

**ANALIZA KLINICZNA  
Z ANALIZĄ PROBLEMU DECYZYJNEGO**

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

Wersja 1.1



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>3</b>
<b>INDEKS SKRÓTÓW</b> .....	<b>7</b>
<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>13</b>
<b>1. WSTĘP</b> .....	<b>16</b>
1.1. Cel .....	16
1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego .....	16
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY</b> .....	<b>17</b>
2.1. Definicja .....	17
2.2. Epidemiologia.....	17
2.2.1. Zapadalność .....	17
2.2.2. Chorobowość .....	18
2.2.3. Populacja docelowa .....	19
2.3. Etiopatogeneza .....	20
2.4. Obraz kliniczny.....	20
2.5. Rozpoznanie i ocena zaawansowania .....	21
2.5.1. Rozpoznanie raka szyjki macicy .....	21
2.5.2. Stany nabłonka szyjki macicy .....	21
2.5.3. Ocena zaawansowania raka szyjki macicy .....	22
2.6. Leczenie .....	23
2.6.1. Leczenie w zależności od stopnia zaawansowania choroby.....	24
2.6.2. Leczenie systemowe.....	24
2.6.3. Leczenie nawrotów .....	25
2.7. Rokowanie .....	25
<b>3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO</b> .....	<b>26</b>
3.1. Wytyczne praktyki klinicznej .....	26
3.1.1. Onkologia kliniczna 2015 .....	27
3.1.2. Wytyczne PTG 2015 .....	28
3.1.3. Wytyczne NCCN 2016 .....	28
3.1.4. Wytyczne NCI 2015 .....	29
3.1.5. Wytyczne CCO 2014.....	29
3.1.6. Wytyczne SEOM 2015.....	29
3.1.7. Wytyczne AHS 2015 .....	29
3.1.8. Wytyczne ESMO 2012.....	30

3.1.9.	Wytyczne ESGO 2010 .....	30
3.1.10.	Wytyczne GMCT 2009 .....	30
3.1.11.	Wytyczne SIGN 2008.....	31
3.1.12.	Wytyczne NICE 2009 .....	31
3.1.13.	Podsumowanie wytycznych .....	31
3.2.	Finansowanie terapii i status refundacyjny .....	33
3.2.1.	Terapie aktualnie refundowane .....	33
3.2.2.	Założenia proponowanego programu lekowego .....	34
3.1.	Rekomendacje finansowe .....	35
3.2.	Aktualna praktyka kliniczna w Polsce .....	36
3.3.	Wstępna ocena dowodów naukowych .....	37
	Badania dla BEV .....	38
	Porównanie schematów chemioterapii .....	38
3.4.	Uzasadnienie wyboru interwencji ocenianej i komparatora .....	40
	Interwencja oceniana .....	40
	Komparator .....	41
3.5.	Definiowanie problemu decyzyjnego .....	42
<b>4.</b>	<b>CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI ORAZ KOMPparatorÓW.....</b>	<b>44</b>
4.1.	Bewacyzumab (Avastin®).....	44
4.2.	Chemioterapeutyki .....	45
4.2.1.	Topotekan (Topotecan Teva, Hycamtin, Potactasol, Topotecan Hospira, Topotecan medac, Topotecanum Accord).....	45
4.2.2.	Paklitaxel (Paclitaxel Kabi, Paclitaxel Ebewe, Paclitaxelum Accord, Sindaxel).....	47
4.2.3.	Cisplatyna (Cisplatin Teva, Cisplatinum Accord, Cisplatin-Ebewe, Cisplatin Actavis).....	48
<b>5.</b>	<b>METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ.....</b>	<b>50</b>
5.1.	Kryteria włączenia i wykluczenia.....	50
5.1.1.	Kryteria włączenia .....	50
5.2.	Wyszukiwanie badań klinicznych.....	51
5.2.1.	Strategia wyszukiwania.....	52
5.2.2.	Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej .....	52
5.2.3.	Selekcja odnalezionych publikacji.....	53
5.2.4.	Charakterystyka i ocena wiarygodności odnalezionych publikacji .....	53
5.3.	Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	54
5.4.	Analiza statystyczna wyników .....	54
5.5.	Ocena siły dowodów naukowych .....	55
<b>6.</b>	<b>WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH .....</b>	<b>56</b>

6.1. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej.....	56
6.2. Charakterystyka badania GOG-240 (badanie RCT III fazy) .....	57
<b>7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>60</b>
7.1. Skuteczność .....	60
Przeżycie .....	60
Odpowiedź na leczenie .....	61
7.2. Jakość życia .....	62
7.3. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa.....	64
<b>8. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ .....</b>	<b>66</b>
<b>9. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>67</b>
9.1. Alerty bezpieczeństwa .....	67
9.1.1. Bewacyzumab.....	67
9.1.2. Cisplatyna .....	69
9.1.3. Paklitaksel.....	69
9.1.4. Topotekan .....	70
9.2. Dodatkowe dane na temat bezpieczeństwa z badań II fazy.....	71
9.3. Profil bezpieczeństwa bewacyzumabu w oparciu o zarejestrowane wskazania leku.....	72
<b>10. OPRACOWANIA WTÓRNE .....</b>	<b>74</b>
<b>11. WNIOSKI .....</b>	<b>78</b>
<b>12. OGRANICZENIA.....</b>	<b>79</b>
<b>13. DYSKUSJA .....</b>	<b>80</b>
<b>14. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>85</b>
<b>15. SPIS TABEL .....</b>	<b>93</b>
<b>16. SPIS RYSUNKÓW .....</b>	<b>95</b>
<b>17. ANEKS .....</b>	<b>96</b>
17.1. Wyniki wyszukiwania.....	96
17.2. Wyniki wstępnej analizy klinicznej .....	98
17.2.1. Porównanie różnych chemioterapii stosowanych w leczeniu RSM .....	98
17.2.2. Pozostałe dane kliniczne dla BEV .....	113
17.3. Charakterystyka badań klinicznych.....	116
17.4. Dodatkowe informacje do analizy wyników.....	119
17.4.1. Skale do oceny stopnia sprawności .....	119
17.4.2. Definicje punktów końcowych .....	119

17.4.3. Skale pomiarowe.....	120
17.5. Algorytm oceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych [124] .....	120
17.5.1. Zasady oceny wartości nowych leków .....	120
17.5.2. Ocena wartości bewacyzumabu za pomocą algorytmu PTOK/PTO .....	123
17.6. Badania wykluczone z analizy klinicznej.....	124
17.7. Badania kliniczne w toku.....	125
17.8. Formularze wykorzystane przy opracowaniu analizy klinicznej.....	131
17.8.1. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych.....	131
17.8.2. Formularze do ekstrakcji danych.....	131

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AE</b>	Działanie niepożądane ( <i>Adverse Event</i> )
<b>AGOS</b>	Amerykańskie Towarzystwo Położnictwa i Ginekologii ( <i>American Gynecological and Obstetrical Society</i> )
<b>AHS</b>	Kanadyjska instytucja zapewniająca opiekę zdrowotną w prowincji Alberta. ( <i>Alberta Health Service</i> )
<b>ANC</b>	Bezwzględna liczba neutrofilii ( <i>Absolute neutrophil count</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji ( <i>Agency of Health Technology Assessment and Tariff System in Poland</i> )
<b>APTT</b>	Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji ( <i>Activated partial thromboplastin time</i> )
<b>ASCO</b>	Amerykańskie Towarzystwo ds. Onkologii Klinicznej ( <i>American Society of Clinical Oncology</i> )
<b>AST</b>	Aminotransferaza asparaginianowa ( <i>Aspartate transaminase</i> )
<b>AWMSG</b>	Grupa ekspertów oceniająca technologie lekowe w Walii ( <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> )
<b>AUC</b>	Pole powierzchni pod krzywą ( <i>Area Under Curve</i> )
<b>bd</b>	Brak danych
<b>BEV</b>	Bewacyzumab ( <i>Bevacizumab</i> )
<b>BRT</b>	Brachyterapia ( <i>Brachytherapy</i> )
<b>CADTH</b>	Kanadyjska Agencja ds. Leków i Technologii Medycznych ( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>CCO</b>	Kanadyjska organizacja zajmująca się tematyką chorób nowotworowych. ( <i>Cancer Care Ontario</i> )
<b>CHO</b>	Komórki jajnika chomika chińskiego ( <i>Chinese hamster ovary cells</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego ( <i>Summary of Product Characteristics</i> )

<b>CI</b>	Przedział ufności; przedział, w obrębie którego z przyjętym prawdopodobieństwem (zwykle 95%) mieści się parametr populacji (np. średnia) ( <i>Confidence Interval</i> )
<b>CIN</b>	Śródbłonkowa neoplazja szyjki macicy ( <i>Cervical intraepithelial neoplasia</i> )
<b>CIS</b>	Cisplatyna ( <i>Cisplatin</i> )
<b>CUN</b>	Centralny układ nerwowy ( <i>Central nervous system</i> )
<b>CT</b>	Chemioterapia ( <i>Chemotherapy</i> )
<b>DF</b>	Wystąpienie odległych przerzutów ( <i>Distant failure</i> )
<b>DFS</b>	Czas przeżycia bez objawów choroby ( <i>Disease-free survival</i> )
<b>ECO</b>	Europejska Organizacja ds. Nowotworów ( <i>European Cancer Organization</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EORTC</b>	Europejska Organizacja Badań i Leczenia Raka ( <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> )
<b>ESGO</b>	Europejskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej ( <i>European Society of Gynaecological Oncology</i> )
<b>ESMO</b>	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej ( <i>The European Society for Medical Oncology</i> )
<b>FACT-Cx-TOI</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia ( <i>The Trial Outcome Index of Functional Assessment of Cancer Therapy - Cervix</i> )
<b>FIGO</b>	Międzynarodowa Federacja Położników i Ginekologów ( <i>fr. Federation Internationale de Gynecologic et d'Obstetrique</i> )
<b>GEM</b>	Gemcytabina ( <i>Gemcitabine</i> )
<b>GMCT</b>	Greater Metropolitan Clinical Taskforce
<b>GOG</b>	Organizacja wspierająca badania nad profilaktyką i leczeniem nowotworów ginekologicznych ( <i>Gynecologic Oncology Group</i> )
<b>GOG-240</b>	Akronim badania klinicznego ( <i>Gynecologic Oncology Group 240</i> )



<b>Gy</b>	Grej - jednostka dawki pochłoniętej w układzie SI ( <i>Gray</i> )
<b>HAS</b>	Francuska agencja HTA ( <i>Haute Autorité de Santé</i> )
<b>HPV</b>	Wirus brodawczaka ludzkiego ( <i>Human Papilloma Virus</i> )
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard Ratio</i> )
<b>HSIL</b>	Śródnabłonkowa zmiana wysokiego stopnia ( <i>High grade squamous intraepithelial lesion</i> )
<b>INR</b>	Znormalizowany czas protrombinowy ( <i>International normalized ratio</i> )
<b>IQWiG</b>	Niemiecka agencja HTA ( <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> )
<b>IS</b>	Wynik (różnica) istotny statystycznie ( <i>Statistically Significant</i> )
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention to Treat Analysis</i> )
<b>iv</b>	Dożylne podanie leku ( <i>Intravenous</i> )
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>LRF</b>	Nawrót miejscowo-regionalny ( <i>Locoregional failure</i> )
<b>LSIL</b>	Śródnabłonkowa zmiana niskiego stopnia ( <i>Low grade squamous intraepithelial lesion</i> )
<b>mc</b>	Masa ciała
<b>MD</b>	Średnia różnica ( <i>Mean Difference</i> )
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy (zdarzenie)
<b>N</b>	Liczebność grupy
<b>NCCN</b>	Amerykański panel ekspertów ( <i>National Comprehensive Cancer Network</i> )
<b>NCI</b>	Narodowy Instytut Raka w USA ( <i>National Cancer Institute</i> )

<b>NCI CTC</b>	Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych ( <i>NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> )
<b>ND</b>	Nie dotyczy
<b>NICE</b>	Brytyjska Agencja HTA ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie; obliczana jako odwrotność bezwzględnego zwiększenia ryzyka ARI (1/ARI) ( <i>Number Needed to Harm</i> )
<b>NNT</b>	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (1/ARR) ( <i>Number Needed to Treat</i> )
<b>NS</b>	Wynik (różnica) nieistotny statystycznie ( <i>Statistically Not Significant</i> )
<b>NYHA</b>	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne ( <i>New York Heart Association</i> )
<b>OR</b>	Iloraz szans ( <i>Odds ratio</i> )
<b>ORR</b>	Całkowita odpowiedź na leczenie ( <i>Overall Response Rate</i> )
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite ( <i>Overall survival</i> )
<b>p</b>	Wartość p; miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd $\alpha$ ) ( <i>P-value</i> )
<b>PAF</b>	Zajęcie węzłów chłonnych okołoaortalnych ( <i>Paraortic nodal failure</i> )
<b>PAX</b>	Paklitaksel ( <i>Paclitaxel</i> )
<b>PBAC</b>	Australijska agencja HTA ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )
<b>pc</b>	Powierzchnia ciała
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji ( <i>Progression-free survival</i> )
<b>PT</b>	Czas protrombinowy ( <i>Prothrombin time</i> )
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

<b>PTT</b>	Czas częściowej tromboplastyny ( <i>Partial thromboplastin time</i> )
<b>QoL</b>	Jakość życia ( <i>Quality of life</i> )
<b>RCHT</b>	Radiochemioterapia ( <i>Radiochemotherapy</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyk; różnica pomiędzy ryzykiem w grupie badanej i ryzykiem w grupie kontrolnej; wartości większe od 0 oznaczają, że prawdopodobieństwo wystąpienia punktu końcowego w grupie badanej jest większe niż w grupie kontrolnej ( <i>Risk Difference</i> )
<b>RECIST</b>	Kryteria oceny odpowiedzi guzów litych ( <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne; stosunek ryzyka w grupie badanej do ryzyka w grupie kontrolnej; im bardziej wartość RR oddala się od 1, tym większa jest różnica wpływu między porównywanymi interwencjami ( <i>Relative Risk</i> )
<b>RSM</b>	Rak szyjki macicy ( <i>Cervical cancer</i> )
<b>RT</b>	Radioterapia ( <i>Radiotherapy</i> )
<b>SAE</b>	Poważne działanie niepożądane ( <i>Serious Adverse Event</i> )
<b>SBU</b>	Szwedzka agencja HTA ( <i>Swedish Council on Health Technology Assessment</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard Deviation</i> )
<b>SE</b>	Błąd standardowy ( <i>Standard error</i> )
<b>SGOT</b>	Transaminaza glutaminowo-szczawianowa w surowicy ( <i>Serum glutamic oxaloacetic transaminase</i> )
<b>SIGN</b>	Szkocka agencja rządowa, zajmująca się opracowywaniem wytycznych praktyki klinicznej ( <i>The Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> )
<b>SMC</b>	Szkocka agencja HTA ( <i>Scottish Medicine Consortium</i> )
<b>SOGC</b>	Kanadyjskie Towarzystwo Położników i Ginekologów ( <i>The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada</i> )
<b>TOP</b>	Topotekan ( <i>Topotecan</i> )

- ULN** Górna granica normy  
(*Upper limit of normal*)
- VEGF** Czynniki wzrostu śródbłonnka naczyń  
(*Vascular endothelial growth factor*)
- WHO** Światowa organizacja zdrowia  
(*World Health Organization*)
- WIN** Winorelbina  
(*Vinorelbine*)

## STRESZCZENIE

### ■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa bewacyzumabu (BEV) dodanego do chemioterapii standardowej (CT) w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy (RSM) niekwalifikujących się do wytrzewienia lub radioterapii lub z pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) RSM, ze stopniem sprawności  $\leq 1$  wg WHO, u których czas od zastosowania wcześniejszej chemoradioterapii był nie krótszy niż 6 tyg., a w przypadku radioterapii nie krótszy niż 3 tyg. W ramach CT stosowano paklitaksel (PAX) dodany do cisplatyny (CIS) lub do topotekanu (TOP).

### ■ Metodyka

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o wyniki pierwotnych, randomizowanych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne) w celu identyfikacji badań klinicznych bezpośrednio porównujących BEV dodany do CT względem samej CT.

### ■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej zidentyfikowano ogółem 918 publikacji, z których do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 37 prac. Kryteria włączenia do analizy spełniało 1 badanie (GOG-240), którego wyniki przedstawiono w 2 publikacjach.

Badanie GOG-240 zostało zaprojektowane według schematu 2x2 (*2-by-2 factorial design*) i oceniało dwa porównania: chemioterapię skojarzoną z BEV i samą chemioterapię (CT + BEV vs CT) oraz schemat oparty na cisplatynie i schemat niezawierający cisplatyny (CIS + PAX vs TOP + PAX). 452 pacjentki zostały losowo przydzielone do jednego z czterech ramion: CIS + PAX + BEV; TOP + PAX + BEV (obydwa ramiona stanowiły grupę CT + BEV) oraz CIS + PAX i TOP + PAX (te dwa ramiona wchodziły w skład grupy CT). Populacja badania była zbliżona do populacji docelowej. W badaniu oceniono przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS), odpowiedź na leczenie (całkowitą, częściową oraz ogólną, będąca sumą odpowiedzi całkowitej i częściowej), jakość życia pacjentek oraz profil bezpieczeństwa. Badanie GOG-240 przeprowadzono metodą otwartej próby. Wiarygodność metodologiczną pracy oszacowano na 3 pkt. na 5 możliwych w skali Jadad.

### ■ Wyniki analizy skuteczności

#### **BEV + CT vs CT**

W okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 20,8 mies., wykazano istotną statystycznie przewagę BEV + CT nad CT w odniesieniu do **przeżycia całkowitego** (HR = 0,71 [CI<sub>98%</sub>0,54; 0,95]) oraz **przeżycia wolnego od progresji** (HR = 0,67 [CI<sub>95%</sub>0,54; 0,82]). **Dodanie BEV do CT związane jest z poprawą mediany OS o 3,7 mies., co uznano za klinicznie istotną różnicę.** Mediana PFS po dodaniu BEV uległa wydłużeniu o 2,3 mies. Dodatkowo w grupie BEV + CT obserwowano większy odsetek odpowiedzi na leczenie (w porównaniu z CT (RR = 1,35 [CI<sub>95%</sub>1,08; 1,68]).

Dodanie BEV do CT nie wiązało się z istotnym statystycznie pogorszeniem jakości życia pacjentek, ocenianą za pomocą kwestionariusza FACT-Cx-TOI, ani ze zwiększeniem odsetka pacjentek raportujących ból w skali BPI. Odsetek chorych z objawami neurotoksycznymi wg skali FACT-GOG-Ntx był znamienne statystycznie niższy w ramieniu CT + BEV, przy zbliżonym nasileniu tych objawów u tych chorych, u których je obserwowano.

#### **BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX**

W podgrupie pacjentek stosujących w ramach CT schemat CIS + PAX, podobnie jak w populacji ogólnej, wykazano istotną statystycznie przewagę leczenia skojarzonego z BEV nad samą CT w odniesieniu do **przeżycia całkowitego** (HR = 0,68 [CI<sub>95%</sub>0,48; 0,97]). Dodanie BEV do CT związane z było wydłużeniem mediany OS o 3,2 mies. W grupie otrzymującej BEV wyższy niż w ramieniu kontrolnym był odsetek pacjentek z całkowitą odpowiedzią na leczenie (15% vs 8%), aczkolwiek różnica pomiędzy grupami nie była znamienne statystycznie (RR = 1,87 [CI<sub>95%</sub>0,87; 4,03]). Ogólna odpowiedź na leczenie również wystąpiła u większego odsetka pacjentek otrzymujących BEV w porównaniu z grupą kontrolną (50% vs 45%), niemniej różnica pomiędzy grupami nie była znamienne statystycznie (RR = 1,13 [CI<sub>95%</sub>0,86; 1,48]).

Dodanie BEV do CIS i PAX nie wiązało się z pogorszeniem jakości życia, ani ze zwiększeniem odsetka chorych raportujących ból oraz objawy neurotoksyczne.

#### **BEV + TOP + PAX vs TOP + PAX**

W podgrupie pacjentek stosujących w ramach CT schemat TOP + PAX, różnica w odniesieniu do **przeżycia całkowitego** nie była istotna statystycznie (HR = 0,74 [CI<sub>95%</sub>0,53; 1,05]). Dodanie BEV do CT skutkowało wydłużeniem mediany OS o 3,5 mies. Odsetek pacjentek z ogólną odpowiedzią na leczenie był znamienne statystycznie wyższy w grupie stosującej BEV + TOP + PAX (RR = 1,75 [CI<sub>95%</sub>1,22; 2,52]), natomiast dla odpowiedzi całkowitej różnica na korzyść terapii BEV nie była istotna statystycznie (RR = 2,18 [CI<sub>95%</sub>0,78; 6,07]).

Dodanie BEV do TOP i PAX nie wiązało się z istotnym statystycznie pogorszeniem jakości życia pacjentek, ani ze zwiększeniem odsetka pacjentek raportujących ból w skali BPI. Odsetek chorych z objawami neurotoksycznymi był znamienne statystycznie niższy w ramieniu z BEV, jednakże, podobnie jak w populacji ogólnej nasilenie tych objawów, u tych chorych u których one wystąpiły, było zbliżone.

### **■ Wyniki analizy bezpieczeństwa**

W badaniu GOG-240 raportowano wyłącznie zdarzenia o potencjalnym związku z terapią BEV. U pacjentek leczonych schematem BEV + CT zaobserwowano znamienne statystycznie większe ryzyko wystąpienia: dowolnej przetoki stopnia  $\geq 3$ . (RR = 12,94 [CI<sub>95%</sub>1,71; 98,07]), przetoki żołądkowo-jelitowej stopnia  $\geq 3$ . (RR = 14,93 [0,86; 259,9]), nadciśnienia tętniczego stopnia  $\geq 2$ . (RR = 13,44 [CI<sub>95%</sub>4,95; 36,47]), neutropenii stopnia  $\geq 4$ . (RR = 1,36 [CI<sub>95%</sub>1,02; 1,81]) oraz powikłań zakrzepowo-zatorowych stopnia  $\geq 3$ . (RR = 5,97 [CI<sub>95%</sub>1,78; 19,99]).

W badaniu II fazy Zigelboim 2013, dotyczącym podawania bewacyzumabu pacjentkom z zaawansowanym RSM w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie CIS + TOP (N = 27) u 59% chorych konieczne było opóźnienie kolejnego cyklu leczenia w związku z wystąpieniem AE, a 78% pacjentek miało nieplanowaną hospitalizację związaną z wystąpieniem AE. Najczęściej obserwowano niehematologiczne AE, z których większość miała nasilenie ciężkie. 78% pacjentek wymagało transfuzji koncentratów erytrocytów, a u 30% nastąpiła konieczność transfuzji koncentratów płytek krwi. Spośród AE niehematologicznych o nasileniu ciężkim najczęściej obserwowano

nieprawidłowe poziomy parametrów laboratoryjnych (48%), ból (33%), AE zw z układem moczowo-płciowym (30%), objawy ogólne (22%).

Bewacyzumab jest stosowany od wielu lat w różnych wskazaniach (zaawansowane nowotwory jelita grubego, piersi, płuc, nerek, jajnika, jajowodu oraz otrzewnej.), zatem profil bezpieczeństwa leku jest dobrze poznany. Obserwowanie w badaniu GOG-240 zdarzenia niepożądane w ramieniu BEV były podobne jak te raportowane w badaniach RCT przeprowadzonych u chorych na inne nowotwory. Niezależnie od wskazania przetoki w stopniu  $\geq 3$ . obserwowano u 25% wśród leczonych BEV vs 2% w grupach kontrolnych, nadciśnienie tętnicze w stopniu  $\geq 2$ . raportowano u maksymalnie 42% w grupie BEV oraz maksymalnie 14% w ramieniu kontrolnym natomiast powikłania zatorowo-zakrzepowe w stopniu  $\geq 3$ . odnotowywano u 8% chorych stosujących BEV vs 1% w grupach referencyjnych.

### ■ Wnioski końcowe

Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią jest interwencją o udowodnionej skuteczności u pacjentek z przetrwałym, nawrotowym oraz pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) RSM. Bewacyzumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii charakteryzuje się wyższą skutecznością w odniesieniu do przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz odpowiedzi na leczenie. Dodanie bewacyzumabu do chemioterapii nie wpływa na pogorszenie jakości życia pacjentek, pomimo zwiększonego ryzyka występowania niektórych AE.

# 1. WSTĘP

## 1.1. Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumab) dodanego do chemioterapii (cisplatyna + paklitaksel lub alternatywnie topotekan + paklitaksel) w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy (RSM) niekwalifikujących się do wytrzewienia lub radioterapii lub z pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) RSM, ze stopniem sprawności  $\leq 1$  wg WHO, u których czas od zastosowania wcześniejszej chemoradioterapii był nie krótszy niż 6 tyg., a w przypadku radioterapii nie krótszy niż 3 tyg.

## 1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego

Analiza kliniczna przeprowadzona została zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparatory i punkty końcowe), zdefiniowanym na etapie analizy problemu decyzyjnego (Tabela 1).

Tabela 1.  
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodny z PICO

Obszar	Definicja
Populacja	Pacjentki z przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy (RSM) niekwalifikujących się do wytrzewienia lub radioterapii lub z pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) RSM, ze stopniem sprawności $\leq 1$ wg WHO, u których czas od zastosowania wcześniejszej chemoradioterapii był nie krótszy niż 6 tyg., a w przypadku radioterapii nie krótszy niż 3 tyg.
Oceniana interwencja	Bewacyzumab w skojarzeniu z CT (CIS + PAX lub TOP + PAX)
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CIS + PAX</li> <li>• TOP + PAX</li> </ul>
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie całkowite (OS)</li> <li>• Przeżycie wolne od progresji (PFS)</li> <li>• Odpowiedź na leczenie:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ogółem</li> <li>○ całkowita</li> <li>○ częściowa</li> </ul> </li> <li>• Jakość życia</li> <li>• Zdarzenia niepożądane</li> </ul>



## 2. PROBLEM ZDROWOTNY

### 2.1. Definicja

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

Wyróżnia się następujące rodzaje nabłonkowych nowotworów szyjki macicy :

- nowotwór płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*) – najczęściej występujący typ raka szyjki macicy (80-90%),
- gruczolakorak (ang. *adenocarcinoma*), - nowotwór występujący w 5-20% przypadków nowotworów szyjki macicy,
- inne nowotwory nabłonkowe - w tym m.in. rak gruczołowo-płaskonabłonkowy (ang. *adenosquamous carcinoma*),
- nowotwór neuroendokryny (ang. *neuroendocrine tumor*),
- nowotwór niezróżnicowany (ang. *undifferentiated carcinoma*). [5]

### 2.2. Epidemiologia

#### 2.2.1. Zapadalność

Polska należy do krajów ze średnim poziomem zachorowalności na raka szyjki macicy, natomiast posiada jeden z najniższych odsetków 5-letnich przeżyć względnych (ok. 54%) w stosunku do krajów europejskich (ok. 67%) w tej chorobie. [4]

Zarówno według raportów Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) jak i Centrum Onkologii (CO), w Polsce w 2012 roku odnotowano 2783 zachorowania na raka szyjki macicy (standaryzowany współczynnik zachorowalności: 8,9/100 tys.), a choroba spowodowała 1669 zgonów (standaryzowany współczynnik umieralności: 4,8/100 tys.). [6, 7] Podobne dane przedstawia Onkologia kliniczna (OK) w (Tabela 2), gdzie stwierdzono, iż liczba zachorowań na raka szyjki macicy w 2011 roku wynosiła niemal 3000 (standaryzowany współczynnik zachorowalności: 9,8/100 tys.), natomiast liczba odnotowanych zgonów to 1700 (standaryzowany współczynnik umieralności: 4,84/100 tys.). [8] Szacuje się, że potwierdzone histologicznie rozpoznania raka szyjki macicy stanowią 93%. [7]

Polska charakteryzuje się niskim, w porównaniu z innymi krajami, odsetkiem wczesnego rozpoznania tej choroby. Uważa się, że spowodowane jest to m. in. niewystarczającym przygotowaniem lekarzy rodzinnych oraz niedostatecznym rozpowszechnieniem metod wczesnego wykrywania nowotworu. [9]

**Tabela 2.**  
Dane epidemiologiczne dotyczące raka szyjki macicy w populacji polskiej

Źródło	Rok	L. zachorowań	Współczynnik zachorowalności	L. zgonów	Współczynnik umieralności
CO/KRN	2012	2783	8,9	1669	4,8
OK	2011	~3000	9,8	~1700	4,84

### 2.2.2. Chorobowość

Odnaleziono 2 badania ukierunkowane na ocenę chorobowości na RSM w Polsce. W badaniu Lutz 2003, współczynniki chorobowości dla 15-letniego okresu przedstawiono w podziale na grupy wiekowe, natomiast w pracy Micheli 2002 podano współczynniki całkowite, standaryzowane wiekiem, aktualne na dzień 31 grudnia 1992. jednakże odnosiły się one tylko do 2 miast – Krakowa i Warszawy. Współczynniki z obydwu publikacji przedstawiono poniżej. (Tabela 3, Tabela 4)

**Tabela 3.**  
Chorobowość raportowana w badaniu Lutz 2003

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

**Tabela 4.**  
Chorobowość raportowana w badaniu Micheli 2002

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

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

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

**Tabela 5.**  
Chorobowości związana z RSM w Polsce

Źródło danych	Chorobowość 1-roczna	Chorobowość 3-letnia	Chorobowość 5-letnia	Chorobowość 10-letnia
EUCAN 2012 [10]	2971	7497	10 846	-
Didkowska 2011 [11]	-	-	11 863	-
Wojciechowska 2014 [12]	-	-	9 745	17675

### 2.2.3. Populacja docelowa

Populacja docelowa dla bewacyzumabu obejmuje dorosłe pacjentki z przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy (RSM) niekwalifikujących się do wytrzewienia lub radioterapii lub z pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) RSM, ze stopniem sprawności  $\leq 1$  wg WHO, u których czas od zastosowania wcześniejszej chemoradioterapii był nie krótszy niż 6 tyg., a w przypadku radioterapii nie krótszy niż 3 tyg.

Dane na temat odsetków poszczególnych etapów zaawansowania choroby odnaleziono w publikacji Quinn 2006, obejmującej 15 081 pacjentek leczonych na RSM w latach 1999-2001, ujętych w rejestrze prowadzonym przez FIGO (fr. *Federation Internationale de Gynecologic et d'Obstetrique*, Międzynarodowa Federacja Położników i Ginekologów). We wspomnianej populacji chorobę rozsianą stwierdzono u 2,7% pacjentek, odsetek pacjentek z nawrotem oszacowano na 25,4% natomiast chorobę przetrwałą zdiagnozowano u 9,3%. [13]

Z uwagi na fakt, że populacja docelowa obejmuje wyłącznie pacjentki z zaawansowaną postacią choroby, a jak wskazują dane KRN liczby zachorowań oraz zgonów na RSM są stabilne, liczba pacjentek z przetrwałym, nawrotowym oraz rozsianym (stadium IVB) RSM w danym roku, najpewniej jest zbliżona do liczny zgonów z powodu RSM w tym roku. Dane na temat liczby zgonów w Polsce z powodu RSM przedstawiono poniżej (Tabela 6).

**Tabela 6.**  
Liczba zgonów z powodu RSM w latach 1999-2012 wg danych KRN

Rok	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Liczba zgonów	1859	1987	1826	1855	1825	1819	1796	1824	1907	1745	1748	1735	1656	1669

Zgodnie z opinią Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (PTG) zawartą w publikacji rekomendacji leczenia systemowego nawrotowego i przetrwałego RSM nie są dostępne dane dotyczące liczby pacjentek z poszczególnymi etapami zaawansowania RSM w populacji polskiej, **niemniej przybliżona**

wielkość populacji, u której możliwe byłoby zastosowanie bewacyzumabu wynosi 550-600 pacjentek<sup>1</sup>. [14]

## 2.3. Etiopatogeneza

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

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

Pozostałymi czynnikami wpływającymi na rozwój raka szyjki macicy są:

- obniżona odporność immunologiczna,
- palenie papierosów,
- kontakty seksualne z wieloma partnerami,
- wczesny wiek rozpoczęcia współżycia seksualnego [1, 2]

Prawdopodobne czynniki ryzyka takie jak wieloletnie stosowanie hormonalnej antykoncepcji, stany zapalne pochwy, niektóre choroby weneryczne (np. chlamydia, rzęstkowica, zakażenie wirusem opryszczki HSV2) mogą wpływać na przyspieszenie procesu karcynogenezy. [8]

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

## 2.4. Obraz kliniczny

Po zakażeniu wirusem HPV komórek nabłonka macicy, w większości przypadków infekcja zwalczona jest przez układ odpornościowy. Może dojść jednak do sytuacji, w której zakażenie przejdzie w fazę infekcji trwałej i w nabłonku szyjki macicy zainicjują zmiany przednowotworowe, które przebiegają na ogół bezobjawowo i mogą być wykryte podczas badania profilaktycznego.

---

<sup>1</sup> W oszacowaniu, poza stanem zaawansowania RSM uwzględniono również stan sprawności, brak przeciwwskazań do chemioterapii i/lub bewacyzumabu oraz brak wskazań do leczenia innego niż chemioterapia.

W późniejszym etapie choroby mogą występować następujące objawy, które wymagają konsultacji z lekarzem:

- krwawienie międzymiesiączkowe,
- krwawienie po stosunku seksualnym lub badaniu ginekologicznym,
- dłuższe oraz bardziej obfite miesiączki,
- krwawienie po menopauzie,
- krwiste lub wodniste upławy o przykrym zapachu i brudnoszarym kolorze,
- bóle podbrzusza i okolicy lędźwiowo-krzyżowej,
- ból podczas stosunku seksualnego,
- obrzęki kończyn dolnych,
- bolesne parcie na mocz i stolec,
- krew w moczu lub stolcu,
- wodonercze,
- niewydolność nerek. [1, 3, 8]

Przypadki bardzo zaawansowane mogą dawać objawy w postaci obfitych krwawień z martwiczych zmian nowotworowych, z towarzyszącym przykrym zapachem. W następstwie miejscowych nacieków nowotworu powstają przetoki łączące pochwę z macicą lub pęcherzem moczowym. [8]

## 2.5. Rozpoznanie i ocena zaawansowania

### 2.5.1. Rozpoznanie raka szyjki macicy

Rozpoznanie RSM następuje po stwierdzeniu nieprawidłowości w wyniku badania cytologicznego, wykonaniu badania kolposkopowego i pobraniu wycinków. Po potwierdzeniu histopatologicznym nowotworu należy ocenić jego stopień zaawansowania na podstawie dodatkowych badań (pełnego badania lekarskiego, badania ginekologicznego, RTG klatki piersiowej, badań krwi i moczu, USG przezpochwowego oraz jamy brzusznej). [4]

### 2.5.2. Stany nabłonka szyjki macicy

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

- CIN I - neoplazja wewnątrz nabłonkowa szyjki macicy I stopnia (łagodne zmiany komórek),
- CIN II - neoplazja wewnątrz nabłonkowa szyjki macicy II stopnia (średnie zmiany komórek),
- CIN III - neoplazja wewnątrz nabłonkowa szyjki macicy III stopnia (znaczne zmiany komórek). [6]

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

### 2.5.3. Ocena zaawansowania raka szyjki macicy

Wynik badania cytologicznego ocenia się zgodnie z systemem klasyfikacji Bethesda, na który składa się ocena jakości rozmazu, jego ogólna charakterystyka, opis zmian oraz dodatkowe wyjaśnienia. System Bethesda ocenia zmiany śródnabłonkowe w 2-stopniowej skali, wyróżniającej niski (ang. *low grade squamous intraepithelial lesion*, LSIL) oraz wysoki stopień zaawansowania (ang. *high grade squamous intraepithelial lesion*, HSIL). Inną spotykaną skalą jest 5-stopniowa skala Papanicolaou, której zarzuca się wadliwość spowodowaną m. in. nieuwzględnieniem etapów karcynogenezy i występowania zmian nienowotworowych. Poniżej przedstawiono porównanie różnych klasyfikacji zmian nabłonka szyjki macicy (Tabela 7). [1, 15]

Tabela 7.  
Porównanie różnych klasyfikacji zmian nabłonka szyjki macicy [15]

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

Ocenę zaawansowania RSM przeprowadza się także na podstawie, opartej na badaniu klinicznym, klasyfikacji klinicznej FIGO przedstawionej w tabeli poniżej (Tabela 8). Dodatkowo mogą zostać

przeprowadzone badania obrazowe (RTG klatki piersiowej, urografia, RTG jelita grubego z kontrastem). [4]

**Tabela 8.**  
**Klasyfikacja raka szyjki macicy według FIGO [16]**

Stopień	Charakterystyka
<b>I - Rak ściśle ograniczony do szyjki macicy.</b>	
<b>IA</b>	Rak inwazyjny rozpoznawany wyłącznie mikroskopowo, głębokość naciekania podścieliska $\leq 5$ mm i średnica zmiany $\leq 7$ mm.
<b>IA1</b>	Głębokość naciekania podścieliska $\leq 3$ mm i średnica zmiany $\leq 7$ mm.
<b>IA2</b>	Głębokość naciekania podścieliska $\leq 3$ mm i nie więcej niż 5mm, średnica zmiany $\leq 7$ mm.
<b>IB</b>	Zmiany widoczne klinicznie ograniczone do szyjki macicy lub rak w stadium przedklinicznym ale większy od IAa.
<b>IB1</b>	Klinicznie widoczna zmiana $\leq 4$ cm.
<b>IB2</b>	Klinicznie widoczna zmiana $>4$ cm.
<b>II - Rak przechodzi poza szyjkę macicy, lecz nie dochodzi do ścian miednicy, nacieka pochwę, ale tylko górne 2/3 jej długości.</b>	
<b>IIA</b>	Bez naciekania przymacicz.
<b>IIA1</b>	Klinicznie widoczna zmiana $\leq 4$ cm.
<b>IIA2</b>	Klinicznie widoczna zmiana $>4$ cm.
<b>IIB</b>	Z naciekiem przymacicz, nie dochodzi do kości miednicy (bez lub z naciekiem pochwy)
<b>III - Rak dochodzi do ścian miednicy, i/lub nacieka pochwę obejmując jej dolną 1/3 długości i/lub powoduje wodonercze lub przypadki nieczynnej nerki<sup>b</sup>.</b>	
<b>IIIA</b>	Naciek pochwy obejmujący jej dolną 1/3 długości, nie dochodzi do ścian miednicy.
<b>IIIB</b>	Rak dochodzi do ścian miednicy (bez lub z zajęciem ścian pochwy), i/lub obecność wodonercza lub nieczynnej nerki.
<b>IV Przejście raka poza teren miednicy mniejszej lub zajęcie (potwierdzone badaniem biopsyjnym) śluzówki pęcherza moczowego lub odbytnicy.</b>	
<b>IVA</b>	Naciekanie narządów sąsiednich.
<b>IVB</b>	Odległe przerzuty.

a) Wszystkie makroskopowo widoczne zmiany, nawet te szerzące się powierzchniowo, są klasyfikowane jako IB. Zajęcie przestrzeni naczyniowej, żyłnej lub limfatycznej, nie zmienia stopnia zaawansowania.

b) W badaniu przez odbytnicę nie stwierdza się wolnej przestrzeni między naciekiem a kością miednicy.

## 2.6. Leczenie

Wybór leczenia RSM zależny jest od rozmiaru, zaawansowania oraz występowania przerzutów nowotworu. Ważnym czynnikiem wpływającym na wybór odpowiedniej opcji terapeutycznej jest także chęć posiadania dzieci przez pacjentkę. [3]

### 2.6.1. Leczenie w zależności od stopnia zaawansowania choroby

W zależności od etapu i stopnia zaawansowania, do metod leczenia raka szyjki macicy należą: leczenie chirurgiczne, radioterapia, chemioterapia oraz kombinacja radio- i chemoterapii. W przypadku kobiet pragnących zachować płodność, w stopniach IA2-IB1 istnieje możliwość przeprowadzenia radykalnej trachelektomii wraz z limfadenektomią węzłów chłonnych miednicy. Szczegółowe opcje terapeutyczne w zależności od stopnia zaawansowania choroby przedstawiono poniżej (Tabela 9).

**Tabela 9.**  
**Leczenie raka szyjki macicy w zależności od stopnia zaawansowania choroby [8]**

Stopień zaawansowania	Leczenie
<b>Metody umożliwiające zachowanie płodności</b>	
IA1	Leczenie chirurgiczne polegające na konizacji chirurgicznej
IA2-IB1 (guz <2 cm bez naciekania górnej części kanału szyjki macicy)	Leczenie chirurgiczne polegające na wycięciu szyjki macicy z przymaciczami (radykalna trachelektomia) oraz węzłami chłonnymi miednicy
<b>Metody bez zachowania płodności</b>	
IA1	Proste wycięcie macicy lub konizacja chirurgiczna u chorych z przeciwwskazaniami do zabiegu.
IA2-IB1/IIA1	Radykalne wycięcie macicy (z przymaciczami i sklepieniem pochwy) wraz z węzłami chłonnymi miednicy oraz biopsją węzłów okołoaortalnych
IB2/IIA2	Radykalna histerektomia z wycięciem węzłów chłonnych miednicy oraz biopsją węzłów okołoaortalnych. Po operacji radiochemioterapia (teleterapia miednicy z brachyterapią do dawki 70-80 Gy) z cisplatyną
IIB-IVA	Radiochemioterapia (preferowanym lekiem jest cisplatyna w monoterapii, u pacjentek z przeciwwskazaniami dopuszczalne jest stosowanie karboplatyny lub schematów niezawierających platyny).
IVB	Paliatywna chemioterapia lub radioterapia wraz z paliatywnym leczeniem chirurgicznym.

### 2.6.2. Leczenie systemowe

Możliwości leczenia chorych z rozsianym lub nawrotowym RSM są ograniczone. **W przypadku chorych z pierwotnym rozsianym nowotworem, a także u kobiet z nieoperacyjnym nawrotem zasadniczą metodą leczenia jest chemioterapia, jednak jej wpływ na przeżycie jest minimalny.** Jednym z najbardziej aktywnych leków jest cisplatyna. Chemioterapia dwulekowa zawierająca cisplatynę w skojarzeniu z topotekaniem, paklitakselem, winorelbiną lub gemcytabiną stanowi standard leczenia, a skuteczność wymienionych schematów jest zbliżona. Ze względu na trend w kierunku wydłużenia czasu do progresji oraz przeżycia całkowitego, zalecanym schematem w pierwszej linii jest cisplatyna z paklitakselem. Paliatywna CT powinna być zastosowana wyłącznie u tych chorych, które mogą odnieść korzyści z leczenia. [8]



### 2.6.3. Leczenie nawrotów

Możliwości terapii w przypadku pacjentek z nawrotem zależne są przede wszystkim od leczenia pierwotnego oraz lokalizacji nawrotu. Dostępne opcje leczenia, to przede wszystkim radioterapia lub radiochemioterapia (u osób uprzednio leczonych wyłącznie chirurgicznie), leczenie chirurgiczne (u osób z przerzutami) lub chemioterapia (u osób z nawrotem w okolicy miednicy). Wyniki chirurgii ratującej u pacjentek po uprzedniej RT są gorsze, ze względu na większe ryzyko wystąpienia poważnych powikłań. U chorych z nawrotem w obrębie miednicy, u których nie ma możliwości leczenia chirurgicznego, CT ma marginalną skuteczność. [8]

Polskie Towarzystwo Ginekologiczne w leczeniu nawrotowego oraz rozsialego – przerzutowego procesu nowotworowego rekomenduje zastosowanie kombinacji cisplatyny (50 mg/m<sup>2</sup>) z paklitakselem (135 mg/m<sup>2</sup>) lub w przypadku niemożliwości podania paklitakselu - kombinacji cisplatyny z innymi chemioterapeutykami: winorelbina, gemcytabiną lub topotekaniem. [14]

## 2.7. Rokowanie

Wyniki leczenia RSM zależą przede wszystkim od stopnia zaawansowania, zajęcia węzłów chłonnych, typu histologicznego (raki gruczołowe mają gorsze rokowanie), stopnia dojrzałości nowotworu, wielkości guza i głębokości naciekania, zajęcia przymaciczy, inwazji naczyń, a także radykalności postępowania operacyjnego. [8] Odsetek przeżyć 5-letnich dla poszczególnych stopni zaawansowania przedstawiono poniżej (Tabela 10).

**Tabela 10.**  
Odsetek przeżyć 5-letnich w zależności od stopnia zaawansowania RSM [8]

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

### 3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

#### 3.1. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu pacjentek z RSM przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych oraz agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 12 dokumentów zawierających rekomendacje terapeutyczne w omawianym problemie zdrowotnym (Tabela 11). Zalecenia dotyczące postępowania we wczesnych stadiach choroby opisano z sposób zbiorczy, natomiast szczegółowej analizie poddano rekomendacje dotyczące przetrwałego, przerzutowego oraz nawrotowego RSM. Spośród odnalezionych dokumentów rekomendacje dotyczące stosowanie bewacyzumabu zawarto w 6 dokumentach, najbardziej aktualnych (niemal wszystkie opublikowane w ostatnich 2 latach).

Tabela 11.  
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w raku szyjki macicy

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.	Zalecenie dotyczące BEV
<b>Polskie wytyczne</b>				
<b>OK</b> (Onkologia kliniczna)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w RSM	2015	[8]	TAK
<b>PTG</b> (Polskie Towarzystwo Ginekologiczne)	Zalecenia dotyczące leczenia systemowego przetrwałego i nawrotowego RSM	2015	[14]	TAK
<b>Zagraniczne wytyczne</b>				
<b>NCCN</b> (National Comprehensive Cancer Network)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w RSM	2016	[17]	TAK
<b>NCI</b> (National Cancer Institute)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w RSM	2015	[18]	TAK
<b>CCO</b> (Cancer Care Ontario)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w RSM	2014	[19]	TAK
<b>SEOM</b> (Spanish Society of Medical Oncology)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w RSM	2015	[20]	TAK
<b>AHS</b> (Alberta Health Service)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w RSM	2015	[21]	NIE
<b>ESMO</b> (European Society of Medical Oncology)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w RSM	2012	[22]	NIE
<b>ESGO</b> (European Society of Gynecological Oncology)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w RSM	2010	[23]	NIE
<b>GMCT</b> (Greater Metropolitan Clinical Taskforce)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w nowotworach ginekologicznych	2009	[24]	NIE
<b>NICE</b> (National Institute for Health and Care Excellence)	Zalecenia dotyczące stosowania topotekanu w leczeniu nawrotu i zaawansowanego stopnia (IVB) RSM.	2009	[25]	NIE

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.	Zalecenie dotyczące BEV
<b>SIGN</b> ( <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> )	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w RSM	2008	[26]	NIE

Według większości wytycznych w leczeniu RSM stosuje się zabieg chirurgiczny, telaradioterapię, radiochemioterapię i chemioterapię. [4, 15, 17, 18, 21–24, 26] Najważniejszym czynnikiem decydującym o wyborze i sekwencji leczenia jest stopień zaawansowania nowotworu i stan ogólny chorej. [4, 17, 22, 24, 26]. Do oceny stopnia zaawansowania zaleca się klasyfikację kliniczną FIGO, a w ramach badań dodatkowych akceptowalne jest wykonanie RTG klatki piersiowej, jelita grubego z kontrastem i urografii. [4, 17, 26]

We wczesnym stadium nowotworu (st.IA–IB1 i IIA1), gdzie zmiana nie przekracza 4 cm i nie ma zajęcia przymacicz podstawową metodą leczenia jest zabieg chirurgiczny [4, 18, 21, 23, 24, 26]. W przypadku chorych po leczeniu operacyjnym z czynnikiem ryzyka nawrotu wytyczne OK zalecają pooperacyjną RCTH. Wytyczne podkreślają, iż we wczesnych postaciach (IA1-1B1) istotne znaczenie w planowaniu leczenia ma również wola pacjentki odnośnie zachowania płodności. [4, 15, 17, 26]

W przypadku chorych w stadium IB2 i IIA2, u których wielkość zmiany jest większa niż 4 cm, bez zajęcia przymacicz zaleca się wykonanie radiochemioterapii, a w określonych sytuacjach możliwe jest leczenie chirurgiczne. [3, 4, 17, 21–24]

Według wytycznych radiochemioterapia jest postępowaniem z wyboru w miejscowo zaawansowanym raku szyjki macicy (stadium IIB-IVA). [4, 17, 18, 21–24, 26]

### 3.1.1. Onkologia kliniczna 2015

Zasadniczą metodę leczenia pacjentek z pierwotnym rozsiałym nowotworem oraz z nieoperacyjnym nawrotem RSM stanowi CT, aczkolwiek w wytycznych podkreślono, iż w minimalnym stopniu wpływa ona na wydłużenie przeżywalności pacjentek. **Wśród standardów leczenia wymieniono schematy dwulekowe zawierające CIS** w połączeniu z PAX, TOP, GEM i WIN, które mają porównywalną skuteczność. U chorych, które wcześniej otrzymywały radiochemioterapię z zastosowaniem cisplatyny, można rozważyć jej zastąpienie przez karboplatynę. **Wydłużenie całkowitego przeżycia, jak i przeżycia wolnego od progresji można osiągnąć przez dodanie do CT bewacyzumabu.** Takie postępowanie jest równie skuteczne u pacjentek wcześniej nieleczonych, jak i u chorych otrzymujących uprzednio radiochemioterapię z udziałem cisplatyny.

Paliatywna CT powinna być stosowana wyłącznie u 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). U chorych ze złym rokowaniem (4–6 negatywnych czynników prognostycznych) CT nie jest uzasadniona (mediana czasu przeżycia w tej grupie wynosi 2 miesiące). [8]

### 3.1.2. Wytyczne PTG 2015

Według zaleceń PTG w leczeniu nawrotowego lub rozsiańego RSM rekomendowana jest chemioterapia skojarzona oparta na platynie łącznie z bewacyzumabem. Przy wyborze leków należy się kierować profilem toksyczności w odniesieniu do ogólnej kondycji pacjentki. **W pierwszej kolejności wytyczne wymieniają schemat CIS (50 mg/m<sup>2</sup>) z PAX (135 mg/m<sup>2</sup>), a w przypadku niemożności podania PAX dopuszczają dodanie CIS jednej z alternatywnych opcji (winorelbiny, gemcytabiny lub topotekanu). Wytyczne dopuszczają również zastąpienie CIS przez karboplatinę (w dawce AUC5), z uwagi na jej mniejszą cytotoxycznosc<sup>2</sup>. Zastosowanie schematów opartych na platynie w większości przypadków pozwala na uzyskanie krótkotrwałej remisji. Do niekorzystnych czynników rokowniczych zaliczane są: lokalizacja nawrotu w miednicy oraz krótki czas od zakończenia leczenia pierwotnego do wystąpienia nawrotu lub rozsiewu choroby. Zgodnie z zaleceniami PTG terapia powinna być kontynuowana do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. [14]**

### 3.1.3. Wytyczne NCCN 2016

W leczeniu nawrotowego oraz przerzutowego RSM wytyczne NCCN z 2016 r. zalecają zastosowanie jednego z poniższych schematów chemioterapii:

- **CIS + PAX + BEV,**
- **PAX + TOP + BEV,**
- **KBP + TOP + BEV**
- CIS + PAX,
- KBP + PAX,
- CIS + TOP,
- TOP + PAX,
- CIS + GEM.

Wytyczne wskazują także na możliwość zastosowania monoterapii CIS, KBP lub PAX. Wytyczne w II linii leczenia w tej samej populacji chorych rekomendują zastosowanie bevacyzumabu, paklitakselu związanego z albuminami, docetakselu, 5-fluorouracylu, gemcytabiny, ifosfamid, irynotekanu, mitomycyny, topotekanu, pemetreksedu lub winorebiny. W zależności od stanu pacjentki i lokalizacji nowotworu możliwe jest przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego. Ponadto wytyczne NCCN 2015 wskazują również na możliwość zastosowania radioterapii, rozważenie udziału w badaniach klinicznych

<sup>2</sup> Niższa częstość neutropenii, gorączki neutropenicznej oraz podwyższonego poziomu kreatyniny, przy wyższej częstości trombocytopenii oraz neuropatii.

nad nowymi terapiami, a także najlepszą terapię wspomagającą oraz ewentualnie opiekę paliatywną. [17]

#### 3.1.4. Wytyczne NCI 2015

Do standardowych opcji terapeutycznych w leczeniu RSM w stadium IVB wytyczne NCI rekomendują paliatywną radioterapię lub chemioterapię. Radioterapia może być stosowana w celu złagodzenia objawów choroby lub jej przerzutów. W przypadku chemioterapii wytyczne wymieniają kilka opcji, podkreślając równocześnie, że trwałe odpowiedzi na leczenie uzyskiwane są rzadko. Możliwe do zastosowania leczenie obejmuje: CIS, ifosfamid, PAX, CIS + ifosfamid, irynotekan, PAX/CIS, CIS/gemcytabinę, CIS/TOP. W dokumencie podkreślono, iż lepsze wyniki uzyskiwano w przypadku stosowania schematów skojarzonych niż monoterapii CIS. Wytyczne wskazują również na korzyści z dodania do chemioterapii bewacyzumabu. [18]

#### 3.1.5. Wytyczne CCO 2014

Kanadyjskie wytyczne w leczeniu nawrotowego, przerzutowego (IVB) lub przetrwałego RSM zalecają terapię dwulekową z zastosowaniem CIS lub KBP w połączeniu z PAX, WIN, GEM czy TOP. Dobór odpowiedniej chemioterapii zależy od profilu bezpieczeństwa, preferencji pacjenta i innych czynników. KBP ma nieco lepszy profil bezpieczeństwa i jest łatwiejsza w administracji, kombinacje oparte na cisplatynie są natomiast preferowane w przypadku reakcji alergicznych oraz mielosupresji. Dodatkowo wytyczne CCO 2014 **rekomendują bewacyzumab w skojarzeniu z terapią dwulekową tj. CIS i PAX** (lub alternatywnie KBP + PAX) jedynie dla określonej populacji pacjentek, obejmującej chore, które pod względem charakterystyki odpowiadają populacji z badania GOG-240. [19]

#### 3.1.6. Wytyczne SEOM 2015

W wytycznych SEOM z 2015 r. za terapię standardową w leczeniu przerzutowego RSM uznano terapię skojarzoną opartą na cisplatynie, w szczególności w schemacie CIS + PAX. **W zaleceniach tych podkreślono jednakże, że do czasu dodania do terapii bewacyzumabu, w chorobie zaawansowanej istniała niezaspokojona potrzeba medyczna oraz, że poprawę przeżycia całkowitego, uzyskaną za pomocą bewacyzumabu, należy uznać na klinicznie istotną.** [20]

#### 3.1.7. Wytyczne AHS 2015

W wytycznych AHS z 2015 r., przedstawiono opcje terapeutyczne w leczeniu nawrotowego lub przetrwałego RSM. W terapii nawrotu uleczalnego dla pacjentek po zabiegu chirurgicznym wytyczne rekomendują radykalną radioterapię z lub bez CIS, a dla pacjentek po przebytej radykalnej radioterapii – zabieg usunięcia macicy. W przypadku nawrotu nieuleczalnego AHS 2015 rekomenduje paliatywną radioterapię lub chemioterapię stosowaną w ramach badań klinicznych. Rekomendowane przez AHS

2015 schematy obejmują: CIS lub KBP w monoterapii, do rozważenia są również terapie dwulekowe: CIS + TOP, CIS + PAX, CIS + WIN, CIS + GEM, oraz trójlekowa: CIS + PAX + IFO. [27]

### **3.1.8. Wytyczne ESMO 2012**

Wytyczne ESMO 2012 w leczeniu pacjentek z przerzutami lub nawrotem RSM rekomendują chemioterapię paliatywną, której celem jest złagodzenie objawów choroby oraz poprawienie jakości życia. Według wytycznych najskuteczniejszym lekiem stosowanym w chemioterapii RSM jest CIS, a skuteczność terapii dwulekowych obejmujących CIS w skojarzeniu z TOP, PAX, WIN lub GEM jest porównywalna. Ponadto wytyczne podkreślają, że czas trwania odpowiedzi obiektywnej dla CIS u chorych w tej populacji pozostaje rozczarowujący, a czas przeżycia pacjentek wynosi około 7 miesięcy. [22]

### **3.1.9. Wytyczne ESGO 2010**

ESGO nie przedstawił pełnych wytycznych, a jedynie algorytm postępowania w RSM, w tym u pacjentek z nawrotem choroby. Wybór leczenia u pacjentek z wznową RSM zależy od miejsca nawrotu i wcześniejszej terapii. U chorych ze wznową w miednicy bez wcześniejszej radioterapii wytyczne zalecają radiochemioterapię, chemioterapię neoadjuwantową lub leczenie paliatywne. W przypadku chorych leczonych uprzednio radioterapią rekomendowane jest przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego, chemioterapia lub leczenie paliatywne. Jeżeli nawrót RSM zlokalizowany jest poza miednicą należy rozważyć paliatywną radioterapię lub radiochemioterapię, chemioterapię, leczenie paliatywne, a w wybranych przypadkach leczenie operacyjne. W dokumencie nie wskazano żadnych leków. Nie przedsatwiono również zaleceń dotyczących leczenia pacjentek z przerzutami odległymi lub chorobą przetrwałą. [23]

### **3.1.10. Wytyczne GMCT 2009**

Leczenie zaawansowanego lub nawrotowego RSM przede wszystkim zależy od wcześniejszej terapii, miejsca/stopnia nawrotu, okresu od zakończenia poprzedniej terapii i stanu ogólnego pacjenki. W przypadku nawrotu zlokalizowanego w obrębie miednicy u chorych nie stosujących uprzednio radioterapii zalecane są radiochemioterapia lub leczenie wspomagające, natomiast u pacjentek po radioterapii – zabieg chirurgiczny, leczenie systemowe, (chemioterapia) lub terapia wspomagająca. W przypadku nawrotów zlokalizowanych poza miednicą wytyczne zalecają paliatywną radiochemioterapię lub radioterapię, zabieg chirurgiczny (u wybranych chorych), terapię systemową lub podtrzymującą. W ramach chemioterapii zalecane jest leczenie skojarzone oparte na cisplatynie, które pozwalają na uzyskanie wyższego odsetka odpowiedzi na leczenie w porównaniu z monoterapią CIS. Wytyczne podkreślają, że odsetek odpowiedzi jest wyższy u pacjentek nie poddanych wcześniej radioterapii, z lepszym statusem sprawności oraz z nawrotem choroby poza miednicą. [24]

### 3.1.11. Wytyczne SIGN 2008

W przypadku pacjentek z nawrotem RSM, po niepowodzeniu I linii leczenia SIGN 2008 rekomenduje: zabieg chirurgiczny, chemioterapię i terapię paliatywną wraz z najlepszą terapią wspomagającą (w przypadku, gdy stosowanie chemioterapii i przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego jest niewłaściwe ze względu na stopień zaawansowania choroby, ogólny stan zdrowia czy brak zgody pacjentki). [26]

Wytyczne te w leczeniu pacjentek w stadium IVB lub z nawrotem nowotworu zalecają stosowanie chemioterapii paliatywnej:

- CIS 50 mg/m<sup>2</sup> (dzień 1.) + TOP 0,75 mg/m<sup>2</sup> (dzień 1.–3.), co 3 tygodnie
- **CIS 50 mg/m<sup>2</sup> (dzień 1.) + PAX 135 mg/m<sup>2</sup>**, co 3 tygodnie

U pacjentek, u których wcześniej nie podawano CIS nie zaleca się terapii dwulekowej złożonej z CIS i TOP. Przed podjęciem decyzji odnośnie chemioterapii należy dokonać dokładnej oceny ryzyka i korzyści z leczenia. Dla pacjentek z nawrotem w ciągu 1. roku od zakończenia leczenia opcją do rozważenia jest udział w badaniu klinicznym. [26]

### 3.1.12. Wytyczne NICE 2009

NICE nie przedstawił kompleksowych wytycznych odnośnie leczenia nawrotowego i/lub stadium IVB RSM, natomiast przedstawiono rekomendację dla topotekanu, zalecając jego stosowanie w połączeniu z CIS, jednak wyłącznie u pacjentek uprzednio nie leczonych CIS. [25] Aktualnie opracowywane są zalecenia NICE dotyczące terapii nawrotowego, przetrwałego lub przerzutowego RSM bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią (paklitakselem z cisplatyną lub topotekanem). [28]

### 3.1.13. Podsumowanie wytycznych

Generalnie wszystkie z odnalezionych wytycznych w leczeniu przerzutów (st. IVB) RSM rekomendują jedną z poniższych opcji terapeutycznych:

- chemioterapię paliatywną, w celu zmniejszenia guza i złagodzenia objawów choroby,
- udział w badaniu klinicznym,
- najlepszą opiekę wspomagającą,
- radioterapię (dobrana indywidualnie do pacjentki), w celu złagodzenia lub opanowania objawów raka i innych dodatkowych chorób w odraźnie miednicy.

W przypadku przetrwałego, czy nawrotowego RSM, wytyczne biorą pod uwagę czy stosowana była wcześniej radioterapia, czy pacjent jest podatny na leczenie miejscowe. Na podstawie tych czynników, wytyczne zalecają następujące opcje leczenia:

- chemioterapię – w przypadku nawrotu niekwalifikującego się do leczenia miejscowego,
- najlepsza opiekę wspomagającą,

- radioterapię,
- zabieg chirurgiczny,
- udział w badaniu klinicznym.

Wg większości dokumentów **preferowanym schematem chemioterapii jest skojarzenie cisplatyny z paklitakselem**. W wytycznych wskazywano na wyniki badania klinicznego GOG-204, w którym wykazano trend w kierunku przewagi tego schematu nad skojarzeniami CIS z TOP, GEM lub WIN w odniesieniu do przeżycia (całkowitego i wolnego od progresji) oraz odpowiedzi na leczenie.

Bewacyzumab jako rekomendowana opcja w leczeniu nawrotnego, przetrwałego i przerzutowego (IVB) RSM wymieniony został w sześciu dokumentach (OK, PTG, NCCN, CCO, SEOM, NCI). **Najczęściej wskazanym przez wytyczne schematem CT, do którego można dodać bewacyzumab, jest skojarzenie CIS + PAX**, przy czym niektóre z organizacji wskazują na możliwość zastąpienia cisplatyny karboplatiną. Rekomendowane przez poszczególne organizacje schematy chemioterapii zestawiono poniżej (Tabela 12).

**Tabela 12.**  
**Schematy chemioterapii zalecane przez poszczególne dokumenty w nawrotnym, przetrwałym lub przerzutowym RSM**

Schemat chemioterapii	Organizacja / Szczegóły rekomendacji <sup>a</sup>
<b>CIS* + PAX + BEV</b>	OK 2015: nawrotny / przerzutowy RSM NCCN 2015: nawrotny / przerzutowy RSM; PTG 2015: nawrotny / przerzutowy RSM CCO 2014: pacjentki, którzy pasują do charakterystyki populacji z badania GOG-240 SEOM 2015: nawrotny / przerzutowy RSM
<b>PAX + TOP + BEV</b>	NCCN 2015: nawrotny / przerzutowy RSM SEOM 2015: nawrotny / przerzutowy RSM
<b>CIS* + GEM + BEV</b>	PTG 2015: nawrotny / przerzutowy RSM (w przypadku niemożności podania PAX)
<b>CIS* + TOP + BEV</b>	PTG 2015: nawrotny / przerzutowy RSM (w przypadku niemożności podania PAX)
<b>CIS* + TOP + BEV</b>	PTG 2015: nawrotny / przerzutowy RSM (w przypadku niemożności podania PAX)
<b>CIS + TOP</b>	NCCN 2015: nawrotny / przerzutowy RSM CCO 2014: nawrotny / przerzutowy / przetrwały RSM; ESMO 2012: nawrotny / przerzutowy RSM; NICE 2009: RSM w IVB st. zaawansowania / nawrotowe RSM (pacjenci uprzednio nie leczeni CIS); SIGN 2008: RSM w IVB st. zaawansowania / nawrotowe RSM;
<b>CIS + PAX</b>	NCCN 2015: nawrotny / przerzutowy RSM; CCO 2014: nawrotny / przerzutowy / przetrwały RSM; ESMO 2012: nawrotny / przerzutowy RSM; SIGN 2008: RSM w IVB st. zaawansowania / nawrotowy RSM;
<b>CIS + WIN</b>	CCO 2014: nawrotny / przerzutowy / przetrwały RSM; ESMO 2012: nawrotny / przerzutowy RSM;



Schemat chemioterapii	Organizacja / Szczegóły rekomendacji <sup>a</sup>
<b>CIS* + GEM</b>	NCCN 2015: nawrotny / przerzutowy RSM; CCO 2014: nawrotny / przerzutowy / przerwały RSM ESMO 2012: nawrotny / przerzutowy RSM;
<b>KBP + PAX</b>	NCCN 2015: nawrotny / przerzutowy RSM; CCO 2014: nawrotny / przerzutowy / przerwały RSM
<b>TOP + PAX</b>	NCCN 2015: nawrotny / przerzutowy RSM;
<b>CIS + IFO</b>	NCI 2014: RSM w IVB st. zaawansowania / przerwały RSM;
<b>CIS</b>	ESMO 2012: nawrotny / przerzutowy RSM;

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

\* niektóre spośród odnalezionych dokumentów wskazują na możliwość zastąpienia cisplatyny karboplatiną (OK; PTG; CCO, NCCN).

## 3.2. Finansowanie terapii i status refundacyjny

### 3.2.1. Terapie aktualnie refundowane

U pacjentek z rakiem szyjki macicy w ramach katalogu chemioterapii z budżetu państwa finansowane są leki zawierające następujące substancje czynne:

- bleomycyna
- karboplatyna
- cisplatyna
- cyklofosfamid
- dakarbazyna
- doksorubicyna
- etopozyd
- fluorouracyl
- ifosfamid
- irynotekan
- mitomycyna
- paklitaksel
- topotekan (i.v.)
- winblastyna
- winkrystyna
- winorelbina. [29]

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

- C53 - nowotwór złośliwy szyjki macicy,
- C53.0 - błona śluzowa szyjki macicy<sup>3</sup>,
- C53.1 - błona zewnętrzna szyjki macicy,
- C53.8 - zmiana przekraczająca granice szyjki macicy;
- C53.9 - szyjka macicy, nieokreślona. [29]

Do maja 2014 r. bewacyzumab u pacjentek z RSM był finansowany z budżetu państwa w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenie chemioterapii niestandardowej.” [30] Aktualnie lek ten nie jest refundowany w RSM, natomiast jest finansowany w ramach programów lekowych w leczeniu **zaawansowanego raka jajnika** (ICD-10: C56, C57, C48) oraz **zaawansowanego raka jelita grubego** (ICD-10: C18-20). [29]

### 3.2.2. Założenia proponowanego programu lekowego

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej pacjentki z zaawansowanym RSM będą mogły stosować bewacyzumab w skojarzeniu z PAX + CIS lub PAX + TOP w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego RSM (ICD-10 C53)”.

#### Kryteria kwalifikacji

Kryteria kwalifikacji do programu obejmują:

- rozpoznanie RSM (potwierdzone histologicznie),
- przetrwały lub nawrotowy RSM u pacjentek niekwalifikujących się do wytrzewienia lub radioterapii oraz pierwotnie przerzutowy RSM w stopniu zaawansowania IVB,
- czas od zastosowania radiochemioterapii  $\geq 6$  tyg., czas od zastosowania radioterapii  $\geq 3$  tyg.
- stan sprawności 0–1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO,
- wiek  $> 18$  rż.,
- pacjentki niebędące w ciąży i niekarmiące piersią,
- wyniki badań laboratoryjnych: liczba płytek krwi  $\geq 1,0 \times 10^5/\text{mm}^3$ , bezwzględna liczba neutrofilów  $\geq 1500/\text{mm}^3$ , stężenie hemoglobiny  $\geq 9$  g/dl, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) w zakresie wartości prawidłowych w granicach normy, czas protrombinowy (PT) lub międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) w zakresie wartości prawidłowych,
- wskaźniki czynności wątroby i nerek: stężenie całkowitej bilirubiny  $< 2 \times \text{ULN}$  (z wyjątkiem chorych na zespół Gilberta), aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej)  $< 5 \times \text{ULN}$ , stężenie kreatyniny  $\leq 1,25 \times \text{ULN}$  ) lub klirens kreatyniny powyżej 50 ml /min,
- brak przeciwwskazań do zastosowania bewacyzumabu, takich jak:

<sup>3</sup> Nie ma finansowania dakarbazyny w tym wskazaniu.

- zabieg operacyjny przebyty w czasie krótszym niż 4 tygodnie od momentu kwalifikacji do leczenia,
- czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy,
- niestabilne nadciśnienie tętnicze,
- obecność przetoki
- niestabilna choroba niedokrwienna serca,
- naczyniowe choroby ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie,
- wrodzona skaza krwotoczna lub nabyta koagulopatia,
- stany chorobowe przebiegające ze zwiększonym ryzykiem krwawień,
- stosowanie leków przeciwkrzepliwych lub antyagregacyjnych (z wyłączeniem stosowania w dawkach profilaktycznych),
- niegojące się rany,
- białkomocz dobowy  $\geq 2$  g na dobę (jeśli białkomocz dobowy jest większy lub równy 2 g na dobę ( $\geq 2+$ ), należy przeprowadzić 24-godzinną zbiórkę moczu i wykazać  $< 1$  g białka / 24 h),
- nadwrażliwość na lek lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

### Kryteria wyłączenia

Kryteria zakończenia udziału w programie:

- progresja choroby w czasie leczenia,
- wystąpienie objawów nadwrażliwości na bewacyzumab,
- działania niepożądane uniemożliwiające dalsze leczenie,
- utrzymujące się pogorszenie sprawności ogólnej,
- rezygnacja pacjenta.

Ocena skuteczności leczenia dokonywana jest za pomocą kryteriów RECIST.

### 3.1. Rekomendacje finansowe

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dla BEV przeszukano (data przeszukania 03.02.2016 r.) strony internetowe następujących agencji HTA:

- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji),
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence),
- HAS (French National Authority for Health),
- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health),
- PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee),
- SMC (Scottish Medicines Consortium),
- AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group),
- SBU (Swedish Council on Health Technology Assessment),
- IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen).

W dniu 9 października 2015 r. **AWMSG** opublikował oświadczenie odnośnie wstrzymania się z oceną BEV (w skojarzeniu z PAX + CIS lub PAX + TOP) u pacjentek z zaawansowanym, przetrwałym lub przerzutowym RSM, dopóki NICE nie opublikuje ostatecznej rekomendacji dla finansowania BEV w ww. wskazaniu. [31]

W dniu 26 maja 2014 r. **AOTMiT** wydał negatywną rekomendację dotyczącą finansowania BEV w RSM w ramach nieistniejącego już katalogu chemioterapii niestandardowej [30]. Jednym z argumentów był brak wskazania rejestracyjnego dla tego leku w RSM, tymczasem od 26 lutego 2015 r. lek został dopuszczony do obrotu również u pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym RSM. [32]

23 marca 2015 r. kanadyjska agencja **pCODR** wydała pozytywną rekomendację dla finansowania BEV w skojarzeniu z CT u pacjentek z zaawansowanym RSM pod warunkiem obniżenia ceny leku. [33] (Tabela 13).

**Tabela 13.**  
**Szczegółowy opis rekomendacji finansowych wydanych przez agencje HTA**

Agencja	Rok	Rekomendacja	Szczegóły	Ref.
<b>AOTMiT</b>	2014	Negatywna	26 maja 2014 r. prezes AOTMiT wydał negatywną rekomendację dla stosowania BEV w ramach chemioterapii niestandardowej. W uzasadnieniu napisano, że lek ten nie ma wskazania rejestracyjnego w leczeniu RSM, a szacunkowe koszty terapii są bardzo wysokie.	[30]
<b>CADTH</b>	2015	Warunkowa	23 marca 2015 r. kanadyjski pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) wydał warunkową rekomendację dla finansowania BEV w skojarzeniu z CT u pacjentek z zaawansowanym, przetrwałym lub przerzutowym RSM, dla wszystkich typów histologicznych za wyjątkiem raka drobnokomórkowego. Warunkiem finansowania BEV jest obniżenie ceny ( <i>pricing agreements</i> ). CADTH uzasadnia decyzję <b>klinicznie istotną poprawą przeżycia u pacjentek leczonych BEV + CT</b> . W rekomendacji zwrócono też uwagę na ryzyko powstawania przetok u pacjentek leczonych BEV + CT – pacjentki winny być o nim poinformowane przed rozpoczęciem terapii.	[33]

### 3.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Dane na temat aktualnej praktyki leczenia nawrotowego, przetrwałego oraz pierwotnie przerzutowego RSM w Polsce pochodzą z badania ankietowego obejmującego 3 klinicystów<sup>4</sup> zajmujących się terapią RSM. W opinii ekspertów w wymienionej populacji stosowane są następujące schematy chemioterapii:

- cisplatyna + paklitaksel,
- topotekan + paklitaksel,
- cisplatyna + gemcytabina,
- cisplatyna + fluorouracyl,
- cisplatyna + topotekan,
- cisplatyna (monoterapia),
- ifosfamid + mesna.

<sup>4</sup>, [redacted]

Częstości stosowania poszczególnych schematów chemioterapii pacjentek z rakiem przetrwałym lub nawrotowym w stadium I–IVA oraz przerzutowym (IVB), uzyskane na podstawie opinii ekspertów, zestawiono w poniższych tabelach (Tabela 14, Tabela 15, odpowiednio).

Spośród wymienionych opcji terapeutycznych, większość jest wymieniana przez wytyczne. Wyjątek stanowią terapia skojarzona CIS + 5-FU oraz ifosfamid + mesna. Zarówno w grupie chorych z rakiem przetrwałym lub nawrotowym w stadium I–IVA jak i pierwotnie przerzutowym (IVB) zdecydowanie najczęściej podawano cisplatynę z paklitaksellem (Tabela 14, Tabela 15, odpowiednio).

**Tabela 14.**  
Rozkład częstości stosowania poszczególnych schematów chemioterapii wśród pacjentek z rakiem przetrwałym lub nawrotowym w stadium I–IVA

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

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

**Tabela 15.**  
Rozkład częstości stosowania poszczególnych schematów chemioterapii wśród pacjentek w stadium IV B

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

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

### 3.3. Wstępna ocena dowodów naukowych

Analizę przeprowadzono na podstawie badań klinicznych dedykowanych ocenie bewacyzumabu w terapii RSM (ocena dostępności danych dla interwencji ocenianej) oraz randomizowanych badań klinicznych ukierunkowanych na ocenę skuteczności różnych chemioterapii w przetrwałym, przerzutowym oraz nawrotowym RSM (ocena potencjalnych komparatorów). Zidentyfikowano 4 badania dotyczące bewacyzumabu (w tym 1 badanie RCT oraz 3 badania II fazy, Tabela 16) oraz 6 badań z randomizacją porównujących poszczególne schematy chemioterapii (Tabela 17).

## Badania dla BEV

Spośród odnalezionych badań dla bewacyzumabu, tylko jedno (GOG-240) było zgodne z ChPL zarówno w zakresie populacji docelowej, jak również schematu terapeutycznego (tj. w skojarzeniu z CIS + PAX lub TOP + PAX). Praca GOG-240 stanowi równocześnie jedyne badanie randomizowane dla bewacyzumabu w terapii RSM. Spośród odnalezionych badań II fazy tylko jedno dotyczyło stosowania bewacyzumabu w terapii skojarzonej z CT u pacjentek z przetrwałym lub nawrotowym RSM (Zigelboim 2013), jednakże w ramach CT zastosowano tam schemat z CIS i TOP, a więc niezgodny ze wskazaniem rejestracyjnym. W pozostałych 2 pracach analizowano albo monoterapię bewacyzumabem (Monk 2009) albo skojarzenie bewacyzumabu z radiochemioterapią (Schefter 2014), które również nie mają rejestracji. Zestawienie dostępnych badań dla bewacyzumabu przedstawiono poniżej (Tabela 16), szczegółowe wyniki badania GOG-240 zaprezentowano w ramach analizy klinicznej (Rozdz. 7), natomiast najważniejsze wyniki pozostałych badań dla bewacyzumabu przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 17.2.2).

## Porównanie schematów chemioterapii

Najważniejsze wnioski z odnalezionych badań dotyczących schematów CT stosowanych w terapii przerzutowego, przetrwałego i nawrotowego RSM:

1. Terapie skojarzone, oparte na cisplatynie (CIS + PAX, CIS + TOP, CIS + IFO) są skuteczniejsze od monoterapii CIS, przy czym znamieny statystycznie wpływ na poprawę OS wykazany został wyłącznie dla połączenia CIS + TOP.
2. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do OS u pacjentek stosujących różne terapie skojarzone oparte na cisplatynie (CIS + PAX; CIS + TOP; CIS + GEM; CIS + WIN), przy czym autorzy badania wskazują na trend w kierunku przewagi terapii skojarzonej CIS z PAX.
3. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do OS dla porównania schematów CIS + PAX vs TOP + PAX.
4. Zastąpienie CIS przez KBP w terapii dodanej do PAX nie wpływa na pogorszenie przeżycia pacjentek (Tabela 17).

Szczegółowe wyniki dotyczące skuteczności schematów zalecanych przez wytyczne przedstawiono w Aneksie (rozdz. 17.2.1).

**Tabela 16.**  
**Odnalezione badania dla BEV stosowanego w terapii RSM**

Badanie	Populacja	N	Schemat leczenia	Interwencja	Okres interwencji	Komentarz
<b>Badnia III fazy (RCT)</b>						
<b>GOG-240 [34]</b>	RSM nawrotowy, przetrwały lub przerzutowy, niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii, stan sprawności 0 lub 1	452	CT + BEV	CIS/TOP + PAX + BEV vs CIS/TOP + PAX + BEV	Cykle co 21 dni; aż do progresji choroby, rozwoju niedopuszczalnych działań toksycznych lub uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie	Populacja docelowa; BEV podawany zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi
<b>Badanie II fazy (bez grupy kontrolnej)</b>						
<b>Monk 2009 [35]</b>	RSM przetrwały nawrotowy; typu płaskonabłonkowego lub nabłonkowogruzołowego; po uprzedniej $\geq 1$ CT; zmiana mierzalna wg RECIST	46	Monoterapia BEV	BEV (15 mg/kg)	Cykle co 21 dni aż do progresji lub nieakceptowanej toksyczności	Populacja niezgodna z docelową; interwencja niezgodna ze wskazaniami rejestracyjnymi
<b>Schefter 2014 [36]</b>	RSM w stopniu IIB-IIIB lub w przypadku potwierdzonych histologicznie przerzutów do węzłów chłonnych i/ lub przerzutów $>5$ cm IB-IIA	49	RCHT + BEV	CIS (40 mg/m <sup>2</sup> ) + RT (brachyterapia + radioterapia miednicy) + BEV (10 mg/kg)	BEV podawany co 14 dni przez 3 cykle	Populacja niezgodna z docelową; interwencja niezgodna ze wskazaniami rejestracyjnymi
<b>Zigheboim 2013 [37]</b>	RSM nawrotowy lub przetrwały	27	CT + BEV	TOP (0,75 mg/m <sup>2</sup> ) dnia 1.-3. + CIS (50 mg/m <sup>2</sup> ) dnia 1. + BEV (15 mg/m <sup>2</sup> )	Cykle co 21 dni aż do progresji lub nieakceptowanej toksyczności	Interwencja niezgodna ze wskazaniami rejestracyjnymi

Tabela 17.  
Badania RCT dotyczące porównania różnych CT w terapii nawrotowego, przetrwałego i przerzutowego (IVB) RSM

Badanie	Porównanie	Wniosek
<b>Porównanie schematów skojarzonych opartych na CIS z monoterapią CIS</b>		
GOG-110 [38]	CIS + IFO vs CIS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do OS</li> <li>• Istotna statystycznie przewaga schematu CIS + IFO w odniesieniu do PFS oraz odpowiedzi na leczenie</li> <li>• W grupie CIS + IFO znamienne statystycznie częściej obserwowano leukopenię, zaburzenia funkcji nerek, AE neurologiczne.</li> </ul>
GOG-169 [39, 40]	CIS + PAX vs CIS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do OS</li> <li>• Przewaga terapii skojarzonej nad monoterapią CIS w odniesieniu do PFS oraz odpowiedzi na leczenie, przy braku pogorszenia QoL.</li> </ul>
GOG-179 [39, 40]	CIS + TOP vs CIS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Istotna statystycznie przewaga terapii skojarzonej w odniesieniu do OS</li> <li>• Istotna statystycznie przewaga terapii skojarzonej w odniesieniu do PFS i odpowiedzi na leczenie (ogółem)</li> </ul>
<b>Porównanie różnych schematów opartych na CIS</b>		
GOG-204 [39, 40]	CIS + PAX CIS + TOP CIS + GEM CIS + WIN	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy CIS + PAX a pozostałymi schematami w odniesieniu do OS, niemniej autorzy publikacji wskazują na trend w kierunku przewagi schematu CIS + PAX nad komparatorami w odniesieniu do OS, PFS oraz w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie.</li> </ul>
<b>Porównanie schematów opartych na platynie oraz schematów bez platyny</b>		
GOG-240 [34, 41]		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do OS</li> <li>• Istotna statystycznie przewaga schematu opartego na CIS w odniesieniu do PFS</li> </ul>
AGO-Cervix 1 [42]	CIS + PAX TOP + PAX	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjentki leczone za pomocą schematu TOP + PAX są narażone na nieco większe ryzyko niehematologicznych AE, podczas gdy w ramieniu CIS + PAX obserwowano częściej hematologiczne AE,</li> <li>• Brak danych odnośnie skuteczności.</li> </ul>
<b>Porównanie schematów opartych na cisplatynie oraz karboplatynie</b>		
JCOG-0505 [43, 44]	KBP + PAX CIS + PAX	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wykazano <i>non-inferiority</i> schematu KBP + PAX w porównaniu ze schematem CIS + PAX w odniesieniu do OS.</li> <li>• Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie.</li> <li>• Neutropenię i gorączkę neutropeniczną obserwowano znamienne statystycznie częściej w grupie CIS + PAX, natomiast w ramieniu KBP + PAX istotnie statystycznie częściej obserwowano anemię i małopłytkowość.</li> <li>• Jakość życia była lepsza u chorych, którym podawano schemat KBP + PAX</li> </ul>

### 3.4. Uzasadnienie wyboru interwencji ocenianej i komparatora

#### Interwencja oceniana

Bewacyzumab zalecany jest do stosowania w terapii dodanej do CT, jako lek o udowodnionej skuteczności w odniesieniu do poprawy przeżycia. We wskazaniu rejestracyjnym tego leku zdefiniowano 2 schematy chemioterapii, do których można go dodać:

- CIS + PAX
- TOP + PAX.



Skuteczność bewacyzumabu w połączeniu z każdym z tych schematów została potwierdzona w badaniu o wysokiej wiarygodności (GOG-240). Wobec powyższego zdecydowano, że **interwencją ocenianą będzie bewacyzumab dodany do schematu CIS + PAX lub TOP + PAX.**

## Komparator

Zgodnie w wytycznymi AOTMiT [46] oraz Minimalnymi Wymaganiami MZ [45] odnośnie raportów HTA selekcja komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję, powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego, ze szczególnym uwzględnieniem technologii:

- najczęściej stosowanych,
- najskuteczniejszych,
- najtańszych.

Ponadto, wybrane komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim.

Wytyczne praktyki klinicznej w przerzutowym, przetrwałym lub nawrotowym RSM, niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego zalecają w pierwszej kolejności **chemioterapie skojarzone oparte na cisplatynie** (najczęściej wymieniane są skojarzenia cisplatyny z paklitakselem, topotekanem, gemcytabiną oraz winorelbina, z czego **preferowanym jest schemat CIS + PAX**). Wśród innych opcji wymieniana jest również monoterapia CIS, a także skojarzenie **TOP + PAX**.

Wszystkie leki, wymieniane przez wytyczne praktyki klinicznej, są w Polsce zarejestrowane. Finansowania w RSM, oprócz bewacyzumabu, nie ma tylko gemcytabina, dlatego schematy zawierające ten lek (w szczególności CIS + GEM) nie będą stanowiły komparatora dla ocenianej technologii.

Wszystkie pozostałe opcje (tj. monoterapia CIS, a także terapie skojarzone oparte na platynie<sup>5</sup> oraz połączenie TOP + PAX) były rozważane jako potencjalne komparatory. Jak wskazują wyniki wstępnej oceny dowodów naukowych, terapie skojarzone CIS + PAX, CIS + TOP, CIS + IFO są bardziej skuteczne od monoterapii cisplatyną, aczkolwiek znamienne statystycznie różnice w odniesieniu do OS wykazano wyłącznie na korzyść schematu CIS + TOP. Analiza porównawcza 4 schematów opartych na cisplatynie (w skojarzeniu z PAX, TOP, WIN i GEM) również wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do przeżycia całkowitego, przy czym autorzy badania GOG-204 wskazują **na trend w kierunku przewagi schematu CIS + PAX** nad pozostałymi trzema opcjami w odniesieniu do poprawy przeżycia całkowitego. Zastąpienie cisplatyny przez karboplatynę, oceniano tylko w połączeniu z paklitakselem i również nie wykazano znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do OS. Na podstawie dostępnych badań oceniających różne schematy chemioterapii stosowane w leczeniu zaawansowanego RSM nie można zatem jednoznacznie wskazać najbardziej skutecznej opcji.

<sup>5</sup> CIS lub KBP w połączeniu z PAX, TOP, WIN, IFO.

Bezpośrednie porównania z ocenianą technologią istnieją wyłącznie dla chemioterapii w schemacie **CIS + PAX** oraz **TOP + PAX**. Dla wszystkich pozostałych opcji konieczne byłoby wnioskowanie pośrednie, którego wiarygodność jest niska.

Zgodnie z opinią ekspertów terapia skojarzona CIS + PAX jest najczęściej stosowaną opcją zarówno u chorych z rakiem przetrwałym i nawrotowym, jak i u pacjentek z rakiem pierwotnie przerzutowym (IVB).

Podsumowując, chemioterapia skojarzona CIS + PAX spełnia wszystkie warunki żeby być komparatorem dla bewacyzumabu w terapii dodanej do CT (CIS + PAX). Dodatkowo, przedstawione zostaną wyniki dla drugiego ocenianego w badaniu GOG-240 schematu, tj. TOP + PAX, który zgodnie z zapisami w charakterystyce produktu leczniczego jest opcją dla pacjentek z przeciwwskazaniami do terapii opartej na platynie.

### 3.5. Definiowanie problemu decyzyjnego

#### Populacja docelowa

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

#### Interwencja

##### BEV w dawce 15 mg/kg m.c. dodany do chemioterapii skojarzonej:

- **CIS + PAX** (cisplatyna w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> dnia 1., paklitaksel 135 lub 175 mg/m<sup>2</sup> dnia 1.), cykle powtarzane co 21 dni.

Albo alternatywnie, u pacjentek z przeciwwskazaniami do terapii opartej na platynie:

- **TOP + PAX** (topotekan 0,75 mg/m<sup>2</sup>, w dniach 1.-3., paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> dnia 1.), cykle powtarzane co 21 dni.

#### Komparatory

Komparatorami w ramach analiz HTA dla produktu leczniczego Avastin w leczeniu dodanym do chemoterapii (BEV + CT) będą chemioterapie skojarzone (bez bewacyzumabu), podawane również w 21-dniowych cyklach:

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

## **Punkty końcowe**

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

## 4. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI ORAZ KOMPparatorÓW

### 4.1. Bewacyzumab (Avastin®)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, pozostałe leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC07. [32]

**Mechanizm działania:** Substancja czynna preparatu Avastin – bewacyzumab – blokuje wiązanie czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF), biorącego udział w waskulogenezie i angiogenezie, z receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2, co skutkuje zahamowaniem powstawania nowych naczyń w guzie, a tym samym w zahamowaniu jego wzrostu. [32]

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

- rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami (w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę),
- rozsiałym rakiem piersi (leczenie pierwszego rzutu, w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą paklitaksel lub w skojarzeniu z kapecytabiną),
- nieoperacyjnym, zaawansowanym, przerzutowym lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuc o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (leczenie pierwszego rzutu, w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny),
- zaawansowanym i/lub rozsiałym rakiem nerki (leczenie pierwszego rzutu, w skojarzeniu z interferonem alfa-2a),
- zaawansowanym (w stadium IIIB, IIIC i IV wg FIGO) rakiem jajnika, jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej (leczenie pierwszego rzutu, w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem),
- pierwszym nawrotem wrażliwego na związki platyny raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną),
- nawrotem opornego na związki platyny raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej (w skojarzeniu z paklitakselem, topotekanem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną),
- **przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny – w skojarzeniu z paklitakselem i topotekanem).** [32]

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, nadwrażliwość na produkty otrzymane z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO) lub inne rekombinowane ludzkie lub humanizowane przeciwciała, ciąża. [32]

**Dawkowanie i droga podania:** Zalecana dawka bewacyzumabu wynosi 5 lub 10 mg/kg mc co 2 tyg., jak i 7,5 lub 15 mg/kg mc co 3 tyg. podawana we wlewie dożylnym, w zależności od rodzaju nowotworu. W raku szyjki macicy zalecane jest dawkowanie 15 mg/kg mc co 3 tyg. [32]

**Zdarzenia niepożądane:** Występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) to: gorączka neutropeniczna, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, anoreksja, obwodowa neuropatia czuciowa, dyzartria, ból głowy, zaburzenie smaku, zaburzenie oka, zwiększone łzawienie, nadciśnienie, zakrzepica zatorowa (żylna), duszność, nieżyt nosa, krwotok z odbytnicy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaparcia, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, komplikacje w gojeniu ran, zapalenie skóry złuszczone, sucha skóra, przebarwienie skóry, bóle stawów, białkomocz, niewydolność jajników, osłabienie, zmęczenie, gorączka, ból, zapalenie błon śluzowych. Natomiast występujące często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) to: posocznica, ropień, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie, zakażenie dróg moczowych, niedokrwistość, limfopenia, nadwrażliwość, reakcje poinfuzyjne, odwodnienie, udar mózgu, omdlenie, senność, zastoinowa niewydolność serca, częstoskurcz nadkomorowy, zakrzepica zatorowa (tętnicza), krwotok, zakrzepica żył głębokich, krwotok płucny/krwiopłucie, zatorowość płucna, krwawienie z nosa, niedotlenienie, zaburzenie mowy, perforacje żołądkowo-jelitowe, perforacja jelita, niedrożność jelit, przetoki odbytniczo-pochwowe, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, ból odbytu, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, przetoka, ból mięśni, osłabienie mięśni, ból pleców ból miednicy, ospałość. [32]

**Rejestracja:** Produkt Avastin został dopuszczony do obrotu na terenie EU dnia 12.01.2005 r. We wskazaniu przetrwałego, przerzutowego (IVB) lub nawrotowego RSM lek zarejestrowano 26 lutego 2015. [32, 46]

**Status refundacyjny:** Produkt Avastin finansowany jest ze środków publicznych w Polsce w ramach programów lekowych w leczeniu zaawansowanego raka jajnika (B.50.) oraz w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (B.4.). [29]. Do maja 2014 r. Avastin był refundowany również w innych wskazaniach (w tym w raku szyjki macicy) w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych – w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

## 4.2. Chemioterapeutyki

### 4.2.1. Topotekan (Topotecan Teva, Hycamtin, Potactasol, Topotecan Hospira, Topotecan medac, Topotecanum Accord)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Inne leki przeciwnowotworowe, inhibitor topoizomerazy, ATC: L01XX17. [47–52]

**Mechanizm działania:** Substancją czynną preparatów jest topotekan, który poprzez zmniejszenie napięcia torsyjnego przed poruszającymi się widelkami replikacyjnymi, hamuje enzym biorący udział w replikacji DNA – topoizomerazę I. W wyniku czego, nić DNA pęka uniemożliwiając podział komórek nowotworowych. Topotekan wpływa także na komórki nienowotworowe wywołując działania niepożądane. [47–53]

**Wskazania do stosowania:** Leczenie raka jajnika z przerzutami wśród pacjentek z niepowodzeniem chemioterapii pierwszego lub kolejnego rzutu oraz nawrotowego raka drobnokomórkowego płuca wśród

osób, u których ponowne leczenie z użyciem chemioterapii pierwszego rzutu uznano za nieodpowiednie. W przypadku pacjentek z rakiem szyjki macicy nawracającym po radioterapii oraz w stadium IVB choroby, topotekan wskazany jest w skojarzeniu z cisplatyną. [47–52]

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancją czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, karmienie piersią, ciężkie zahamowania czynności szpiku kostnego (liczba granulocytów obojętnochłonnych  $<1,5 \times 10^9$  i/lub liczba płytek krwi  $\leq 100 \times 10^9/l$ ) przed rozpoczęciem pierwszego kursu. [47–52]

**Dawkowanie i droga podania:** Preparaty należy stosować wyłącznie pod kontrolą doświadczonego w leczeniu chemioterapią lekarza w specjalistycznej placówce, a przed podaniem topotekanu należy wykonać badania sprawdzające poziom krwinek białych, płytek krwi i hemoglobiny we krwi pacjentki. W przypadku osób z rakiem jajnika i drobnokomórkowym rakiem płuc zalecana dawka topotekanu wynosi  $1,5 \text{ mg/m}^2$  powierzchni ciała w 30 min. wlewie dożylnym przez 5 dni co 3 tyg. Dla pacjentek z RSM zalecana dawka produktu to  $0,75 \text{ mg/m}^2$  powierzchni ciała na dobę podawana w 30-minutowym wlewie dożylnym przez 3 dni (z cisplatyną w dawce  $50 \text{ mg/m}^2$  powierzchni ciała podawaną 1. dnia) co 3 tyg. przez 6 cykli lub do wystąpienia postępu choroby. [47–52]

**Zdarzenia niepożądane:** Występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) to: gorączka neutropeniczna, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia, nudności, wymioty i biegunka, zaparcia, bóle brzucha, zapalenie błon śluzowych, łysienie, anoreksja, zakażenie, gorączka, osłabienie, zmęczenie. Natomiast występujące często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) to: pancytopenia, świąd, posocznica, złe samopoczucie, reakcje nadwrażliwości (w tym wysypka), hiperbilirubinemia. [47–52]

**Rejestracja:** Topotekan został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w dniu 12.11.1996r. pod nazwą handlową Hycamtin [54] oraz 10.06.2010 pod nazwą Topotecan Hospira [55]. Następnie pozwolenie do obrotu na terenie Polski otrzymały Topotecan Teva (21.09.2009) [53], Potacasol (6.01.2011) [56], Topotecan medac (18.11.2011) [52] Topotecan Accord (20.07.2012) [51], a także Topotecan Cipla, Topotecan-Ebewe, Topotecan Kabi, Topotecan Logenex, Topotecan Mylan, Topotecan Strides oraz Topotecan Actavis (dla tych ostatnich nie odnaleziono dat dopuszczenia do obrotu). [57]

**Podmiot odpowiedzialny:** Hycamtin - SmithKline Beecham Ltd; Topotecan Teva -Teva B.V.; Topotecan Hospira – Hospira UK Limited; Potacasol – Actavis Group PTC ehf; Topotecan medac – medac; Topotecan Accord – Accord Healthcare Limited; Topotecan Cipla - CIPLA (UK) Ltd; Topotecan-Ebewe - Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG; Topotecan Kabi - Fresenius Kabi Oncology Plc.; Topotecan Logenex – Logenex Pharm GmbH; Topotecan Mylan - Mylan S.A.S.; Topotecan Strides - Strides Arcolab International Limited; Topotecan Actavis - Actavis Group PTC ehf. [47–52, 57]

**Status refundacyjny:** Topotekan (Topotecan Teva, Hycamtin, Potactasol, Topotecan Hospira, Topotecan medac, Topotecanum Accord) we wskazaniu: leczenie RSM jest finansowany ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii. Lek jest wydawany pacjentkom bezpłatnie. [29]

#### 4.2.2. Paklitaksel (Paclitaxel Kabi, Paclitaxel Ebewe, Paclitaxelum Accord, Sindaxel)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Leki przeciwnowotworowe, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego, taksony, ATC:L01CD01. [58–61]

**Mechanizm działania:** Paklitaksel uniemożliwia dzielenie się komórek poprzez zahamowanie normalnej dynamicznej reorganizacji sieci mikrotubul. Dodatkowo paklitaksel powoduje formowanie się nieprawidłowości agregatów lub skupisk mikrotubul przez cały cykl życiowy komórki, a także gwiazd mikrotubul w czasie mitozy. Produkt wpływa także na komórki nienowotworowe, m.in. krwinki i komórki nerwowe, co może przejawiać się wystąpieniem działań niepożądanych. [58–61]

**Wskazania do stosowania:** Leczenie przerzutowego raka piersi po niepowodzeniu leczenia 1. linii, a także u pacjentek, u których niemożliwa jest standardowa terapia antracyklinami: raka jajnika (w leczeniu pierwszego – w skojarzeniu z cisplatyną lub karboplatyną - oraz drugiego rzutu), zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuc (w skojarzeniu z cisplatyną) u chorych niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego i/lub radioterapii), mięsaka Kaposiego u chorych z AIDS, wśród których terapia antracyklinami liposomalnymi okazała się nieskuteczna. [58–61]

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancją czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, laktacja, liczba neutrofili  $<1500$  kom/mm<sup>3</sup> przed rozpoczęciem pierwszego kursu, karmienie piersią, pacjenci z mięsakiem Kaposiego, u których występuje równocześnie ciężkie, niepoddające się leczeniu zakażenie. [58–61]

**Dawkowanie i droga podania:** Preparaty należy stosować wyłącznie w specjalistycznej placówce pod kontrolą lekarza doświadczonego w leczeniu chemioterapią. Zalecana dawka paklitakselu waha się od 100 do 220 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała podawana we wlewie dożylnym w cyklach co 3 tyg. (w przypadku paklitakselu w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> stosowany jest cykl 2-tygodniowy), w zależności od rodzaju oraz stopnia zaawansowania choroby. [58–61]

**Zdarzenia niepożądane:** Występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) to: zakażenia, zahamowanie czynności szpiku, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, krwawienie, łagodne reakcje nadwrażliwości, neurotoksyczność, nadciśnienie tętnicze, biegunka, wymioty, nudności, zapalenie błon śluzowych, łysienie, ból stawów i mięśni. Natomiast występujące często ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ) to: bradykardia, przemijające i łagodne zmiany paznokci i skóry, reakcje w miejscu podania (np. miejscowy obrzęk, ból rumień, stwardnienie, wynacznienie), znaczne zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej i fosfatazy zasadowej. [58–61]

**Rejestracja:** Paklitaksel został dopuszczony do obrotu na terenie Polski pod nazwą handlową Sindaxel (16.01.2003) [61], Paclitaxel Ebewe (17.01.2007) [59], Paclitaxelum Accord (24.02.2011) [60] oraz Paclitaxel Kabi (07.06.2011) [58], a także Paclimedac, Paclitaxel Dr. Schlichtiger, Paclitaxel Hospira; Paclitaxelum TEVA; Paclitaxin (dla tych ostatnich preparatów nie odnaleziono dat dopuszczenia do obrotu). [57]

**Podmiot odpowiedzialny:** Sindaxel - Actavis Group PTC ehf.; Paclitaxel Ebewe - EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG; Paclitaxelum Accord - Accord Healthcare Limited; Paclitaxel Kabi - Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.; Paclimedac - medac Gesellschaft fur klinische Spezialpreparate mbH; Paclitaxel Dr. Schlichtiger - Dr. Schlichtiger GmbH; Paclitaxel Hospira - Hospira UK Limited; Paclitaxelum TEVA - Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.; Paclitaxin - Hospira UK Limited. [57–61]

**Status refundacyjny:** Paklitaxel (Paclitaxel Kabi, Paclitaxel Ebewe, Paclitaxelum Accord, Sindaxel) we wskazaniu leczenie RSM jest finansowany ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii. Lek jest wydawany pacjentkom bezpłatnie. [29]

#### **4.2.3. Cisplatyna (Cisplatin Teva, Cisplatinum Accord, Cisplatin-Ebewe, Cisplatin Actavis)**

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Inne leki przeciwnowotworowe, związki platyny, ATC: L01XA01 [62]

**Mechanizm działania:** Cisplatyna tworząc wiązania krzyżowe, hamuje syntezę DNA, a także białek oraz RNA. Dodatkowo może się ona także przyczyniać do zwiększenia immunogenności nowotworu, wykazywać działanie immunosupresyjne oraz przeciwbakteryjne. [62–65]

**Wskazania do stosowania:** Leczenie zaawansowanego lub przerzutowego raka: jąder, jajników, pęcherza moczowego, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, niedrobnokomórkowego raka płuc, drobnokomórkowego raka płuc. [62–65] Cisplatyna w skojarzeniu z radioterapią wskazana jest do leczenia RSM. [62, 63]

**Przeciwwskazania:** Reakcje alergiczne na substancję czynną, inne związki zawierające platynę lub którykolwiek składnik preparatu, mielosupresja, neuropatia wywołana stosowaniem cisplatyny, odwodnienie, zaburzenia czynności nerek, zaburzenia słuchu wynikające z nefrotoksyczności lub neurotoksyczności, karmienie piersią, jednoczesne stosowanie szczepionki przeciw żółtej gorączce. [62–65]

**Dawkowanie i droga podania:** Cisplatyna podawana jest we wlewie dożylnym. W monoterapii zalecana dawka to 50-120 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała co 3-4 tyg. lub 15-20 mg/m<sup>2</sup>/dobę przez 5 dni, co 3-4 tyg., natomiast w chemioterapii skojarzonej – 20 mg/m<sup>2</sup> raz na 3-4 tyg. W leczeniu RSM zalecana dawka cisplatyny to 40 mg/m<sup>2</sup> tygodniowo co 6 tyg. [62–65]

**Zdarzenia niepożądane:** Występujące bardzo często (≥1/10) to: leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość, niewydolność szpiku kostnego, hiponatremia, zaburzenie, uszkodzenie, osłabienie lub upośledzenie słuchu, jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka, niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek z martwicą kanalikową, hyperurykemia, nefrotoksyczność, gorączka. Natomiast występujące często (≥1/100 do <1/10) to: zakażenia, posocznica, znaczny spadek liczby białych krwinek oraz płytek krwi, niedokrwistość, neurotoksyczność, objaw Lhermitte`a, neuropatia autonomiczna, mielopatia rdzenia kręgowego, głuchota, toksyczność przedstonkowa wraz



z zawrotami głowy pochodzenia obwodowego, zaburzenia czynności serca, oznaki niedokrwienia mięśnia sercowego, zapalenie żyły, duszność, zapalenie płuc, niewydolność oddechowa, przemijające zaburzenia czynności wątroby z podwyższoną aktywnością aminotransferaz oraz stężeniem bilirubiny we krwi, rumień i owrzodzenie skóry w okolicy wstrzyknięcia, wynaczywienie w miejscu wstrzyknięcia. [62–65]

**Rejestracja:** Cisplatyna została dopuszczona do obrotu na terenie Polski pod nazwą Cisplatin Teva (30.07.2009) [62], Cisplatinum Accord (20.01.2011) [63] i Cisplatin Ebewe w dawce 1 mg/ml oraz 0,5mg/ml (19.03.2012 i 23.01.2013), [64, 65] a także Cisplatin Caduceus, Cisplatin Kabi oraz Cisplatin Strides (dla tych ostatnich preparatów nie odneleżono dat dopuszczenia do obrotu). [57]

**Podmiot odpowiedzialny:** Cisplatin Teva - Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., Cisplatinum Accord - Accord Healthcare Limited; Cisplatin Ebewe - EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG; Cisplatin Caduceus - Caduceus Pharma Ltd.; Cisplatin Kabi -Fresenius Kabi Oncology Plc.; Cisplatin Strides - Strides Arcolab International Limited [57, 62–65]

**Status refundacyjny:** Cisplatyna (Cisplatin Teva, Cisplatinum Accord, Cisplatin-Ebewe, Cisplatin Actavis) we wskazaniu leczenie RSM jest finansowana ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii. Lek jest wydawany pacjentkom bezpłatnie. [29]

## 5. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych zgodnie z GRADE.

### 5.1. Kryteria włączenia i wykluczenia

#### 5.1.1. Kryteria włączenia

Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji i komparatora oraz metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

#### Populacja docelowa

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

#### Interwencja

BEV w dawce 15 mg/kg m.c. dodany do chemioterapii skojarzonej:

1. CIS + PAX (cisplatyna w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> dnia 1., paklitaksel 135 lub 175 mg/m<sup>2</sup> dnia 1.), cykle powtarzane co 21 dni.
2. TOP + PAX (topotekan 0,75 mg/m<sup>2</sup>, w dniach 1.-3., paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> dnia 1.), cykle powtarzane co 21 dni.

## Komparatory

Komparatorami w ramach analiz HTA będą chemioterapie dwulekowe, podawane również w ramach 21-dniowych cykli:

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

## Punkty końcowe

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

## Metodyka badań klinicznych

- Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia
- Badania obserwacyjne dotyczące stosowania BEV + CT w ramach rutynowej praktyki klinicznej

## Pozostałe kryteria włączenia

- Badania opublikowane w formie pełnotekstowej lub wyniki z badań opublikowane w internetowych rejestrach badań klinicznych
- Badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim
- Badania przeprowadzone u ludzi

## Kryteria wykluczenia

- Badania dotyczące stosowania BEV w monoterapii,
- Badania dotyczące stosowania BEV łącznie z radiochemioterapią,
- Badania, w których oceniane interwencje podawano w dawkach niezgodnych ze wskazaniami rejestracyjnymi.

## 5.2. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia

i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

### 5.2.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących populacji, interwencji i komparatorów oraz metodyki badań. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano żadnych automatycznych filtrów. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak też do bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (█). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd. została potwierdzona przez drugiego analityka (█). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (17.1).

### 5.2.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. [66] Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE (przez Ovid),
- CENTRAL (The Cochrane Library),
- rejestry badań klinicznych (ISRCTN, ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),

- strony internetowe wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA,
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (FDA, EMA, URPL, MHRA),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką nowotworów ginekologicznych (ASCO, ESMO, GOG, ESGO, IFGO, AGOS, SOGC, ECO, EORTC).

Ostatnie wyszukiwanie w bazach informacji medycznej przeprowadzono 22 stycznia 2016 r. Przeszukane bazy danych, strony internetowe oraz słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneksie (Rozdział 17.1).

### 5.2.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (■■■■■■). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego eksperta (■■■■). W analizie klinicznej wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych.

### 5.2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności odnalezionych publikacji

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad (formularz przedstawiono w Aneksie, Rozdział 17.8.1), według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, co zapewnia obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (intention-to-treat). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie. Do analizy zakwalifikowane zostały wszystkie badania spełniające kryteria włączenia bez względu na ocenę uzyskaną w skali Jadad.

Każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- cech populacyjnych (liczebność, wiek, czas trwania choroby, status sprawności, typ histologiczny nowotworu, stopień zaawansowania nowotworu, status nowotworu, odsetek pacjentek stosujących uprzednio chemioterapię),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (dawka i częstość stosowania, droga podania, stosowanie dodatkowych terapii i in.),
- okresu interwencji i obserwacji,
- metodyki badania:
- rodzaju badania (randomizacja, ukrycie kodu alokacji, zaślepienie i in.),
- analizy wyników (ITT, PP),
- typu i podtypu badania (zgodnie z wytycznymi AOTMiT).

### 5.3. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadziło dwóch analityków (■■■■■■). W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków rozbieżności wyjaśniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (■■). Wyekstrahowane dane zostały sprawdzone pod kątem zgodności z danymi źródłowymi przez analityka niezwiązanego bezpośrednio z pracami nad analizą (■■).

W pierwszej kolejności ekstrahowano dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych, następnie z raportów badań klinicznych oraz innych doniesień naukowych.

### 5.4. Analiza statystyczna wyników

Wyniki porównania BEV z komparatorami przedstawiano w postaci parametrów względnych (OR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). W przypadku, gdy różnica była istotna statystycznie, podawano wartość NNT (Number Needed to Treat) lub NNH (Number Needed to Harm), a gdy różnica była nieistotna statystycznie wartość parametru RD (bezwzględna różnica ryzyka). Dane ciągłe z grup badanych i kontrolnych prezentowano w postaci zmian wyrażonych za pomocą median. W pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniających populację ITT, a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych wyników, o mniejszej wiarygodności (np. mITT, PP). W większości przypadków, wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ( $p \leq 0,05$ ). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0),

## 5.5. Ocena siły dowodów naukowych

Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego punktu końcowego przy pomocy skali GRADE, korzystając z metodologii programu GradePro. [67]

Zgodne z GRADE siła dowodów naukowych może być oceniona jako:

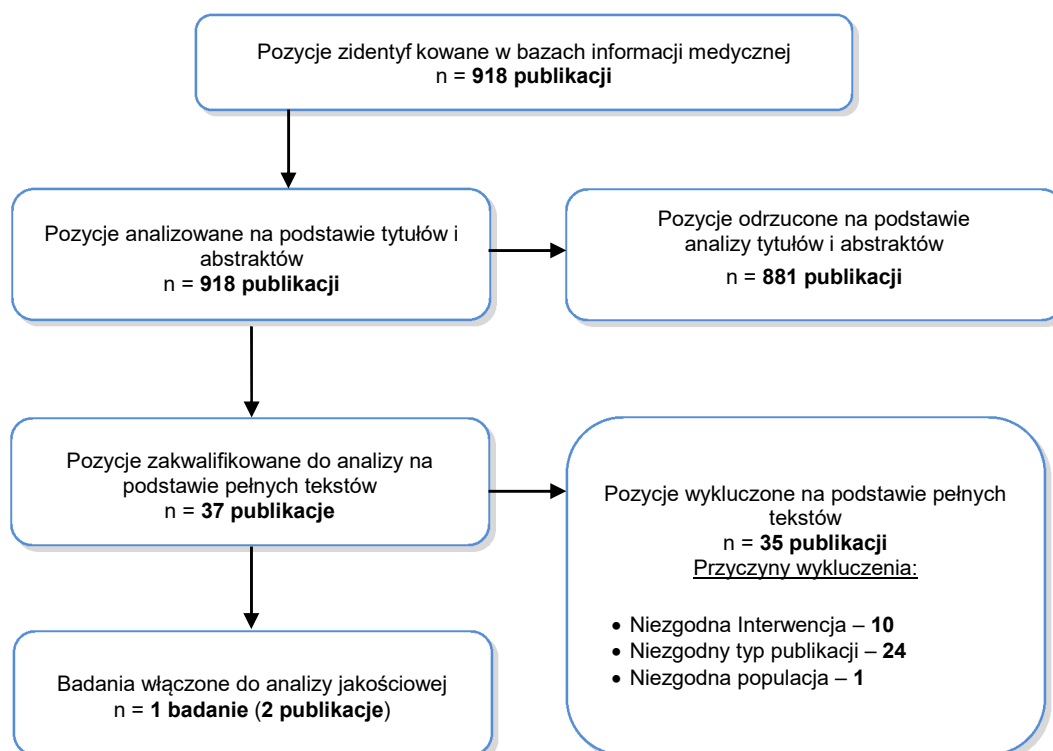
- wysoka (W),
- średnia (Ś),
- niska (N),
- bardzo niska (BN).

## 6. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

### 6.1. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie **918** pozycji, w tym powtarzające się tytuły i abstrakty. W ramach przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych oraz wybranych agencji HTA nie odnaleziono dodatkowych pozycji. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano **37** publikacji. Kryteria włączenia do analizy spełniło **1** badanie opisane w 2 publikacjach (Rysunek 1). Nie odnotowano niezgodności pomiędzy analitykami podczas procesu selekcji badań w oparciu o pełne teksty.

**Rysunek 1.**  
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA



Kryteria włączenia do analizy spełniło tylko jedno badanie randomizowane GOG-240 (Tewari 2014), którego wyniki przedstawiono w 2 publikacjach [34, 41]. Dodatkowo, przy opisie wyników z dłuższego okresu obserwacji korzystano z danych z przedstawionych w charakterystyce produktu leczniczego dla preparatu Avastin. [32]



## 6.2. Charakterystyka badania GOG-240 (badanie RCT III fazy)

W badaniu GOG-240 udział wzięły 452 pacjentki z przetrwałym, przerzutowym<sup>6</sup> (stadium IVB) lub nawrotnym RSM, które zrandomizowano do leczenia chemioterapią skojarzoną z bewacyzumabem lub samą chemioterapią. Do badania włączane były pacjentki z guzem nieoperacyjnym i niekwalifikującym się do radioterapii, niezależnie od tego czy były wcześniej leczone za pomocą radiochemioterapii opartej na platynie<sup>7</sup>, natomiast uprzednie stosowanie PAX lub TOP było niedozwolone. Pacjentki stratyfikowano ze względu na status GOG (0 lub 1), wcześniejsze stosowanie leków zawierających platynę oraz stopień zaawansowania nowotworu (przerzutowy vs przetrwały lub nawrotny). Szczegółowe kryteria włączenia/wykluczenia przedstawiono w Aneksie (rozdz. 17.3).

W ramach chemioterapii stosowano schematy zawierające CIS + PAX (cisplatyna w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> dnia 1., paklitaksel 135 lub 175 mg/m<sup>2</sup> dnia 1.) albo TOP + PAX (topotekan 0,75 mg/m<sup>2</sup>, w dniach 1.-3., paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> dnia 1.). Kolejne cykle powtarzano co 21 dni do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie. Mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła 20,8 mies. Dozwolone było stosowanie antyemetyków, leków obniżających ciśnienie krwi oraz zapobiegających reakcjom nadwrażliwości na podawane leki. Profilaktycznie stosowanie cytokin nie było dopuszczalne. W przypadku wystąpienia hematologicznych zdarzeń niepożądanych dozwolone było podanie czynników wzrostu, suplementacja żelaza, transfuzje krwi i jej składników.

Badanie, przeprowadzone metodą otwartej próby, zostało zaprojektowane wg schematu 2x2 (2-by 2 *factorial design*) do oceny dwóch porównań:

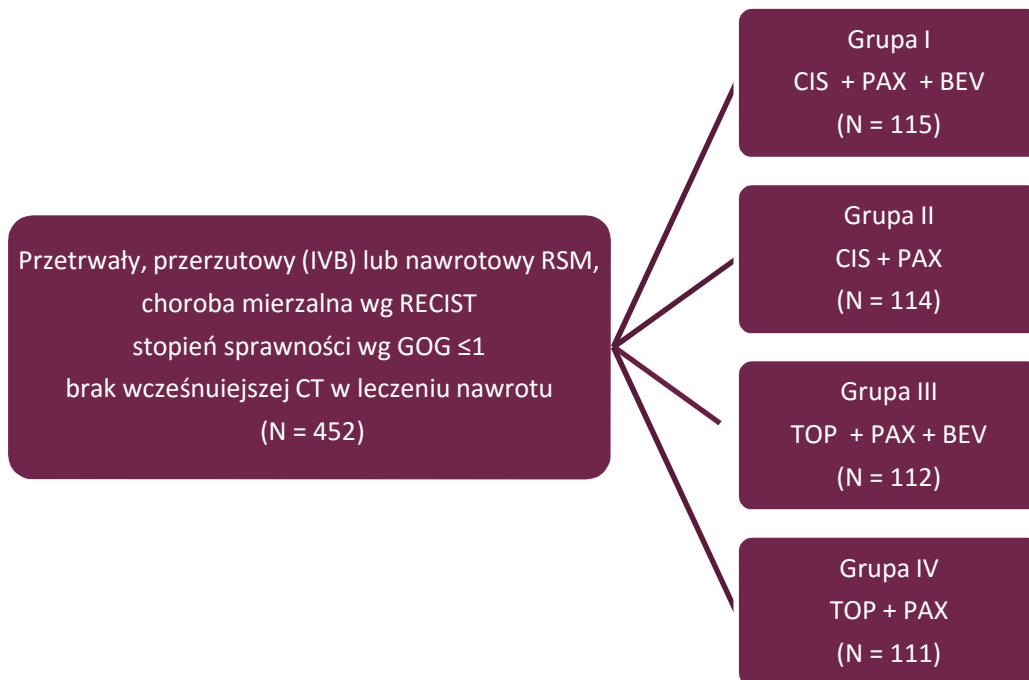
1. chemioterapii skojarzonej z BEV i samej chemioterapii (CT + BEV vs CT)
2. schematu opartego na cisplatynie i schematu niezawierającego cisplatyny (CIS + PAX vs TOP + PAX).

Pacjentki, spełniające kryteria włączenia do badania randomizowano do jednego z czterech ramion (Rysunek 3). W ramach 1. porównania (dodanie BEV do CT względem CT) pacjentki z grup I i III analizowano łącznie vs połączonych ramion II i IV, natomiast w ramach porównania 2. (ocena poszczególnych schematów CT) pacjentki z grup I i II analizowano łącznie względem połączonych grup III i IV.

<sup>6</sup> Z wykluczeniem przerzutów do CUN

<sup>7</sup> Stosowanie w przeszłości samej chemioterapii (bez równoczesnej radioterapii) nie było dozwolone.

**Rysunek 3.**  
**Schemat randomizacji (2-by 2 factorial design) pacjentek w badaniu GOG-240**



Wiarygodność metodologiczna badania została oszacowana na 3 punkty w 5-stopniowej skali Jadad. Zastosowano w nim prawidłową metodę randomizacji (komputerowa), zapewniającą ukrycie kodu randomizacji oraz podano prawidłowy opis utraty pacjentek z badania. Z uwagi na brak zaślepienia odjęto 2 punkty.

Populację badania stanowiły pacjentki z przetrwałym, przerzutowym (stadium IVB) lub nawrotnym RSM (płaskonabłonkowym, gruczołowym lub gruczołowo-nabłonkowym), które nie kwalifikowały się do radioterapii lub leczenia chirurgicznego. Pacjentki mogły być uprzednio leczone chirurgicznie (leczenie zakończone  $\leq 6$  tyg. przed randomizacją), radioterapią (leczenie zakończone  $\leq 3$  tyg. przed randomizacją) lub chemioterapią (leczenie zakończone  $\leq 6$  tyg. przed randomizacją). Ponadto, do badania włączone zostały pacjentki z mierzalnym rozmiarem choroby, tj. z min. 1 obszarem nowotworu możliwym do zmierzenia przynajmniej w 1 wymiarze oraz z rozmiarem każdej zmiany  $\geq 20$  mm (przy pomiarze technikami konwencjonalnymi, w tym badaniem palpacyjnym, RTG, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny) lub  $\geq 10$  mm (przy pomiarze spiralną tomografią). Średni wiek pacjentek biorących udział w badaniu był równy 47 lat (zakres: 20–85), a wśród pacjentek przeważał nowotwór nawrotny (72%). Najczęściej występującym typem histologicznym nowotworu był rak płaskonabłonkowy (68%). U 75% pacjentek włączonych do badania uprzednio stosowano chemioterapię pochodnymi platyny. Najczęstszym powodem przerwania terapii była progresja choroby (44%), natomiast u 2% przyczyną przerwania leczenia był zgon pacjentki.

Tabela 18.  
Wyjściowa charakterystyka populacji badania GOG-240

Grupa	CT + BEV (N = 227)		CT (N = 225)	
	CIS + PAX + BEV	TOP + PAX + BEV	CIS + PAX	TOP + PAX
<b>N</b>	115	112	114	111
<b>Mediana wieku pacjentek w latach (zakres)</b>	47 (26-85)	49 (22-74)	45 (20-83)	48 (28-82)
<b>Status sprawności wg GOG (%)</b>	<b>0</b>	66 (57,4)	66 (58,9)	65 (57,0)
	<b>1</b>	49 (42,6)	46 (41,1)	49 (43,0)
<b>Typ histologiczny nowotworu n(%)</b>	<b>Płaskonabłonkowy</b>	82 (71,3)	76 (67,9)	81 (71,1)
	<b>Gruczołowy</b>	22 (19,1)	20 (17,9)	22 (19,3)
	<b>Gruczołowo-płaskonabłonkowy</b>	10 (8,7)	13 (11,6)	11 (9,6)
<b>Stopień złośliwości nowotworu n(%)</b>	<b>1</b>	6 (5,2)	1 (1,0)	6 (5,3)
	<b>2</b>	50 (43,5)	62 (55,4)	61 (53,5)
	<b>3</b>	54 (47,0)	38 (33,9)	41 (36,0)
<b>Liczba pacjentek ze stopniem zaawansowania nowotworu (%)</b>	<b>IV</b>	115 (100)	112 (100)	114 (100)
<b>Liczba pacjentek ze statusem nowotworu (%)</b>	<b>Przerzutowy (IVB)</b>	19 (16,5)	20 (17,9)	18 (15,8)
	<b>Nawrotowy</b>	82 (71,3)	78 (69,6)	89 (78,1)
	<b>Przetrwały</b>	14 (12,2)	14 (12,5)	7 (6,1)
<b>Wcześniejsza terapia platyną n(%)</b>	88 (76,5)	83 (74,1)	85 (74,6)	81 (73,0)

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu było przeżycie całkowite (OS) oraz nasilenie działań niepożądanych, natomiast punktem drugorzędowym – przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz odpowiedź na leczenie. Ponadto, za pomocą kwestionariuszy FACT-Cx-TOI, FACT/GOG-Ntx oraz BPI oceniano także jakość życia pacjentek. Analizę wyników skuteczności przeprowadzono zgodnie z metodą ITT (*intention to treat*) dla wszystkich 452 pacjentek, natomiast analizę bezpieczeństwa oceniono u 439 pacjentek. Sponsorem badania był National Cancer Institute. Szczegółowa charakterystyka badania została zaprezentowana w Aneksie (rozd. 17.3).

## 7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

### 7.1. Skuteczność

Zaprezentowane poniżej wyniki odnoszą się wyłącznie do pierwszego, z analizowanych w badaniu GOG-240, porównań tj. CT + BEV vs CT. Rezultaty dla drugiego porównania (CIS + PAX vs TOP + PAX, niezależnie od stosowania bewacyzumabu) opisano w Aneksie (rozdz. 17.2.1.3).

Mediana okresu obserwacji w badaniu GOG-240 wyniosła 20,8 mies.<sup>8</sup>. Mediana (zakres) liczby cykli dla pacjentek otrzymujących CT + BEV wynosiła 7 (0-36), zaś w grupie kontrolnej 6 (0-30).

#### Przeżycie

Dodanie BEV do CT skutkowało istotną statystycznie poprawą przeżycia:

- całkowitego (mediana 17,0 vs 13,3 mies.; HR = 0,71 [CI<sub>98%</sub> 0,54; 0,95]; p = 0,004),
- wolnego od progresji (mediana 8,2 vs 5,9 mies.; HR = 0,67 [CI<sub>95%</sub> 0,54; 0,82]; p = 0,002).

Istotną statystycznie przewagę terapii skojarzonej (CT + BEV) uzyskano również w podgrupie kobiet stosujących w ramach CT schemat CIS + PAX (mediana 17,5 vs 14,3 mies.; HR = 0,68 [CI<sub>95%</sub> 0,48; 0,97]; p = 0,04). W podgrupie, która w ramach CT przyjmowała schemat TOP + PAX, obserwowano tendencję na korzyść schematu z BEV, aczkolwiek różnica pomiędzy grupami nie przekroczyła progu istotności statystycznej (mediana 16,2 vs 12,7 mies.; HR = 0,74 [CI<sub>95%</sub> 0,53; 1,05], p = 0,09).

Tabela 19.  
Wyniki przeżycia całkowitego dla pacjentek z badania GOG-240 dla porównania CT + BEV vs CT

Podgrupa	Mediana [mies.]		HR [CI <sub>95%</sub> ]	p	GRADE
	CT + BEV	CT			
<b>OS – analiza pierwotna</b>					
<b>CT ogółem</b>	17,0	13,3	<b>0,71 [0,54; 0,95]<sup>a</sup></b>	0,004	W
<b>CIS + PAX</b>	17,5	14,3	<b>0,68 [0,48; 0,97]</b>	0,04	W
<b>TOP + PAX</b>	16,2	12,7	0,74 [0,53; 1,05]	0,09	W
<b>OS – analiza po dłuższym okresie obserwacji</b>					
<b>CT ogółem</b>	16,8	13,3	<b>0,76 [0,62; 0,94]</b>	0,0126	W
<b>CIS + PAX</b>	17,5	15,0	0,75 [0,55; 1,01]	0,0584	W
<b>TOP + PAX</b>	16,2	12,0	0,79 [0,59; 1,07]	0,1342	W

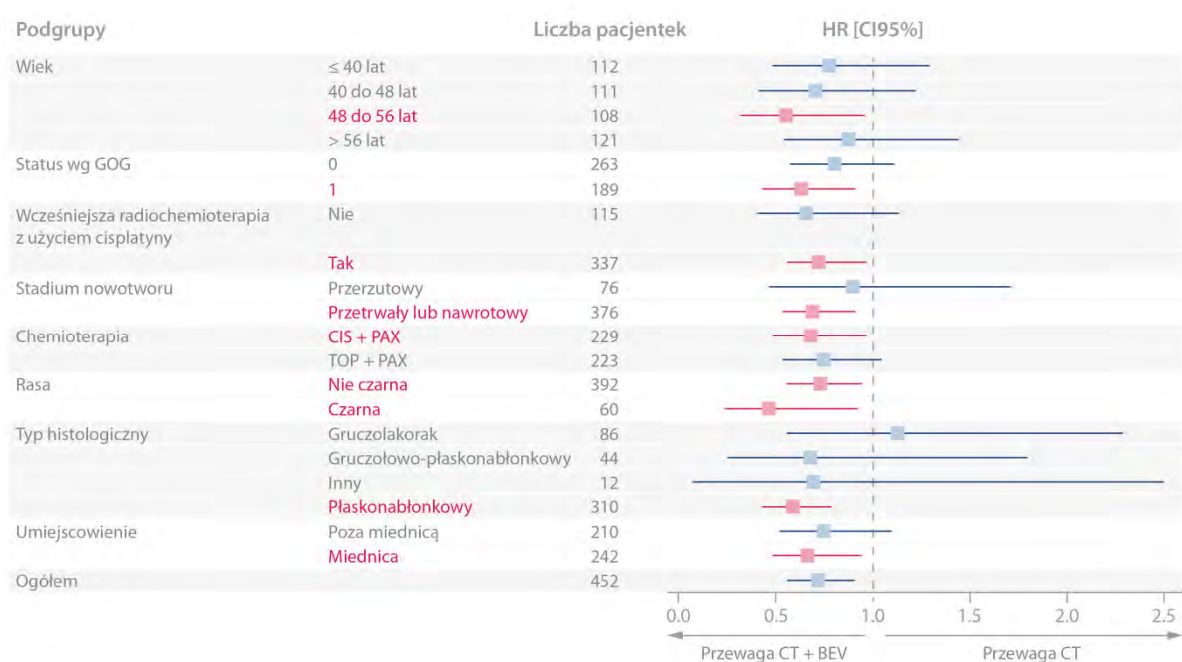
Data odciążenia danych dla analizy po dłuższym okresie obserwacji to 7 marca 2014. [32]

a) Wynik dla CI<sub>98%</sub>

<sup>8</sup> Pierwszą analizę wyników zaplanowano po wystąpieniu zgonu u 173 pacjentek. Nastąpiło to dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 20,8 mies.

Dodatkową analizę OS przeprowadzono w podgrupach wydzielonych ze względu na wiek, status GOG, wcześniejsze stosowanie radiochemioterapii opartej na platynie, stadium choroby, leczenie TOP, rasę, typ histologiczny oraz umiejscowienie przerzutów (Rysunek 4). Istotną statystycznie przewagę schematu zawierającego BEV wykazano m.in. u pacjentek poddawanych wcześniej radiochemioterapii z użyciem CIS, u chorych z lokalizacją nawrotu w miednicy, u chorych ze statusem sprawności 1 oraz u pacjentek rasy czarnej. Wszystkie te czynniki uznawane są niekorzystny czynnik prognostyczny. **W teście dla interakcji nie wykazano znamiennej statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi podgrupami, co oznacza że korzyści z dodania BEV występują niezależnie od obecności powyższych czynników.**

**Rysunek 4.**  
**Przeżycie całkowite (OS) dla porównania schematów CT + BEV vs CT– analiza w podgrupach**



## Odpowiedź na leczenie

W grupie BEV + CT obserwowano większy odsetek ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR = 1,35 [CI<sub>95%</sub> 1,08; 1,68]; p = 0,008) w porównaniu z samą CT. Znamiennej statystycznie przewagę schematu skojarzonego wykazano również w odniesieniu do całkowitej odpowiedzi na leczenie. W analizie w podgrupach wydzielonych ze względu na rodzaj stosowanej chemioterapii przewagę CT + BEV wykazano w odniesieniu do odpowiedzi ogółem tylko u pacjentek stosujących TOP + PAX (Tabela 20).

Ogólna odpowiedź na leczenie stanowiła sumę odpowiedzi częściowej i całkowitej, dla których szczegółowe definicje zaprezentowane zostały w Aneksie (rozdz. 17.4.2).

**Tabela 20.**  
**Odpowiedź na leczenie w badaniu GOG-240 dla porównania CT + BEV vs CT**

Podgrupa	n/N (%)		RR [CI95%]	NNT/RD [CI95%]	p	GRADE
	CT + BEV	CT				
<b>Ogólna odpowiedź na leczenie (całkowita + częściowa)</b>						
<b>CT ogółem</b>	109/227 (48)	81/225 (36)	<b>1,33 [1,07; 1,66]</b>	<b>NNT = 9 [5; 34]</b>	0,008	Ś
<b>CIS + PAX</b>	58/115 (50)	51/114 (45)	1,13 [0,86; 1,48]	0,06 [-0,07; 0,19]	0,51	Ś
<b>TOP + PAX</b>	53/112 (47)	30/111 (27)	<b>1,75 [1,22; 2,52]</b>	<b>NNT = 5 [4; 13]</b>	0,002	Ś
<b>Odpowiedź na leczenie (całkowita)</b>						
<b>CT ogółem</b>	28/227 (12)	14/225 (6)	<b>1,98 [1,07; 3,66]</b>	<b>NNT = 17 [9; 126]</b>	0,03	Ś
<b>CIS + PAX</b>	17/115 (15)	9/114 (8)	1,87 [0,87; 4,03]	0,07 [-0,01; 0,15]	bd	Ś
<b>TOP + PAX</b>	11/112 (10)	5/111 (5)	2,18 [0,78; 6,07]	0,05 [-0,01; 0,12]	bd	Ś

Dodatkowe dane na temat całkowitej odpowiedzi na leczenie odnaleziono w publikacji konferencyjnej Eskander 2015 prezentującej wyniki retrospektywnej (*post-hoc*) analizy danych z badania GOG-240. Zgodnie z wynikami pokazanymi we wspomnianej publikacji, całkowitą odpowiedź na leczenie obserwowano u 44 (9,7%) pacjentek, w tym u 28 chorych w grupie BEV + CT oraz u 16 w grupie CT. Mediana czasu do uzyskania całkowitej odpowiedzi wynosiła 4,5 mies. (zakres 2,9 do 6,8), w tym w grupie BEV + CT – 4,4 mies., natomiast w ramieniu CT – 5,2 mies., natomiast mediana czasu jej trwania wynosiła 13,6 mies. (zakres 8,0 do 25,5 mies.). W grupie pacjentek z CR medianę PFS oszacowano na 18,3 mies., natomiast OS na 39,3 mies. [68]

## 7.2. Jakość życia

Jakość życia oceniana była przez rozpoczęciem terapii, w trakcie jej trwania (podczas cyklu 2. oraz podczas cyklu 5.) oraz po zakończeniu leczenia (6 oraz 9 mies. po zakończeniu cyklu 1.) W publikacji przedstawiono wyniki uśrednione z poszczególnych ocen. Przed rozpoczęciem badania kwestionariusze wypełniło 94% z 452 biorących udział w badaniu, ostatni kwestionariusz wypełniło natomiast 63% pacjentek spośród 307 pozostających jeszcze wtedy w obserwacji, przy czym nie stwierdzono różnic w *compliance* pomiędzy poszczególnymi ramionami ( $p = 0,78$ ). W analizie jakości życia uwzględniono tylko te pacjentki, dla których dostępne były dane przed rozpoczęciem terapii oraz wyniki dla co najmniej jednej oceny w trakcie trwania terapii lub po jej zakończeniu ( $N = 390$ ). Opis zastosowanych skal przedstawiono w Aneksie (rozdz. 17.4.3).

### Wpływ choroby na życie codzienne

Dodanie BEV do CT nie wiązało z istotnym statystycznie pogorszeniem jakości życia pacjentek, mierzonej za pomocą kwestionariusza FACT-Cx-TOI, w którym oceniano wpływ choroby na życie codzienne. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne ani w populacji ogólnej, zawierającej obydw

schematy CT (MD = -1,2 pkt. [CI<sub>98,75%</sub> -4,1; 1,7], p = 0,3), ani w podgrupach wydzielonych ze względu na rodzaj stosowanej CT:

- BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX: MD = -2,1 pkt. [CI<sub>95%</sub> -1,2; 5,3], p = 0,20;
- BEV + TOP + PAX vs TOP + PAX: MD = 0,1 pkt. ([CI<sub>95%</sub> -3,1; 3,2], p = 0,96; (Tabela 21).

### Objawy neurotoksyczne

W grupach stosujących oprócz CT również bewacyzumab (populacja ogólna) zaobserwowano istotnie statystycznie niższy odsetek pacjentek z objawami neurotoksycznymi (skala FACT/GOG-Ntx) (OR = 0,58 [CI<sub>98,75%</sub> 0,17; 0,98]; p = 0,01). W analizie przeprowadzonej w podgrupie pacjentek raportujących objawy neurotoksyczne nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem średniego nasilenia tych objawów (MD = 0,23 [CI<sub>98,75%</sub> -1,19; 1,64]; p = 0,69).

Podobne wyniki uzyskano w podgrupie otrzymującej w ramach CT skojarzenie TOP i PAX. W ramieniu stosującym schemat trójlekowy (BEV + PAX + TOP) odsetek pacjentek z objawami neurotoksycznymi był istotnie statystycznie niższy (OR = 0,51 [CI<sub>95%</sub> 0,11; 0,91]; p = 0,02) niż w grupie stosującej tylko chemioterapię (Tabela 22). W analizie przeprowadzonej w podgrupie pacjentek raportujących objawy neurotoksyczne nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOP + PAX + BEV a TOP + PAX w średnim nasileniu tych objawów (MD = 0,17 [CI<sub>95%</sub> -1,31; 1,65]; p = 0,72).

W podgrupie pacjentek stosujących w ramach CT skojarzenie CIS + PAX istotnych statystycznie różnic nie zaobserwowano ani w odniesieniu do odsetka chorych z objawami neurotoksycznymi (OR = 0,59 [CI<sub>95%</sub> 0,1; 1,09]), ani też (w podgrupie pacjentek z objawami) w średnim nasileniu tych objawów (MD = 0,15 [CI<sub>95%</sub> -1,54; 1,84]; p = 0,86).

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników dla ilorazów szans wystąpienia objawów neurotoksycznych (Tabela 22) oraz dla średniego nasilenia tychże objawów, wśród pacjentek u których one wystąpiły (Tabela 22).

### Ból

Dodanie BEV do CT nie wiązało ze wzrostem odsetka pacjentek raportujących ból. Różnice w szansie (OR) wystąpienia bólu o nasieniu ciężkim nie były istotne statystycznie ani w populacji ogólnej, (OR = 0,96 [0,39; 1,52], p = 0,78), ani w podgrupach wydzielonych ze względu na rodzaj stosowanej CT (Tabela 22).

Podobnie znamiennej statystycznie różnic nie stwierdzono również w średnim nasileniu dolegliwości bólowych zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupach wydzielonych ze względu na rodzaj stosowanej CT (Tabela 22).

Tabela 21.

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

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

a) Ocena po 9 mies. po zastosowaniu pierwszego cyklu.

b) Średnia dla całego okresu badania.

c) Wynik dla CI 98,75%.

Tabela 22.

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

Podgrupa	OR [CI 95%]	p
<b>Występowanie objawów neurotoksycznych wg FACT/GOG-Ntx</b>		
BEV + CT vs CT	<b>0,58 [0,17; 0,98]<sup>ab</sup></b>	0,01
BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX	0,59 [0,1; 1,09]	0,11
BEV + TOP + PAX vs TOP + PAX	<b>0,51 [0,11; 0,91]</b>	0,02
<b>Występowanie bólu o nasileniu ciężkim wg BPI</b>		
BEV + CT ogółem vs CT ogółem	0,96 [0,39; 1,52]	0,78
BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX	1,43 [0,03; 2,82]	0,54
BEV + TOP + PAX vs TOP + PAX	0,65 [0,15; 1,15]	0,16

W publikacji nie podano odsetków, a jedynie policzone na ich podstawie parametry OR

a) Wynik dla CI 98,75%.

b) Wynik rozbieżny z publikacją główną (OR:0,58 [0,29; 1,17], p=0,05)

### 7.3. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane w badaniu GOG-240 oceniano wg klasyfikacji NCI CTC (NCI *Common Terminology Criteria for Adverse Events*). W badaniu obserwowano 8 zgonów związanych z AE, po 4 przypadki w każdej z grup. W publikacji szczegółową analizę przedstawiono tylko dla zdarzeń o potencjalnym związku z terapią BEV. U pacjentek stosujących CT skojarzoną z BEV obserwowano



znamiennie statystycznie większe ryzyko wystąpienia przetok w stopniu nasilenia  $\geq 3$ . (ogółem<sup>9</sup> i żołądkowo-jelitowych), nadciśnienia tętniczego w stopniu nasilenia  $\geq 2$ ., neutropenii w stopniu nasilenia  $\geq 4$ . oraz powikłań zatorowo-zakrzepowych w stopniu nasilenia  $\geq 3$ . Dla pozostałych zdarzeń różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie (Tabela 23).

Tabela 23.  
Zdarzenie niepożądane raportowane w badaniu GOG-240 dla porównania CT + BEV vs CT

Zdarzenie niepożądane	St. <sup>a</sup>	n/N (%)		RR [CI95%]	NNH/RD [CI95%]	p	GRADE
		CT + BEV	CT				
<b>AE ogółem</b>							
Zgon z powodu AE	x	4/220 (2)	4/219 (2)	1,00 [0,25; 3,93]	-0,0001 [-0,03; 0,02]	1,0	Ś
<b>AE o potencjalnym związku z BEV</b>							
Żołądkowo-jelitowe <sup>b</sup>	$\geq 2$	114/220 (52)	96/219 (44)	1,18 [0,97; 1,44]	0,08 [-0,01; 0,17]	0,1	W
Przetoka (ogółem)	$\geq 3$	13/220 (6)	1/219 (<1)	<b>12,94 [1,71; 98,07]</b>	<b>NNH = 18 [11; 45]</b>	0,002	W
Przetoka żołądkowo-jelitowa	$\geq 3$	7/220 (3)	0/219 (0)	<b>14,93 [0,86; 259,9]</b>	<b>NNH = 31 [17; 140]</b>	0,02	W
Przetoka moczowo-płciowa	$\geq 3$	6/220 (3)	1/219 (<1)	5,97 [0,73; 49,20]	0,02 [-0,001; 0,05]	0,12	Ś
Nadciśnienie tętnicze	$\geq 2$	54/220 (25)	4/219 (2)	<b>13,44 [4,95; 36,47]</b>	<b>NNH = 4 [3; 5]</b>	<0,001	W
Białkomocz	$\geq 3$	4/220 (2)	0/219 (0)	8,96 [0,49; 165,42]	0,02 [-0,002; 0,04]	0,12	Ś
Ból	$\geq 2$	71/220 (32)	62/219 (28)	1,14 [0,86; 1,52]	0,04 [-0,05; 0,13]	0,41	W
Neutropenia	$\geq 4$	78/220 (35)	57/219 (26)	<b>1,36 [1,02; 1,81]</b>	<b>NNH = 10 [5; 118]</b>	0,04	W
Gorączka neutropeniczna	$\geq 3$	12/220 (5)	12/219 (5)	1,00 [0,46; 2,17]	-0,0002 [-0,04; 0,04]	1,0	W
Powikłania zatorowo-zakrzepowe	$\geq 3$	18/220 (8)	3/219 (1)	<b>5,97 [1,78; 19,99]</b>	<b>NNH = 14 [9; 34]</b>	0,001	W
Krwawienie do CUN	$\geq 3$	0	0	nd	nd	nd	W
Krwawienie z przewodu pokarmowego	$\geq 3$	4/220 (2)	1/219 (<1)	3,98 [0,45; 35,34]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,37	Ś
Krwawienie z układu moczowo-płciowego	$\geq 3$	6/220 (3)	1/219 (<1)	5,97 [0,73; 49,20]	0,02 [-0,001; 0,05]	0,12	Ś

a) stopień nasilenia wg NCI CTCAE,

b) z wykluczeniem przetok.

<sup>9</sup> Suma przetok żołądkowo-jelitowych i moczowo-płciowych.

## **8. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ**

Nie odnaleziono żadnych badań dotyczących oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa bewacyzumabu w leczeniu dodanym do chemioterapii w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej u pacjentek z nawrotowym, przetrwałym lub przerzutowym (IVB) RSM.

## 9. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

Poza analizą działań niepożądanych, opartą na wynikach badań włączonych do niniejszej analizy klinicznej, dokonano również poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa preparatów zawierających oceniane substancje czynne (bewacyzumab, topotekan, cisplatyna oraz paklitaksel). W tym celu przeszukano strony internetowe urzędów i agencji ds. leków:

- Polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Wyrobów Medycznych (MHRA).

### 9.1. Alerty bezpieczeństwa

W wyniku przeszukiwania stron internetowych agencji i urzędów zidentyfikowano łącznie 25 komunikatów, w tym:

- 14 komunikatów dotyczących bewacyzumabu [69–82],
- 3 komunikaty dotyczące cisplatyny [83–85],
- 6 komunikatów dotyczących paklitakselu [86–91],
- 3 komunikaty dotyczące topotekanu [92–94].

#### 9.1.1. Bewacyzumab

W grudniu 2015 roku, FDA wydało komunikat na temat zwiększonego ryzyka wystąpienia podwyższonego poziomu kreatyniny w surowicy (około 1,5–1,9 raza w stosunku do wartości wyjściowej) u pacjentów leczonych preparatem Avastin® w skojarzeniu z CT w porównaniu z chorymi otrzymującymi samą CT. Podwyższony poziom kreatyniny nie powrócił do wartości wyjściowej u około 1/3 pacjentów. [82] We wrześniu 2015 roku, FDA wydało komunikat odnośnie uaktualnienia ulotki preparatu Avastin® o nowe działania niepożądane wykryte w badaniach post-marketingowych: martwicę kości innych niż żuchwa oraz zespół tylnej odwracalnej encefalopatii. [80] W maju 2015 roku, ulotkę preparatu Avastin® roztwór do wstrzykiwań uaktualniono o toksyczność zarodkowo-płodową, natomiast w sierpniu 2014 r. dodano informację o występowaniu zdarzeń naczyniowych u pacjentów leczonych tym preparatem. [81]

Na stronie URPL odnaleziono ostrzeżenie z 2013 roku dotyczące przypadków występowania martwiczego zapalenia powięzi (w tym przypadki zakończone zgonem) u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Avastin® w ramach badań klinicznych. W powyższych przypadkach zaleca się przerwanie terapii produktem Avastin® i rozpoczęcie odpowiedniego leczenia. [74]

FDA w 2013 roku na swojej stronie internetowej zamieściła informację o wewnątrzgałkowych infekcjach oka zaobserwowanych w 5 przypadkach, które mogły być wywołane, niezgodnym ze wskazaniem,

stosowaniem produktu Avastin®. [78] Podobny alert wydał URPL w 2009 roku. Dotyczył on ciężkiego zapalenia gałki ocznej i jałowego zapalenia wnętrza gałki ocznej po niezgodnym z zatwierdzonymi wskazaniami doszklistkowym stosowaniu produktu Avastin® w Kanadzie (25 przypadków, których objawy obejmowały podrażnienie oka, światłowstręt, niewyraźne widzenie i męty w ciele szklistym). [73]

W 2013 roku FDA zamieściła także informacje na temat uaktualnień ulotki preparatu Avastin®. W grudniu dodano specjalne ostrzeżenie odnośnie możliwości wystąpienia tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oraz nowe działanie niepożądane – białkomocz. W marcu dodano ostrzeżenie o ryzyku wystąpienia komplikacji w gojeniu ran i nowe działanie niepożądane: martwicze zapalenie powięzi, często będące skutkiem tych komplikacji. [80]

W roku 2012 FDA opublikowała także dwa komunikaty odnośnie uaktualnienia ulotki preparatu Avastin® roztwór do wstrzykiwań. W październiku do działań niepożądanych dodano immunogenność, natomiast w maju zastoinową niewydolność serca, a także zaburzenia wątroby i dróg żółciowych oraz perforację pęcherzyka żółciowego. [81]

W 2010 oraz 2011 roku odpowiednio agencja URPL oraz MRHA sporządziły alerty, dotyczące przypadków martwicy kości szczęki/żuchwy u pacjentów z chorobą nowotworową, stosujących produkt Avastin® (którzy w większości, otrzymywali równocześnie lub w przeszłości bisfosfoniany w postaci infuzji dożylnych). Występowanie martwicy kości szczęki/żuchwy mogło związane być ze stosowaniem bisfosfonianów, które mogą pozostać aktywne w tkance kostnej przez wiele miesięcy po zakończeniu ich stosowania. Produkt Avastin® jest obecnie badany pod kątem wpływu na kliniczny przebieg martwicy kości szczęki/żuchwy, a jego charakterystyka zostanie uzupełniona o dodatkową informację dotyczącą bezpieczeństwa stosowania w kontekście ewentualnego występowania martwicy kości szczęki/żuchwy. [71, 76] W 2010 roku MHRA oraz URPL na swoich stronach internetowych zamieściły także informację dotyczącą częstych ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ) reakcji nadwrażliwości oraz reakcji związanych z podaniem we wlewie produktu Avastin®. Producent leku oszacował, iż ryzyko ich wystąpienia wynosi do 5%, a większość reakcji zaobserwowano w stopniu łagodnym do średniego, natomiast reakcje o większym nasileniu odnotowano u 0,2% pacjentów. Do zgłaszanych objawów należały: duszności, zaczerwienienie, wysypka, niedociśnienie lub nadciśnienie, nasycenie tlenem, ból w klatce piersiowej, dreszcze, nudności lub wymioty. [72, 75]

W grudniu 2011 r. FDA zamieściła na swojej stronie internetowej uaktualnienie ulotki preparatu Avastin® roztwór do wstrzykiwań o działania niepożądane występujące po podaniu produktu do ciała szklistego gałki ocznej, takie jak zaburzenia oka oraz zaburzenia ogólnoustrojowe. [81] We wrześniu 2011 roku FDA poinformowała o aktualizacji ulotki produktu Avastin®. Dodano specjalne ostrzeżenie odnośnie niewydolności jajników oraz nowe działania niepożądane: martwicę kości szczęki, żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe oraz krwawienia u pacjentów stosujących leki przeciwzakrzepowe, a także niewydolność jajników. Zamieszczono też informacje odnośnie stosowania preparatu Avastin® u kobiet w wieku rozrodczym. [80]

W 2008 roku URPL zamieścił komunikat do pracowników służby zdrowia dotyczący przypadków wystąpienia zmian charakterystycznych dla mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z przerzutowym rakiem nerki biorących udział w badaniu I fazy, w ramach którego stosowano produkt Avastin® w niezarejestrowanym skojarzeniu z jabłczanem sunitynibu. [70]

Ponadto, EMA zawarła dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu w ramach ChPL dla preparatu Avastin®. Specjalne środki ostrożności i ostrzeżenia dotyczące preparatu Iclusig związane są z możliwością wystąpienia: perforacji i przetok żołądkowo-jelitowych, przetok pomiędzy przewodem pokarmowym, a puchwą w badaniu, przetok innych niż żołądkowo-jelitowe, komplikacji w gojeniu ran, nadciśnienia, zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii, białkomoczu, zakrzepicy zatorowej tętnic i żył, krwotoków (także płucnych), krwioplucia, zastoinowej niewydolności serca, neutropenii i infekcji, reakcji nadwrażliwości, reakcji podczas wlewu, martwicy kości szczęki lub żuchwy, niewydolności jajników oraz upośledzenia płodności. Dodatkowo EMA ostrzega przed możliwością wystąpienia zaburzeń oka i zaburzeń ogólnoustrojowych po podaniu preparatu Avastin® do ciała szklistego gałki ocznej, do czego produkt ten nie jest przeznaczony. [32]

### 9.1.2. Cisplatyna

Na stronie internetowej FDA odnaleziono 3 komunikaty odnośnie uaktualnień ulotek różnych produktów leczniczych zawierających cisplatynę. W lutym 2015 r. FDA opublikowała komunikat odnośnie uaktualnienia ulotki preparatu CISplatin®. Do ulotki dodano nowe działanie niepożądane: ototoksyczność. [83] W sierpniu 2011 r. dodano informację dotyczącą preparatu Platinol® o nowym ostrzeżeniu (ryzyko wystąpienia reakcji podczas wlewu) oraz o nowym działaniu niepożądanym (neurotoksyczność). [84] We wrześniu 2010 roku FDA poinformowała o aktualizacji ulotki dla preparatów Platinol® oraz Platinol-AQ® o następujące działania niepożądane: nefrotoksyczność, zdarzenia hematologiczne i inne zdarzenia. [85]

Na stronach internetowych URPL, EMA i MHRA nie odnaleziono alertów bezpieczeństwa dla cisplatyny.

### 9.1.3. Paklitaksel

Dnia 9 stycznia 2014 r. URPL opublikował na swojej stronie internetowej komunikat do fachowego personelu ochrony zdrowia dotyczący widocznych w zawieszynie produktu Abraxane® nitkowatych wtrętów. Komunikat zaleca ocenę wzrokową preparatu przed infuzją oraz przeprowadzenie filtracji w przypadku stwierdzenia wtrętów. [91] W lutym 2014 roku MHRA opublikowało podobny komunikat. [90]

Przeszukując stronę internetową FDA, odnaleziono komunikaty odnośnie uaktualnień ulotek produktów leczniczych zawierających paklitaksel. W grudniu 2014 r. uaktualniono ulotkę preparatu Abraxane® o dodatkowy środek ostrożności u pacjentów z uszkodzeniem wątroby. W 2013 roku dwa razy aktualizowano ulotkę tego preparatu o dodatkowe działania niepożądane: w październiku o zdarzenia

sercowo-naczyniowe, natomiast w czerwcu o ryzyku sepsy (także neutropenicznej). [88] We wrześniu 2012 r. dodano nowe specjalne ostrzeżenie – ryzyko reakcji nadwrażliwości (oraz konieczność powiadomienia o nim pacjenta) i działania niepożądane: zapalenie płuc i torbielowaty obrzęk płamki. W grudniu 2011 r. do ulotki dodano następujące działania niepożądane: gorączkę, odwodnienie, pancytopenię, zastoinową niewydolność serca, dysfunkcję lewej komory, zespół Stevensa-Johnsona, martwicę toksyczno-rozplywną naskórka oraz wynacznienie. [86] W lipcu 2008 r. działania niepożądane zaktualizowano o reakcje nadwrażliwości. [87] W sierpniu 2010 r. uaktualniono natomiast ulotkę preparatu Taxol® – do specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dodano informacje o interakcjach preparatu z lekami będącymi substratami, inhibitorami lub induktorami CYP3A4 i CYP2C8 oraz zalecenie monitorowania czynności serca przy jednoczesnym podawaniu z doksorubicyną. Zamieszczono także informacje o nowych działaniach niepożądanych, tj. zdarzeniach sercowo-naczyniowych. [89]

EMA zawarła dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa stosowania paklitakselu w ramach ChPL dla preparatu Abraxane®. Specjalne środki ostrożności i ostrzeżenia dotyczące preparatu Abraxane® związane są z możliwością wystąpienia: reakcji nadwrażliwości, mielosupresji, neuropatii, posocznicy, zapalenia pęcherzyków płucnych oraz kardiotoxyczności. Zaleca się też zachowanie ostrożności przy podawaniu produktu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. [95]

#### 9.1.4. Topotekan

EMA zawarła dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa stosowania topotekanu w ramach ChPL dla preparatu Topotecan Teva®. Specjalne środki ostrożności i ostrzeżenia dotyczące preparatu Topotecan Teva® związane są z możliwością wystąpienia: hematologicznych objawów toksycznych, mielosupresji, śródmiąższowej choroby płuc, małopłytkowości oraz gorączki, infekcji i posocznicy u pacjentów w złym stanie ogólnym. [50]

Na stronie internetowej FDA znaleziono komunikaty o aktualizacjach ulotek preparatów zawierających topotekan. W czerwcu 2015 r. opublikowano uaktualnienie ulotki produktu Hycamtin® (topotekan) w postaci roztworu do wstrzykiwań. Do specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dodano możliwość wystąpienia mielosupresji. W marcu 2010 r. do ulotki dodano informacje o otrzymaniu przez preparat kategorii D (leki o działaniu embriotoksycznym i teratogennym udowodnionym podczas badań na zwierzętach), oraz odnośnie stosowania leku u karmiących. [94] W czerwcu 2014 r. uaktualniono ulotkę preparatu Hycytamin® (topotekan) w postaci kapsułek. Dodano wtedy informacje odnośnie stosowania preparatu u pacjentów z uszkodzeniem nerek. W październiku 2011 r. do ulotki dodano nowe przeciwwskazanie do stosowania u pacjentów z ciężką depresją szpiku kostnego, zaś działania niepożądane i specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności uzupełniono o śródmiąższową chorobę płuc. [92] W czerwcu 2010 r. uaktualniono ulotkę preparatu Hycytamin® w postaci kapsułek o specjalne ostrzeżenie odnośnie śródmiąższowej choroby płuc jako możliwego działania niepożądanego. [94]

Na stronach internetowych URPL i MHRA nie odnaleziono alertów bezpieczeństwa dla topotekanu.

## 9.2. Dodatkowe dane na temat bezpieczeństwa z badań II fazy

Z uwagi na fakt, że odnaleziono tylko jedno badanie RCT dotyczące stosowania bewacyzumabu u pacjentek z RSM, zdecydowano, że w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa pokazane zostaną dodatkowo AE obserwowane w badaniach II fazy.

W pracy Zigelboim 2013, oceniającej dodanie BEV do chemioterapii w schemacie CIS + TOP u 27 pacjentek z nawrotowym lub przetrwałym RSM, u 59% pacjentek co najmniej jeden cykl leczenia podano z opóźnieniem spowodowanym działaniami niepożądanymi, a 78% leczonych miało nieplanowaną hospitalizację związaną z wystąpieniem AE. Jedna pacjentka zmarła z powodu niewydolności sercowo-naczyniowej o możliwym związku z przyjmowaną terapią. Najczęściej obserwowano zdarzenia hematologiczne. 78% pacjentek wymagało transfuzji koncentratów erytrocytów, a u 30% nastąpiła konieczność transfuzji koncentratów płytek krwi.

W badaniu Monk 2009, w którym 46 pacjentkom, po poprzedniej  $\geq 1$  CT w leczeniu nawrotu, podawano monoterapię BEV. Zabserwowano 1 zgon spowodowany infekcją, zaistniałą na skutek terapii. Hematologiczne AE w stopniu 3. obserwowano u 8 pacjentek (17%). Spośród innych zdarzeń wymieniono: zakrzepicę żył głębokich u 5 pacjentek (11%), zatorowość płucną u 1 (2%), nadciśnienie w stopniu 3. u 7 (15%), krwawienie z pochwy w stopniu 4. u 1 (2%), przetokę w drogach moczowych 4. stopnia u 1 (2%). Autorzy podali jeszcze informację, iż u żadnej z leczonych kobiet nie było konieczne przerwanie terapii na skutek białkomoczu lub nadciśnienia.

W pracy RTOG-0417, obejmującym 49 kobiet z RSM w stopniu IIB-IIIB, leczonych za pomocą radiochemoterapii oraz BEV, odsetki pacjentek bez SAE zw. z leczeniem oraz AE zw. z leczeniem<sup>10</sup> w trakcie pierwszych 90 dni terapii stanowiły pierwszorzędowe punkty końcowym badania. W badaniu nie obserwowano żadnego SAE zw. z leczeniem, natomiast AE zw. z leczeniem odnotowano 15 (31%), pacjentek w trakcie pierwszych 90 leczenia, zaś u 18 (37%) w trakcie leczenia lub okresu follow-up. Zdecydowaną większość zdarzeń (12/15, 80%) stanowiły hematologiczne AE.

Informacje na temat odsetków pacjentek z poszczególnymi AE (niezależnie od stopnia nasilenia oraz w stopniu ciężkim) związanymi z leczeniem, które raportowano w badaniach II fazy przedstawiono poniżej (Tabela 24).

**Tabela 24.**  
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem [% pacjentek z danym AE] w badaniach II fazy

Zdarzenie niepożądane	Zigelboim 2013 (N = 27)		Monk 2009 (N = 46)		Schefter 2013 (N = 49)	
	ogółem	st. $\geq 3$	ogółem	st. $\geq 3$	ogółem	st. $\geq 3$
<b>Hematologiczne AE</b>						

<sup>10</sup> zgodnie z protokołem badania należały do nich: krwawienie z pochwy i zdarzenia zakrzepowe  $\geq 4$  st., zdarzenia przedsionkowe  $\geq 3$  st., krwawienie z przewodu pokarmowego, perforacja jelita/pęcherza, lub każde inne zdarzenie zw. z leczeniem w stopniu 5. Jako AE zdefiniowano wszystkie SAE oraz toksyczność związaną z przewodem pokarmowym 3. lub 4. st. trwające powyżej 2. tygodni, mimo zastosowania leczenia, neutropenia i leukopenia  $>7$  dni, gorączka neutropeniczna, zaburzenia hematologiczne stopnia 3., 4. oraz inne zdarzenia: żołądkowo-jelitowe, nerkowe, sercowe, płucne, hepatologiczne i neurologiczne w stopniu 3. lub 4.

Zdarzenie niepożądane	Zigelboim 2013 (N = 27)		Monk 2009 (N = 46)		Schefter 2013 (N = 49)	
	ogółem	st. ≥3	ogółem	st. ≥3	ogółem	st. ≥3
Trombocytopenia	96 <sup>e</sup>	82	7	0		
Leukopenia	93	74	15	2		
Anemia	100 <sup>d</sup>	63	43	4	bd	29
Neutropenia	78	56	9	2		
<b>Niehematologiczne AE</b>						
Alergie	11	0	2	0	bd	bd
Zaburzenia słuchu	4	0	bd	bd	bd	bd
Sercowo-naczyniowe	56	15 <sup>a</sup>	26 <sup>b</sup>	9	bd	2
Nadciśnienie	bd	bd	28	15	bd	bd
Zaburzenia krzepnięcia	33	0	7	2	bd	bd
Objawy ogólne	96	22	52	4	bd	bd
Dermatologiczne	52	0	22	0	bd	bd
Endokrynne	4	0	bd	bd	bd	bd
Żołądkowo-jelitowe	96	19	46	9	bd	4
Moczowo-płciowe	48	30	26	7	bd	2
Krwotoki	22	11	17	2	bd	bd
Wątrobowe	bd	bd	24	0	bd	bd
Infekcje	44	19	13	7	bd	bd
Zw. z u. limfatycznym	26	0	bd	bd	bd	bd
Metaboliczne/parametry laboratoryjne	96	48	37	2	bd	bd
Mięśniowo-szkieletowe	11	0	bd	bd	bd	bd
Neurologiczne	56	7	11	0	bd	4
Zaburzenia wzroku	4	0	11 <sup>c</sup>	0	bd	bd
Ból	89	33	41	13	bd	bd
Płucne	41	4	17	4	bd	bd

a) w tym jeden zgon

b) inne serowo-naczyniowe AE

c) neuropatie sensoryczne

d) 78% pacjentek wymagało transfuzji erytrocytów

e) 30% pacjentek wymagało transfuzji koncentratów płytek krwi.

### 9.3. Profil bezpieczeństwa bewacyzumabu w oparciu o zarejestrowane wskazania leku

Sumaryczny profil bezpieczeństwa pochodzi z badań klinicznych obejmujących różne wskazania rejestracyjne leku (populacja łączna wynosiła 5200 chorych, leczonych za pomocą bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią). Do najcięższych AE obserwowanych w różnych badaniach klinicznych tego leku należały:



- perforacje żołądkowo-jelitowe
- krwotoki, w tym krwotoki płucne/krwiopłucie
- zakrzepica zatorowa.

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych we wszystkich badaniach klinicznych, u pacjentów otrzymujących Avastin należały:

- nadciśnienie
- zmęczenie lub osłabienie,
- biegunka
- ból brzucha [32]

Informacje dotyczące częstości występowania AE w grupach przyjmujących BEV + CT oraz w grupach porównawczych w badaniach klinicznych dotyczących różnych wskazań rejestracyjnych BEV przedstawiono poniżej (Tabela 25).

**Tabela 25.**  
Porównanie częstości występowania AE w ramionach BEV + CT vs CT w populacji łącznej, obejmującej różne wskazania rejestracyjne leku

Rodzaj AE	BEV + CT (% pacjentów z AE)	CT (% pacjentów z AE)
Krwotoki	0,4 – 6,9	Max. 4,5
Tętnicza zakrzepica	Max. 3,8	Max. 1,7
Żyłna zakrzepica	2,8 – 17,3	3,2 – 15,6
Nadciśnienie	Max. 42,1	Max. 14
Zastoinowa niewydolność serca <sup>a</sup>	Max. 3,5	Max. 0,9

a) dane na podstawie t badań

## 10. OPRACOWANIA WTÓRNE

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 12 opracowań wtórnych dedykowanych ocenie efektywności klinicznej leczenia zaawansowanych postaci RSM. Spośród odnalezionych prac tylko trzy można uznać za przeglądy systematyczne (Hirte 2015, Leath 2013, Zagouri 2012), z czego dwa (Hirte 2015, Leath 2013) dotyczyły oceny efektywności klinicznej chemioterapii stosowanych w zaawansowanym RSM (w tym również schematów zawierających BEV), natomiast trzeci (Zagouri 2012) ukierunkowany był na przedstawienie dowodów dla terapii celowanej w zaawansowanych stadiach RSM. Dodatkowo, w jednej ze wspomnianych prac opisano również wytyczne praktyki klinicznej (Hirte 2015). W dwóch spośród wymienionych prac jedynym włączonym badaniem dla BEV, podobnie jak w niniejszej analizie klinicznej, była praca GOG-240 (Hirte 2015, Leath 2013). Najstarszy z przeglądów (Zagouri 2012) przeprowadzony został przed publikacją badania GOG-240, dlatego uwzględniono w nim jedynie dowody naukowe niższej jakości, w tym 2 badania II fazy, które były wtedy dostępne oraz 2 retrospektywne serie przypadków (Wright 2006, Takano 2009) i jeden opis przypadku (Tan 2010).

W części pozostałych zidentyfikowanych opracowań wtórnych, poza wymienionymi powyżej publikacjami, uwzględniano jeszcze jedno badanie II fazy (Zighelboim 2013), oceniające terapię skojarzoną BEV + CIS + TOP, która aktualnie nie ma wskazania rejestracyjnego.

Autorzy najnowszych odnalezionych opracowań wtórnych, uwzględniających badanie GOG-240, wnioskują, że dodanie bewacyzumabu do chemioterapii korzystnie wpływa na przeżycie pacjentek z nawrotowym, przerzutowym lub przetrwałym RSM, zaś najwyższą skuteczność obserwowano w przypadku dodania bewacyzumabu do chemioterapii w schemacie CIS + PAX. Autorzy starszych publikacji wskazują natomiast, że terapia bewacyzumabem jest obiecująca.

Poniżej zestawiono wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych wraz najważniejszymi informacjami na temat uwzględnionych badań dla bewacyzumabu (Tabela 26).

**Tabela 26.**  
**Podsumowanie odnalezionych opracowań wtórnych**

Autor	Tematyka opracowania	Uwzględnione badania dla BEV	Wnioski autorów przeglądu
<b>Przeglądy systematyczne</b>			
<b>Hirte 2015 [96]</b>	Leczenie systemowe nawrotowego, przetrwałego lub przerzutowego RSM	<u>RCT:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>GOG-240 (CT + BEV vs CT)</li> </ul>	W przypadku pacjentek, których charakterystyka zgodna jest z badaniem GOG 240, zaleca się terapię BEV w skojarzeniu z CIS + PAX (lub alternatywnie KBP + PAX).
<b>Leath 2013 [97]</b>	Chemioterapia w leczeniu zaawansowanego i nawrotowego RSM	<u>RCT:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>GOG-240: (CIS + PAX vs CIS + PAX + BEV vs TOP + PAX vs TOP + PAX + BEV)</li> </ul>	Terapia PAX + CIS wykazuje najlepszą aktywność w leczeniu zaawansowanego i nawrotowego RSM. Przeżywalność całkowita po leczeniu różnymi schematami chemioterapii (w tym CIS oraz terapie skojarzone oparte na CIS) na ogół wynosi mniej niż 1 rok, co związane jest z wysoką toksycznością leczenia.
<b>Zagouri 2012 [98]</b>	Terapie ukierunkowane molekularnie w leczeniu RSM	<u>Badania II fazy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Monk 2009 (BEV)</li> <li>Schefter 2010 (CIS + RT + brachyterapia + BEV)</li> </ul> <u>Serie przypadków:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wright 2006 (5-FU lub KPC + BEV); N = 6</li> <li>Takano 2009 (BEV + PAX + KBP); N = 2</li> </ul> <u>Opis przypadku:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tan 2010 (BEV + KBP)</li> </ul>	Wyniki badań nad wykorzystaniem BEV w leczeniu RSM są obiecujące (mediana OS pomiędzy 5,1 i 7,29 mies.), w związku, z czym oczekuje się na wyniki badań III fazy nad skutecznością terapii.
<b>Pozostałe opracowania</b>			
<b>Eskander 2014 [99]</b>	Terapie celowane w leczeniu zaawansowanego RSM	<u>RCT:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>GOG-240: (CIS + PAX vs CIS + PAX + BEV vs TOP + PAX vs TOP + PAX + BEV)</li> </ul> <u>Badania II fazy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Monk 2009 (BEV); N = 46</li> <li>Schefter 2010 (CIS + RT + brachyterapia + BEV); N = 49</li> <li>Zigelboim 2013 (BEV + TOP + CIS); N = 27</li> </ul> <u>Serie przypadków:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wright 2006 (5-FU lub KPC + BEV); N = 6</li> </ul>	Wyniki badania GOG-240 udowodniły poprawę OS wśród pacjentek stosujących BEV wraz z CT. Priorytetem jest prowadzenie dalszych badań II/III fazy.
<b>Vici 2014 [100]</b>	Terapie biologiczne w leczeniu RSM	<u>RCT:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>GOG-240: (CIS + PAX vs CIS + PAX + BEV vs TOP + PAX vs TOP + PAX + BEV)</li> </ul> <u>Badania II fazy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Schefter 2010 (CIS + RT + brachyterapia + BEV); N = 49</li> <li>Zigelboim 2013 (BEV + TOP + CIS); N = 27</li> </ul>	Wyniki badań z BEV są obiecujące pod kątem skuteczności klinicznej oraz toksyczności leku.

Autor	Tematyka opracowania	Uwzględnione badania dla BEV	Wnioski autorów przeglądu
<b>Tomao 2014 [101]</b>	Leki hamujące angiogenezę w leczeniu RSM	<u>RCT:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>GOG-240: (CIS + PAX vs CIS + PAX + BEV vs TOP + PAX vs TOP + PAX +BEV)</li> </ul> <u>Badania II fazy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Monk 2009 (BEV); N = 46</li> <li>Schefter 2010 (CIS + RT + brachyterapia + BEV); N = 49</li> </ul>	<p>Wśród pacjentek z badania GOG-240 stosujących BEV z CT odnotowano znaczną poprawę OS.</p> <p>Wprowadzenie terapii zawierającej BEV w 1. liniowym leczeniu zaawansowanego RSM powinno zostać rozważone.</p> <p>Konieczne są badania dot. efektywności kosztowej BEV.</p>
<b>Jackson 2014 [102]</b>	Bewacyzumab w leczeniu przerzutowego i miejscowo zaawansowanego RSM	<u>RCT:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>GOG-240: (CIS + PAX vs CIS + PAX + BEV vs TOP + PAX vs TOP + PAX +BEV)</li> </ul> <u>Badania II fazy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Monk 2009 (BEV); N = 46</li> <li>Schefter 2010 (CIS + RT + brachyterapia + BEV); N = 49</li> </ul>	<p>Dodatek BEV do CT korzystnie wpływa na OS i PFS pacjentek z przerzutowym i nawrotowym RSM. Badanie RTOG 0417 udowodniło, iż BEV z równoczesną RT może być bezpiecznie stosowany w leczeniu nieprzerzutowego RSM.</p> <p>Nadal wiele kwestii dotyczących stosowania BEV pozostaje nierozwiązanych, dlatego potrzebne są dalsze badania kliniczne nad tym lekiem.</p>
<b>Chao 2014 [103]</b>	Leczenie systemowe przerzutowego RSM	<u>RCT:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>GOG-240: (CIS + PAX vs CIS + PAX + BEV vs TOP + PAX vs TOP + PAX +BEV)</li> </ul> <u>Badania II fazy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Monk 2009 (BEV); N = 46</li> </ul>	<p>Pacjentki z badania GOG-240 otrzymujące BEV uzyskiwały znaczącą poprawę OS oraz PFS, ale także doświadczały znacznie więcej AE w stosunku do pacjentek leczonych samą CT.</p>
<b>Peiretti 2012 [104]</b>	Leczenie nawrotowego RSM	<u>Badania II fazy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Monk 2009 (BEV); N = 46</li> </ul> <u>Serie przypadków:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wright 2006 (5-FU lub KPC + BEV); N = 6</li> </ul> <u>Opis przypadku:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tan 2010 (BEV + KBP)</li> </ul>	<p>W badaniu Monk 2009 BEV poprawiał OS, PFS oraz zwiększał odsetek odpowiedzi na leczenie. W pracy Tan 2010 wykazano aktywność BEV w odniesieniu do zatrzymania progresji choroby i akceptowalny profil toksyczności.</p>
<b>Padilla 2012 [105]</b>	Leczenie przerzutowego RSM za pomocą terapii celowanej.	<u>Badania II fazy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Monk 2009 (BEV); N = 46</li> </ul>	<p>Spośród licznych terapii ukierunkowanych molekularnie , które są aktualnie badane w RSM, największe znaczenie wydają się mieć inhibitory angiogenezy, wśród których jedynie BEV jest lekiem podlegającym ocenie w badaniu III fazy.</p>
<b>Mountzios 2012 [106]</b>	Leczenie systemowe przerzutowego raka szyjki macicy	<u>Badania II fazy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Monk 2009 (BEV); N = 46</li> </ul> <u>Serie przypadków:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wright 2006 (5-FU lub KPC + BEV); N = 6</li> </ul>	<p>Leczenie RSM wymaga zastosowania kombinacji terapii ukierunkowanych molekularnie, które zwiększałyby aktywność przeciwnowotworową w stosunku do terapii opartych na CIS, przy jednoczesnym utrzymaniu toksyczności na akceptowalnym poziomie.</p>

Autor	Tematyka opracowania	Uwzględnione badania dla BEV	Wnioski autorów przeglądu
<b>Bellati 2012 [107]</b>	Bewacyzumab w leczeniu nowotworów ginekologicznych	<u>Badania II fazy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monk 2009 (BEV); N = 46</li> </ul> <u>Serie przypadków:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wright 2006 (5-FU lub KPC + BEV); N = 6</li> </ul>	<p>Terapia BEV może odgrywać znaczącą rolę w leczeniu 2. i 3. linii przetrwałego lub nawrotowego RSM.</p> <p>BEV wykazuje aktywność w leczeniu raka jajnika, a jego profil toksyczności jest akceptowalny. NCCN umieściła go na liście leków stosowanych w leczeniu nawrotowego raka jajnika i pierwotnego raka otrzewnej (brak potwierdzenia przez FDA).</p>

5-FU – 5-fluorouracyl; KPC – kapecytabina; CT – chemioterapia; tutaj schematy: CIS + PAX lub TOP + PAX.

## 11. WNIOSKI

W badaniu GOG-240 wykazano, iż stosowanie schematu bewacyzumabu łącznie z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii, skutkuje istotną statystycznie poprawą przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji, a także zwiększeniem odsetka pacjentek z odpowiedzią na leczenie. Znamienne statystycznie poprawę OS wykazano również w podgrupach pacjentek z negatywnymi czynnikami prognostycznymi, takimi jak stosowanie wcześniejszej radiochemioterapii z użyciem cisplatyny, lokalizacja nawrotu w miednicy, status sprawności 1 oraz rasa czarna. Dodanie bewacyzumabu do chemioterapii nie wiązało się z istotnym statystycznie pogorszeniem jakości życia pacjentek, która oceniana była za pomocą kwestionariusza FACT-Cx-TOI, ani ze zwiększeniem odsetka pacjentek raportujących ból o nasileniu ciężkim w skali BPI. Odsetek chorych z objawami neurotoksycznymi był znamienne statystycznie niższy w ramieniu CT + BEV niż w grupie CT.

W podgrupie pacjentek, które otrzymywały CT w schemacie CIS + PAX, również wykazano znamienne statystycznie poprawę przeżycia całkowitego. Odsetek pacjentek uzyskujących odpowiedź na leczenie w ramieniu bewacyzumabu był wyższy niż w grupie kontrolnej, aczkolwiek różnica nie przekroczyła progu znamienności statystycznej. Dodanie bewacyzumabu nie skutkowało pogorszeniem jakości życia, ani zwiększeniem odsetka chorych raportujących ból oraz objawy neurotoksyczne.

W podgrupie pacjentek, które otrzymywały CT w schemacie TOP + PAX, różnice w odniesieniu do przeżycia całkowitego nie były znamienne statystycznie, natomiast w ramieniu, w którym do chemioterapii dodano bewacyzumab istotnie statystycznie więcej było chorych z odpowiedzią na leczenie. Dodanie bewacyzumabu do chemioterapii nie wiązało się z istotnym statystycznie pogorszeniem jakości życia pacjentek, która oceniana była za pomocą kwestionariusza FACT-Cx-TOI, ani ze zwiększeniem odsetka pacjentek raportujących ból w skali BPI. Odsetek chorych z objawami neurotoksycznymi był znamienne statystycznie niższy w ramieniu TOP + PAX + BEV.

Stosowanie leczenia skojarzonego CT + BEV skutkowało znamienym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia przetok, przetok żołądkowo-jelitowych, nadciśnienia tętniczego, neutropenii oraz powikłań zatorowo-zakrzepowych.

**Podsumowując, dodanie bewacyzumabu do chemioterapii skutkuje znamienne statystycznie poprawą przeżycia całkowitego oraz wolnego od progresji oraz zwiększeniem odsetka chorych z odpowiedzią na leczenie. Najlepsze wyniki w odniesieniu do OS uzyskano w przypadku połączenia bewacyzumabu z chemioterapią w schemacie CIS + PAX. Dodanie bewacyzumabu do chemioterapii nie wpływało znacząco na obniżenie jakości życia pacjentek, natomiast związane było z mniejszym ryzykiem wystąpienia objawów neurotoksycznych.**

## 12. OGRANICZENIA

1. Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest dostępność tylko jednego badania oceniającego efektywność kliniczną dodania bewacyzumabu do chemioterapii w porównaniu z samą chemioterapią. Wspomniana praca jest jednakże randomizowanym badaniem klinicznym o dobrej wiarygodności metodologicznej, dlatego uzyskane wyniki i wnioski można uznać za wiarygodne.
2. W analizie bezpieczeństwa do badania GOG-240 zaprezentowano wyłącznie AE o potencjalnym związku z terapią bewacyzumabem, przez co niemożliwe było pokazanie pełnego profilu bezpieczeństwa terapii skojarzonej. Tym niemniej profil działań niepożądanych związanych z bewacyzumabem jest dobrze znany z uwagi na fakt, że jest to terapia stosowana w różnych wskazaniach. Profil bezpieczeństwa leu został szczegółowo zaprezentowany w rozdziale dotyczącym poszerzonej analizy bezpieczeństwa (rozdz. 9).
3. Nie odnaleziono żadnych badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, których celem byłaby ocena efektywności klinicznej bewacyzumabu dodanego do chemioterapii w RSM.

## 13. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy była ocena efektywności klinicznej bewacyzumabu dodanego do chemioterapii w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy (RSM) niekwalifikujących się do wytrzewienia lub radioterapii lub z pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) RSM, ze stopniem sprawności  $\leq 1$  wg WHO, u których czas od zastosowania wcześniejszej chemoradioterapii był nie krótszy niż 6 tyg., a w przypadku radioterapii nie krótszy niż 3 tyg..

W progresji choroby nowotworowej, w tym RSM, odgrywają rolę przede wszystkim czynniki wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF). Działają one proangiogennie, umożliwiając tworzenie nowych naczyń krwionośnych, odpowiedzialnych za dostarczanie składników odżywczych i tlenu niezbędnych do rozwoju guza. Bewacyzumab to rekombinowane humanizowane przeciwciało monoklonalne neutralizujące VEGF-A, jedną z form wspomnianego czynnika, która uchodzi za najsilniejszy induktor angiogenezy. Zastosowanie bewacyzumabu prowadzi do zahamowania procesu formowania się nowych naczyń krwionośnych, a w konsekwencji, do zatrzymania progresji nowotworu. [108] Bewacyzumab jest pierwszym lekiem biologicznym zarejestrowanym w terapii zaawansowanych stadiów RSM, ale stosowany jest również w terapii innych nowotworów w stadium zaawansowanym, w tym: raka jelita grubego, raka piersi, raka płuc, raka nerek, raka jajnika, raka jajowodu oraz raka otrzewnej. [34] W Polsce aktualnie finansowane ze środków publicznych są tylko terapie w raku jelita grubego oraz w raku jajnika. [26]

Leczenie zaawansowanych stadiów RSM ma charakter wyłącznie paliatywny. Celem chemioterapii jest łagodzenie objawów nowotworu i jego przerzutów, a wpływ zastosowanego leczenia na przeżycie jest niewielki [8, 22]. Wyniki większości dostępnych badań RCT porównujących różne chemioterapie wskazują, że mediana przeżycia całkowitego pacjentek stosujących chemioterapię paliatywną opartą na platynie nie przekracza roku. [38, 39, 109–111] Analiza wytycznych praktyki klinicznej wskazuje, że aktualnie standardem leczenia są terapie skojarzone oparte na cisplatynie. [8, 112] Nie ma dowodów na przewagę konkretnego schematu, niemniej wyniki badania RCT porównującego 4 różne opcje oparte na platynie (GOG-204 [111]) wskazują na trend w kierunku przewagi terapii dwulekowej CIS + PAX. Ten właśnie schemat najczęściej wskazywany jest jako standard terapii [8, 14, 17, 19, 22, 26].

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT [113] oraz z minimalnymi wymaganiami MZ [45] Ocena efektywności klinicznej przeprowadzona została w oparciu o dowody naukowe najwyższej wiarygodności, tj. randomizowane badania kliniczne odnalezione w ramach przeszukania systematycznego. Odnaleziono tylko jedną próbę kliniczną dotyczącą stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentek z przetrwałym, przerzutowym lub nawrotowym RSM. Wiarygodność metodologiczną badania oceniono na 3 punkty na 5 możliwych w skali Jadad, przy czym jedynym ograniczeniem metodologicznym pracy był brak zaślepienia, który jak się wydaje, nie powinien mieć wpływu na uzyskiwane wyniki, zwłaszcza na przeżycie. Zaślepienie byłoby zapewne mało skuteczne, z uwagi na działania niepożądane związane z poszczególnymi terapiami, których rodzaj wskazuje na to jaki lek jest podawany. Wszystkie pozostałe badania



przeprowadzone w populacji pacjentek z zaawansowanym RSM również były badaniami otwartej próby. [38, 39, 109–111] Rezultaty badania GOG-240 wskazują, że dodanie bewacyzumabu do chemioterapii skutkuje istotnym statystycznie wzrostem przeżycia całkowitego (HR = 0,71 [CI<sub>98%</sub> 0,54; 0,95] p = 0,004) oraz przeżycia wolnego od progresji (HR = 0,67 [CI<sub>95%</sub> 0,54; 0,82]; p = 0,002). Wydłużenie mediany przeżycia o 3,7 mies. uznano za klinicznie istotne. [34] Co więcej, znamienne statystycznie poprawę OS wykazano również w podgrupach pacjentek poddanych uprzednio radiochemioterapii z użyciem cisplatyny, z lokalizacją nawrotu w miednicy, ze statusem sprawności 1 oraz u chorych rasy czarnej. Wszystkie te czynniki uznawane są za negatywny czynnik prognostyczny. [114]

Podkreślić należy tutaj, że mediana przeżycia w grupie kontrolnej otrzymującej CIS + PAX wynosiła 14,3 mies., a zatem poprawę przeżycia wykazano pomimo, iż wynik w ramieniu kontrolnym przewyższał rezultaty badań przeprowadzonych w analogicznej populacji, w których pacjentkom podawano chemioterapie skojarzone CIS + PAX (9,7 mies. w badaniu GOG-169 [39] oraz 12,9 mies. w pracy GOG-204 [111]). Lepsze wyniki w porównaniu z badaniem GOG-169, można wytłumaczyć zastosowaniem bardziej restrykcyjnych kryteriów włączenia do badania. W przeciwieństwie do badania GOG-169, z pracy GOG-240 wykluczono pacjentki ze stanem sprawności 2 (pacjentka ambulatoryjna, zdolna do wykonywania codziennych czynności, ale niezdolna do pracy), zaostrzone były również kryteria odnoszące się do funkcji nerek (poziom kreatyniny  $\leq 2$  mg/dl w GOG-169 vs  $< \text{ULN}^{11}$  w GOG-240). Populacje z badań GOG-204 oraz GOG-240 wydają się natomiast zbliżone.

W drugim ramieniu kontrolnym, w którym pacjentkom podawano terapię TOP + PAX mediana OS wynosiła 12,7 mies., natomiast w grupie chorych, które dodatkowo otrzymywały jeszcze bewacyzumab była o 3,5 mies. dłuższa, aczkolwiek różnica ta nie była znamienne statystycznie, co jednak może wynikać z niewystarczającej mocy statystycznej dla tego porównania. Schematu TOP + PAX nie był dotychczas przedmiotem innych badań randomizowanych. Jedyne dane na temat jego skuteczności pochodzą z badania II fazy, w którym stosowano go u 15 pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym RSM, stosujących na wcześniejszych etapach leczenia radioterapię z użyciem CIS. OS w tej grupie oszacowany został 8,62 mies. [115]

Korzystny wpływ stosowania leczenia skojarzonego z bewacyzumabem był niezależny od rodzaju stosowanej chemioterapii, a brak istotności statystycznej różnic w odniesieniu do niektórych (np. OS w podgrupie TOP + PAX, odpowiedź ogółem w grupie CIS + PAX) wynika najpewniej z niewystarczającej mocy testu statystycznego. Świadczy o tym zarówno jednakowy kierunek różnic dla każdego z punktów końcowych, jak i fakt, że dla niektórych punktów końcowych wykazano przewagę tylko w schemacie CIS + PAX (OS), podczas gdy dla innych różnica była znamienne statystycznie wyłącznie w podgrupie TOP+ PAX (odpowiedź na leczenie). Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano również interakcji pomiędzy podgrupami, co dodatkowo podkreśla fakt, że różnice zaobserwowane w populacji łącznej można odnosić również do subpopulacji. Z uwagi na wielkość próby wyniki w populacji łącznej wydają się być bardziej wiarygodne od wyników w podgrupach.

---

<sup>11</sup> Ok. 1,5 mg/dl.

Poprawa przeżycia dzięki dodaniu bewacyzumabu do chemioterapii nie wiązała się z istotnym statystycznie pogorszeniem jakości życia, pomimo obserwowanego w grupie BEV podwyższonego ryzyka występowania przetok, nadciśnienia tętniczego, neutropenii oraz powikłań zatorowo-zakrzepowych. Co więcej w grupie otrzymującej bewacyzumab odsetek pacjentek z objawami neurotoksycznymi był istotnie statystycznie niższy niż w ramieniu otrzymującym wyłącznie chemioterapię. Pewną wątpliwość w odniesieniu do oceny neurotoksyczności budzi fakt, że w przypadku obydwóch schematów chemioterapii (CIS + PAX ± BEV vs TOP + PAX ± BEV) szanse wystąpienia objawów neurotoksycznych były zbliżone (OR = 1,05 [CI<sub>98,75%</sub> 0,32; 1,77]; p = 0,87), podobnie jak nasilenie tych objawów (MD = 0,43 [CI<sub>98,75%</sub> -1,84; 0,99]; p = 0,45), tymczasem, jak się wydaje, zastąpienie cisplatyny topotekaniem, powinno skutkować zmniejszeniem objawów neurotoksyczności. [116]

Z uwagi na fakt, że bewacyzumab jest stosowany od wielu lat w różnych wskazaniach, profil bezpieczeństwa leku jest dobrze poznany. Obserwowanie w badaniu GOG-240 zdarzenia niepożądane były podobne jak w innych zarejestrowanych wskazaniach tego leku, przy czym istotnie statystycznie większe ryzyko w grupie BEV odnotowano dla neutropenii (stopień ≥4.), przetok (st. ≥3), nadciśnienia tętniczego (st. ≥2) oraz powikłań zatorowo-zakrzepowych (st. ≥3.). [34] Neutropenię o stopniu nasilenia ≥4. obserwowano u 35% leczonych BEV [34] Obniżenie poziomu neutrofilii skutkuje zwiększonym ryzykiem występowania infekcji, co obserwowano również w badaniach dotyczących zastosowania BEV w terapii innych nowotworów. Ryzyko wystąpienia infekcji podczas terapii BEV szacowane jest na 8%, infekcje o nasileniu ciężkim obserwowano u 3%, natomiast zgon z powodu infekcji odnotowano u 0,9% leczonych. [117] Nadciśnienie tętnicze w stopniu ≥2 zdiagnozowano u 25% pacjentek przyjmujących BEV w badaniu GOG-240, w porównaniu z 2% w grupie kontrolnej. [32] Zwiększoną częstość występowania nadciśnienia tętniczego (wszystkich stopni) obserwowano również w innych badaniach dotyczących BEV, gdzie zdarzenie to dotyczyło maksymalnie 42,1% w ramionach BEV, w porównaniu do maksymalnie 14% w grupach porównawczych. Nadciśnienie było jednakże dobrze kontrolowane za pomocą doustnych leków przeciwnociśnieniowych i rzadko prowadziło do przerwania terapii. [32] W badaniu GOG-240 powikłania zatorowo-zakrzepowe w stopniu ≥3. wystąpiły u 8% chorych stosujących BEV oraz u 1% w ramieniu CT. [32] Analiza pozostałych badań RCT dotyczących terapii BEV pozwala stwierdzić, że zdarzenia tętnicze były częstsze u pacjentek stosujących bewacyzumab i dotyczyły maksymalnie 3,8% pacjentek z grupy BEV, w porównaniu z maksymalnie 1,7% w ramieniu CT. [32] Ryzyko wystąpienia zdarzeń żylnych u pacjentek przyjmujących bewacyzumab w innych wskazaniach było natomiast zbliżone do grup leczonych samą chemioterapią i wynosiło 2,8% do 17,3% w ramionach BEV oraz 3,2% do 15,6% w grupach kontrolnych, tymczasem w badaniu GOG-240 epizody żylne były częstsze w grupie bewacyzumabu (15,6% vs 7%<sup>12</sup>). [32, 34] W badaniu GOG-240 u chorych stosujących bewacyzumab znamienne statystycznie częściej obserwowano również występowanie przetok w stopniu ≥3. (6% vs 0,5%). W żadnym przypadku wystąpienie przetok nie było związane z zapaleniem otrzewnej, posocznicy ani zgonem. Każda z pacjentek, u której doszło do rozwoju przetoki była uprzednio poddana radiochemioterapii. [34, 118] W przypadku stosowania bewacyzumabu

---

12 Podgrupa CIS + PAX

w leczeniu innych nowotworów częstość występowania przetok była niższa i wynosiła <1% u chorych z rakiem piersi i rakiem płuca, 2% u pacjentek z rakiem nerki i rakiem jajnika oraz 2,8% w przypadku raka okrężnicy. [32] Stosowanie bewacyzumabu prowadzi wprawdzie do licznych zdarzeń niepożądanych, jednakże dzięki dużej aktywności przeciwnowotworowej oraz działaniu celowanemu korzyści przeważają nad ryzykiem.

Dostępność tylko jednego badania z randomizacją oceniającego skuteczność dodania bewacyzumabu do chemioterapii w porównaniu do samej chemioterapii można uznać za pewne ograniczenie analizy. Zidentyfikowano co prawda także badania II fazy dotyczące stosowania bewacyzumabu w RSM, jednakże, dwie spośród trzech odnalezionych prac nie odpowiadały populacji docelowej. Pacjentki z przetrwałym lub nawrotowym RSM, w stadium wykluczającym wyleczenie, u których nie stosowano uprzednio chemioterapii w leczeniu nawrotu rekrutowano wyłącznie do badania Zigelboim 2013. Oprócz bewacyzumabu chore otrzymywały chemioterapię w schemacie CIS (50 mg/m<sup>2</sup>) + TOP (0,75 g/m<sup>2</sup>). Mediana OS 26 pacjentek leczonych za pomocą takiej terapii wynosiła 13,2 mies., a odpowiedź na leczenie obserwowano u 35%. [119] Pozostałe badania II fazy dotyczyły monoterapii bewacyzumabem u pacjentek po niepowodzeniu  $\geq 1$  linii chemioterapii w nawrotowym RSM (Monk 2009 [120]) oraz skojarzenia bewacyzumabu z radiochemioterapią u chorych z lokalnie zaawansowanym nowotworem (RTOG 0417 [36]). Wyniki wszystkich wymienionych badań potwierdzają aktywność przeciwnowotworową bewacyzumabu w terapii RSM.

Wnioski z niniejszej analizy klinicznej są spójne z wynikami odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących tego leku, przy czym w licznych opracowaniach, uwzględniono również dowody naukowe niższej jakości, które jak przedstawiono powyżej, nie odpowiadały populacji docelowej. Nie odnaleziono natomiast żadnego badania prezentującego wyniki stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w ramach rutynowej praktyki klinicznej, niemniej jednak zgodnie z wnioskiem refundacyjnym dla tego leku ma on być dostępny w ramach programu lekowego, w którym zastosowano kryteria włączenia/wykluczenia pacjentek zbliżone do kryteriów z badania GOG-240. Stosowanie tego leku w praktyce będzie zatem prowadzone w warunkach zbliżonych do badania klinicznego.

Produkt leczniczy Avastin® w terapii przetrwałego, przerzutowego oraz nawrotowego RSM był już w przeszłości oceniony przez AOTM. Uzyskana w 2014 r. rekomendacja negatywna dotyczyła stosowania tego leku w ramach chemioterapii niestandardowej. Decyzję argumentowano m.in. brakiem wskazania rejestracyjnego w RSM [30], tymczasem aktualnie (od 26.02.2015 r.) lek ten posiada dopuszczenie do obrotu również w terapii RSM. [32] Jak dotąd, poza AOTM, rekomendację dotyczącą stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu zaawansowanych stadiów RSM wydała wyłącznie agencja kanadyjska, uznając za uzasadnione finansowanie tej terapii w populacji zbliżonej do pacjentek biorących udział w badaniu GOG-240. [31] Jak wspomniano powyżej, proponowany program lekowy również zakłada włączanie wyłącznie pacjentek odpowiadających charakterystyce chorych z badania GOG-240.

NICE nie wydał swojej rekomendacji dla bewacyzumabu, niemniej lek ten podlegał ocenie przez Cancer Drug Fund i aktualnie w Wielkiej Brytanii jest finansowany ze środków publicznych. [121] Przy ocenie

zasadności finansowania preparatu brano pod uwagę: wpływ na PFS, OS i jakość życia, a także stopień zaspokajania niezaspokojonych dotąd potrzeb medycznych, jak również siłę dowodów naukowych (liczba i wiarygodność badań) oraz koszt terapii. [122] Podobny do stosowanego przez NHS algorytm do oceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych zaproponowany został przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej oraz Polskie Towarzystwo Onkologiczne (szczegółowy opis w Aneksie, rozdz. 17.5). Zgodnie z wynikami badania GOG-240 oraz wynikami analizy ekonomicznej [123] wydaje się, że bewacyzumab powinien otrzymać kategorię A (Aneks, rozdz. 17.5.2), świadcząca o bardzo wysokiej wartości dodanej. Zgodnie ze wspomnianym algorytmem, leki uzyskujące kategorię A powinny być finansowane ze środków publicznych. [124]

W Polsce rocznie z powodu RSM umiera około 1700 kobiet. Odsetek przeżyć 5-letnich jest jednym z najniższych w całej Europie (ok 54% dla Polski vs 67% dla Europy). [8] Jak wskazują wyniki niniejszej analizy klinicznej dodanie bewacyzumabu do chemioterapii skutkuje poprawą przeżycia chorych, co ważne, bez pogorszenia jakości życia. Pozytywna decyzja refundacyjna dla bewacyzumabu dawałaby zatem szansę na zatrzymanie progresji nowotworu, a w konsekwencji - na dodatkowe miesiące życia, u tych pacjentek, dla których choroba jest zbyt zaawansowana, by można ją było wyleczyć.

## 14. BIBLIOGRAFIA

1. Rak szyjki macicy. Dostęp: <http://onkologia-online.pl>.
2. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Cervical Cancer. Dostęp: <http://www.cancer.gov>.
3. NCI. What you need to know about cervical cancer. Dostęp: <http://www.cancer.gov/publications/patient-education/cervix.pdf>.
4. Krzakowski M, Bębenek M, Warzocha KZ. *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok: praca zbiorowa*. Tom 1. Gdańsk 2013.
5. WHO histological classification of tumours of the uterine cervix. Dostęp: <http://radiopaedia.org>.
6. Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp: [onkologia.org.pl](http://onkologia.org.pl).
7. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. Dostęp: <http://epid.coi.waw.pl/krn/>.
8. Krzakowski M, Warzocha K, Wysocki P, Potemski P. *Onkologia kliniczna*. Tom II. 2015.
9. (2014) Zachorowalność i umieralność na nowotwory a sytuacja demograficzna Polski. Rządowa Rada Ludnościowa Dostęp: [http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCEQFjAA&url=http%3A%2F%2Fbip.stat.gov.pl%2Ffiles%2Fgfx%2Fbip%2Fpl%2Fdefaultstronaopisowa%2F461%2F1%2F1%2Fzachorowalnosc\\_na\\_nowotwory.pdf&ei=brAsVY-aKdfgap7sgbAB&usq=AFQjCNGe91OOcwuJ2oEWgTNeLgWeL5pEVg&bvm=bv.90790515,d.d2s](http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCEQFjAA&url=http%3A%2F%2Fbip.stat.gov.pl%2Ffiles%2Fgfx%2Fbip%2Fpl%2Fdefaultstronaopisowa%2F461%2F1%2F1%2Fzachorowalnosc_na_nowotwory.pdf&ei=brAsVY-aKdfgap7sgbAB&usq=AFQjCNGe91OOcwuJ2oEWgTNeLgWeL5pEVg&bvm=bv.90790515,d.d2s).
10. EUCAN. Cervical Cancer. Estimated incidence, mortality & prevalence, 2012. Dostęp: <http://eco.iarc.fr> (11.5.2015).
11. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. (2013) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2011 roku. Dostęp: [http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/COI\\_Nowotwory2013\\_web.pdf](http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/COI_Nowotwory2013_web.pdf).
12. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 roku*. Warszawa 2014.
13. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, Heintz APM, Ngan HYS, Pecorelli S. (2006) Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 95 Suppl 1:S43–103.
14. Nowak-Matkwitz E, Basta A, Kotarski J, Markowska J, Oszukowski P, Sajdak S, Sawicki W, Spaczyński M. (2015) Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego> Leczenie systemowe nawrotowego i przetrwałego raka szyjki macicy. *Ginekologia Polska* 86(9):712–714.
15. Chodorowska A, Hałoń A, Jędryka M, Rusiecka M, Soter K, Stępień M. (2011) Nowotwory szyjki macicy. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego Dostęp: [http://eu.cmkp.edu.pl/css\\_bart/dok\\_eu/Nowotwory%20szyjki%20macicy.pdf](http://eu.cmkp.edu.pl/css_bart/dok_eu/Nowotwory%20szyjki%20macicy.pdf).
16. Zalewski K, Doniec J, Baranowski W, Bidziński M. (2010) Zmiany klasyfikacji zaawansowania nowotworów narządu płciowego u kobiet – stan na 2009 rok. *Ginekol Pol* 81(10):778–782.
17. (2015) NCCN Clinical practice Guidelines i Oncology. Cervical Cancer, version 1.2016.
18. (2014) Wytyczne NCI. Cervical Cancer Treatment. Dostęp: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/cervical/HealthProfessional>.
19. (2014) Cancer Care Ontario (CCO). Systemic Therapy for Recurrent, Metastatic, or Persistent Cervical Cancer. Dostęp: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34224>.
20. Oaknin A, Rubio MJ, Redondo A, De Juan A, Cueva Bañuelos JF, Gil-Martin M, Ortega E, Garcia-Arias A, Gonzalez-Martin A, Bover I. (2015) SEOM guidelines for cervical cancer. *Clin Transl Oncol*.
21. (2013) Wytyczne Alberta Health Services. Cancer of the Uterine Cervix. Dostęp: <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-gyne004-cervical.pdf>.
22. (2012) Wytyczne ESMO. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Dostęp: [http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl\\_7/vii27.full](http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl_7/vii27.full).
23. (2010) Wytyczne ESGO. Algorytm postępowania Raka szyjki macicy. Dostęp: <http://www.esgo.org/Meetings/Documents/ESGO%20Algorithm%20Polish%20version.pdf>.
24. (2009) Wytyczne GMCT. Gynaecological Cancer Guidelines. Dostęp: [http://www.aci.health.nsw.gov.au/\\_data/assets/pdf\\_file/0010/154549/go\\_clinical\\_guidelines.pdf](http://www.aci.health.nsw.gov.au/_data/assets/pdf_file/0010/154549/go_clinical_guidelines.pdf).
25. (2009) Wytyczne NICE. Topotecan for the treatment of recurrent and stage IVB cervical cancer. (TAG 183). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta183/resources/guidance-topotecan-for-the-treatment-of-recurrent-and-stage-ivb-cervical-cancer-pdf>.
26. (2008) SIGN. Management of cervical cancer. Dostęp: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign99.pdf>.
27. (2015) Wytyczne Alberta Health Services. Cancer of the Uterine Cervix. Dostęp: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gyne004-cervical.pdf> (11.6.2015).

28. NICE. Proposed Health Technology Appraisal. Bevacizumab for treating recurrent, persistent or metastatic cervical cancer. Draft scope (pre-referral). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/media/default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisals/Proposed-appraisals-no-wave/id797-cervical-cancer-bevacizumab-draft-scope.pdf>.
29. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.66). Dostęp: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2015/66/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2015/66/akt.pdf).
30. Rekomendacja nr 137/2014 z dnia 26 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C53 Nowotwór złośliwy szyjki macicy; C53.0 Nowotwór złośliwy: błona śluzowa kanału szyjki macicy; C53.1 Nowotwór złośliwy: błona śluzowa zewnętrznej powierzchni szyjki macicy; C53.8 Nowotwór złośliwy: zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie szyjki macicy; C53.9 Nowotwór złośliwy: szyjka macicy, umiejscowienie nieokreślone, realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/083/REK/RP\\_137\\_2014\\_Bewacyzumab.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/083/REK/RP_137_2014_Bewacyzumab.pdf) (4.10.2015).
31. (2015) Bevacizumab (Avastin®) concentrate for solution for infusion. Statement of Advice. AWMSG Dostęp: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2166> (11.3.2015).
32. CHPL Avastin (bewacyzumab).
33. Rekomendacja pan Canadian Oncology Drug Review (pODR) z dnia 23 marca 2015 r. w sprawie finansowania bevacizumabu u pacjentek z rakiem szyjki macicy. Dostęp: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr-avastincc-fn-rec.pdf> (13.4.2015).
34. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Michael HE, Monk BJ. (2014) Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine* 370(8):734–743.
35. Monk BJ, Sill MW, Burger RA, Gray HJ, Buekers TE, Roman LD. (2009) Phase II Trial of Bevacizumab in the Treatment of Persistent or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology* 27(7):1069–1074.
36. Scheffer T, Winter K, Kwon JS, Stuhr K, Balaraj K, Yaremko BP, Small W, Sause W, Gaffney D, Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). (2014) 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.* 88(1):101–105.
37. Zigelboim I, 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. (2013) Multicenter phase II trial of topotecan, cisplatin and bevacizumab for recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 130(1):64–68.
38. Omura GA, Blessing JA, Vaccarello L, Berman ML, Clarke-Pearson DL, Mutch DG, Anderson B. (1997) Randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifosfamide in advanced squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 15(1):165–171.
39. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, Thaler HT, Cella D, Benda J, Miller DS, Olt G, King S, Boggess JF, Rocereto TF. (2004) Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J. Clin. Oncol.* 22(15):3113–3119.
40. McQuellon RP, Thaler HT, Cella D, Moore DH. (2006) Quality of life (QOL) outcomes from a randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus paclitaxel in advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 101(2):296–304.
41. Penson RT, Huang HQ, Wenzel LB, Monk BJ, Stockman S, Long HJ, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJA, Leitao MM, Method M, Michael H, Tewari KS. (2015) Bevacizumab for advanced cervical cancer: patient-reported outcomes of a randomised, phase 3 trial (NRG Oncology-Gynecologic Oncology Group protocol 240). *Lancet Oncol.* 16(3):301–311.
42. Thiel F, Hilpert F, Vergote I, Kreienberg R. (2010) AGO-Cervix 1: a prospective, randomized phase III study to compare the effects of paclitaxel and topotecan to those of cisplatin and topotecan for treatment of patients with recurrent or persistent cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet* 282((Suppl 1)):S3–S62.
43. Saito I, Kitagawa R, Fukuda H, Shibata T, Katsumata N, Konishi I, Yoshikawa H, Kamura T. (2010) A phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in stage IVB, persistent or recurrent cervical cancer: Gynecologic Cancer Study Group/Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0505). *Jpn. J. Clin. Oncol.* 40(1):90–93.
44. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Nishimura S, Ushijima K, Takano M, Satoh T, Yoshikawa H. (2015) Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. *JCOJCO*.2014.58.4391.
45. (2012) Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie

- urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Minister Zdrowia Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/slajd?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=0019625>.
46. 26 February 2015 EMA/CHMP/43975/2015 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Avastin. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/000582/WC500183285.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000582/WC500183285.pdf) (18.8.2015).
  47. CHPL Topotecan Hospira. Dostęp: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010061079230/anx\\_79230\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010061079230/anx_79230_pl.pdf).
  48. CHPL Potactasol (topotekan). Dostęp: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2011/2011010692990/anx\\_92990\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2011/2011010692990/anx_92990_pl.pdf).
  49. CHPL Hycamtin (topotekan). Dostęp: [https://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCEQFjAA&url=https%3A%2F%2Fwww.gsk.com.pl%2FDownloadProductResource.aspx%3FID%3D850&ei=olkrVY\\_fMMYxadGWgXg&usg=AFQjCNHT-omgUmL0-6WNZdzsqRtR2BeOfg&bvm=bv.90491159,d.d2s&cad=rja](https://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCEQFjAA&url=https%3A%2F%2Fwww.gsk.com.pl%2FDownloadProductResource.aspx%3FID%3D850&ei=olkrVY_fMMYxadGWgXg&usg=AFQjCNHT-omgUmL0-6WNZdzsqRtR2BeOfg&bvm=bv.90491159,d.d2s&cad=rja).
  50. CHPL Topotecan Teva. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001071/WC500039525.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001071/WC500039525.pdf).
  51. CHPL Topotecan Accord. Dostęp: [http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/2/TopotecanAccord\\_spc.pdf](http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/2/TopotecanAccord_spc.pdf).
  52. CHPL Topotecan medac. Dostęp: [pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQBfADIAMAAXADMALQAwADMALQAwADUAXwAxADgAOQAYADIALQBzAHAAYwAtAHAAbAAtAHQAbwBwAG8AdABIAGMAYQBwAC0AbQBIAGQAYQBjA C0AMQBtAGcAbQBsaC0AdQBrAC0AaAAtADMAMQAxADMALQAwADAAMQAtAGQAYwBfAGMABABIAG EAbgAuAHAAZABmAA==](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQBfADIAMAAXADMALQAwADMALQAwADUAXwAxADgAOQAYADIALQBzAHAAYwAtAHAAbAAtAHQAbwBwAG8AdABIAGMAYQBwAC0AbQBIAGQAYQBjA C0AMQBtAGcAbQBsaC0AdQBrAC0AaAAtADMAMQAxADMALQAwADAAMQAtAGQAYwBfAGMABABIAG EAbgAuAHAAZABmAA==).
  53. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa - Topotecan Teva. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/001071/WC500039526.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001071/WC500039526.pdf).
  54. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa - Hycamtin (topotekan). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000123/WC500051536.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000123/WC500051536.pdf).
  55. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa - Topotecan Hospira. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/001192/WC500093385.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001192/WC500093385.pdf).
  56. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa - Potactasol (topotekan). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002282/WC500100865.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002282/WC500100865.pdf).
  57. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Preparatów Biobójczych z dnia 13 marca 2015 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na Terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.15). Dostęp: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2015/15/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2015/15/akt.pdf).
  58. CHPL Paclitaxel Kabi. Dostęp: [http://fresenius.pl/usr/itemserver/pdf/2011/leki-onkologiczne/Paclitaxel\\_Kabi\\_Charakterystyka\\_Projektu\\_Leczniczego\\_14.01.2014.pdf](http://fresenius.pl/usr/itemserver/pdf/2011/leki-onkologiczne/Paclitaxel_Kabi_Charakterystyka_Projektu_Leczniczego_14.01.2014.pdf).
  59. CHPL Paclitaxel-Ebewe. Dostęp: [pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQBfADIAMAAXADIALQAwADgALQAYADcAXwAy ADAAMQAYAC0AMAA2AC0AMgAxAF8AcABhAGMABABpAHQAYQB4AGUAbAAAtAGUAYgBIAHcAZQBfAD YAbQBnAF8AbQBsaF8AYwBvAG4AYwAuAF8AcwBtAHAAYwAuAHAAZABmAA==](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQBfADIAMAAXADIALQAwADgALQAYADcAXwAy ADAAMQAYAC0AMAA2AC0AMgAxAF8AcABhAGMABABpAHQAYQB4AGUAbAAAtAGUAYgBIAHcAZQBfAD YAbQBnAF8AbQBsaF8AYwBvAG4AYwAuAF8AcwBtAHAAYwAuAHAAZABmAA==).
  60. CHPL Paclitaxelum Accord. Dostęp: [pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQBfADIAMAAXADQALQAwADgALQAYADcAXwB wAGEAYwBsAGkAdABhAHgAZQBsaHUAbQBfAGEAYwBjAG8AcgBkAF8AdgBhAHIALgAwADEAMwBfAH MAcABjAC4AcABkAGYA](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQBfADIAMAAXADQALQAwADgALQAYADcAXwB wAGEAYwBsAGkAdABhAHgAZQBsaHUAbQBfAGEAYwBjAG8AcgBkAF8AdgBhAHIALgAwADEAMwBfAH MAcABjAC4AcABkAGYA).
  61. CHPL Sindaxel (paklitaksel). Dostęp: [pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQBfADIAMAAXADIALQAxADIALQAZADEAXwBzA GkAbgBkAGEAeABIAGwAXwBzAHAAYwBfAGYAaQBwAGEAbAAuAHAAZABmAA==](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQBfADIAMAAXADIALQAxADIALQAZADEAXwBzA GkAbgBkAGEAeABIAGwAXwBzAHAAYwBfAGYAaQBwAGEAbAAuAHAAZABmAA==).
  62. CHPL Cisplatin Teva. Dostęp: [http://tevamed.pl/products/Cisplatin\\_Teva\\_1mg\\_INJ\\_SPC\\_2011\\_07\\_01.pdf](http://tevamed.pl/products/Cisplatin_Teva_1mg_INJ_SPC_2011_07_01.pdf).
  63. CHPL Cisplatinum Accord. Dostęp: [pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADIAMwA5ADgANgAtADIAMAAXADUJAMAAx ADIAMgAwADYAMQA5ADEAMQAuAHAAZABmAA==](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADIAMwA5ADgANgAtADIAMAAXADUJAMAAx ADIAMgAwADYAMQA5ADEAMQAuAHAAZABmAA==).

64. CHPL Cisplatin Ebewe (0,5 mg/ml). Dostęp: [pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQBfADIAMAAxADMALQAwADYALQAwADAAXwB jAGkAcwBwAGwAYQB0AGkAbgAtAGUAYgBIAHcAZQBfADAANQBfAGMAaABwAGwALgBwAGQAZgA=](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQBfADIAMAAxADMALQAwADYALQAwADAAXwB jAGkAcwBwAGwAYQB0AGkAbgAtAGUAYgBIAHcAZQBfADAANQBfAGMAaABwAGwALgBwAGQAZgA=).
65. CHPL Cisplatin Ebewe (1 mg/ml). Dostęp: [pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQBfADIAMAAxADMALQAwADYALQAwADUAXw B jAGkAcwBwAGwAYQB0AGkAbgAtAGUAYgBIAHcAZQBfADEAXwBjAGgAcABsAC4AcABKAGYA](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQBfADIAMAAxADMALQAwADYALQAwADUAXw B jAGkAcwBwAGwAYQB0AGkAbgAtAGUAYgBIAHcAZQBfADEAXwBjAGgAcABsAC4AcABKAGYA).
66. AOTM. (2010) Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA) - załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
67. Brozek J, Oxman A, Schunemann H. *GRADEpro v. 3.2.2*.
68. Eskander RN, Java J, Monk BJ, Tewari KS. (2015) Complete responses in the irradiated field following treatment with chemotherapy with and without bevacizumab in advanced cervical cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology* 137:28.
69. (2014) Alert URPL. Informacja Prezesa Urzędu z dnia 06.06.2014 r. dotycząca informacji prasowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) przedstawiającej najnowsze dane związane ze śledztwem w sprawie skradzionych fiolek z lekami we Włoszech. Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/article/informacja-prezesa-urzedu-z-dnia-06-06-2014-r-dotyczaca-informacji-prasowej-europejskiej-agencji-lekow-ema-przestawiajacej-najnowsze-dane-zwiazane-ze->.
70. (2008) Alert URPL. Komunikat do pracowników służby zdrowia na temat ważnej informacji o bezpieczeństwie dotyczącej niezarejestrowanego, skojarzonego leczenia produktem leczniczym Avastin i jabłczanem sunitynibu. Dostęp: [www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/1138/original/Avastin\\_08082008.pdf?1283424777](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1138/original/Avastin_08082008.pdf?1283424777).
71. (2010) Alert URPL. Ważna informacja dotycząca przypadków martwicy kości szczęki/żuchwy u pacjentów z chorobą nowotworową leczonych bevacyzumabem (Avastin) oraz otrzymujących równocześnie lub uprzednio bisfosfoniary. Dostęp: [http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/1308/original/Komunikat\\_Avastin.dat.pdf?1291282124](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1308/original/Komunikat_Avastin.dat.pdf?1291282124).
72. (2010) Alert URPL. Ważna informacja dotycząca reakcji nadwrażliwości oraz reakcji związanych z podaniem we wlewie produktu Avastin (bevacyzumab). Dostęp: [http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/1036/original/DDL\\_Avastin\\_hypersensitivity\\_w\\_ersja\\_1.0\\_28-Apr-2010.pdf?1283265864](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1036/original/DDL_Avastin_hypersensitivity_w_ersja_1.0_28-Apr-2010.pdf?1283265864).
73. (2010) Alert URPL. Zgłoszenia ciężkich zapaleń gałki ocznej i jałowych zapaleń wnętrza gałki ocznej po niezgodnym z zatwierdzonymi wskazaniami doszklitkowym stosowaniu produktu Avastin w Kanadzie. Dostęp: [http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/1120/original/Avastin\\_komunikat\\_final.pdf?1283418033](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1120/original/Avastin_komunikat_final.pdf?1283418033).
74. (2013) Alert URPL. Komunikat do Pracowników Ochrony Zdrowia dotyczący przypadków martwiczego zapalenia powięzi zgłaszanych w związku z zastosowaniem produktu Avastin. Dostęp: [http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/4389/original/Avastin\\_necrotising\\_fasciitis\\_D\\_HPC\\_FINAL.pdf?1368610514](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/4389/original/Avastin_necrotising_fasciitis_D_HPC_FINAL.pdf?1368610514).
75. (2010) Alert MHRA. Bevacizumab (Avastin): hypersensitivity and infusion reactions. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/bevacizumab-avastin-hypersensitivity-and-infusion-reactions>.
76. (2011) Alert MHRA. Bevacizumab and sunitinib: risk of osteonecrosis of the jaw. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/bevacizumab-and-sunitinib-risk-of-osteonecrosis-of-the-jaw>.
77. (2012) Alert FDA. Avastin (bevacizumab): Counterfeit Product - FDA Issues Letters to 19 Medical Practices. Dostęp: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm291968.htm>.
78. (2013) Alert FDA. Avastin Unit Dose Syringes by Clinical Specialties: Recall - Potential For Serious Eye Infection. Dostęp: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm344664.htm>.
79. (2014) Alert EMA. Batches of Herceptin, Alimta and Remicade concerned by on-going investigation into stolen vials of medicine in Italy. Inclusion of Avastin and MabThera within scope of investigation. Dostęp: [http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/5851/original/Batches\\_of\\_Avastin\\_and\\_MabThera\\_Draft\\_Press\\_Release\\_EN.pdf?1402055481](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/5851/original/Batches_of_Avastin_and_MabThera_Draft_Press_Release_EN.pdf?1402055481).
80. (2015) Alert FDA. Uaktualnienia ulotki Avastin (bevacizumab). FDA Dostęp: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm275758.htm> (5.11.2015).
81. (2015) Alert FDA. Uaktualnienia ulotki Avastin (bevacizumab) Solution for intravenous infusion. FDA Dostęp: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm287610.htm> (5.11.2015).



82. (2015) Alert FDA. Avastin (bevacizumab) Solution for intravenous infusion. FDA Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm287610.htm>.
83. (2015) Alert FDA. CISplatin Injection, Sterile Aqueous Injection. FDA Dostęp: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm437380.htm> (5.11.2015).
84. (2011) Alert FDA. Platinol (cisplatin for injection, USP). FDA Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm271342.htm> (5.11.2015).
85. (2010) Alert FDA. Platinol and Platinol-AQ (cisplatin) for injection. FDA Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm230390.htm> (5.11.2015).
86. (2012) Alert FDA. Abraxane for Injectable Suspension (paclitaxel protein-bound particles for injectable suspension) (albumin-bound), 100 milligram vial. FDA Dostęp: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm286634.htm> (5.11.2015).
87. (2008) Alert FDA. Abraxane for Injectable Suspension (paclitaxel protein-bound particles for injectable suspension) [albumin-bound] July 2008. FDA Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safety-relateddruglabelingchanges/ucm121952.htm> (5.11.2015).
88. (2014) Alert FDA. Abraxane Injectable Suspension (paclitaxel protein-bound particles (albumin-bound)) for injectable suspension. FDA Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm359951.htm> (5.11.2015).
89. (2010) Alert FDA. Taxol (paclitaxel) for injection. FDA Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm225965.htm> (5.11.2015).
90. (2014) Alert MHRA. Abraxane (paclitaxel, formulated as albumin-bound nanoparticles): potential presence of strands in intravenous infusion bag. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/abraxane-paclitaxel-formulated-as-albumin-bound-nanoparticles-potential-presence-of-strands-in-intravenous-infusion-bag>.
91. (2014) Alert URPL. Komunikat do facho wego personelu ochrony zdrowia dotyczący widocznych w zawieszynie produktu ABRAXANE nitkowatych wtrętów. URPL Dostęp: [http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/5321/original/PL\\_Abraxane\\_MAH\\_DHPC\\_final\\_.pdf?1389870899](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/5321/original/PL_Abraxane_MAH_DHPC_final_.pdf?1389870899) (5.11.2015).
92. (2014) Alert FDA. Hycamtin (topotecan) Capsules. FDA Dostęp: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm279915.htm> (5.11.2015).
93. (2010) Alert FDA. Hycamtin (topotecan hydrochloride) capsules. FDA Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm219150.htm> (5.11.2015).
94. (2015) Alert FDA. Hycamtin (topotecan hydrochloride) injection. FDA Dostęp: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm208464.htm> (5.11.2015).
95. (2009) CHPL Abraxane. EMA Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000778/WC500020435.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000778/WC500020435.pdf) (5.11.2015).
96. Hirte H, Kennedy EB, Elit L, Fung Kee Fung M. (2015) Systemic therapy for recurrent, persistent, or metastatic cervical cancer: a clinical practice guideline. *Curr Oncol* 22(3):211–219.
97. Leath CA, Straughn JM. (2013) Chemotherapy for advanced and recurrent cervical carcinoma: results from cooperative group trials. *Gynecol. Oncol.* 129(1):251–257.
98. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Filipits M, Bartsch R. (2012) Molecularly targeted therapies in cervical cancer. A systematic review. *Gynecol. Oncol.* 126(2):291–303.
99. Eskander RN, Tewari KS. (2014) Targeting angiogenesis in advanced cervical cancer. *Ther Adv Med Oncol* 6(6):280–292.
100. Vici P, Mariani L, Pizzuti L, Sergi D, Di Lauro L, Vizza E, Tomao F, Tomao S, Mancini E, Vincenzoni C, Barba M, Maugeri-Saccà M, Giovino G, Venuti A. (2014) Emerging Biological Treatments for Uterine Cervical Carcinoma. *J Cancer* 5(2):86–97.
101. Tomao F, Papa A, Rossi L, Zaccarelli E, Caruso D, Zoratto F, Benedetti Panici P, Tomao S. (2014) Angiogenesis and antiangiogenic agents in cervical cancer. *Onco Targets Ther* 7:2237–2248.
102. Jackson MW, Rusthoven CG, Fisher CM, Scheffer TE. (2014) Clinical potential of bevacizumab in the treatment of metastatic and locally advanced cervical cancer: current evidence. *Onco Targets Ther* 7:751–759.
103. Chao A, Lin C-T, Lai C-H. (2014) Updates in systemic treatment for metastatic cervical cancer. *Curr Treat Options Oncol* 15(1):1–13.
104. Peiretti M, Zapardiel I, Zanagnolo V, Landoni F, Morrow CP, Maggioni A. (2012) Management of recurrent cervical cancer: a review of the literature. *Surg Oncol* 21(2):e59–66.
105. Diaz-Padilla I, Monk BJ, Mackay HJ, Oaknin A. (2013) Treatment of metastatic cervical cancer: future directions involving targeted agents. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 85(3):303–314.
106. Moutzios G, Soultati A, Pectasides D, Pectasides E, Dimopoulos M-A, Papadimitriou CA. (2013) Developments in the systemic treatment of metastatic cervical cancer. *Cancer Treat. Rev.* 39(5):430–443.

107. Bellati F, Napoletano C, Gasparri ML, Ruscito I, Marchetti C, Pignata S, Tomao F, Benedetti Panici P, Nuti M. (2012) Current knowledge and open issues regarding bevacizumab in gynaecological neoplasms. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 83(1):35–46.
108. Salomon-Pierzyńska M, Rembielak-Stawecka B, Michalski B, Perzyński A, Skrzypulec-Plinta V. (2014) Terapia celowana ukierunkowana na VEGF w leczeniu raka szyjki macicy – przegląd piśmiennictwa. *Ginekolog Pol* 85:461–465.
109. Bonomi P, Blessing JA, Stehman FB, DiSaia PJ, Walton L, Major FJ. (1985) Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous-cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 3(8):1079–1085.
110. Long HJ, Bundy BN, Grendys EC, Benda JA, McMeekin DS, Sorosky J, Miller DS, Eaton LA, Fiorica JV, Gynecologic Oncology Group Study. (2005) Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* 23(21):4626–4633.
111. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, Benda J, Cella D. (2009) Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 27(28):4649–4655.
112. (2014) Bewacyzumab w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C53, C53.0, C.53.1, C53.8, C53.9. Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport Nr: AOTM-RK-431-19/2014. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/083/RPT/RK\\_431\\_19\\_bewacyzumab\\_C53.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/083/RPT/RK_431_19_bewacyzumab_C53.pdf).
113. AOTM; Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA); Kraków-Warszawa kwiecień 2009. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/09.05.29\\_wytyczne\\_HTA\\_pl\\_MS.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf) (2.2.2010).
114. Moore DH, Tian C, Monk BJ, Long HJ, Omura GA, Bloss JD. (2010) Prognostic factors for response to cisplatin-based chemotherapy in advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol. Oncol.* 116(1):44–49.
115. Tiersten AD, Selleck MJ, Hershman DL, Smith D, Resnik EE, Troxel AB, Brafman LB, Shriberg L. (2004) Phase II study of topotecan and paclitaxel for recurrent, persistent, or metastatic cervical carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 92(2):635–638.
116. Penson RT, Huang HQ, Wenzel LB, Monk BJ, Stockman S, Long HJ III, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Method M, Michael H, Tewari KS. (2015) Bevacizumab for advanced cervical cancer: patient-reported outcomes of a randomised, phase 3 trial (NRG Oncology-Gynecologic Oncology Group protocol 240). *Lancet Oncol.* 16(1474-5488 (Electronic)):301–311.
117. Qi W-X, Fu S, Zhang Q, Guo X-M. (2015) Bevacizumab increases the risk of infections in cancer patients: A systematic review and pooled analysis of 41 randomized controlled trials. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 94(3):323–336.
118. Willmott LJ, Java JJ, Monk BJ, Shah J, Husain A, Tewari KS. Fistulae in women treated with chemotherapy with and without bevacizumab for persistent, recurrent or metastatic cervical cancer in GOG-240. *15th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society*; 11.11 2014; Melbourne, Australia. .
119. Zigelboim I, Wright JD, Gao F, Case AS, Massad LS, Mutch DG, Powell MA, Thaker PH, Eisenhauer EL, Cohn DE, Valea FA, Secord AA, Lippmann LT, Rader JS. (2012) Phase II trial of topotecan, cisplatin, and bevacizumab for recurrent or persistent cervical cancer 224. *Journal of clinical oncology* 30(15):
120. Monk BJ, Sill MW, Burger RA, Gray HJ, Buekers TE, Roman LD. (2009) 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.* 27(1527-7755 (Electronic)):1069–1074.
121. NHS England. (2015) National Cancer Drugs Fund List. Version 6.0.
122. CDF. (2015) Decision and summary for rationale. Bevacizumab n combination with chemotherapy for advanced cervical cancer. Dostęp: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2015/09/cdf-decision-summ-bevacizumab-cervical.pdf>.
123. Pochopień M, Zuchnicka R, Fiałek K. (2015) Analiza ekonomiczna. Avastin® (bewacyzumab) w skojarzeniu z paklitaksemem i cisplatyną lub z paklitaksemem i topotekanem w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub pierwotnie przerzutowym rakiem szyjki macicy. HTA Consulting.
124. Krzakowski M, Wysocki P, Jassem J, Krzemieniecki K, Potemski P, Zyśk R. (2015) Algorytm oceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych - propozycje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Onkologicznego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 11(1):9–15.
125. Takano M, Kikuchi Y, Kita T, Goto T, Yoshikawa T, Kato M, Watanabe A, Sasaki N, Miyamoto M, Inoue H, Ohbayashi M. (2009) Complete remission of metastatic and relapsed uterine cervical cancers using weekly administration of bevacizumab and paclitaxel/carboplatin. *Onkologie* 32(10):595–597.
126. Tan SJ, Juan YH, Fu PT, Yu MH, Lai HC. (2010) Chemotherapy with low-dose bevacizumab and carboplatin in the treatment of a patient with recurrent cervical cancer. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 31(3):350–353.
127. Wright JD, Viviano D, Powell MA, Gibb RK, Mutch DG, Grigsby PW, Rader JS. (2006) Bevacizumab combination therapy in heavily pretreated, recurrent cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 103(0090-8258 (Print)):489–493.

128. Palin HJ, McCormick AL, Sabat+◆ E. (2014) The efficacy of current treatment options for meta static cervical cancer. *Value Health* 17(7):A616.
129. Basu B, Basu C. (2012) Targeted therapy in second line treatment of cervical cancer 197. *Int.J.Gynecol.Cancer* 22((Basu B.) Cancer NOCK, Kolkata, India;(Basu C.) Netaji Cancer Research Institute, Kolkata, India):E559.
130. BouSSION H, Rodrigues M. (2014) Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, et al. (2014) *N Engl J Med* 370: 734-43 109. *Oncologie* 16(6):338–339.
131. Cohen JG, Kapp DS, Shin JY, Urban R, Sherman AE, Chen L-M, Osann K, Chan JK. (2010) Small cell carcinoma of the cervix: Treatment and survival outcomes of 188 patients 344. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 203(4):347–347.
132. Eskander RN, Tewari KS. (2014) Chemotherapy in the treatment of metastatic, persistent, and recurrent cervical cancer. *Curr.Opin.Obstet.Gynecol.* 26(1473-656X (Electronic)):314–321.
133. Friedlander ML. (2014) Commentary on the clinical trial reported by: Tewari KS, Sill M, Long III HJ, et al. Incorporation of bevacizumab in the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer: a phase III randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 2013;(suppl; abstr 3). *Chin Clin.Oncol.* 3(2304-3873 (Electronic)):6.
134. Im JH, Yoon HI, Kim S, Nam EJ, Kim SW, Yim GW, Keum KC, Kim YT, Kim GE, Kim YB. (2015) Tailored radiotherapeutic strategies for disseminated uterine cervical cancer patients 5. *Radiat.Oncol.* 10(1.):
135. Kikuchi Y, Takano M, Goto T, Kouta H, Kikuchi R, Kudoh K, Kita T, Furuya K, Umayahara K, Takizawa K. (2011) Effects of weekly bevacizumab and paclitaxel/carboplatin with or without sorafenib on heavily pretreated patients with recurrent or persistent cervical cancer 280. *Journal of clinical oncology* 29(15.):
136. Liu Z, Chai YL, Wang T, Wang J, Shi F, Wang JQ, Chen HW, Lu JL, Zhang YB, Gao Y, Wei LC, Gao BY. (2014) The efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy in Chinese patients with relapsed and metastatic cervical cancer 68. *Int.J.Gynecol.Cancer* 24(9):601.
137. Penson RT, Huang H, Tewari KS, Long HJ, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJA, Leitao MM, Sill M. (2013) Patient reported outcomes in a practice changing randomized trial of bevacizumab in the treatment of advanced cervical cancer: A Gynecologic Oncology Group study 153. *Eur.J.Cancer* 49((Penson R.T.) Massachusetts General Hospital, Medicine/Hem Oncology, Boston, United States;(Huang H.; Sill M.) Roswell Park Cancer Institute, GOG Statistical and Data Center, Buffalo, United States;(Tewari K.S.) University of California Medical Center Irvine, Gynecologic Oncology, Orange, United States;(Long H.J.) Mayo Clinic, Medical Oncology, Rochester, United States;(Ramondetta L.M.) M.D. Anderson Cancer Center, Gynecologic Oncology, Houston, United States;(Landrum L.M.) Oklahoma University Health Science Center, Gynecologic Oncology, Oklahoma City, United States;(Oaknin A.) GEICO, Paseo de Vall Hebron, Barcelona, Spain;(Reid T.J.A.) University of Cincinnati, Gynecologic Oncology, Cincinnati, United States;(Leitao M.M.) Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Gynecologic Oncology, New York, United States):S18.
138. Petrelli F, De SA, Raspagliesi F, Lorusso D, Barni S. (2014) Radiotherapy with concurrent cisplatin-based doublet or weekly cisplatin for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis 121. *Gynecol.Oncol.* 134(1):166–171.
139. Schefter T, Winter K, Kwon JS, Stuhr K, Rotman M, Yaremko BP, Small W, Gaffney D. (2010) Rtog 0417: A phase II study of bevacizumab in combination with definitive radiotherapy and cisplatin chemotherapy in untreated patients with locally Advanced Cervical Carcinoma 307. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 78(3):S395.
140. Schefter TE, Moughan J, Kwon JS, Stuhr K, Rotman M, Yaremko BP, Small W, Gaffney DK. (2010) RTOG 0417: A phase II study of bevacizumab in combination with definitive radiotherapy and cisplatin chemotherapy in untreated patients with locally advanced cervical carcinoma 326. *Journal of clinical oncology* 28(15.):
141. Schefter T, Winter K, Kwon JS, Stuhr K, Balaraj K, Yaremko BP, Small W, Sause W, Gaffney D. (2012) Rtog 0417: Efficacy of bevacizumab in combination with definitive radiation therapy and cisplatin chemotherapy in untreated patients with locally advanced cervical carcinoma 192. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 84(3):S17.
142. Schefter TE, Winter K, Kwon JS, Stuhr K, Balaraj K, Yaremko BP, Small W, Gaffney DK. (2012) 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.* 83(4):1179–1184.
143. Takano M, Kikuchi Y, Ikeda Y, Sasaki N, Goto T, Kouta H, Kikuchi R, Kudoh K, Kita T, Furuya K. (2012) Effects of weekly bevacizumab and gemcitabine/oxaliplatin with or without dasatinib on heavily pretreated patients with recurrent or persistent cervical cancer 225. *Journal of clinical oncology* 30(15.):
144. Tewari KS, Sill M, Long HJ, Ramondetta LM, Michelle LL, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Michael HE, Monk BJ. (2013) Incorporation of bevacizumab in the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer: A phase III randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *Journal of clinical oncology* 31.:
145. Tewari KS, Sill M, Moore DH, Long HJ, Penson RT, Huang H, Landrum LM, Oaknin A, Michael H, Monk BJ, Ramondetta LM, Reid TJ, Leitao MM. (2014) High-risk patients with recurrent/advanced cervical cancer may derive the most benefit from antiangiogenesis therapy: A Gynecologic Oncology Group (GOG) study 57. *Gynecol.Oncol.* 133((Tewari K.S.) University of California at Irvine, Irvine, United States;(Sill M.; Huang H.) Gynecologic Oncology Group Statistical and Data Center, Buffalo, United States;(Moore D.H.) Franciscan Physician Network Gynecologic Oncology Specialists, Indianapolis, United States;(Long H.J.) Mayo Clinic,

- Rochester, United States;(Penson R.T.) Massachusetts General Hospital, Harvard University, Boston, United States;(Landrum L.M.) University of Oklahoma, Oklahoma City, United States;(Oaknin A.) GEICO (Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario), Barcelona, Spain;(Michael H.) Indiana University School of Medicine, Indianapolis, United States;(Monk B.J.) University of Arizona Cancer Center, Phoenix, United States;(Ramondetta L.M.) University of Texas, MD Anderson Cancer Center, United States;(Reid T.J.) University of Cincinnati, Cincinnati, United States;(Leitao M.M.) Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, United States):60.
146. Tewari KS, Sill M, Monk BJ, Long HJ, Penson RT, Huang H, Landrum LM, Oaknin A, Michael H, Moore DH, Leitao MM, Ramondetta LM, Reid TJ. (2014) Prospective validation of pooled clinical prognostic factors in patients with recurrent and advanced cervical cancer: A Gynecologic Oncology Group (GOG) study 58. *Gynecol.Oncol.* 133((Tewari K.S.) University of California at Irvine, Irvine, United States;(Sill M.; Huang H.) Gynecologic Oncology Group Statistical and Data Center, Buffalo, United States;(Monk B.J.) University of Arizona Cancer Center, Phoenix, United States;(Long H.J.) Mayo Clinic, Rochester, United States;(Penson R.T.) Massachusetts General Hospital/Harvard University, Boston, United States;(Landrum L.M.) University of Oklahoma, Oklahoma City, United States;(Oaknin A.) GEICO (Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario), Barcelona, Spain;(Michael H.) Indiana University School of Medicine, Indianapolis, United States;(Moore D.H.) Franciscan Physician Network Gynecologic Oncology Specialists, Indianapolis, United States;(Leitao M.M.) Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, United States;(Ramondetta L.M.) University of Texas, MD Anderson Cancer Center, United States;(Reid T.J.) University of Cincinnati, Cincinnati, United States):59–60.
147. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Michael HE, Monk BJ. (2014) Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer 122. *Obstet.Gynecol.Surv.* 69(6):331–332.
148. Tewari KS, Sill MW, Monk BJ, Penson RT, Long HJ, Poveda A, Landrum LM, Leitao MM, Brown J, Reid TJA, Michael HE, Moore DH. (2015) Prospective Validation of Pooled Prognostic Factors in Women with Advanced Cervical Cancer Treated with Chemotherapy with/without Bevacizumab: NRG Oncology/GOG Study. *Clin. Cancer Res.* 21(24):5480–5487.
149. Viswanathan AN, Moughan J, Miller BE, Xiao Y, Matulonis UA, Horowitz NS, Mannel RS, Souhami L, Erickson B, Gaffney DK. (2013) A phase 2 study of postoperative intensity modulated radiation therapy (IMRT) with concurrent cisplatin and bevacizumab (BEV) followed by carboplatin and paclitaxel for patients with endometrial cancer: One-year results from RTOG 0921 144. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 87(2):S4–S5.
150. Viswanathan AN, Moughan J, Miller BE, Xiao Y, Jhingran A, Portelance L, Bosch WR, Matulonis UA, Horowitz NS, Mannel RS, Souhami L, Erickson BA, Winter KA, Small W Jr, Gaffney DK. (2015) NRG Oncology/RTOG 0921: A phase 2 study of postoperative intensity-modulated radiotherapy with concurrent cisplatin and bevacizumab followed by carboplatin and paclitaxel for patients with endometrial cancer. *Cancer* (1097-0142 (Electronic).):
151. Willmott LJ, Java JJ, Monk BJ, Shah J, Husain A, Tewari KS. (2014) Fistulae in women treated with chemotherapy with and without bevacizumab for persistent, recurrent or metastatic cervical cancer in GOG-240 67. *Int.J.Gynecol.Cancer* 24(9):29.
152. Zigelboim I, Wright JD, Powell MA, Case AS, Eisenhauer EL, Cohn DE, Valea FA, Secord AA, Lippmann LT, Rader JS. (2010) Phase II trial of topotecan, cisplatin, and bevacizumab for recurrent or persistent cervical cancer 325. *Journal of clinical oncology* 28(15.):

## 15. SPIS TABEL

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodny z PICO .....	16
Tabela 2.	Dane epidemiologiczne dotyczące raka szyjki macicy w populacji polskiej.....	18
Tabela 3.	Chorobowość raportowana w badaniu Lutz 2003.....	18
Tabela 4.	Chorobowość raportowana w badaniu Micheli 2002 .....	18
Tabela 5.	Chorobowości związana z RSM w Polsce.....	19
Tabela 6.	Liczba zgonów z powodu RSM w latach 1999-2012 wg danych KRN.....	19
Tabela 7.	Porównanie różnych klasyfikacji zmian nabłonka szyjki macicy [15].....	22
Tabela 8.	Klasyfikacja raka szyjki macicy według FIGO [16].....	23
Tabela 9.	Leczenie raka szyjki macicy w zależności od stopnia zaawansowania choroby [8] .....	24
Tabela 10.	Odsetek przeżyć 5-letnich w zależności od stopnia zaawansowania RSM [8] .....	25
Tabela 11.	Grupy ryzyka w nieoperacyjnym RSM w zależności od liczby stwierdzonych czynników ryzyka [17].....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 12.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w raku szyjki macicy .....	26
Tabela 13.	Schematy chemioterapii zalecane przez poszczególne dokumenty w nawrotowym, przetrwałym lub przerzutowym RSM.....	32
Tabela 14.	Szczegółowy opis rekomendacji finansowych wydanych przez agencje HTA.....	36
Tabela 15.	Rozkład częstości stosowania poszczególnych schematów chemioterapii wśród pacjentek z rakiem przetrwałym lub nawrotowym w stadium I-IVA.....	37
Tabela 16.	Rozkład częstości stosowania poszczególnych schematów chemioterapii wśród pacjentek w stadium IV B .....	37
Tabela 17.	Odnalezione badania dla BEV stosowanego w terapii RSM .....	39
Tabela 18.	Badania RCT dotyczące porównania różnych CT w terapii nawrotowego, przetrwałego i przerzutowego (IVB) RSM.....	40
Tabela 19.	Wyjściowa charakterystyka populacji badania GOG-240 .....	59
Tabela 20.	Wyniki przeżycia całkowitego dla pacjentek z badania GOG-240 dla porównania CT + BEV vs CT .....	60
Tabela 21.	Odpowiedź na leczenie w badaniu GOG-240 dla porównania CT + BEV vs CT .....	62
Tabela 22.	Wyniki dotyczące jakości życia (średnie wyniki uzyskane dla poszczególnych skal) u pacjentek z badania GOG-240 dla porównania CT + BEV vs CT .....	64
Tabela 23.	Wyniki jakości życia dla pacjentek z badania GOG-240 dla porównania CT + BEV vs CT – iloraz szans wystąpienia objawów neurotoksycznych oraz bólu o nasileniu ciężkim .....	64
Tabela 24.	Zdarzenie niepożądane raportowane w badaniu GOG-240 dla porównania CT + BEV vs CT .....	65
Tabela 25.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem [% pacjentek z danym AE] w badaniach II fazy .....	71
Tabela 26.	Porównanie częstości występowania AE w ramionach BEV + CT vs CT w populacji łącznej, obejmującej różne wskazania rejestracyjne leku.....	73
Tabela 27.	Podsumowanie odnalezionych opracowań wtórnych .....	75
Tabela 28.	Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE .....	96
Tabela 29.	Wyniki przeszukania w bazie PubMed .....	96
Tabela 30.	Wyniki wyszukiwania w bazie The Cochrane Library .....	97
Tabela 31.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych zajmujących się ginekologią oraz towarzystw onkologicznych.....	97
Tabela 32.	Odnalezione badania RCT dla potencjalnych komparatorów.....	98
Tabela 33.	Przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji u pacjentek z badania GOG-110.....	100
Tabela 34.	Odpowiedź na leczenie pacjentek z badania GOG-110 .....	100
Tabela 35.	AE występujące u pacjentek z badania GOG-110.....	100
Tabela 36.	Przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji u pacjentek z badania Moore 2004 .....	101
Tabela 37.	Odpowiedź na leczenie pacjentek z badania Moore 2004 .....	102

Tabela 38	AE występujące u pacjentek z badania Moore 2004 .....	102
Tabela 39.	Przeżycie całkowite oraz wolne od progresji dla pacjentek z badania Long 2005 .....	104
Tabela 40.	Odpowiedź na leczenie pacjentek z badania Long 2005 .....	104
Tabela 41.	AE występujące u pacjentek z badania Long 2005 .....	105
Tabela 42.	Przeżycie w badaniu Monk 2009 dla porównania 4 schematów zawierających CIS .....	106
Tabela 43.	Odpowiedź na leczenie w badaniu Monk 2009 dla porównania 4 schematów zawierających CIS .....	107
Tabela 44.	Zdarzenia niepożądane w st. $\geq 3$ [%pacjentek] w badaniu Monk 2009 dla porównania 4 schematów zawierających CIS .....	107
Tabela 45	Przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji u pacjentów z badania GOG-240 stosujących poszczególne schematy CT .....	109
Tabela 46	Wyniki jakości życia dla porównania poszczególnych schematów chemioterapii w badaniu GOG 240 .....	109
Tabela 47	Wyniki jakości życia dla porównania TOP + PAX ± BEV vs CIS + PAX ± BEV w badaniu GOG 240 .....	110
Tabela 48.	AE występujące u pacjentek z badania AGO-Cerix-1 .....	110
Tabela 49.	Przeżycie całkowite oraz wolne od progresji u pacjentek z badania JCOG-0505 .....	111
Tabela 50.	Odpowiedź na leczenie w badaniu JCOG0505 dla porównania KBP + PAX vs CIS + PAX .....	112
Tabela 51.	AE występujące u pacjentek z badania JCOG-0505 .....	112
Tabela 52.	Odnalezione badania II fazy dla BEV stosowanego w terapii RSM .....	113
Tabela 53.	Odpowiedź na leczenie dla BEV w terapii dodanej do CT u pacjentek z RSM (Zigheboim 2013) .....	114
Tabela 54.	Skuteczność BEV w terapii dodanej do CT u pacjentek z RSM (Zigheboim 2013) .....	114
Tabela 55.	Skuteczność monoterapii BEV u pacjentek z przetrwałym lub nawrotowym RSM po uprzedniej CT (Monk 2009) .....	114
Tabela 56.	Skuteczność RCHT + BEV u pacjentek z lokalnie zaawansowanym RSM (RTOG 0417) .....	115
Tabela 57.	Szczegółowa charakterystyka badania GOG-240 .....	116
Tabela 58.	Ilościowa ocena korzyści terapeutycznej związanej z poprawą czasu przeżycia .....	120
Tabela 59.	Ilościowa ocena zmniejszenia hazardu względnego progresji, nawrotu lub zgonu* .....	120
Tabela 60.	Ilościowa ocena poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem chorego (HR-QoL) .....	121
Tabela 61.	Ilościowa ocena profilu bezpieczeństwa względem aktualnie refundowanego standardu postępowania .....	121
Tabela 62.	Ocena ilościowa efektywności kosztowej .....	122
Tabela 63.	Ocena ilościowa średniego kosztu leczenia ocenianym lekiem* .....	122
Tabela 64.	Punktacja siły dowodów naukowych .....	122
Tabela 65.	Punktacja stopnia niezaspokojenia potrzeby medycznej .....	123
Tabela 66.	Sumaryczna ocena i kwalifikacja leku do poszczególnych kategorii według wielkości wartości dodanej względem aktualnie refundowanego standardu postępowania .....	123
Tabela 67.	Ocena wartości bewacyzumabu za pomocą algorytmu PTOK/PTO .....	123
Tabela 68	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia .....	124
Tabela 69.	Badania w toku zidentyfikowane na stronie clinicaltrials.gov, EU Register Trial oraz ISRTC .....	126
Tabela 70.	Formularz do oceny wiarygodności badań RCT wg skali Jadad .....	131
Tabela 71.	Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych dychotomicznych .....	131
Tabela 72.	Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych ciągłych .....	131

## 16. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA.....	56
Rysunek 3. Schemat randomizacji ( <i>2-by 2 factorial design</i> ) pacjentek w badaniu GOG-240.....	58
Rysunek 4. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania schematów CT + BEV vs CT– analiza w podgrupach .....	61







Nazwa towarzystwa	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania	Data przeszukania

## 17.2. Wyniki wstępnej analizy klinicznej

W ramach wstępnej analizy klinicznej analizowano badania dotyczące porównania różnych chemioterapii, przedstawiono także zidentyfikowane badania dla BEV

### 17.2.1. Porównanie różnych chemioterapii stosowanych w leczeniu RSM

Zidentyfikowano następujące badania dotyczące oceny chemioterapii w przetrwałym, przerzutowym lub nawrotowym RSM:

Tabela 31.  
Odnalezione badania RCT dla potencjalnych komparatorów

L.p	Cel	Badanie	Akronim	Porównanie	Referencje
1.	Porównanie schematów skojarzonych opartych na platynie z monoterapią CIS	Omura 1997	GOG-110	CIS + PAX CIS	[38]
		Moore 2004	GOG-169	CIS + PAX CIS	[39, 40]
		Long 2005	GOG-179	CIS + TOP	[39, 40]

L.p	Cel	Badanie	Akronim	Porównanie	Referencje
				CIS	
				CIS + PAX	
2.	Porównanie różnych schematów skojarzonych opartych na CIS	Monk 2009	GOG-204	CIS + TOP	[39, 40]
				CIS + GEM	
				CIS + WIN	
3.	Porównanie schematów opartych na platynie oraz schematów bez platyny	Tewari 2014	GOG-240	CIS + PAX ± BEV	[34, 41]
				TOP + PAX ± BEV	
		Thiel 2010	AGO-Cervix 1	CIS + PAX	[42]
				TOP + PAX	
4.	Porównanie schematów opartych na cisplatynie oraz karboplatynie	Kitagawa 2015	JCOG-0505	KBP + PAX	[43, 44]
				CIS + PAX	

### 17.2.1.1. Porównanie schematów skojarzonych opartych na platynie z monoterapią CIS

#### CIS + IFO vs CIS

Pierwszym badaniem oceniającym terapię skojarzoną opratą na CIS względem monoterapii CIS jest randomizowane badanie III fazy (**GOG-110**; Omura 1997 [38]). W badaniu wzięło udział 438 pacjentek z nawrotowym, przetrwałym lub przerzutowym (IVB) RSM typu płaskonabłonkowego, o stanie sprawności 0 do 2, niekwalifikujące się do leczenia operacyjnego i/lub radioterapii. Chore zostały przydzielone do jednej z trzech terapii:

- CIS + IFO (CIS: 50 mg/m<sup>2</sup>, IFO 5 g/m<sup>2</sup> w 24-h wlewie, mesna 6 g/m<sup>2</sup> w 12-h wlewie);
- monoterapii CIS (50 mg/m<sup>2</sup> iv),
- CIS + mitolactol (CIS: 50 mg/m<sup>2</sup>, mitolactol 180 mg/m<sup>2</sup>, w dniach 2. do 6.)<sup>13</sup>.

Schemat leczenia powtarzany był co 3 tygodnie przez 6 cykli lub aż do wystąpienia progresji choroby lub toksyczności, które uniemożliwiałyby dalsze stosowanie terapii.

Wyniki uzyskane w badaniu wskazują na istotną statystycznie przewagę schematu CIS + IFO nad monoterapią CIS w odniesieniu do **przeżycia wolnego od progresji**. Także liczba pacjentek z odpowiedzią na leczenie (ogółem) była wyższa w grupie CIS + IFO niż CIS. Nie odnotowano istotnych rstatystycznie różnic w przeżyciu całkowitym pacjentek w poszczególnych grupach (Tabela 35, Tabela 36).

<sup>13</sup> ramię nieuwzględnione w opisie.

**Tabela 32.**  
Przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji u pacjentek z badania GOG-110

Grupa	CIS + IFO	CIS	p
Mediana OS [mies.]	8,0	8,3	NS
Mediana PFS [mies.]	4,6	3,2	0,003

**Tabela 33.**  
Odpowiedź na leczenie pacjentek z badania GOG-110

Odpowiedź	n/N (%)		RR [CI95%]	NNT/RD [CI95%]	p
	CIS + IFO	CIS			
Ogółem	47/151 (31)	25/140 (18)	<b>1.74 [1.14, 2.67]</b>	<b>NNT = 8 [5; 29]</b>	0,004
Całkowita	19/151 (13)	9/140 (6)	1.96 [0.92, 4.18]	0.06 [-0.01, 0.13]	bd
Częściowa	28/151 (19)	16/140 (11)	1.62 [0.92, 2.87]	0.07 [-0.01, 0.15]	bd

W grupie CIS + IFO znamienne statystycznie częściej obserwowano leukopenię, małopłytkowość, nudności i wymioty, zaburzenia funkcji nerek oraz AE neurologiczne ( $p < 0,05$ ). Szczegółowe zestawienie AE przedstawiono poniżej (Tabela 34).

**Tabela 34.**  
AE występujące u pacjentek z badania GOG-110

AE	Stopień	CIS + IFO (%)	CIS (%)
Leukopenia	0	81/146	126/137
	1	5/146	6/137
	2	5/146	4/137
	3	16/146	1/137
	4	39/146	0/137
Małopłytkowość	0	77/146	129/137
	1	24/146	7/137
	2	17/146	0/137
	3	14/146	1/137
	4	14/146	0/137
Nudności i wymioty	0	65/146	83/137
	1	20/146	22/137
	2	44/146	20/137
	3	12/146	9/137
	4	5/146	3/137
Nieprawidłowy poziom kreatyniny	0	129/146	128/137
	1	2/146	4/137
	2	5/146	3/137

AE	Stopień	CIS + IFO (%)	CIS (%)
	3	6/146	1/137
	4	4/146	1/137
Neurotoksyczność obwodowa	0	133/146	134/137
	1	7/146	3/137
	2	4/146	0/137
	3	2/146	0/137
	4	0/146	0/137
Neurotoksyczność CUN	0	105/146	133/137
	1	5/146	2/137
	2	10/146	1/137
	3	19/146	1/137
	4	7/146	0/137

### CIS + PAX vs CIS

Pierwszym badaniem oceniającym schemat CIS + PAX względem monoterapii CIS jest randomizowane badanie III fazy (**GOG-169**; Moore 2004 [39, 40]). W badaniu wzięły udział 264 pacjentki z nawrotowym, przetrwałym lub przerzutowym (IVB) RSM typu płaskonabłonkowego, o stanie sprawności 0 do 2, które zostały przydzielone do jednej z dwóch terapii:

- CIS + PAX (CIS: 50 mg/m<sup>2</sup>, PAX 135 mg/m<sup>2</sup> w 24-h wlewie);
- monoterapii CIS (50 mg/m<sup>2</sup> iv).

Schemat leczenia powtarzany był co 3 tygodnie przez 6 cykli lub aż do wystąpienia progresji choroby lub toksyczności, które uniemożliwiłyby dalsze stosowanie terapii. Analizę skuteczności przeprowadzona dla wszystkich 264 pacjentek, natomiast analizę bezpieczeństwa dla 259 chorych.

Wyniki uzyskane w badaniu wskazują na istotną statystycznie przewagę schematu CIS + PAX nad monoterapią CIS w odniesieniu do **przeżycia wolnego od progresji**. Także liczba pacjentek z odpowiedzią na leczenie była wyższa w grupie CIS + PAX niż CIS. Nie odnotowano istotnych różnic w przeżyciu całkowitym pacjentek w poszczególnych grupach (Tabela 35, Tabela 36).

**Tabela 35.**  
Przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji u pacjentek z badania Moore 2004

Grupa	CIS + PAX	CIS	p
Mediana OS [mies.]	9,7	8,8	NS
Mediana PFS [mies.]	4,8	2,8	<0,001

**Tabela 36.**  
Odpowiedź na leczenie pacjentek z badania Moore 2004

Odpowiedź	n/N (%)		RR [CI95%]	NNT/RD [CI95%]	p
	CIS + PAX	CIS			
Ogółem	47/130 (36)	26/134 (19)	1.86 [1.23, 2.82]	NNT = 6 [4; 17]	0,002
Całkowita	20/130 (15)	8/134 (6)	2.58 [1.18, 5.64]	NNT = 11 [6; 50]	bd
Częściowa	27/130 (21)	18/134 (13)	1.55 [0.90, 2.67]	0.07 [-0.02, 0.16]	bd

AE takie jak anemia oraz neutropenia stopnia 3.–4. były częstsze w grupie stosującej CIS + PAX (Tabela 37). Autorzy nie odnotowali jednak istotnych różnic w jakości życia u pacjentek stosujących poszczególne schematy leczenia.

**Tabela 37**  
AE występujące u pacjentek z badania Moore 2004

AE	Stopień	CIS (%)	CIS + PAX (%)
Leukopenia	0	12,4	66,9
	1	12,4	15,4
	2	22,5	14,6
	3	35,7	1,5
	4	17,0	1,5
Neutropenia	0	17,8	78,5
	1	7,8	12,3
	2	7,8	6,2
	3	20,9	2,3
	4	45,7	0,8
Małopłytkowość	0	62,8	86,2
	1	30,2	10,0
	2	3,1	1,5
	3	1,6	1,5
	4	2,3	0,8
Anemia	0	30,2	43,8
	1	10,9	8,5
	2	31,0	34,6
	3	22,5	9,2
	4	5,4	3,8
Nudności i wymioty	0	39,5	48,5
	1	29,5	16,2
	2	20,9	23,8
	3	9,3	9,2

AE	Stopień	CIS (%)	CIS + PAX (%)
	4	0,8	2,3
<b>Zaburzenia przewodów pokarmowych</b>	0	69,8	73,8
	1	14,0	14,6
	2	9,3	5,4
	3	6,2	3,8
	4	0,8	2,3
	<b>Zaburzenia kardiologiczne</b>	0	95,3
1		1,6	2,3
2		1,6	1,5
3		1,6	1,5
4		0,0	0,0
<b>Zaburzenia neurologiczne</b>	0	64,3	78,5
	1	19,4	8,5
	2	13,2	8,5
	3	3,1	3,1
	4	0,0	1,5
<b>Gorączka</b>	0	84,5	93,8
	1	1,6	0,8
	2	13,2	5,4
	3	0,0	0,0
	4	0,8	0,0
<b>Choroby dermatologiczne</b>	0	93,8	95,4
	1	2,3	3,8
	2	1,6	0,8
	3	1,6	0,0
	4	0,8	0,0
<b>Łysienie</b>	0	35,7	87,7
	1	11,6	8,5
	2	52,7	3,8
	3	0,0	0,0
	4	0,0	0,0
<b>Zaburzenia układu moczowo-płciowego</b>	0	82,2	80,8
	1	6,2	7,7
	2	10,9	8,5
	3	0,8	2,3
	4	0,0	0,8
<b>Zaburzenia czynności nerek</b>	0	86,0	93,8

AE	Stopień	CIS (%)	CIS + PAX (%)
	1	0,8	4,7
	2	1,5	7,0
	3	3,8	2,3
	4	0,0	0,0

## CIS + TOP

W randomizowanym badaniu III fazy (**GOG-1679**; Long 2005 [110]) wzięły udział 293 pacjentki z nawrotowym, przetrwałym lub przerzutowym (IVB) RSM typu płaskonabłonkowego, gruczolowego lub mieszanego o stanie sprawności 0 do 2, które zostały przydzielone do jednej z trzech terapii:

- CIS + TOP (CIS: 50 mg/m<sup>2</sup>; TOP: 0,75 mg/m<sup>2</sup>),
- MTX + WIN + DOXO<sup>14</sup> (MTX: 30 mg/m<sup>2</sup>, WIN: 3 mg/m<sup>2</sup>, DOXO: 30 mg/m<sup>2</sup>),
- monoterapii CIS (50 mg/m<sup>2</sup>).

Schematy powtarzano co 21 dni. Po wystąpieniu 4 (6%) zgonów związanych z leczeniem w grupie MTX + WIN + DOXO, terapię przerwano u wszystkich pacjentek, dlatego też w publikacji przedstawiono jedynie wyniki ramion CIS + TOP oraz CIS.

Pacjentki leczone terapią skojarzoną CIS + TOP miały istotnie statystycznie lepsze przeżycie (całkowite oraz wolne od progresji) jak również większy odsetek odpowiedzi na leczenie niż chore otrzymujące samą CIS (Tabela 38, Tabela 39).

**Tabela 38.**  
Przeżycie całkowite oraz wolne od progresji dla pacjentek z badania Long 2005

Grupa	CIS	CIS + TOP	HR [CI95%]	p
Mediana OS [mies.]	6,5	9,4	<b>0,76 [0,596; 0,979]</b>	<b>0,017</b>
Mediana PFS [mies.]	2,9	4,6	<b>0,76 [0,597; 0,969]</b>	<b>0,014</b>

**Tabela 39.**  
Odpowiedź na leczenie pacjentek z badania Long 2005

Odpowiedź	n/N (%)		RR [CI95%]	NNT/RD [CI95%]	p
	CIS + TOP	CIS			
Ogółem	36/147 (27)	18/146 (13)	1,99 [1,18 ; 3,33]	NNT = 9 [5; 30]	0,004
Całkowita	14/147 (10)	4/146 (3)	3,48 [1,17; 10,31]	NNT = 15 [9; 75]	bd
Częściowa	22/147 (16)	14/146 (10)	1,56 [0,83 ; 2,93]	0,05 [-0,02 ; 0,13]	bd

<sup>14</sup> MTX – metotreksat; DOXO – doksorubicyna.



W wyniki AE zmarły 3 pacjentki z grupy CIS + TOP (1 z powodu komplikacji krwiotocznych progresji choroby, a 2 z powodu zaburzeń układu oddechowego). Wśród pacjentek stosujących terapię skojarzoną CIS + TOP częściej raportowano hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3 i 4. Szczegóły dotyczące AE występujących u pacjentek podczas badania przedstawiono w Tabeli 40.

**Tabela 40.**  
**AE występujące u pacjentek z badania Long 2005**

AE	CIS		CIS + TOP	
	St. 3	St. 4	St. 3	St. 4
Leukopenia	1/146 (1)	0/146 (0)	58/147 (40)	35/147 (24)
Granulocytopenia	1/146 (1)	1/146 (1)	36/147 (25)	67/147 (46)
Małopłytkowość	5/146 (3)	0/146 (0)	36/147 (25)	10/147 (7)
Anemia	28/146 (19)	5/146 (3)	47/147 (32)	9/147 (6)
Inne hematologiczne	16/146 (11)	2/146 (1)	17/147 (12)	4/147 (3)
Infekcja	11/146 (8)	0/146 (0)	21/147 (14)	5/147 (3)
Zaburzenia czynności nerek	7/146 (5)	7/146 (5)	9/147 (6)	9/147 (6)
Nudności	13/146 (9)	0/146 (0)	18/147 (12)	2/147 (1)
Wymioty	13/146 (9)	0/146 (0)	20/147 (14)	2/147 (1)
Inne zaburzenia przewodu pokarmowego	12/146 (8)	3/146 (2)	16/147 (11)	4/147 (3)
Zaburzenia metaboliczne	14/146 (10)	1/146 (1)	13/147 (9)	7/147 (5)
Neuropatia	1/146 (1)	0/146 (0)	1/147 (1)	0/147 (0)
Inne zaburzenia neurologiczne	7/146 (5)	2/146 (1)	3/147 (2)	1/147 (1)
Zaburzenia kardiologiczne	7/146 (5)	3/146 (2)	7/147 (5)	6/147 (4)
Zaburzenia ukł. oddechowego	5/146 (3)	3/146 (2)	4/147 (3)	0/147 (0)
Ból	18/146 (12)	5/146 (3)	28/147 (19)	3/147 (2)
Zaburzenia ustrojowe	17/146 (12)	0/146 (0)	11/147 (8)	0/147 (0)
Krwotok	3/146 (2)	1/146 (1)	8/147 (5)	1/147 (1)
Zaburzenia czynności wątroby	2/146 (1)	0/146 (0)	5/147 (3)	2/147 (1)
Neutropenia	2/146 (1)		10/147 (70)	
Gorączka neutropeniczna	11/146 (8)		26/147 (18)	

#### 17.2.1.2. Porównanie różnych schematów skojarzonych opartych na CIS

Zidentyfikowano badanie RCT ukierunkowane na porównanie czterech schematów CT opartych na platynie (**GOG-204**, Monk 2009 [111]) w terapii przetrwałego, przerzutowego oraz nawrotowego RSM. Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby, sponsorem był National Cancer Institute. Do badania włączane były pacjentki z chorobą mierzalną wg RECIST, sprawnością wg GOG  $\leq 1$ . Randomizowano je do jednego z czterech ramion:

- CIS + PAX (CIS: 50 mg/m<sup>2</sup> dnia 2., PAX 135 mg/m<sup>2</sup> dnia 1. w 24-h wlewie)

- CIS + TOP (CIS: 50 mg/m<sup>2</sup> dnia 2., TOP 0,75 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1.-3.)
- CIS + WIN (CIS: 50 mg/m<sup>2</sup> dnia 2., WIN 30 mg/m<sup>2</sup> dnia 1. i 8.)
- CIS + GEM (CIS: 50 mg/m<sup>2</sup> dnia 2., GEM 1000 mg/m<sup>2</sup> dnia 1. i 8.)

We wszystkich grupach kolejne cykle ( $\leq 6^{15}$ ) powtarzane były co 21 dni. Zrekrutowano w sumie 513 pacjentek, z czego analizę skuteczności przeprowadzono dla 434, a bezpieczeństwa dla 425 leczonych. Zaplanowane 6 cykli CT otrzymało 56,3% pacjentek w grupie CIS + PAX, 47,8% w ramieniu CIS + TOP 41,7% w ramieniu CIS + WIN oraz 42,9% w grupie CIS + GEM. Po analizie wstępnej (*interim analysis*) badanie przerwano z powodu bezcelowości jego kontynuacji (*closure for futility*). Wyniki uzyskane w analizie wstępnej wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy CIS + PAX a pozostałymi ramionami poszczególnymi ramionami (za wyjątkiem przewagi nad CIS + GEM dla PFS), niemniej autorzy publikacji wskazują na trend w kierunku przewagi schematu CIS + PAX nad komparatorami w odniesieniu do OS, PFS (Tabela 41) oraz w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie (Tabela 42). Istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematami nie wykazano również w analizie jakości życia, ocenianej za pomocą kwestionariuszy FACT-Cx TOI, FACT/GOG-NTX oraz BPI. W badaniu wykazano zależność pomiędzy stosowanym schematem CT a występującymi AE dla następujących zdarzeń niepożądanych w stopniu  $\geq 3$ : leukopenia ( $p < 0,0001$ ), neutropenia ( $p < 0,0001$ ), trombocytopenia ( $p < 0,0001$ ), anemia ( $p = 0,02$ ) oraz infekcje ( $p = 0,04$ ). Ryzyko wystąpienia łysienia w stopniu 2. było istotnie statystycznie większe ( $p < 0,0001$ ) w ramieniu CIS + PAX (54%) w porównaniu do pozostałych grup CIS + TOP (26%), CIS + GEM (7%), CIS + WIN (9%). Szczegółowe zestawienie raportowanych w badaniu zdarzeń przedstawiono poniżej (Tabela 43).

**Tabela 41.**  
Przeżycie w badaniu Monk 2009 dla porównania 4 schematów zawierających CIS

Grupa	Mediana [CI95%] [mies.]	HR [CI95%] <sup>a</sup>	p
<b>Przeżycie całkowite</b>			
CIS + PAX	12,87 [10,02; 16,76]	nd	nd
CIS + TOP	10,25 [8,61; 11,66]	1,26 [0,86; 1,82]	0,89
CIS + GEM	10,28 [7,62; 11,60]	1,32 [0,91; 1,92]	0,9
CIS + WIN	9,99 [8,25; 12,25]	1,15 [0,79; 1,67]	0,71
<b>Przeżycie wolne od progresji</b>			
CIS + PAX	5,82 [4,53; 7,59]	nd	nd
TOP + PAX	4,57 [3,71; 5,75]	1,27[0,90; 1,78]	0,19
CIS + GEM	4,70 [3,58; 5,59]	1,39 [0,99; 1,96]	0,04
CIS + WIN	3,98 [3,19; 5,16]	1,36 [0,97; 1,90]	0,06

a) dla porównania względem CIS + PAX

<sup>15</sup> W przypadku pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie możliwe było kontynuowanie terapii > 6 cykli.

Tabela 42.  
Odpowiedź na leczenie w badaniu Monk 2009 dla porównania 4 schematów zawierających CIS

Grupa	n/N (%)		RR [CI95%]	NNH/RD [CI95%]	p
	CIS + 2. LEK	CIS + PAX			
<b>Ogólna odpowiedź na leczenie (całkowita + częściowa)</b>					
CIS + TOP	26/111 (23)	30/103 (29)	0,80 [0,51; 1,26]	-0,06 [-0,17; 0,06]	bd
CIS + GEM	25/112 (22)	30/103 (29)	0,77 [0,48; 1,21]	-0,07 [-0,18; 0,05]	bd
CIS + WIN	28/108 (26)	30/103 (29)	0,89 [0,57; 1,38]	-0,03 [-0,15; 0,09]	bd
<b>Odpowiedź na leczenie (całkowita)</b>					
CIS + TOP	2/111 (2)	3/103 (3)	0,62 [0,11; 3,63]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd
CIS + GEM	1/112 (<1)	3/103 (3)	0,31 [0,03; 2,90]	-0,02 [-0,06; 0,02]	bd
CIS + WIN	8/108 (7)	3/103 (3)	2,54 [0,69; 9,32]	0,04 [-0,01; 0,10]	bd
<b>Odpowiedź na leczenie (częściowa)</b>					
CIS + TOP	24/111 (22)	27/103 (26)	0,82 [0,51; 1,33]	-0,05 [-0,16; 0,07]	bd
CIS + GEM	24/112 (21)	27/103 (26)	0,82 [0,51; 1,32]	-0,05 [-0,16; 0,07]	bd
CIS + WIN	20/108 (19)	27/103 (26)	0,71 [0,42; 1,18]	-0,08 [-0,19; 0,04]	bd
<b>Choroba stabilna</b>					
CIS + TOP	53/111 (48)	50/103 (48)	0,98 [0,74; 1,30]	-0,01 [-0,14; 0,13]	bd
CIS + GEM	54/112 (48)	50/103 (48)	0,99 [0,75; 1,31]	-0,003 [-0,14; 0,13]	bd
CIS + WIN	46/108 (43)	50/103 (48)	0,88 [0,65; 1,18]	-0,06 [-0,19; 0,07]	bd
<b>Progresja choroby</b>					
CIS + TOP	32/111 (29)	23/103 (22)	1,29 [0,81; 2,05]	0,06 [-0,05; 0,18]	bd
CIS + GEM	33/112 (30)	23/103 (22)	1,32 [0,83; 2,09]	0,07 [-0,05; 0,19]	bd
CIS + WIN	34/108 (32)	23/103 (22)	1,41 [0,89; 2,22]	0,09 [-0,03; 0,21]	bd

Tabela 43.  
Zdarzenia niepożądane w st.  $\geq 3$  [%pacjentek] w badaniu Monk 2009 dla porównania 4 schematów zawierających CIS

Zdarzenie niepożądane (st. $\geq 3$ )	CIS + PAX [%]	CIS + TOP [%]	CIS + GEM [%]	CIS + WIN [%]
<b>Hematologiczne AE</b>				
Leukopenia <sup>a</sup>	63,4	70,6	43,1	67,9
Neutropenia <sup>a</sup>	78,2	82,6	42,2	78,3
Trombocytopenia <sup>a</sup>	6,9	34,9	28,4	7,5
Anemia <sup>b</sup>	16,8	34,9	33,9	29,2
Inne hematologiczne	35,6	51,4	50,5	48,1
<b>Niehematologiczne AE</b>				
Immunologiczne	5,0	2,8	0,9	0,9
Zaburzenia słuchu/ AE zw. z uchem wewn.	0,0	0,9	0,9	0,0
Inne zaburzenia słuchu	0,0	0,0	0,0	0,9

Zdarzenie niepożądane (st. ≥3)	CIS + PAX [%]	CIS + TOP [%]	CIS + GEM [%]	CIS + WIN [%]
Zatorowość	5,0	5,5	0,0	5,7
Zaburzenia funkcji lewej komory	0,0	0,9	0,9	0,0
Inne sercowo-naczyniowe	5,0	2,8	1,8	3,8
Zmęczenie	16,8	20,2	23,9	17,0
Inne objawy ogólne	1,0	0,9	0,0	0,9
Łysienie	0,0	0,0	0,0	0,0
Dermatologiczne	0,0	0,0	0,9	1,9
Nudności	13,9	8,3	5,5	12,3
Wymioty	19,8	8,3	10,1	13,2
Zapalenie żołądka	1,0	0,0	0,0	0,9
Inne żołądkowo-jelitowe	15,8	10,1	10,1	13,2
Zaburzenia poziomu kreatyniny	1,0	2,8	2,8	3,8
Inne zw. z u. moczowym	3,0	5,5	1,8	2,8
Krwotoki	1,0	1,8	5,5	1,9
Wątrobowe AE	0,0	0,0	0,9	0,0
Gorączka neutropeniczna	12,9	10,1	6,4	14,2
Infekcja bez neutropenii	12,9	4,6	9,2	7,5
Inna infekcja/gorączka	8,9	9,2	1,8	12,3
Zw. z u. limfatycznym	0,0	0,0	0,0	0,0
Metaboliczne	17,8	17,4	16,5	16,0
Mięśniowo-szkieletowe	2,0	4,6	3,7	3,8
Neuropatia obwodowa	2,0	4,6	0,9	2,8
Inne neurologiczne	3,0	1,8	5,5	4,7
Zw. z okiem/widzeniem	1,0	0,0	0,0	0,9
Ból mięśni	2,0	0,0	0,0	0,0
Ból (inny)	9,9	6,4	12,8	10,4
Zw. z u. oddechowym	3,0	5,5	3,7	1,9

p < 0,0001  
p = 0,02  
p = 0,04

### 17.2.1.3. Porównanie schematów opartych na platynie oraz schematów bez platyny

#### CIS + PAX ± BEV vs TOP + PAX ± BEV

W badaniu **GOG-240** udział wzięły 452 pacjentki z przetrwałym, przerzutowym (stadium IVB) lub nawrotowym rakiem szyjki macicy, które zrandomizowano do leczenia chemioterapią skojarzoną z bewacyzumabem lub samą chemioterapią. Do badania włączane były pacjentki z guzem nieoperacyjnym i niekwalifikującym się do radioterapii, niezależnie od tego czy były wcześniej leczone

za pomocą radiochemioterapii opartej na platynie, natomiast uprzednie stosowanie PAX lub TOP było niedozwolone. Badanie zaprojektowano do oceny dwóch porównań:

- chemioterapii skojarzonej z BEV i samej chemioterapii (CT + BEV vs CT)
- schematu opartego na cisplatynie i schematu niezawierającego cisplatyny (CIS + PAX vs TOP + PAX).

Poniżej przedstawiono wyniki drugiego z porównań, podczas gdy pierwsze opisano w analizie klinicznej.

U pacjentów stosujących schemat CT: CIS + PAX ± BEV obserwowano znacząco niższe ryzyko progresji choroby w stosunku do pacjentów stosujących TOP + PAX ± BEV (HR = 1,39 [1,09; 1,77]), natomiast nie zaobserwowano znaczących różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy poszczególnymi schematami (HR = 1,20 [0,82; 1,76]) (Tabela 44). Nie odnotowano także znaczących różnic w śmiertelności pacjentów stosujących schemat CT z CIS (HR=1,18 [0,84; 1,65] w porównaniu z chorymi leczonymi schematem zawierającym TOP (1,35 [0,68; 2,69]).

**Tabela 44**  
Przeżycie całkowite oraz przeżycie wole od progresji u pacjentów z badania GOG-240 stosujących poszczególne schematy CT

Podgrupa	Mediana [mies.]		HR [CI95%]	p
	CIS + PAX ± BEV	TOP + PAX ± BEV		
<b>OS – analiza pierwotna</b>				
<b>OS</b>	15,0	12,5	1,20 [0,82; 1,76] <sup>a</sup>	0,88
<b>PFS</b>	7,6	5,7	1,39 [1,09; 1,77]	0,008

a) Wynik dla CI99%

Wyniki kwestionariusza FACT-Cx-TOI, a także FACT/GOG-Ntx nie różniły się znacząco także pomiędzy pacjentami stosującymi poszczególne schematy CT (z lub bez BEV). Nie zaobserwowano różnic w poszczególnych grupach w odniesieniu do odsetka pacjentów uskarżających się na ból (OR = 1,3 [CI95%=0,5; 2,0], p= 0,45), jednakże wśród pacjentów odczuwających ból, wynik BPI nie mógł zostać jednoznacznie określony ze względu na duże wahania w zależności od okresu obserwacji (np. po 2. cyklu pacjenci w grupie TOP + PAX raportowali średnio o 0,71 pkt. wyższy, natomiast po 9 mies. od cyklu 1. o 0,86 pkt. niższy wynik BPI od pacjentów w grupie CIS + PAX) (Tabela 45, Tabela 46)

**Tabela 45**  
Wyniki jakości życia dla porównania poszczególnych schematów chemioterapii w badaniu GOG 240

Podgrupa	Średni wynik <sup>a</sup>		Różnica [CI 95%] <sup>b</sup>	p
	CIS + PAX ± BEV	TOP + PAX ± BEV		
<b>OS – analiza pierwotna</b>				
<b>FACT-Cx-TOI</b>	73,3	73,8	0,5 [-2,4; 3,4] <sup>c</sup>	0,66
<b>FACT/GOG-Ntx</b>	8,38	9,36	0,43 [-1,84; 0,99] <sup>c</sup>	0,45
<b>BPI</b>	5,35	4,47	bd <sup>d</sup>	0,02

a) Wynik dla 9 mies. po zastosowaniu pierwszego cyklu.

b) Średnia dla całego okresu badania.

c) Wynik dla CI 98,75%.

Różnica w BPI pomiędzy pacjentami w poszczególnych grupach nie została podana ze względu na jej duże wahania w zależności od okresu obserwacji.

**Tabela 46**  
Wyniki jakości życia dla porównania TOP + PAX ± BEV vs CIS + PAX ± BEV w badaniu GOG 240

PK	OR [CI 95%]	p
FACT/GOG-Ntx	1,05 [0,32; 1,77] <sup>a</sup>	0,87
BPI	1,3 [0,5; 2,0]	0,48

a) Wynik dla CI 98,75%.

### TOP + PAX vs TOP + CIS

Badanie AGO-Cervix 1 [42], przeprowadzono metodą otwartej próby, opublikowano je tylko w postaci doniesienia konferencyjnego, prezentującego wyłącznie wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii. 123 pacjentki z przetrwałym lub nawrotowym RSM zostało zrandomizowanych do terapii:

- TOP + PAX (TOP 1,75 mg/m<sup>2</sup>; PAX: 70 mg/m<sup>2</sup>) lub
- CIS + TOP (CIS 50 mg/m<sup>2</sup>; TOP: 1,75 mg/m<sup>2</sup>), podawanych co 21 dni przez 6 cykli.

Pacjentki leczone za pomocą schematu TOP + PAX były narażone na nieco większe ryzyko niehematologicznych AE, podczas gdy w ramieniu CIS + PAX obserwowano częściej hematologiczne AE (Tabela 47).

**Tabela 47.**  
AE występujące u pacjentek z badania AGO-Cerix-1

AE	Stopień	TOP + PAX (%)	TOP + CIS (%)
Anemia	3.-4.	8,4	5,2
Leukopenia	3.-4.	4,8	26,2
Trombocytopenia	3.-4.	1,2	8,8
Łysienie	2.	48,2	37,9
Nudności	2.	8,9	7,0
Wymioty	2.	2,7	5,7
Zmęczenie	2.-4.	30,4	17,9
Obrzęki	2.-4.	13,4	6,4
Duszność	2.-4.	11,6	7,8
Neutoksyeczność	2.-4.	0,9	3,5

Brak danych na temat istotności statystycznej oraz liczebności poszczególnych ramion.

#### 17.2.1.4. Porównanie schematów opartych na cisplatynie oraz karboplatynie

##### KBP + PAX vs CIS + PAX

Zidentyfikowano jedno badanie dedykowane porównaniu schematów opartych na karboplatynie i cisplatynie (**JCOG-0505**; Kitagawa 2015; [43, 44]). W badaniu wzięły udział 333 pacjentki z przetrwałym, przerzutowym lub nawrotowym RSM, o statusie sprawności  $\leq 2$ , nie leczone uprzednio taksanami. Chore zostały przydzielone do jednej z grup:

- CIS + PAX (PAX: 135 mg/m<sup>2</sup> (iv) w 24h wlewie dnia 1., CIS: 50 mg/m<sup>2</sup> (iv) dnia 2.),
- KBP + PAX (: 175 mg/m<sup>2</sup> (iv) w 3h wlewie dnia 1.; KBP: AUC 5 mg/mL na min. (iv) w 1h wlewie dnia 1.).

Leczenie powtarzane było co 3 tygodnie, przez maksymalnie 6 cykli lub do pogorszenia choroby lub toksyczności, które uniemożliwiałyby dalsze stosowanie terapii.

Analiza skuteczności została przeprowadzona dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 17,6 mies. wykazano, iż **skuteczność KBP + PAX w odniesieniu do OS jest nie gorsza od CIS + PAX** (HR=0,994 [CI<sub>90%</sub> 0,789; 1,253]). Mediana OS i PFS w grupie pacjentek stosujących KBP wynosiła odpowiednio 17,5 mies. i 6,2 mies., a w grupie CIS – 18,3 mies. i 6,9 mies. (Tabela 48).

W badaniu przeprowadzono także analizę post hoc, oceniającą wpływ czynników na polepszenie OS. Wśród ocenianych czynników uwzględniono: wiek ( $\leq 50$  rż. vs  $\geq 51$  rż.), status sprawności (0 vs 1–2), typ histologiczny nowotworu (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy), naświetlanie guzów ( $\geq 1$  z guzów nienaświetlony vs wszystkie guzy naświetlone), wcześniejsza terapia pochodnymi platyny (tak vs nie), okres wolny od terapii pochodnymi platyny (<6 mies. vs  $\geq 6$  mies. i <12 mies. vs  $\geq 12$  mies.). Tylko 1 z czynników – brak wcześniejszej terapii pochodnymi platyny – istotnie wpływał na medianę OS, która w podgrupach opartych na KBP i CIS wynosiła odpowiednio 13,0 mies. oraz 23,2 mies.

**Tabela 48.**  
Przeżycie całkowite oraz wolne od progresji u pacjentek z badania JCOG-0505

PK	Mediana [mies.] [CI95%]		HR [CI95%]	p
	KBP + PAX	CIS + PAX		
OS	17,5 [14,2; 20,3]	18,3 [16,1; 22,9]	<b>0,994 [0,789; 1,253]<sup>a</sup></b>	0,032
PFS	6,2 [5,5; 7,2]	6,9 [5,7; 7,9]	<b>1,041 [0,803; 1,351]</b>	0,053

- a) Dane dla CI<sub>90%</sub>; wykazano non-inferiority  
b) Nie wykazano non-inferiority

Odsetek pacjentek, które osiągnęły częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie wyniósł 58,8% [CI<sub>95%</sub>48,6; 68,5] w grupie CIS + PAX oraz 62,6% [CI<sub>95%</sub>52,3; 72,2] w grupie KBP + PAX (Tabela 49).

Tabela 49.  
Odpowiedź na leczenie w badaniu JCOG0505 dla porównania KBP + PAX vs CIS + PAX

Podgrupa	n/N (%)		RR [CI95%]	NNT/RD [CI95%]	p
	KBP + PAX	CIS + PAX			
Odpowiedź na leczenie (całkowita + częściowa)	62/99 (63) <sup>a</sup>	60/102 (59)	1,06 [0,85; 1,33]	0,04 [-0,10; 0,17]	0,665
Całkowita odpowiedź na leczenie	7/99 (7)	4/102 (4)	1,80 [0,54; 5,97]	0,03 [-0,03; 0,09]	bd

a) Odsetki w badaniu raportowano precyzyjnie i z CI[95%: 62,6 [52,3; 72,2] vs 58,8 [48,6; 68,5]

Odnotowano 1 zgon związany z leczeniem u pacjentek stosujących KBP + PAX. U żadnej z pacjentek nie raportowano reakcji nadwrażliwości (stopnia 4.) spowodowanej stosowaniem PAX. Neutropenię i gorączkę neutropeniczną o nasileniu ciężkim obserwowano znamienne statystycznie częściej w grupie CIS + PAX ( $p < 0,001$  oraz  $p = 0,031$ , odpowiednio), natomiast w ramieniu KBR + PAX istotnie statystycznie częściej obserwowano anemię i małopłytkowość o nasileniu ciężkim. Szczegółowe dane dotyczące występowania AE przedstawiono w Tabeli 50.

Transfuzje krwi oraz płytek krwi przeprowadzono odpowiednio u 18,3% i 6,3% pacjentek leczonych schematem CT opartym na KBP oraz u 8,7% i 0,8% pacjentek leczonych CIS + PAX. Jakość życia określono na podstawie średniego odsetka okresów niewymagających hospitalizacji w stosunku do okresu interwencji, był znacząco wyższy w grupie z KBP (61,9% vs 46,4%,  $p < 0,001$ ).

Tabela 50.  
AE występujące u pacjentek z badania JCOG-0505

AE	Stopień	n/N (%)		RR [CI95%]	NNH/RD [CI95%]	p
		KBP + PAX	CIS + PAX			
Neutropenia	3–4	96/126 (76,2)	106/124 (85,5)	0,89 [0,79; 1,01]	-0,09 [-0,19; 0,00]	bd
	4	57/126 (45,2)	93/124 (75,0)	<b>0,60 [0,49; 0,75]</b>	<b>NNH = 3 [2; 5]</b>	<0,001
Gorączka neutropeniczna	3–4	9/126 (7,1)	20/125 (16,0)	<b>0,45 [0,21; 0,94]</b>	<b>NNH = 11 [5; 98]</b>	0,031
Anemia	3–4	56/126 (44,4)	39/125 (31,2)	<b>1,42 [1,03; 1,97]</b>	<b>NNH = 7 [3; 73]</b>	bd
Małopłytkowość	3–4	31/126 (24,6)	4/125 (3,2)	<b>7,69 [2,80; 21,14]</b>	<b>NNH = 4 [3; 7]</b>	bd
Podwyższony poziom kreatyniny	2	6/126 (4,8)	9/125 (7,2)	0,66 [0,24; 1,80]	-0,02 [-0,08; 0,03]	bd
	3–4	0/126 (0)	3/125 (2,4)	0,14 [0,01; 2,72]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,122
Infekcja	3–4	6/126 (4,8)	6/125 (4,8)	0,99 [0,33; 2,99]	-0,004 [-0,05; 0,05]	bd
Nudności/wymioty	3–4	4/126 (3,2)	8/125 (6,4)	0,50 [0,15; 1,61]	-0,03 [-0,08; 0,02]	0,254
Zmęczenie	3–4	10/126 (7,9)	5/125 (4,0)	1,98 [0,70; 5,64]	0,04 [-0,02; 0,10]	bd
Neuropatia czuciowa	3–4	6/126 (4,8)	0/125 (0)	12,90 [0,73; 226,5]	0,05 [0,01; 0,09]	bd
Transfuzja krwi	-	23/126 (18,3)	11/125 (8,7)	<b>2,07 [1,06; 4,07]</b>	<b>NNH = 10 [5; 92]</b>	bd
Transfuzja płytek	-	8/126 (6,3)	1/125 (0,8)	<b>7,94 [1,01; 62,52]</b>	<b>NNH = 18 [9; 98]</b>	bd

AE występujące u >5% pacjentów.



## 17.2.2. Pozostałe dane kliniczne dla BEV

### 17.2.2.1. Jednoramienne badania II fazy

Spośród odnalezionych badań II fazy tylko jedno dotyczyło stosowanie BEV w terapii skojarzonej z CT u pacjentek z przetrwałym lub nawrotowym RSM (Zigelboim 2013). W pozostałych dwóch pracach analizowano albo monoterapię BEV (Monk 2009) albo skojarzenie BEV z radiochemioterapią (Scheffer 2014). Krótką charakterystykę odnalezionych publikacji przedstawiono poniżej (Tabela 51).

**Tabela 51.**  
Odnalezione badania II fazy dla BEV stosowanego w terapii RSM

Badanie	Populacja	N	Schemat leczenia	Interwencja	OI
Monk 2009	RSM przetrwały nawrotowy; typu płaskonabłonkowego lub nabłonkowo-gruczołowego; po uprzedniej $\geq 1$ CT; zmiana mierzalna wg RECIST	46	Monoterapia BEV	BEV (15 mg/kg)	cykle co 21 dni aż do progresji lub nieakceptowanej toksyczności
Scheffer 2014	RSM w stopniu IIB-IIIIB lub w przypadku potwierdzonych histologicznie przerzutów do węzłów chłonnych i/ lub przerzutów $>5$ cm IB-IIA	49	RCHT + BEV	CIS (40 mg/m <sup>2</sup> ) + RT (brachyterapia + radioterapia miednicy) + BEV (10 mg/kg)	BEV podawany co 14 dni przez 3 cykle
Zigelboim 2013	RSM nawrotowy lub przetrwały	27	CT + BEV	TOP (0,75 mg/m <sup>2</sup> ) dnia 1.-3. + CIS (50 mg/m <sup>2</sup> ) dnia 1. + BEV (15 mg/m <sup>2</sup> )	cykle co 21 dni aż do progresji lub nieakceptowanej toksyczności

### CT + BEV

Do badania Zigelboim 2013 włączano pacjentki z przetrwałym lub nawrotowym RSM, u których nie stosowano uprzednio CT. Nowotwór musiał być potwierdzony wynikiem badania histologicznego (akceptowalne typy obejmowały: płaskonabłonkowy, gruczołowy oraz gruczołowo-nabłonkowy), w stadium wykluczającym wyleczenie (*not amenable for curative treatment*) i mierzalny wg kryteriów RECIST.

Mediana okresu obserwacji wynosiła 10 mies. (zakres: 1,7 do 33,4 mies.). Pacjentkom podano w sumie 143 cykle CT + BEV (mediana 3, zakres 1 do 19). Mediana OS wynosiła 13,2 mies. [CI80%8; 15,4], a mediana PFS 7,1 mies. [CI80%4,7; 10,1]. Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie oraz wyniki dotyczące przerwanie terapii zgonów przedstawiono poniżej (Tabela 52, Tabela 53, odpowiednio).

**Tabela 52.**  
Odpowiedź na leczenie dla BEV w terapii dodanej do CT u pacjentek z RSM (Zigelboim 2013)

Punkt końcowy	n/N	Response rate [CI80%]	Mediana (zakres) [mies.]
<b>Odpowiedź na leczenie</b>			
<b>Całkowita + częściowa</b>	9/26	35% [22; 49]	bd
<b>Całkowita</b>	1/26	4% [0,4; 14]	bd
<b>Częściowa</b>	8/26	31% [19; 45]	4,4 (1,6; 9,5)
<b>Choroba stabilna</b>	10/26	39% [25; 53]	2,2 (0,7-9,6)
<b>Progresja</b>	7/26	30% [bd]	bd

**Tabela 53.**  
Skuteczność BEV w terapii dodanej do CT u pacjentek z RSM (Zigelboim 2013)

Punkt końcowy		Wynik (N = 27)
Przerwanie terapii	ogółem	27/27 (100)
	z powodu progresji choroby	11/27 (41)
	z powodu AE	13/27 (48)
	odmowa dalszego leczenia	2/27 (7)
	nadwrażliwość na CIS	n/N (%) 1/27 (4)
Zgon	ogółem	17/27 (63)
	z powodu progresji choroby	17/27 (63)
Przeżycie	z chorobą	8/27 (30%)
	bez śladów choroby	2/27 (7)

## Monoterapia BEV

Do badania Monk 2009 kwalifikowano pacjentki z przetrwałym lub nawrotowym RSM (wyłącznie typu płaskonabłonkowego lub nabłonkowo-gruczołowego), leczone uprzednio jednym lub dwoma schematami CT (nie licząc radiochemioterapii), o stopniu sprawności 0-2 wg GOG. Do badania włączono 46 pacjentek: 74% stosowało uprzednio jeden schemat CT, natomiast 26% przyjmowało w przeszłości dwa schematy CT. Pacjentkom podano łącznie 254 cykle BEV (mediana 4). Wyniki badania przedstawiono poniżej (Tabela 54).

**Tabela 54.**  
Skuteczność monoterapii BEV u pacjentek z przetrwałym lub nawrotowym RSM po uprzedniej CT (Monk 2009)

Punkt końcowy		Wynik (N = 46)
PFS	Mediana [CI95%]	3,4 mies. [2,53; 4,53]
OS		7,29 mies. [6,11; 10,41]
PFS ≥6 mies.	Odsetek pacjentek [CI90%]	23,9% [14% 36,5%]
<b>Częściowa odpowiedź na leczenie</b>		10,9% [4,4%; 21,5%]
<b>Czas odpowiedzi na leczenie</b>	Mediana (zakres)	6,21 mies. (2,83; 8,28)

Punkt końcowy		Wynik (N = 46)
Przerwanie terapii	ogółem	44/46 (96%)
	z powodu progresji choroby	36/46 (78)
	z powodu AE	4/46 (9)
Zgon	ogółem	38/46 (83)
	z powodu progresji choroby	37/46 (80)
	z powodu AE zw. z leczeniem	1/46 (2)

## RCHT + BEV

W badaniu **RTOG-0417** wzięły udział pacjentki z lokalnie zaawansowanym RSM w stadium IIB-IIIIB lub IB-IIA w przypadku przerzutów do węzłów chłonnych w miednicy i/lub guza  $\geq 5$  cm. Akceptowalne typy histologiczne obejmowały: płaskonabłonkowy, gruczolowy lub gruczolowo-płaskonabłonkowy. Mediana okresu obserwacji wynosiła 3,8 roku (zakres 0,8 do 6,0), a dla pacjentek, które przeżyły 3,9 (2,1 do 6,0). Wyniki dotyczące skuteczności zestawiono poniżej (Tabela 55).

**Tabela 55.**  
Skuteczność RCHT + BEV u pacjentek z lokalnie zaawansowanym RSM (RTOG 0417)

Punkt końcowy		Wynik (N = 46)
Obserwacje $\geq 3$ lata	OS	81,3% [67,2; 89,8]
	PFS	68,7% [53,3; 79,8]
	LFR	23,2% [11,0; 35,4]
	PAF	8,4% [0,4; 16,7]
	DF (bez PAF)	14,7% [4,5; 24,9]
	DF (uwzględniając PAF)	23,1% [11,0; 35,2]
Zgon	ogółem	11/49 (22)
	zw. z RSM	10/49 (20)
	zw. z chorobą płuc	1/49 (2)
Niepowodzenie leczenia	ogółem	16/49 (33)
	przerzuty ograniczone do macicy	12/49 (24)
	przerzuty odległe	4/49 (8)

LFR (locoregional failure) – niepowodzenie leczenia (ograniczone do macicy); PAF (paraortic nodal failure) – zajęcie węzłów chłonnych okołoaortalnych, DF (distant failure) – przerzuty odległe.

### 17.2.2.2. Serie przypadków i opisy przypadków

**Takano 2009** [125] stanowi opis serii przypadków uzyskania remisji całkowitej przerzutowego i nawrotowego raka szyjki macicy po terapii bewacyzumabem w skojarzeniu z paklitakselem lub karboplatiną. Do badania zakwalifikowano 2 pacjentki w wieku 42 i 56 lat z przetrwałym przerzutowym lub nawrotowym RSM. Jeden cykl terapii składał się z cotygodniowego podawania paklitakselu

(80 mg/m<sup>2</sup>) lub karboplatyny (AUC 2) oraz bewacyzumabu (2 mg/kg). U obydwu leczonych po podaniu 3-4 cykli stwierdzono całkowitą remisję. Zastosowana terapia u obydwu pacjentek była dobrze tolerowana, nie stwierdzono AE o nasileniu wyższym niż 3. stopień.

**Tan 2010** [126] to opis przypadku pacjentki z nawrotowym rakiem szyjki macicy. 37-letnia kobieta była uprzednio leczona za pomocą cisplatyny, jednak wykazała oporność na tę terapię. Interwencja opisywana w badaniu to bewacyzumab (3 mg/kg) w skojarzeniu z karboplatiną (AUC 5). Zastosowana terapia była dobrze tolerowana i skutkowała 3 miesięczną chorobą stabilną, po niej jednak zaobserwowano progresję.

**Wright 2006** [127] to retrospektywne badanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią u kobiet z nawrotowym rakiem szyjki macicy. Do badania włączono 6 uprzednio intensywnie leczonych pacjentek z wielogniskowym, przerzutowym RSM, które wcześniej stosowały średnio 3 inne schematy terapii. 5 spośród leczonych otrzymało bewacyzumab dodany 5-fluorouracylu (w dawce początkowej 250-500 mg) jedna bewacyzumab + kapecytabina (2000 mg 2 razy dziennie). BEV podawany był co drugi tydzień w dawce 5, 10 lub 15 mg. Mediana zastosowanych dawek BEV wynosiła 3,5 (zakres 2-15). U żadnej z pacjentek nie było konieczności redukcji dawki. Całkowitą odpowiedź na leczenie stwierdzono u jednej pacjentki, częściową odpowiedź na leczenie również u jednej, u dwóch stwierdzono chorobę stabilną i również u dwóch chorobę stabilną. Leczenie było dobrze tolerowane, aczkolwiek u jednej z pacjentek wystąpiła posocznica w stopniu 4.

### 17.3. Charakterystyka badań klinicznych

**Tabela 56.**  
**Szczegółowa charakterystyka badania GOG-240**

GOG-240 [34, 41]
Randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo bewacyzumabu w skojarzeniu z CT opartą na cisplatynie oraz schematu terapii niezawierającego pochodnych platyny u pacjentek z nawracającym, przetrwałym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.
Kryteria włączenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Przerzutowy (w stadium zaawansowana IVB), nawrotowy lub przetrwały rak szyjki macicy (płaskonabłonkowy, gruczolowy, gruczolowo-płaskonabłonkowy), niekwalifikujący się do radioterapii lub leczenia chirurgicznego.</li> <li>2. Chroba mierzalna wg tj. ≥ 1 obszar nowotworu możliwy do zmierzenia przynajmniej w 1 wymiarze; rozmiar każdej zmiany ≥20 mm (przy pomiarze technikami konwencjonalnymi, w tym badaniem palpacyjnym, RTG, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny) lub ≥10 mm (przy pomiarze spiralną tomografią komputerową); w przypadku zmian &lt;30 mm lub na prośbę lekarza prowadzącego wymagane jest potwierdzenie nowotworu biopsją; ≤1 ognisko zmian nowotworowych będące przedmiotem oceny (target lesion)<sup>a</sup> zgodnie z kryteriami RECIST<sup>b</sup>.</li> <li>3. Hematologia: ANC ≥1500/μL, płytki krwi ≥100 000/μL.</li> <li>4. Czynność nerek: stężenie kreatyniny w surowicy ≤ULN lub klirens kreatyniny (obliczony na podstawie formuły Jelliffe) ≥60 mL/min.</li> <li>5. Czynność wątroby: bilirubina ≤1,5 x normy, SGOT oraz fosfataza alkaliczna ≤2,5 x normy.</li> <li>6. Parametry krzepnięcia krwi: PT taki, aby INR ≤1,5 (lub zakres INR pomiędzy 2 i 3 w przypadku, gdy pacjentka przyjmowała stałe dawki terapeutyczne warfaryny do leczenia zakrzepicy żyłnej), PTT &lt;1,2 x ULN.</li> <li>7. Stosunek stężeń białka i kreatyniny w moczu (UPC) &lt;1.</li> <li>8. Status sprawności GOG 0 lub 1.</li> <li>9. Pacjentki po odzyskaniu sił po leczeniu chirurgicznym, radioterapii lub chemioradioterapii (czas od przyjęcia ostatniej chemioradioterapii ≤6 tyg., radioterapii ≤3 tyg., leczenia chirurgicznego ≤6 tyg. przed randomizacją).</li> <li>10. Pacjentki spełniające wszystkie wymagania wstępne zgodnie z MAP (z ang. Master protocol)</li> <li>11. Brak czynnych infekcji wymagających stosowania antybiotyków.</li> </ol>

## GOG-240 [34, 41]

## Kryteria wyłączenia

1. Obustronne wodonercze, które nie może być załagodzone za pomocą stentów lub drenażu przezskórnego.
2. Pacjentki po uprzedniej chemioterapii (z wyjątkiem chemioterapii z jednoczesną radioterapią).
3. Pacjentki stosujące paklitaksel i/lub topotekan z jednoczesną radioterapią.
4. Przerzuty na obszarze osi mózgowo-rdzeniowej.
5. Współistniejący nowotwór złośliwy (z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry).
6. Pacjentki z historią inwazyjnej choroby nowotworowej (innej niż nieczerniakowy rak skóry) z jej objawami w ciągu ostatnich 5 lat lub z przeciwwskazaniami do leczenia terapią wykorzystywaną w obecnym protokole.
7. Pacjentki z ciężkimi, niegojącymi się ranami, owrzodzeniami oraz złamaniami kości (w tym także historia przetoki brzusznej, perforacji żołądka lub ropnia w jamie brzusznej przedziale występujące 3-6 mies. przed badaniem).
8. Czynne krwawienie lub stany patologiczne (z wysokim ryzykiem krwawienia), takie jak: zaburzenia krwawienia, koagulopatia, guz obejmujący główne naczynia.
9. Obecna w historii lub czynna choroba ośrodkowego układu nerwowego, w tym: guz mózgu, niekontrolowane za pomocą standardowego leczenia drgawki, przerzuty do mózgu, udar naczyniowy mózgu, przemijający napad niedokrwienności, krwawienie podpajęczynówkowe w przebiegu 6 mies. przed badaniem.
10. Klinicznie istotne choroby układu krążenia, np. niekontrolowane nadciśnienie: skurczowe >150 mm Hg / rozkurczowe >90 mm Hg), zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa <6 mies. przed rejestracją, zastoinowa niewydolność serca stopnia ≥2 w skali NYHA, wymagające leczenia, ciężkie zaburzenia rytmu serca (z wyłączeniem bezobjawowego migotania przedsionków z kontrolowanym rytmem komór), choroby naczyń obwodowych stopnia 2 w skali CTCAE, udar naczyniowy mózgu w przebiegu 6 mies.).
11. Nadwrażliwość na produkty otrzymywane z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO) lub inne rekombinowane ludzkie lub humanizowane przeciwciała.
12. Pacjentki po lub oczekujące na zabiegi inwazyjne takie jak: główne zabiegi chirurgiczne, otwarta biopsja lub znaczące pourazowe uszkodzenia przebiegu 28 dni przed przyjęciem pierwszej dawki bewacyzumabu, główny zabieg chirurgiczny zaplanowany w trakcie badania, biopsja rdzeniowa w ciągu 7 dni przed randomizacją.
13. Status GOG 2, 3 lub 4.
14. Ciąża lub karmienie piersią.
15. Wcześniejsza terapia bewacyzumabem lub innymi inhibitorami VEGF.
16. Pacjentki z objawami niedrożności przewodu pokarmowego oraz wymagający pozajelitowego nawadniania i/lub odżywiania
17. Obecne w historii lub czynne choroby, które w opinii badacza nie kwalifikują pacjentki do badania.
18. Znacząca choroba naczyń obwodowych.
19. Historia obwodowej neuropatii stopnia ≥2.

## POPULACJA

		CIS + PAX	TOP + PAX	CIS + PAX + BEV	TOP + PAX + BEV
<b>Liczebność grup</b>		114	111	115	112
<b>Mediana wieku pacjentek w latach (zakres)</b>		45 (20-83)	48 (28-82)	47 (26-85)	49 (22-74)
<b>Status sprawności wg GOG (%)</b>	<b>0</b>	65 (57,0)	66 (59,5)	66 (57,4)	66 (58,9)
	<b>1</b>	49 (43,0)	45 (40,5)	49 (42,6)	46 (41,1)
<b>typ histologiczny nowotworu n(%)</b>	<b>Płaskonabłonkowy</b>	81 (71,1)	70 (63,1)	82 (71,3)	76 (67,9)
	<b>Gruzołowy</b>	22 (19,3)	23 (20,7)	22 (19,1)	20 (17,9)
	<b>Gruzołowo-płaskonabłonkowy</b>	11 (9,6)	10 (9,0)	10 (8,7)	13 (11,6)
<b>Stopień złośliwości nowotworu n(%)</b>	<b>1</b>	6 (5,3)	10 (9,0)	6 (5,2)	1 (1,0)
	<b>2</b>	61 (53,5)	38 (34,2)	50 (43,5)	62 (55,4)
	<b>3</b>	41 (36,0)	48 (43,2)	54 (47,0)	38 (33,9)
<b>Liczba pacjentek ze stopniem zaawansowania nowotworu (%)</b>	<b>IV</b>	114 (100)	111 (100)	115 (100)	112 (100)
	<b>Przerzutowy<sup>c</sup></b>	18 (15,8)	19 (17,1)	19 (16,5)	20 (17,9)
	<b>Nawrotowy</b>	89 (78,1)	76 (68,5)	82 (71,3)	78 (69,6)

GOG-240 [34, 41]					
<b>Liczba pacjentek ze statusem nowotworu (%)</b>	<b>Przetrwały</b>	7 (6,1)	16 (14,4)	14 (12,2)	14 (12,5)
<b>Wcześniejsza terapia platyną n(%)</b>		85 (74,6)	81 (73,0)	88 (76,5)	83 (74,1)
SCHEMAT BADANIA					
<b>Schemat dawkowania</b>	CIS: 50 mg/m <sup>2</sup> pc (iv) dnia 1. PAX: 135 lub 175 mg/m <sup>2</sup> pc (iv) dnia 1. TOP: 0,75 mg/m <sup>2</sup> pc (iv) dnia 1.-3. BEV: 15 mg/kg mc (iv) dnia 1. w cyklach co 21 dni				
<b>Kointerwencje</b>	Dozwolone było stosowanie antiemetyków, leków obniżających ciśnienie krwi oraz zapobiegających reakcjom nadwrażliwości na podawane leki. Profilaktycznie stosowanie cytokin nie było dopuszczalne. W przypadku wystąpienia hematologicznych zdarzeń niepożądanych dozwolone było podanie czynników wzrostu, suplementacja żelaza, transfuzje krwi i jej składników				
<b>Okres interwencji</b>	Aż do progresji choroby, rozwoju niedopuszczalnych działań toksycznych lub uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie (mediana dla CT: 6 cykli, zakres 0-30; mediana dla CT + BEV: 7 cykli, zakres 0-36).				
<b>Okres obserwacji</b>	Mediana 20,8 mies.				
OCENA WIARYGODNOŚCI					
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IIA				
<b>Zaprojektowane celem wykazania</b>	<i>Superiority</i> TOP + PAX nad CIS + PAX. <i>Superiority</i> CT + BEV nad CT.				
<b>I° punkt końcowy</b>	OS oraz częstotliwość i nasilenie działań niepożądanych.				
<b>Randomizacja (2 pkt)</b>	Tak, za pomocą rejestracji internetowej GOG, ze stratyfikacją ze względu na status GOG (0 lub 1), wcześniejsze stosowanie leków zawierających platynę oraz stopień zaawansowania nowotworu (przerzutowy vs przetrwały lub nawrotowy).				
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Tak				
<b>Podwójne zaślepienie (0 pkt)</b>	Brak, badanie przeprowadzone metodą otwartej próby.				
<b>Analiza wyników</b>	Sk.: ITT Bezp.: mITT (pacjenci, którzy otrzymali ≥1 dawkę terapii i dla których istniała potwierdzona informacja odnośnie AE)				
<b>Utrata z badania (1 pkt)</b>	Prawidłowy opis uraty z badania; CT: ogółem 225 pacjentek (100%), w tym 6 (3%) z powodu uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie, 115 (51%) z powodu progresji choroby, 36 (16%) z powodu toksyczności, 35 (16%) z powodu odmowy dalszego leczenia, 5 (2%) z powodu zgonu, 2 (1%) z powodu innej choroby, 21 (9%) z innych powodów oraz 5 (2%) z nieokreślonych powodów. CT + BEV: ogółem 227 (100%) pacjentek, w tym 15 (7%) z powodu uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie, 86 (38%) z powodu progresji choroby, 57 (25%) z powodu toksyczności, 28 (12%) z powodu odmowy dalszego leczenia, 6 (3%) z powodu zgonu, 4 (2%) z powodu innej choroby, 23 (10%) z innych powodów oraz 8 (4%) z nieokreślonych powodów.				
<b>Ocena w skali Jadad</b>	3/5				
<b>Sponsor badania</b>	National Cancer Institute				
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na leczenie;</li> <li>• PFS;</li> <li>• jakość życia (mierzona za pomocą kwestionariusza FACT-Cx-TOI)</li> <li>• Bezpieczeństwo: AE,</li> </ul>				

a) W przypadku wykonania biopsji zmiana będąca przedmiotem oceny powinna być miejscem, w którym przeprowadzono biopsję.

b) Do zmian niebędących przedmiotem oceny (*non-target lesions*) zakwalifikowano guzy uprzednio naświetlane, z wyjątkiem zmian z udokumentowaną progresją choroby lub biopsją potwierdzającą trwałość nowotworu ≥90 dni od zakończenia radioterapii.

## 17.4. Dodatkowe informacje do analizy wyników

### 17.4.1. Skale do oceny stopnia sprawności

Stopień	GOG	WHO
0	pełna aktywność	bez obecności objawów choroby, sprawność prawidłowa, pełna aktywność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy
1	pacjentka ambulatoryjna, ograniczona zdolność do wykonywania forsownych aktywności	obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia
2	pacjentka ambulatoryjna, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku mniej niż 50% dnia	obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku mniej niż 50% dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia
4	konieczność opieki osoby drugiej	konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku
5	-	zgon

### 17.4.2. Definicje punktów końcowych

Punkt końcowy	Definicja
<b>Odpowiedź całkowita</b>	Zanik wszystkich zmian, zarówno będących jak i niebędących przedmiotem oceny oraz brak obecności nowych zmian, udokumentowane przez dwa badania oceniające stopień zaawansowania choroby, oddzielone od siebie o $\geq 4$ tygodnie.
<b>Odpowiedź częściowa</b>	Zmniejszenie sumy najdłuższych wymiarów (LD) wszystkich wymiernych zmian będących przedmiotem oceny* o co najmniej 30% w porównaniu do sumy LD tych zmian w okresie <i>baseline</i> oraz brak wyraźnej progresji zmian niebędących przedmiotem oceny i brak nowych zmian, udokumentowane przez dwa badania oceniające stopień zaawansowania choroby, oddzielone od siebie o $\geq 4$ tygodnie.
<b>Progresja</b>	Spełnienie któregokolwiek z poniższych warunków: <ul style="list-style-type: none"> <li>Wzrost sumy LD zmian będących przedmiotem oceny o min. 20% w porównaniu do najmniejszej sumy LD odnotowanej w trakcie badania</li> <li>W przypadku gdy jedyną zmianą będącą przedmiotem oceny był pojedynczy guz w obrębie miednicy oceniony poprzez badanie fizykalne, niemierzalny radiograficznie: wzrost LD o 50% w porównaniu do najmniejszego LD odnotowanego w trakcie badania</li> <li>Pojawienie się jednej lub więcej nowych zmian</li> <li>Śmierć w wyniku choroby bez wcześniejszej obiektywnej dokumentacji progresji</li> <li>Ogólne pogorszenie stanu zdrowia związane z chorobą wymagające zmian w terapii bez obiektywnych dowodów progresji</li> <li>Wyraźna progresja obecnych zmian niebędących przedmiotem oceny innych niż wysięki opłucnowe bez cytologicznego dowodu na pochodzenie nowotworowe, w opinii lekarza prowadzącego (w tym przypadku konieczne było wyjaśnienie).</li> </ul>

LD – najdłuższy wymiar (*longest dimension*); \*W przypadku gdy jedyną zmianą będącą przedmiotem oceny był pojedynczy guz w obrębie miednicy oceniony poprzez badanie fizykalne, niemierzalny radiograficznie: zmniejszenie LD o 50%

### 17.4.3. Skale pomiarowe

Skala	Opis skali	MID <sup>a</sup>	Poprawę oznacza wynik
<b>Jakość życia</b>			
<b>FACT-Cx TOI</b>	Skala oceny jakości życia dla pacjentek z RSM, składająca się z pytań dotyczących wpływu choroby na życie codzienne w ciągu 1 tygodnia. Oceniane kategorie to: zdrowie fizyczne, samopoczucie, życie społeczne, samopoczucie, funkcjonalność w życiu codziennym oraz dodatkowe problemy. Każde pytanie oceniane jest w skali 0 (brak wpływu choroby na życie codzienne pacjenta) do 4 (bardzo duży wpływ choroby na życie pacjenta).	4–5a	malejący
<b>FACT/GOG-Ntx-4</b>	Skala oceny jakości życia dla pacjentów z neurotoksycznością, składająca się z 4 pytań dotyczących odczuwania mrowienia oraz dyskomfortu w stopach lub rękach w ciągu 1 tygodnia. Każde pytanie oceniane jest w skali 0 (brak wpływu choroby na życie codzienne pacjenta) do 4 (bardzo duży wpływ choroby na życie pacjenta).	bd	malejący
<b>BPI</b>	Skala oceniająca nasilenie bólu oraz wpływ bólu na codzienne życie pacjenta w ciągu 24 h.	bd	malejący

a) Istotna klinicznie różnica dla porównań grup w badaniu GOG 240.

## 17.5. Algorytm oceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych [124]

### 17.5.1. Zasady oceny wartości nowych leków

Tabela 57.  
Ilościowa ocena korzyści terapeutycznej związanej z poprawą czasu przeżycia

Zwiększenie mediany PFS, DFS lub TTP		Zwiększenie mediany OS	
Zakres wyniku	Punktacja	Zakres wyniku	Punktacja
< 2 miesięcy	0	< 2 miesięcy	0
2-3 miesięcy	1	2-3 miesięcy	2
4-5 miesięcy	1,5	3-4 miesięcy	3
6-7 miesięcy	2	6-7 miesięcy	4
8-9 miesięcy	2,5	8-9 miesięcy	5
10-11 miesięcy	3	10-11 miesięcy	6
≥12 miesięcy	3,5	≥12 miesięcy	3,5

TTP – (*time to progression*) czas do progresji; DFS – (*disease free survival*) czas przeżycia wolnego od choroby.

Tabela 58.  
Ilościowa ocena zmniejszenia hazardu względnego progresji, nawrotu lub zgonu\*

Zmniejszenie hazardu względnego progresji lub nawrotu (PFS, DFS lub TTP)		Zmniejszenie hazardu względnego zgonu (OS)	
HR	Punktacja	HR	Punktacja
< 0,1	0	< 0,1	0
0,1 – 0,19	1	0,1 – 0,19	2



Zmniejszenie hazardu względnego progresji lub nawrotu (PFS, DFS lub TTP)		Zmniejszenie hazardu względnego zgonu (OS)	
HR	Punktacja	HR	Punktacja
0,1 – 0,29	2	0,1 – 0,29	4
0,3-0,39	3	0,3-0,39	6
≥0,4	4	≥0,4	8

Oceniane wyłącznie w przypadku braku danych dotyczących wartości bezwzględnych dla OS i PFS

**Tabela 59.**  
Ilościowa ocena poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem chorego (HR-QoL)

Kryterium	Punktacja
Opublikowano dowody naukowe wskazujące na całkowitą, istotną poprawę HR-QoL mierzonej zwalidowanym narzędziem	3
Opublikowano wiarygodne dowody na znaczącą poprawę HR-QoL, której nie zmierzono zwalidowanym narzędziem (np. klinicznie istotna redukcja liczby przetoczeń krwi)	2
Opublikowano wiarygodne dowody naukowe wskazujące na istotną poprawę niektórych aspektów HR-QoL mierzonej zwalidowanym narzędziem lub dowody na brak pogorszenia HR-QoL	1
Niskiej jakości dowody naukowe lub brak w badaniach danych dotyczących wpływu leku na HR-QoL, lub wykazano poprawę HR-QoL względem komparatora, który nie stanowi aktualnego standardu postępowania	0
Opublikowano dowody naukowe wskazujące na umiarkowane pogorszenie HR-QoL, jednak pomiaru nie przeprowadzano z użyciem zwalidowanego narzędzia	-1
Opublikowano dowody naukowe wskazujące na istotne pogorszenie HR-QoL, jednak pomiaru nie przeprowadzano z użyciem zwalidowanego narzędzia (np. klinicznie istotny wzrost liczby incydentów gorączki neutropenicznej)	-2
Opublikowano dowody naukowe wskazujące na istotne pogorszenie HR-QoL, której pomiaru dokonywano z użyciem zwalidowanego narzędzia	-3

HR-QoL – jakość życia związana ze zdrowiem

**Tabela 60.**  
Ilościowa ocena profilu bezpieczeństwa względem aktualnie refundowanego standardu postępowania

Kryterium	Punktacja
Znacząca poprawa	2
Poprawa	1
Równorzędna toksyczność	0
Pogorszenie	-1
Znaczące pogorszenie	-2

Tabela 61.  
Ocena ilościowa efektywności kosztowej

Efektywność kosztowa (koszt inkrementalny uzyskania 1 QALY)	Punktacja
≤120 000 PLN	2
120 000-170 000 PLN	1
170 000-220 000 PLN	0
220 000-270 000 PLN	-1
>270 000 PN	-2

QALY - dodatkowy rok życia skorygowany o jakość

Tabela 62.  
Ocena ilościowa średniego kosztu leczenia ocenianym lekiem\*

Średni koszt leczenia ocenianym lekiem	Punktacja
Wyższa skuteczność i niższy koszt względem aktualnie refundowanego standardu postępowania	3
Wyższa skuteczność i porównywalny koszt względem aktualnie refundowanego standardu postępowania lub „nie gorsza” skuteczność ( <i>non-inferior</i> ) i niższy koszt względem aktualnie refundowanego standardu postępowania	2
„Nie gorsza” skuteczność ( <i>non-inferior</i> ) i porównywalny koszt względem aktualnie refundowanego standardu postępowania, jednak wykazano pewne dodatkowe korzyści dla chorych (np. niższa toksyczność) lub wyższa skuteczność i wyższy koszt względem aktualnie refundowanego standardu postępowania	1
„Nie gorsza” skuteczność ( <i>non-inferior</i> ) i porównywalny koszt względem aktualnie refundowanego standardu postępowania	0
Gorsza skuteczność i wyższy koszt względem aktualnie refundowanego standardu postępowania	-1
Gorsza skuteczność i wyższy koszt względem aktualnie refundowanego standardu postępowania	-2
Gorsza skuteczność i wyższy koszt względem aktualnie refundowanego standardu postępowania	-3

Oceniane wyłącznie w przypadku braku zweryfikowanej przez AOTMiT wartości QALY.

Tabela 63.  
Punktacja siły dowodów naukowych

Siła dowodów naukowych	Punktacja
Opublikowano wyniki dwóch lub większej liczby wysokiej jakości badań III fazy	3
Opublikowano wyniki jednego wysokiej jakości badania III fazy	2
Opublikowano wyniki badania II fazy z losowym doбором chorych	1
Opublikowano wyniki badania II fazy bez losowego doboru chorych lub wyniki badania obserwacyjnego	0
Brak publikacji pełnotekstowej — dostępne jedynie doniesienie z renomowanej konferencji poddającej recenzji zgłaszane prace	-1
Brak publikacji pełnotekstowej — dostępne jedynie doniesienie z konferencji niepoddającej recenzji zgłaszanych prac	-2
Opublikowano serię przypadków (case series)	-3

**Tabela 64.**  
Punktacja stopnia niezaspokojenia potrzeby medycznej

Alternatywa terapeutyczna	Punktacja
Brak alternatywy terapeutycznej*	2

\*Jeśli pomimo braku alternatywy terapeutycznej oferowana korzyść w zakresie zwiększenia mediany PFS lub mediany OS jest mniejsza niż 2 miesiące, punktacja wynosi 0.

**Tabela 65.**  
Sumaryczna ocena i kwalifikacja leku do poszczególnych kategorii według wielkości wartości dodanej względem aktualnie refundowanego standardu postępowania

Kategoria	Sumaryczna punktacja	Ocena	Finansowanie
A	≥9	Bardzo wysoka wartość dodana	Lek powinien być finansowany
B	7-8	Wysoka wartość dodana	Finansowanie wysoce uzasadnione
C	5-6	Umiarkowana wartość dodana	Wskazane zastosowanie instrumentu dzielenia ryzyka — producent finansuje leczenie, które nie przyniosło korzyści terapeutycznej
D	3-4	Niska wartość dodana	Finansowanie możliwe wyłącznie w sytuacji uzyskania od producenta instrumentu dzielenia ryzyka zapewniającego efektywność kosztową względem obowiązującego progu efektywności kosztowej
E	0-2	Znikoma wartość dodana	Lek nie powinien być finansowany

## 17.5.2. Ocena wartości bewacyzumabu za pomocą algorytmu PTOK/PTO

**Tabela 66.**  
Ocena wartości bewacyzumabu za pomocą algorytmu PTOK/PTO

Kryterium	Punktacja
Zwiększenie mediany PFS, DFS lub TTP	1
Zwiększenie mediany OS	3
Zmniejszenie hazardu względnego progresji lub nawrotu (PFS, DFS lub TTP)	nd
Zmniejszenie hazardu względnego zgonu (OS)	nd
Ilościowa ocena poprawyHR-QoL	1
Ilościowa ocena profilu bezpieczeństwa	-1
Ilościowa ocena efektywności kosztowej terapii	2
Ilościowa ocena średniego kosztu leczenia ocenianym lekiem	nd
Ocena stopnia niezaspokojenia potrzeby medycznej	2 [20, 128]
Ocena siły dowodów naukowych	2
<b>SUMA</b>	<b>10 (kategoria A)</b>

HR-QoL – jakość życia związana ze zdrowiem; TTP –czas do progresji; DFS –czas przeżycia wolnego od choroby.

## 17.6. Badania wykluczone z analizy klinicznej

**Tabela 67.**  
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia

Lp.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia
1.	Basu 2012 [129]	Populacja	Niezdolna populacja (pacjentki leczone wcześniej CT)
2.	Boussion 2014 [130]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
3.	Cohen 2010 [131]	Interwencja	Brak osobnych wyników dla pacjentów leczonych poszczególnymi schematami CT
4.	Eskander 2014 [132]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
5.	Friedlander 2013 [133]	Typ publikacji	Komentarz do badania GOG 240
6.	Hirte 2015 [96]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny
7.	Im 2015 [134]	Interwencja	Niezdolna interwencja (RT ± CT)
8.	Kikuchi 2011 [135]	Interwencja	Niezdolna interwencja (BEV + paklitaksel/karboplatina ± sorafen b)
9.	Leath 2013 [97]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny
10.	Liu 2014 [136]	Interwencja	Brak osobnych wyników dla pacjentów stosujących poszczególne schematy CT
11.	Monk 2009 [35]	Interwencja	Niezdolna interwencja (monoterapia BEV)
12.	Palin 2014 [128]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny (abstrakt)
13.	Peiretti 2012 [104]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
14.	Penson 2013 [137]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania GOG 240 (brak dodatkowych wyników)
15.	Petrelli 2014 [138]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny
16.	Salomon-Perzyńska 2014 [108]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
17.	Scheffer 2010 [139]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania RTOG0417
18.	Scheffer 2010 [140]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania RTOG0417
19.	Scheffer 2012 [141]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania RTOG 0417
20.	Scheffer 2012 [142]	Interwencja	Niezdolna interwencja (BEV + CIS + RT + BRT)
21.	Scheffer 2014 [36]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania RTOG 0417
22.	Takano 2012 [143]	Interwencja	Niezdolna interwencja (BEV + GEMOX ± DAZA)
23.	Tewari 2013 [144]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do GOG240 (brak dodatkowych wyników)
24.	Tewari 2014 [145]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania GOG 240 (brak dodatkowych wyników)
25.	Tewari 2014 [146]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania GOG 240 (brak dodatkowych wyników)
26.	Tewari 2014 [147]	Typ publikacji	Komentarz do badania GOG 240
27.	Tewari 2015 [148]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania GOG 240 (brak dodatkowych wyników)

Lp.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia
28.	Viswanathan 2013 [149]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania Viswanathan 2015
29.	Viswanathan 2015 [150]	Interwencja	Niezgodna interwencja (BEV + CIS +RT)
30.	Willmott 2014 [151]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania GOG 240 (brak dodatkowych wyników)
31.	Wright 2006 [127]	Interwencja	Niezgodna interwencja (BEV + fluororacyl lub BEV +kapecytabina)
32.	Zagouri 2012 [98]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny
33.	Zigelboim 2010 [152]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania Zigelboim 2013
34.	Zigelboim 2012 [119]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania Zigelboim 2013
35.	Zigelboim 2013 [37]	Interwencja	Niezgodna interwencja (BEV + CIS + TOP)

## 17.7. Badania kliniczne w toku

Tabela 68.  
Badania w toku zidentyfikowane na stronie clinicaltrials.gov, EU Register Trial oraz ISRCTN

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/ Komparator	Okres interwencji	Data rozpoczęcia/ zakończenia / Sponsor
<b>NCT00803062 / Paclitaxel and Cisplatin or Topotecan With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Cancer</b>	Typ: RCT Etap: W toku	Kobiety $\geq 18$ r. ż. z początkowym stadium IVB nawrotowego lub przetrwałego raka szyjki macicy (płaskonabłonkowego, gruczolakoraka lub gruczolowo-płaskonabłonkowego), które nie są podatne na leczenie chirurgiczne i/lub radioterapię; mierzalny rozmiar choroby, definiowany jako min. 1 obszar nowotworu możliwy do zmierzenia przynajmniej w 1 wymiarze; rozmiar każdej zmiany $\geq 20$ mm (przy pomiarze technikami konwencjonalnymi, w tym badaniem palpacyjnym, RTG, CT, MRI) lub $\geq 10$ mm (przy pomiarze spiralną CT); w przypadku zmian $< 30$ mm lub na prośbę lekarza prowadzącego wymagane jest potwierdzenie nowotworu biopsją; $\leq 1$ ognisko zmian nowotworowych będące przedmiotem oceny (target lesion) <sup>a</sup> zgodnie z kryteriami RECIST <sup>b</sup> ; ANC $\geq 1500$ /mcl, liczba płytek krwi $\geq 100\ 000$ /mcl, stężenie kreatyniny w surowicy $\leq$ ULN, klirens kreatyniny $\geq 60$ ml/min., bilirubina $\leq 1,5$ x powyżej normy, SGOT $\leq 2,5$ x powyżej normy, fosfataza a kaliczna $\leq 2,5$ x powyżej normy, PT taki, aby INR $\leq 1,5$ ((lub zakres INR pomiędzy 2 i 3 w przypadku, gdy pacjent przyjmował stałe dawki terapeutyczne warfaryny do leczenia zakrzepicy żyłnej), PTT $< 1,2$ x ULN, stosunek stężeń białka i kreatyniny w moczu (UPC) $< 1$ , status sprawności GOG 0 lub 1, pacjenci po odzyskaniu sił po leczeniu chirurgicznym, radioterapii lub chemioradioterapii (czas od przyjęcia ostatniej chemioradioterapii $\leq 6$ tyg., radioterapii $\leq 3$ tyg., leczenia chirurgicznego $\leq 6$ tyg. przed randomizacją), brak istotnych klinicznie zakażeń.	450	PAX (iv) + CIS (iv) vs PAX (iv) + CIS (iv) + BEV (iv) vs TOP (iv) + PAX (iv) vs TOP (iv) + PAX (iv) + BEV (iv)	bd	04.2009 / 03.2015 / National Cancer Institute (NCI)

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/ Komparator	Okres interwencji	Data rozpoczęcia/ zakończenia / Sponsor
<p><b>NCT00626561 / Bevacizumab and Paclitaxel for Neuroendocrine Tumors of the Cervix</b></p>	<p>Typ: OL Etap: Przerwane</p>	<p>Kobiety z potwierdzonym histologicznie zaawansowanym stadium (IVB) nawrotowego lub przetrwałego raka trzonu i szyjki macicy, mierzalny rozmiar choroby, definiowany jako min. 1 obszar nowotworu możliwy do zmierzenia przynajmniej w 1 wymiarze; rozmiar każdej zmiany <math>\geq 20</math> mm (przy pomiarze technikami konwencjonalnymi, w tym badaniem palpacyjnym, RTG, CT, MRI) lub <math>\geq 10</math> mm (przy pomiarze spiralną CT); w przypadku zmian <math>&lt; 30</math> mm lub na prośbę lekarza prowadzącego wymagane jest potwierdzenie nowotworu biopsją; <math>\leq 1</math> ognisko zmian nowotworowych będące przedmiotem oceny (target lesion)<sup>a</sup> zgodnie z kryteriami RECIST b, posiadające co najmniej 1 obszar nowotworu, który nie był naświetlany (lub biopsja wykazała jego trwałość po 90 dniach od naświetlania) służący do oceny odpowiedzi na leczenie zgodnie z protokołem RECIST<sup>b</sup>; ANC <math>\geq 1500</math>/mcl, liczba płytek krwi <math>\geq 100\ 000</math>/mcl, kreatynina <math>\leq 1,5</math> ULN, klirens kreatyniny <math>\geq 50</math> ml/min., bilirubina <math>\leq 1,5</math> x ULN, SGOT <math>\leq 2,5</math> x powyżej normy, fosfataza alkaliczna <math>\leq 2,5</math> x powyżej normy, PT taki, aby INR <math>\leq 1,5</math> (lub zakres INR pomiędzy 2 i 3 w przypadku, gdy pacjent przyjmował stałe dawki terapeutyczne warfaryny do leczenia zakrzepicy żyłnej), PTT <math>&lt; 1,2</math> x ULN, neuropatia <math>\leq 1</math> wg CTCAE, pacjenci z oceną 0 lub 1 wg ECOG, brak istotnych klinicznie zakażeń.</p>	<p>4</p>	<p>BEV10 mg/kg (iv) + PAX 60mg/m<sup>2</sup> (iv)</p>	<p>22 dni</p>	<p>02.2008 / 07.2011 / M.D. Anderson Cancer Center</p>

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/ Komparator	Okres interwencji	Data rozpoczęcia/ zakończenia / Sponsor
<b>NCT00369122 / Bevacizumab, Radiation Therapy, and Cisplatin in Treating Patients With Previously Untreated Locally Advanced Cervical Cancer</b>	Typ: OL Etap: Zakończone	Kobiety z potwierdzonym histologicznie, uprzednio nieleczonym, płaskonabłonkowym, gruczolakorakiem lub gruczołowo-płaskonabłonkowym rakiem szyjki macicy w stadium IIB-IIB (wraz z węzłami chłonnymi) lub IB-IIA (potwierdzone biopsją węzły chłonne miednicy, przerzuty i/lub wielkość guza $\geq 5$ cm), brak pozytywnych węzłów chłonnych miednicy, status sprawności wg Zubrod 0-2, leukocyty $\geq 3000/\text{mm}^3$ , bezwzględna liczba granulocytów $\geq 1500/\text{mm}^3$ , liczba płytek krwi $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ , znormalizowany czas protrombinowy (INR) $< 1,5$ , bilirubina całkowita $\leq 1,5$ mg/dL, stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5$ mg/dL, AST i ALT $\leq 2,5$ x ULN, stężenie wapnia w surowicy $\leq 1,3$ x ULN, hemoglobina $\geq 10$ g/dL, stosunek stężenia białka i kreatyniny w moczu $\leq 0,5$ lub białka w moczu $< 1000$ mg/24 h, stosowanie odpowiednich metod kontroli urodzeń.	60	BEV(iv) + brachyterapia (45 Gy) + CIS (iv)	5 tyg.	08.2006 / 06.2010 / National Cancer Institute (NCI)
<b>NCT00548418 / Topotecan, Cisplatin and Bevacizumab for Recurrent/Persistent Cervical Cancer</b>	Typ: OL Etap: Zakończone	Kobiety $\geq 18$ r.ż. z nawrotowym lub przetrwałym rakiem szyjki macicy (płaskonabłonkowym, gruczolakorakiem lub gruczołowo-płaskonabłonkowym), które nie są podatne na leczenie chirurgiczne i/lub radioterapię; brak wcześniejszej terapii (radioterapia, chemioterapia, terapia hormonalna, immunoterapia) stosowanej w leczeniu nawrotowego lub przetrwałego nowotworu, mierzalny rozmiar choroby (wg kryteriów RECIST), posiadające co najmniej 1 obszar nowotworu będący przedmiotem oceny, stan sprawności 0 lub 1, pacjentki z niedrożnością moczowodu poddane zabiegowi przywracającego drożność za pomocą stentu lub nefrostomii, pacjentki co najmniej 4 tyg. po zakończeniu poprzedniego leczenia, pacjentki w wieku rozrodczym stosujące odpowiednie metody kontroli urodzeń, ANC $\geq 1500/\text{ul}$ , liczba płytek krwi $\geq 100\ 000/\text{ul}$ , kreatynina $\leq 1,5$ ULN, bilirubina $\leq 1,5$ x ULN, AST i fosfataza alkaliczna $\leq 2,5$ x ULN, neuropatia < CTC stopnia 1, PT INR $< 1,5$ .	27	BEV 15mg/kg + CIS 50 mg/m <sup>2</sup> (iv) + TOP 0,75 mg/m <sup>2</sup> (iv)	bd	02.2007 / 12.2012 / Washington University School of Medicine



Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/ Komparator	Okres interwencji	Data rozpoczęcia/ zakończenia / Sponsor
<b>NCT00545792 / Safety Study Of Avastin And Pelvic Radiation In Women With Recurrent Gynecological Cancers</b>	Typ: OL Etap: Zakończone	Kobiety $\geq 18$ r. ż. z histologicznie potwierdzonym, lokalnym, nawracającym nowotworem ginekologicznym z nowotworem kwalifikującym się do standardowej radioterapii, status sprawności wg ECOG 0-1, po zabiegu usunięcia macicy, nawrót ograniczający się do obszaru miednicy, stężenie kreatyniny w osoczu $< 1,5$ mg/dL, całkowita bilirubina w osoczu $< 1,5$ mg/dL, SGOT/SGPT $< 3$ x ULN.	21	BEV 10 mg/kg (iv)	6 tyg.	05.2007 / 03.2013 / Dana-Farber Cancer Institute
<b>NCT00025233 / Bevacizumab in Treating Patients With Persistent or Recurrent Cancer of the Cervix</b>	Typ: OL Etap: Zakończone	Kobiety $\geq 18$ r. ż. z potwierdzonym histologicznie, przetrwałym lub nawracającym, płaskonabłonkowym rakiem szyjki macicy, stosujące uprzednio ( $\geq 1$ i $< 2$ ) chemioterapie do leczenia zaawansowanego, przerzutowego lub nawracającego raka szyjki macicy, z udokumentowaną progresją choroby, min. 1 obszar nowotworu możliwy do zmierzenia przynajmniej w 1 wymiarze; rozmiar każdej zmiany $\geq 20$ mm (przy pomiarze technkami konwencjonalnymi) lub $\geq 10$ mm (przy pomiarze spiralną CT); brak historii lub fizycznych dowodów choroby ośrodkowego układu nerwowego, kwalifikujące się do protokołu GOG, status sprawności wg GOG 0-2 (w przypadku 1 uprzedniej terapii) lub 0-1 (w przypadku 2 wcześniejszych terapii), bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1500/\text{mm}^3$ , liczba płytek krwi $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ , bilirubina $\leq 1,5$ x ULN, SGOT $\leq 2,5$ x ULN, fosfataza alkaliczna $\leq 2,5$ x ULN, INR $\leq 1,5$ , PTT $< 1,2$ x normy, kreatynina $\leq 1,5$ x ULN, klirens kreatyniny $> 60$ ml/min, pacjentki co najmniej 1 tydz. po zakończeniu poprzedniego leczenia hormonalnego, 4 tyg. od zabiegu chirurgicznego lub biopsji, oraz 3 tyg. od uprzedniego leczenia raka szyjki macicy.	51	BEV (iv)	bd	04.2002 / 07.2009 / National Cancer Institute (NCI)

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/ Komparator	Okres interwencji	Data rozpoczęcia/ zakończenia / Sponsor
<b>NCT00600210 / Previous Study   Return to List   Next Study</b> <b>Neoadjuvant Bevacizumab and Carboplatin Followed by Concurrent Bevacizumab, Carboplatin and Radiotherapy in the Primary Treatment of Cervix Cancer</b>	Typ: OL Etap: Wycofane	Pacjenci $\geq 18$ r.ż. z histologicznie potwierdzonym, uprzedni nieleczonym rakiem szyjki macicy (płaskonabłonkowym, gruczołakorakiem lub gruczołowo-płaskonabłonkowym) w stadium IB2 lub IIA (guz ma $\geq 4$ cm średnicy) IIB lub IIIB (bez wodonercza i нефункционujących nerek), IV (obszar nowotworu nie osiąga pęcherza i odbytnicy), negatywne węzły chłonne okołoaortalne, bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1500/\text{mm}^3$ , liczba płytek krwi $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ , stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5$ mg/100 mL, bilirubina $\leq 1,5$ x ULN, SGOT $\leq 3$ x ULN, fosfataza alkaliczna $\leq 3$ x ULN, status sprawności wg Zubrod 0-1, pacjenci w wieku rozrodczym stosujące odpowiednie metody kontroli urodzeń podczas badania, kwalifikujący się do równoczesnego leczenia chemioterapią i naświetlań miednicy.	0	BEV10 mg/kg (iv) + karboplatyna AUC 2 (iv) + RT(45 Gy)	bd	01.2008 / 04.2011 / Leo W. Jenkins Cancer Center

a) W przypadku wykonania biopsji zmiana będąca przedmiotem oceny powinna być miejscem, w którym przeprowadzono biopsję.

b) Do zmian niebędących przedmiotem oceny (non-target lesions) zakwalifikowano guzy uprzednio naświetlane, z wyjątkiem zmian z udokumentowaną progresją choroby lub biopsją potwierdzającą trwałość nowotworu  $\geq 90$  dni od zakończenia radioterapii.

## 17.8. Formularze wykorzystane przy opracowaniu analizy klinicznej

### 17.8.1. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych

Tabela 69.  
Formularz do oceny wiarygodności badań RCT wg skali Jadad

Autorzy	Tytuł	Czasopismo	Data/numer
<b>Ocena w skali Jadad dla randomizowanych badań klinicznych</b>			
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego
Czy badanie opisano jako randomizowane?			
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?			
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?			
<b>Suma</b>			

TAK- 1, NIE – 0.

### 17.8.2. Formularze do ekstrakcji danych

Tabela 70.  
Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych dychotomicznych

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Wartość p	Interwencja			Komparator		
			N	n	%	N	n	%

Tabela 71.  
Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych ciągłych

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Wartość p	Interwencja			Komparator		
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD