserwacji: 16,21 miesięcy dla schematu CHEM, 18,46 miesięcy dla schematu CHEM + BEW

Wykazana i.s. przewaga w punktach końcowych OS i PFS nie znalazła przełożenia na różnicę w jakości życia: w badaniu nie wykazano różnic i.s. między ocenianymi schematami.

CIS + PAX + BEW vs. CIS + PAX

Ocena czasu przeżycia całkowitego dla schematu CIS + PAX + BEW wobec schematu CIS + PAX wykazała i.s. przewagę schematu z bewacyzumabem (HR=0,68, 95% CI 0,48 – 0,97).

TOP + PAX + BEW vs. TOP + PAX

Ocena schematu TOP + PAX + BEW wobec schematu TOP + PAX dla punktu końcowego przeżycie całkowite nie wykazała i.s. przewagi schematu z bewacyzumabem (HR=0,74, 95% CI 0,53 – 1,03).

Wynik badań II fazy

Schefter 2014 – badanie RTOG 0417

Ocenie poddano populację 49 pacjentek. Bewacyzumab (podawany był dożylnie, co 2 tygodnie przez 3 cykle w skojarzeniu z chemioterapią cis platyną, standardową radioterapią narządów miednicy oraz brachyterapią. Mediana okresu obserwacji wynosiła 3,8 roku (0,8 – 6,0). Ocenie podlegały następujące punkty końcowe: OS (przeżycie całkowite, mierzone od daty włączenia do badania do wystąpienia zgonu); LRF (ang. locoregional failure) - wystąpienie niepowodzenia leczenia w okolicy umiejscowienia tj. macicy lub brak odpowiedzi na leczenie w ciągu jednego roku od rozpoczęcia leczenia, DF (ang. distant failure) - wystąpienie odległych przerzutów; PAF (ang. paraaortic nodal failure) - zajęcie węzłów chłonnych okołoaortalnych, PFS (czas wolny od progresji choroby, mierzony od włączenia do badania do wystąpienia LRF).

Wyniki

Udział 3 letnich obserwacji dla punktów końcowych OS, PFS, LRF odnotowano odpowiednio u 81,3% (95% CI, 67,2% - 89,8%), u 68,7% (95% CI, 53,5% - 79,8%) oraz u 23,2% (95% CI, 11%-35.4%) pacjentek. Udział 3 letnich obserwacji dla punktów końcowych PAF, DF bez PAF oraz DF z PAF odnotowano odpowiednio u 8,4% (95% CI, 0,4% - 16,3%), 14,7% (95% CI, 4,5% - 24,9%) i 23,1% (95% CI, 11.0%-35.2%) pacjentek. 11 pacjentek zmarło - 10 zgonów (90,9%) określono jako bezpośrednio związane z rakiem szyjki macicy i 1 z chorobą płuc.

Zigheboim 2013

W ramach terapii zastosowano: cis platynę, topotekan oraz bewacyzumab podawane dożylnie w cyklu co 21 dni do czasu wystąpienia progresji choroby lub toksyczności ograniczającej stosowanie terapii. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił conajmniej 6 miesięczny czas wolny od progresji choroby (PFS). Dodatkowo oceniano przeżycie całkowite OS (czas od rozpoczęcia badania do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny lub ostatniego kontaktu z pacjentem) oraz PFS ogółem (czas od rozpoczęcia badania do odnotowania udokumentowanej progresji choroby, śmierci lub ostatniego kontaktu z pacjentem)

Wyniki

27 pacjentek zakwalifikowano do badania. Mediana okresu obserwacji wynosiła 10 miesięcy (1,7 – 33,4). Odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie, badany u 26 pacjentek wyniósł 35% (80% CI, 22 - 49%): Ogółem obserwowano 1 całkowitą (4%, 80%CI 0,4–14%) i 8 częściowych odpowiedzi na leczenie (31%, 80%CI 19 – 45%) osiągając medianę 4,4 miesięcy (1,6 – 9,5). Odsetek 6 miesięcznych przeżyć wolnych od progresji choroby wyniósł 59% (80% CI, 46 - 70%). U 10 pacjentów odnotowano stabilizację choroby (39%; 80% CI: 25–53%) osiągając medianę 2,2 miesięcy. Mediana PFS i OS dla wszystkich pacjentek wyniosła odpowiednio 7,1 miesiąca (80% CI: 4.7–10.1) oraz 13,2 miesiąca (80% CI: 8.0–15.4). 17 pacjentów zmarło na skutek progresji choroby (63%), 8 pozostało przy życiu.

Monk 2009

Do badania kwalifikowano pacjentki z nawrotową, przetrwałą chorobą nowotworową raka szyjki macicy. Bewacyzumab podawano dożylnie, w dawce 15 mg/kg w odstępach 21 dniowych, do czasu progresji choroby lub wystąpienia wykluczającej toksyczności. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła ocena czasu wolnego od progresji choroby oraz bezpieczeństwo stosowanej dawki bewacyzumabu. W badaniu oceniano 46 pacjentek.

Wyniki

U 43 pacjentek przerwano leczenie z powodu głównie z powodu progresji choroby (n=36). 1 pacjentka zmarła podczas leczenia infekcji, którą można przypisać zastosowanej terapii. 37 pacjentek zmarło z powodu progresji choroby, 8 (17,4%) pozostało przy życiu. U 11 pacjentek odnotowano co najmniej 6. miesięczny PFS (90% CI, 14% – 36,5%) oraz u 5. częściową reakcją na leczenie (10,9%, 90% CI, 4,4% - 21,5%). Mediana czasu wolnego od progresji choroby oraz przeżycie całkowite wszystkich pacjentek wynosiła odpowiednio 3,4 miesiąca (95% CI, 2,53 - 4,53) i 7,29 miesiąca (95% CI, 6,11 – 10,41).

Bezpieczeństwo

We włączonych do analizy badaniach klinicznych, do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należały: nadciśnienie tętnicze, zaburzenia hematologiczne, incydenty zakrzepowo-zatorowe, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, krwawienia z pochwy.

Charakterystyka Produktu leczniczego Avastin

Do najcięższych działań niepożądanych należały: perforacje żołądkowo-jelitowe, krwotoki, w tym krwotoki płucne/krwiopłucie, częściej występujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, tętnicza zakrzepica zatorowa.

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

Analiza ekonomiczna

W toku przeglądu systematycznego odnaleziono 1 badanie RCT oceniające skuteczność bewacyzumabu w skojarzeniu z standardową chemioterapią w leczeniu nawrotowego, przetrwałego lub przerzutowego raka szyjki macicy (stadium IVB) w porównaniu do samej chemioterapii. W badaniu wykazano i.s. przewagę ocenianego schematu CHEM + BEW vs. CHEM m.in. w ocenie czasu przeżycia całkowitego. W związku z powyższym zdecydowano się przygotować analizę kosztów-efektywności dla subpopulacji pacjentów z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (stadium IV B).

Nie otrzymano danych od NFZ dotyczących stanu finansowania bewacyzumabu we wnioskowanych wskazaniach. Ze względu na brak szczegółowych danych, aktualny koszt bewacyzumabu oraz pozostałych leków stosowanych w badanych schematach terapeutycznych oszacowano na podstawie cen z Obwieszczenia MZ. Oszacowanie zawiera jedynie koszty stosowania terapii oparte o koszty zakupu substancji czynnych. Oszacowanie współczynnika ICER ze względu na specyfikę programu chemioterapii niestandardowej obarczone jest dużą niepewnością.

Analiza główna wykazała, iż przy zastosowaniu chemioterapii skojarzonej z bewacyzumabem, inkrementalny współczynnik efektywności-kosztów (ICER) wynosi ok. 116 982,64 zł dla rocznego okresu obserwacji oraz 413 683,10 zł dla 3-letniego okresu obserwacji.

Analiza wpływu na budżet

Celem analizy było przedstawienie szacunkowych rocznych kosztów finansowania wnioskowanych technologii lekowych w przedmiotowych wskazaniach ze środków publicznych w Polsce. Należy mieć na uwadze, iż z powodu trudności w określeniu dawkowania i czasu trwania terapii niniejsze dane mają charakter orientacyjny i nie stanowią wyników inkrementalnych. Roczne koszty stosowania bewacyzumabu mogą wynosić ok 44,7 mln PLN (od ok. 18 mln do ok. 136,4 mln PLN) w przypadku pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanego raka macicy (stopień IVB). Oszacowanie populacji i kosztów jest bardzo ogólne i ze względu na specyfikę programu chemioterapii niestandardowej obciążone jest dużą niepewnością.

Rekomendacje kliniczne

W zakresie leczenia raka szyjki macicy w stadium IVB, odnalezione wytyczne i rekomendacje zagraniczne opublikowane do 2013 r. są spójne względem rekomendowanej pierwszej linii leczenia z rekomendacjami polskimi (PUO 2013). W ramach chemioterapii paliatywnej w zaawansowanym stadium (IVB) raka szyjki macicy, wskazują głównie na zastosowanie schematów dwulekowych opartych na cisplatynie (cisplatyna w skojarzeniu z topotekaniem, paklitakselem, winorelbina lub gemcytabiną) lub cisplatynę w monoterapii. Wytyczne NCI 2014 i NCCN 2013 uwzględniają dodatkowo II linię leczenia, w której można rozważyć stosowanie w odpowiednich schematach: bewacyzumabu, docetakselu, 5-fluorouracylu, gemcytabiny, ifosfamidu, irynotekanu, mitomycyny, topotekanu, pemetreksedu i winorelbiny.

Należy zwrócić uwagę, iż rekomendacje opublikowane do 2013 r. nie uwzględniają publikacji badania GOG – 240.

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla bewacyzumabu (produkt leczniczy Avastin) w rozpoznaniach C53, C53.0, C53.1, C53.8, C53.9.

Uwagi dodatkowe:

Brak uwag.

9. Piśmiennictwo

- Alberta Health Canada 2004** Alberta Provincial Gynecologic Oncology Team. Cancer of the uterine cervix. Edmonton (Alberta): Alberta Health Services, Cancer Care; 2012 Apr. 15 p. (Clinical practice guideline; no. GYNE-004). version 4, <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-gyne004-cervical.pdf>
- Bellati 2012** Bellati F1, Napoletano C, Gasparri ML, Ruscito I, Marchetti C, Pignata S, Tomao F, Benedetti Panici P, Nuti M Current knowledge and open issues regarding bevacizumab in gynaecological neoplasms. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012 Jul;83(1):35-46. doi: 10.1016/j.critrevonc.2011.09.006. Epub 2011 Nov 4
- CCO 2006** H. Hirte, J. Strychowsky, T. Oliver, M. Fung-Kee-Fung, L. Elit, A. Oza, and the Gynecology Cancer Disease Site Group, Chemotherapy for Recurrent, Metastatic, or Persistent Cervical Cancer: A Clinical Practice Guideline, <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?serverId=6&path=/File%20Database/CCO%20Files/PEBC/pebc4-20s.pdf>
- Chao 2014** Chao A1, Lin CT, Lai CH., Updates in Systemic Treatment for Metastatic Cervical Cancer Current Treatment Options in Oncology (2014) 15:1–13
- CMKP 2011** Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie , NOWOTWORY SZYJKI MACICY, Redakcja naukowa, prof. dr hab. n. med. Jan Kornafel. http://eu.cmkp.edu.pl/css_bart/dok_eu/Nowotwory%20szyjki%20macicy.pdf
- ESMO 2012** N. Colombo, S. Carinelli, A. Colombo, C. Marini, D. Rollo, C. Sessa, Cervical Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines, *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 7): vii27-vii32.
- GMCT 2009** Greater Metropolitan Clinical Taskforce, Gynaecological Cancer Guidelines 2009 , http://www.aci.health.nsw.gov.au/_data/assets/pdf_file/0010/154549/go_clinical_guidelines.pdf
- ICO 2013** ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre) 2014, Human Papillomavirus and Related Diseases Report POLAND <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/POL.pdf> http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/20120905_GUI_HPV_vaccine_update.pdf <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/POL.pdf>, <http://85.128.14.124/krn/>
- EUROCORE-4** Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, i.in.; EUROCORE-4 Working Group. *Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EUROCORE-4 data*. *Lancet Oncol*. 2007 Sep;8(9):784-96. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2008 May;9(5):416
- EUROPREVAL** Micheli A, Mugno E, Krogh V, i.in.; EUROPREVAL Working Group. Cancer prevalence in European registry areas. *Ann Oncol*. 2002 Jun;13(6):840-65
- Francini 2011** F. Francini, A. Pascucci, E. Francini, S.T. Miano, G. Bargagli, G. Ruggiero, R. Petrioli, Osteonecrosis of the jaw in patients with cancer who received zoledronic acid and bevacizumab; *JADA* 2011;142(5):506-513.
- Geisler 2013 abstrakt** Geisler J.P., Dallas S., Manahan K.J. , An economic analysis of new regimens in the treatment of women with advanced or recurrent cervical cancer. International Journal of Gynecological Cancer. Conference: 18th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology, ESGO 2013 Liverpool United Kingdom. Conference Publication: 23 (8 SUPPL. 1) (pp 363), 2013. Date of Publication: October 2013.
- Leath 2013** Leath CA 3rd1, Straughn JM Jr. , Chemotherapy for advanced and recurrent cervical carcinoma: results from cooperative group trials. *Gynecol Oncol*. 2013 Apr;129(1):251-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.12.035. Epub 2012 Dec 30.
- Minion 2013 abstrakt** Minion L., Tewari K.S., Chan J.K., Penson R.T., Cohn D.E., Monk B.J. , A trial-based economic assessment of bevacizumab and chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced cervical cancer: Cost-effective analysis of gynecologic oncology group (GOG) protocol 240. , International Journal of Gynecological Cancer. Conference: 18th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology, ESGO 2013 Liverpool United Kingdom. Conference Publication: (var.pagings). 23 (8 SUPPL. 1) (pp 241), 2013. Date of Publication: October 2013.
- Monk 2009** Monk BJ, Sill MW, Burger RA, Gray HJ, Buekers TE, Roman LD. Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009;27:1069–74.
- Mountzios 2013** Mountzios G, Soultati A, Pectasides D, Pectasides E, Dimopoulos MA, Papadimitriou CA., Developments in the systemic treatment of metastatic cervical cancer. *Cancer Treat Rev*. 2013 Aug;39(5):430-43. Epub 2012 Jun 22.
- NCI 2014** National Cancer Institute, Cervical Cancer Treatment (PDQ®) <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/cervical/HealthProfessional/page12>. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/cervical/HealthProfessional/page13>
- NCCN 2013** NCCN guidelines version 2. 2013, Cervical Cancer, <http://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/cervical.pdf>
- Pakosch 2013** D. Pakosch, D. Papadimas, J. Munding, D. Kawa, M.S. Kriwalsky; Osteonecrosis of the mandible due to anti-angiogenic agent, bevacizumab; *Oral Maxillofac Surg* (2013) 17:303–306
- Padilla 2013** Diaz-Padilla I1, Monk BJ, Mackay HJ, Oaknin A. Treatment of metastatic cervical cancer: future directions involving targeted agents. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Mar;85(3):303-14. doi: 10.1016/j.critrevonc.2012.07.006. Epub 2012 Aug 9.
- Peiretti 2012** Peiretti M1, Zapardiel I, Zanagnolo V, Landoni F, Morrow CP, Maggioni A., Management of recurrent cervical cancer: a review of the literature. *Surg Oncol*. 2012 Jun;21(2):e59-66. doi: 10.1016/j.suronc.2011.12.008. Epub 2012 Jan 14.
- Poradnik samorządowy 2008** Jak zorganizować działania w zakresie PROFILAKTYKI RAKA SZYJKI MACICY? Poradnik dla samorządów lokalnych; Praca zbiorowa powstała w ramach Stowarzyszenia Zdrowych Miast Polskich; red Iwanicka I., Roczek E.; Łódź 2008 http://www.profilaktykarakaszykimacicy.pl/samorzady/Poradnik_KSZMPprofilaktykaRSM.pdf.
- PUO 2013** Kornafel J., Mądry R., Nowotwory kobiecego układu płciowego W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. *Via Medica*, Gdańsk 2013; tom I: 457-482.

- Schefter 2012** Schefter TE, Winter K, Kwon JS, et al. A phase II study of bevacizumab in combination with definitive radiotherapy and cisplatin, chemotherapy in untreated patients with locally advanced cervical, carcinoma: Preliminary results of RTOG 0417. *Int J Radiat Oncol Biol, Phys* 2012;83:1179-1184.
- Schefter 2014** Schefter T., Winter K., Kwon JS., Stuhr K, Balaraj K., Yaremko BP., Small W Jr., Sause W., Gaffney D.; Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), RTOG 0417: efficacy of bevacizumab in combination with definitive radiation therapy and cisplatin chemotherapy in untreated patients with locally advanced cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 Jan 1;88(1):101-5.
- SIGN 2008** Management of cervical cancer: summary of SIGN guidelines. *BMJ* 2008; 336 doi: ... AD (Published 3 January 2008).
- Tan 2010** Tan SJ, Juan YH, Fu PT, Yu MH, Lai HC. Chemotherapy with low-dose bevacizumab and carboplatin in the treatment of a patient with recurrent cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2010;31:350-3.
- Takano 2009** Takano M, Kikuchi Y, Kita T, Goto T, Yoshikawa T, Kato M, et al. Complete remission of metastatic and relapsed uterine cervical cancers using weekly administration of bevacizumab and paclitaxel/carboplatin. *Onkologie* 2009;32:595-7.
- Tewari 2014** Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Michael HE, Monk BJ, Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer., *N Engl J Med.* 2014;370(8):734.
- Wright 2006** Wright JD, Viviano D, Powell MA, G bb RK, Mutch DG, Grigsby PW, et al. Bevacizumab combination therapy in heavily pretreated, recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:489-93.
- Zagouri 2013** Zagouri F1, Sergentanis TN, Chrysikos D, Filipits M, Bartsch R. Molecularly targeted therapies in cervical cancer. A systematic review. *Gynecol Oncol.* 2012 Aug;126(2):291-303. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.04.007. Epub 2012 Apr 11.
- Zigelboim 2013** Zigelboim I1, Wright JD, Gao F, Case AS, Massad LS, Mutch DG, Powell MA, Thaker PH, Eisenhauer EL, Cohn DE, Valea FA, Alvarez Secord A, Lippmann LT, Dehdashti F, Rader JS., Multicenter phase II trial of topotecan, cisplatin and bevacizumab for recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2013 Jul;130(1):64-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.04.009. Epub 2013 Apr 13.

Załącznik 1.

Tabela 33. Zestawienie produktów leczniczych refundowanych w Polsce w ramach chemioterapii w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C53 – Nowotwór złośliwy szyjki macicy.

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limit.	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finan.	P. odpłat.
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiołka a 10 ml	5909990946983	1101.0, Busulfanu m	1105,92	1161,22	1161,22	bezpłatne
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. po 5 ml	5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,9	19,85	14,46	bezpłatne
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. po 15 ml	5909990816163		41,9	44	43,37	
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. po 45 ml	5909990816170		102,06	107,16	107,16	
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. po 60 ml	5909990816187		193,32	202,99	173,47	
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. po 100 ml	5909990816194		270	283,5	283,5	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fioł.a 5 ml	5909990450015		22,68	23,81	14,46	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fioł.a 15 ml	5909990450022		46,44	48,76	43,37	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fioł.a 45 ml	5909990450039		140,4	147,42	130,1	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fioł.a 60 ml	5909990662753		187,92	197,32	173,47	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fioł.a 100 ml	5909990662760		270	283,5	283,5	
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł.a 5 ml	5909990776726		15,66	16,44	14,46	
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. a 15 ml	5909990776733		46,99	49,34	43,37	
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. a 45 ml	5909990776740		123,9	130,1	130,1	
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł.a 45 ml	5909990787371		149,43	156,9	130,1	
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł.a 5 ml	5909990787388		17,46	18,33	14,46	
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł.a 15 ml	5909990787395		43,2	45,36	43,37	
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł.a 60 ml	5909990787401		199,24	209,2	173,47	
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fioł.a 5 ml	5909990477418		24,84	26,08	14,46	
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fioł.a 15 ml	5909990477425		41,91	44,01	43,37	
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fioł.a 45 ml	5909990477432		102,29	107,4	107,4	
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fioł.a 20 ml	5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	bezpłatne
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fioł.a 50 ml	5909990180820		21,6	22,68	22,68	
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fioł.a 100 ml	5909990180837		37,8	39,69	39,69	
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fioł.a 10 ml	5909990722600		8,64	9,07	9,07	
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fioł.a 50 ml	5909990722631		34,56	36,29	36,29	
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fioł.a 100 ml	5909990722648		67,5	70,88	70,88	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fioł. a 10 ml	5909990838745		8,64	9,07	9,07	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fioł. a 50 ml	5909990838769		34,56	36,29	36,29	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fioł. a 100 ml	5909990894772		66,96	70,31	70,31	
	Cyclophosphamidum	Endoxan, draże ki, 50 mg	50 draż.		5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg		1 fioł.s subs.	5909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	15,31	
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g		1 fioł.s subs.	5909990241019	54,96	57,71	57,71		

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limit.	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finan.	P. odpłat.
Dacarbazinu	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol.	5909990466924	1012.0, Dacarbazinum	196,73	206,57	162,76	bezpłatne
	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg	10 fiol.	5909990467020		310,07	325,57	325,52	
	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol. po 100 mg	5909991029500		155,03	162,78	162,76	
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 1000 mg	5909991029807		155,03	162,78	162,76	
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol. po 200 mg	5909991029609		310,07	325,57	325,52	
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 500 mg	5909991029708		77,5	81,38	81,38	
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	9,07	bezpłatne
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990471027		36,72	38,56	38,56	
	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp.5 ml)	5909990235612		10,93	11,48	9,07	
	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	5909990235711		36,72	38,56	38,56	
	BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991128517		8,96	9,41	9,07	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990429011		9,01	9,46	9,07	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990429028		43,2	45,36	45,36	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990614837		86,4	90,72	90,72	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990614844		172,8	181,44	181,44	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990859405		16,09	16,89	9,07	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990859443		30,24	31,75	18,14	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990859474		38,88	40,82	40,82	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 75 ml	5909990859481		103,68	108,86	108,86	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990859535		138,24	145,15	145,15	
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990851386		7,34	7,71	7,71	
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990851393		36,73	38,57	38,57	
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 2,5 ml	5909990776016	1016.0, Etoposidum	15,12	15,88	8,51	bezpłatne
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990776115		21,6	22,68	17,01	
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990776214		43,2	45,36	34,02	
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990776313		86,4	90,72	68,04	
	Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909991070083		16,2	17,01	17,01	
Fluorouracilium	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990336258	1018.0, Fluorouracilium	72,36	75,98	75,98	bezpłatne
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990450633		14,57	15,3	15,3	
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 250 mg	5 amp. a 5 ml	5909990450657		18,21	19,12	19,12	
	Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990477913		14,57	15,3	15,3	
	Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990477814		7,56	7,94	7,94	
	Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990478019		72,85	76,49	76,49	
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990774777		3,53	3,71	3,71	

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limit.	Urzędu wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finan.	P. odpłat.
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990774784		7,34	7,71	7,71	
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990774791		14,15	14,86	14,86	
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990774807		70,25	73,76	73,76	
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217		217,62	228,5	228,5	
Irinotecanum hydrochloridum tritrydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 15 ml (propyl.)	5909990645060	1025.0, Irinotecanum	1965,96	2064,26	2064,26	bezpłatne
	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml (propyl.)	5909990645176		237,39	249,26	249,26	
	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml (propyl.)	5909990645183		651,02	683,57	683,57	
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990739059		20,44	21,46	21,46	
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990739066		47,19	49,55	49,55	
	Irinotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990013869		34,56	36,29	36,29	
	Irinotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990013876		64,8	68,04	68,04	
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990766482		37,8	39,69	39,69	
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990766499		75,6	79,38	79,38	
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990766505		189	198,45	198,45	
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg	1 fiol. a 2 ml	5909990871056		36,18	37,99	37,99	
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990871087		81	85,05	85,05	
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. a 7,5 ml	5909990871124		129,6	136,08	136,08	
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. a 15 ml	5909990871155		253,8	266,49	266,49	
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990871162		426,6	447,93	447,93	
Mitomycinum	Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.	5909990098118	1029.0, Mitomycinum	62,1	65,21	63,28	
	Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol.	5909990098217		120,53	126,56	126,56	
Paclitaxelum	PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990874361	1032.0, Paclitaxelum	54	56,7	56,7	bezpłatne
	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990216406		32,4	34,02	34,02	
	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990216482		145,8	153,09	153,09	
	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990216499		291,6	306,18	306,18	
	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990935406		97,2	102,06	102,06	
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990874347		31,32	32,89	32,89	
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990874385		75,6	79,38	79,38	
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990874408		151,2	158,76	158,76	
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990874446		313,2	328,86	328,86	
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990018383		43,2	45,36	45,36	
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 16,7 ml	5909990018390		143,64	150,82	150,82	
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990018406		216	226,8	226,8	
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990018420		432	453,6	453,6	
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990840267		31,49	33,06	33,06	
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990840274		55,08	57,83	57,83	
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990840281		153,68	161,36	161,36	

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limit.	Urzęduwa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finan.	P. odpłat.	
	Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 szt. - 1 fiol. a 300 mg	5909990422463		481,14	505,2	505,2		
	Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 szt. - 1 fiol. a 30 mg	5909991060619		68,04	71,44	71,44		
	Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 szt. - 1 fiol. a 100 mg	5909991060633		226,8	238,14	238,14		
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990668878		1026,86	1078,2	1021,9		
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990976010		100,22	105,23	102,19		
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,67 ml	5909990976027		313,63	329,31	329,31		
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 43,33 ml	5909990976034		843,48	885,65	885,65		
Topotecanum	Hycamtin, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg	5 fiol.	5909990223244	1038.1, Topotecanum inj.	539,46	566,43	566,43	bezpłatne	
	Hycamtin, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol.a 17 ml	5909990489626		431,57	453,15	453,15		
	Hycamtin, kaps. twarde, 0,25 mg	10 kaps.	5909990643134	1038.2, Topotecanum p.o.	386,1	405,41	405,41		
	Hycamtin, kaps. twarde, 1 mg	10 kaps.	5909990643141		1544,4	1621,62	1621,62		
	Potactasol, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 mg	1 fiol.	5909990845187	1038.1, Topotecanum inj.	97,2	102,06	102,06		
	Potactasol, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol.	5909990845194		625,03	656,28	656,28		
	Topotecan Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol. a 4 ml	5909990796595		319,36	335,33	335,33		
	Topotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/4ml	5 fiolek a 4 ml	5909990904297		1836	1927,8	1927,8		
	Topotecan Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5 fiol.a 1 ml	5909990717125		810	850,5	850,5		
	Topotecan Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5 fiol.a 4 ml	5909990717149		2592	2721,6	2721,6		
	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiolka a 1 ml	5909990924660		102,6	107,73	107,73		
	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiolka a 2 ml	5909990924677		205,2	215,46	215,46		
	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiolka a 4 ml	5909990924684		313,2	328,86	328,86		
	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990984756		98,29	103,2	103,2		
	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990984770		319,36	335,33	335,33		
Vinblas i ni sulfas	Vinblas in-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117321		1040.0, Vinblastinum	216	226,8	226,8	bezpłatne
Vincristi ni sulfas	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117413		1041.0, Vincristinum	259,2	272,16	272,16	bezpłatne
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990669493			26,19	27,5	27,5	
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990669523			125,71	132	132	
Vinorelb inum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	5909990173617	1042.1, Vinorelbium inj	648	680,4	612,36	bezpłatne	
	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	5909990173624		2916	3061,8	3061,8		
	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	5909990945016	1042.2, Vinorelbium p.o.	174,59	183,32	183,32		
	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	5909990945115		261,88	274,97	274,97		
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	5909990573325	1042.1, Vinorelbium inj	745,2	782,46	612,36		
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	5909990573349		1490,4	1564,92	1564,92		
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990668045		64,8	68,04	61,24		
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990668052	291,6	306,18	306,18				

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

9.1. Strategia wyszukiwania informacji

Tabela 34. Strategia i wyniki wyszukiwania informacji ICD: C53 Embase (Ovid). (data dostępu 6.05.2014 r)

#	Wyszukiwana fraza	Wyniki
1	exp uterine cervix/	12539
2	((cervix and (ostium or uteri or uterina or uterus or uterine or uterine)) or "labium anterius ostii uteri" or "labium posterius ostii uteri" or uterine cervix factor or (uterus and (cervix or ostium))).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	86916
3	1 or 2	87287
4	Bevacizumab.mp. or exp bevacizumab/	31564
5	(altuzan or avastin or "nsc 704865" or nsc704865 or bevacizumab).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	31590
6	4 or 5	31590
7	3 and 6	436

Tabela 35. Strategia i wyniki wyszukiwania informacji ICD: C53 – Medline (Ovid). (data dostępu 6.05.2014 r.)

#	Wyszukiwana fraza	Wyniki
1	exp uterine cervix/	21289
2	((cervix and (ostium or uteri or uterina or uterus or uterine or uterine)) or "labium anterius ostii uteri" or "labium posterius ostii uteri" or uterine cervix factor or (uterus and (cervix or ostium))).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	46821
3	1 or 2	46821
4	Bevacizumab.mp. or exp bevacizumab/	9120
5	(altuzan or avastin or "nsc 704865" or nsc704865 or bevacizumab).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	9203
6	4 or 5	9203
7	3 and 6	6

9.2. Diagram selekcji badań

