

ANALIZA KLINICZNA

Wersja 1.0



**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**



[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

INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	9
1. WSTĘP	12
1.1. Cel analizy klinicznej.....	12
1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego	12
2. PROBLEM ZDROWOTNY	13
3. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	14
3.1. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	14
3.1.1. Kryteria włączenia.....	14
3.1.2. Kryteria wykluczenia	15
3.2. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	16
3.2.1. Strategia wyszukiwania.....	16
3.2.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	16
3.2.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	17
3.2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności odnalezionych publikacji	17
3.3. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	18
3.4. Analiza statystyczna wyników	19
4. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	20
4.1. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej.....	20
4.2. Charakterystyka badania GOG-240 (badanie RCT III fazy)	21
4.3. Charakterystyka badań dla efektywności rzeczywistej	25
5. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	28
5.1. Skuteczność.....	28
5.2. Jakość życia.....	33
5.3. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa.....	35
6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ	37
7. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	38
7.1. Alerty bezpieczeństwa	38
7.1.1. Bewacyzumab.....	38
7.1.2. Cisplatyna	39

7.1.3. Paklitaksel.....	39
7.1.4. Topotekan.....	39
7.2. Dodatkowe dane na temat bezpieczeństwa z badań II fazy.....	40
7.3. Profil bezpieczeństwa bewacyzumabu w oparciu o wszystkie zarejestrowane wskazania leku.....	42
8. OPRACOWANIA WTÓRNE.....	44
9. WNIOSKI.....	45
10. OGRANICZENIA.....	46
11. DYSKUSJA.....	47
12. BIBLIOGRAFIA.....	53
13. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW.....	60
14. ANEKS.....	62
14.1. Wyniki wyszukiwania.....	62
14.2. Charakterystyka badań klinicznych.....	64
14.2.1. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań RCT.....	64
14.2.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań włączonych do analizy efektywności rzeczywistej.....	67
14.3. Dodatkowe informacje do analizy wyników.....	70
14.3.1. Skale do oceny stopnia sprawności.....	70
14.3.2. Definicje punktów końcowych.....	71
14.3.3. Skale pomiarowe.....	72
14.4. Algorytm oceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych [51].....	72
14.4.1. Zasady oceny wartości nowych leków.....	72
14.4.2. Ocena wartości bewacyzumabu za pomocą algorytmu PTOK/PTO.....	75
14.5. Badania wykluczone z analizy klinicznej.....	76
14.6. Formularze wykorzystane przy opracowaniu analizy klinicznej.....	79
14.6.1. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych.....	79
14.6.2. Formularze do ekstrakcji danych.....	84

Indeks skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse Event</i>)
ANC	Bezwzględna liczba neutrofilii (<i>Absolute neutrophil count</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (<i>Agency of Health Technology Assessment and Tariff System in Poland</i>)
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo ds. Onkologii Klinicznej (<i>American Society of Clinical Oncology</i>)
bd	Brak danych
BEV	Bewacyzumab (<i>Bevacizumab</i>)
BRT	Brachyterapia (<i>Brachytherapy</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja ds. Leków i Technologii Medycznych (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CI	Przedział ufności; przedział, w obrębie którego z przyjętym prawdopodobieństwem (zwykle 95%) mieści się parametr populacji (np. średnia) (<i>Confidence Interval</i>)
CIS	Cisplatyna (<i>Cisplatin</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (<i>Complete Response</i>)
CT	Chemioterapia (<i>Chemotherapy</i>)
DFS	Czas przeżycia bez objawów choroby (<i>Disease-free survival</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<i>The European Society for Medical Oncology</i>)
FACT-Cx-TOI	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>The Trial Outcome Index of Functional Assessment of Cancer Therapy - Cervix</i>)

GOG	Organizacja wspierająca badania nad profilaktyką i leczeniem nowotworów ginekologicznych (<i>Gynecologic Oncology Group</i>)
GOG-240	Akronim badania klinicznego (<i>Gynecologic Oncology Group 240</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
INR	Znormalizowany czas protrombinowy (<i>International normalized ratio</i>)
IS	Wynik (różnica) istotny statystycznie (<i>Statistically Significant</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention to Treat Analysis</i>)
iv	Dożylne podanie leku (<i>Intravenous</i>)
mc	Masa ciała
MD	Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy (zdarzenie)
N	Liczebność grupy
NCI CTC	Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (<i>NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
ND	Nie dotyczy
NICE	Brytyjska Agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NOS	Skala do oceny badań kohortowych (<i>Newcastle – Ottawa Scale</i>)
NNH	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>)
NNT	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>)

NS	Wynik (różnica) nieistotny statystycznie (<i>Statistically Not Significant</i>)
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
ORR	Całkowita odpowiedź na leczenie (<i>Overall Response Rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
p	Wartość p; miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd α) (<i>P-value</i>)
PAX	Paklitaksel (<i>Paclitaxel</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
pc	Powierzchnia ciała
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression-free survival</i>)
PP	Analiza wyników zgodna z protokołem (<i>Per protocol</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QoL	Jakość życia (<i>Quality of life</i>)
RCT	Badanie randomizowane (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	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>)
RECIST	Kryteria oceny odpowiedzi guzów litych (<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)
RR	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>)
RSM	Rak szyjki macicy (<i>Cervical cancer</i>)

RT	Radioterapia (<i>Radiotherapy</i>)
RWD	Badanie w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>Real World Data</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious Adverse Event</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
Skala GOG/ WHO/ ECOG	Skala służąca do oceny stopnia sprawności
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
TOP	Topotekan (<i>Topotecan</i>)
ULN	Górna granica normy (<i>Upper limit of normal</i>)
VEGF	Czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (<i>Vascular endothelial growth factor</i>)
WHO	Światowa organizacja zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

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 ≤ 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 1 316 publikacji, z których do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 85 prac. Kryteria włączenia spełniało 1 badanie RCT (GOG-240), którego wyniki przedstawiono w 4 publikacjach, a także 2 badania dla efektywności rzeczywistej (Frumovitz 2016, Lee 2019).

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). Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu były przeżycie całkowite (OS) oraz profil bezpieczeństwa. Jako II-rzędowe punkty końcowe oceniano przeżycie wolne od progresji (PFS), odpowiedź na leczenie i jakość życia. Badanie GOG-240 przeprowadzono metodą otwartej próby, przy czym zaślepionej ocenie podlegały I-rzędowe punkty końcowe.

Badania Frumovitz 2016 oraz Lee 2019 zaprojektowano jak retrospektywne, jednoosrodkowe próby obserwacyjne. Do badania Frumovitz 2016 zakwalifikowano 13 pacjentek z nawrotowym, neuroendokrynnym rakiem szyjki macicy leczonych BEV + PAX + TOP, natomiast do badania Lee 2019 włączono 52 pacjentki z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy leczone BEV + PAX + CIS. W obydwu badaniach ocenie podlegały OS, PFS, odpowiedź na leczenie oraz bezpieczeństwo.

■ Wyniki analizy skuteczności

BEV + CT vs CT

Wykazano istotną statystycznie przewagę BEV + CT nad CT w odniesieniu do **przeżycia całkowitego** (HR = 0,77 [CI_{98%}0,62; 0,95]) oraz **przeżycia wolnego od progresji** (HR = 0,68 [CI_{95%}0,56; 0,84]). **Dodanie BEV do CT związane jest z wydłużeniem mediany z 13,3 do 16,8 mies., co uznano za klinicznie istotną różnicę.** Mediana PFS po dodaniu BEV uległa wydłużeniu z 6,0 do 8,2 mies. Dodatkowo w grupie BEV + CT większy był odsetek odpowiedzi na leczenie w porównaniu z CT (49% vs 36%; RR = 1,39 [CI_{95%}1,11; 1,73]).

Dodanie BEV do CT nie wiązało się z istotnym statystycznie pogorszeniem jakości życia pacjentek, ocenianej 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.

Wyniki analizy w podgrupach przeprowadzonych dla I-rzędowego punktu końcowego – OS wskazują, że efekt terapeutyczny w tym zakresie jest spójny niezależnie od obecności czynników ryzyka i rodzaju stosowanej terapii (CIS+PAX lub TOP+PAX).

■ Wyniki analizy efektywności rzeczywistej

Skuteczność BEV + CT w badaniach efektywności rzeczywistej była zbliżona do wyników uzyskanych w badaniu GOG-240. W badaniu Lee 2019 mediana OS u pacjentek leczonych BEV + CIS + PAX wynosiła 15,3 mies., natomiast mediana PFS – 9,8 mies. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 50% pacjentek, w tym u 15% odpowiedzi całkowitą.

W badaniu Frumovitz 2016 u pacjentek z neuroendokrynnym rakiem szyjki macicy leczonych BEV + TOP + PAX mediana OS wynosiła 9,8 mies., natomiast mediana PFS – 7,8 mies. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 46% pacjentek, w tym odpowiedź całkowitą u 23%.

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

U pacjentek leczonych schematem BEV + CT zaobserwowano znamienne statystycznie większe ryzyko wystąpienia ciężkiego SAE (RR = 1,47 [CI_{95%} 1,18; 1,84]), przy czym ryzyko zgonu związanego z toksycznością leczenia było porównywalne pomiędzy grupami. Terapia BEV + CT wiązała się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia przetok (RR = 10,67 [CI_{95%} 3,32; 34,32]), w tym przetok istotnych klinicznie lub ciężkich (RR = 13,00 [CI_{95%} 1,72; 98,52]). Ponadto wśród pacjentek stosujących BEV + CT obserwowano także zwiększone ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego stopnia ≥ 2 ., neutropenii stopnia ≥ 4 . oraz powikłań zatorowo-zakrzepowych stopnia ≥ 3 . Wyniki zebrane w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają obserwacje z głównego badania klinicznego.

W wyniku przeszukania stron agencji i urzędów ds. leków, odnaleziono alerty bezpieczeństwa wskazujące na potencjalne ryzyko wystąpienia martwicy szczęki/żuchwy oraz martwiczego zapalenia powięzi w wyniku stosowania bewacyzumabu. Nie odnaleziono żadnych alertów bezpieczeństwa dla topotekan i cisplatyny.

■ Wnioski końcowe

Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią jest interwencją o udowodnionej skuteczności u pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) RSM. Zgodnie z finalnymi wynikami badania GOG-240 (Tewari 2017), stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią związane jest z istotną statystycznie poprawą przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do schematów opartych na samej chemioterapii. Dodanie bewacyzumabu do chemioterapii nie wpływa na pogorszenie jakości życia pacjentek, pomimo zwiększonego ryzyka występowania niektórych AE. Korzyści ze stosowania należy uznać za istotne klinicznie. Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby terapeutyczne pacjentek w Polsce o czym świadczą m.in. przedkładane do Ministerstwa Zdrowia wnioski o finansowanie tej opcji terapeutycznej w ramach RDTL.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa bewacyzumabu (Avastin®) dodanego do chemioterapii (cisplatyna + paklitaksel lub 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 ≤ 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.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [1, 2].

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) niekwalifikujące się do wytrzewienia lub radioterapii lub z pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) RSM, ze stopniem sprawności ≤ 1 wg WHO, u których czas od zastosowania wcześniejszej chemoradioterapii był nie krótszy niż 6 tyg., a w przypadku radioterapii nie krótszy niż 3 tyg.
Oceniana interwencja	Bewacyzumab w skojarzeniu z CT (CIS + PAX lub TOP + PAX)
Komparatory	Chemioterapia realizowana jako: <ul style="list-style-type: none"> • CIS + PAX • TOP + PAX
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS) • Przeżycie wolne od progresji (PFS) • Odpowiedź na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ○ ogółem ○ całkowita • Jakość życia • Zdarzenia niepożądane

2. Problem zdrowotny

Opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem wskaźników epidemiologicznych dostępnych w literaturze dla populacji docelowej przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego, będącej częścią wniosku o finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin® [3].

3. 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.

3.1. Kryteria włączenia i wykluczenia

3.1.1. 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 **przetwóralym lub nawrotowym RSM niekwalifikujące się do wytrzewienia lub radioterapii lub z pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) RSM, ze stopniem sprawności ≤ 1 wg WHO, u których czas od zastosowania wcześniejszej chemoradioterapii był nie krótszy niż 6 tyg., a w przypadku radioterapii nie krótszy niż 3 tyg.**

Interwencja

Bewacyzumab (Avastin®) dodany do chemioterapii skojarzonej (CT), stosowany w dawce 15 mg/kg m.c. we wlewie dożylnym co 21 dni.

Szczegółowy opis CT podano w ramach opisu komparatora.

Komparator

Chemioterapia skojarzona (CT) realizowana za pomocą:

- **CIS + PAX** (cisplatyna w dawce 50 mg/m² dnia 1. lub 2., paklitaksel 135 lub 175 mg/m² dnia 1.), cykle powtarzane co 21 dni lub
- **TOP + PAX** (topotekan 0,75 mg/m², w dniach 1.-3., paklitaksel 175 mg/m² dnia 1.), cykle powtarzane co 21 dni.

Punkty końcowe

- Przeżycie całkowite
- Przeżycie wolne od progresji
- Odpowiedź na leczenie
 - ogółem
 - całkowita
- 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 (RWD, *real world data*)

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

3.1.2. 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
- Badania opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów
- Opisy serii przypadków ($n \leq 10$).

3.2. 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.

3.2.1. 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 (MMo). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd. została potwierdzona przez drugiego analityka (AST). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (14.1).

3.2.2. 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. [4] 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 Embase),
- CENTRAL (The Cochrane Library),
- rejestry badań klinicznych (ISRCTN, ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (FDA, EMA, URPL, WHO),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką nowotworów ginekologicznych (ASCO, ESMO, GOG).

3.2.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (AST, MMo). 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 (PR). W analizie klinicznej wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych.

3.2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności odnalezionych publikacji

Ocenę ryzyka błędu systematycznego randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z metodologią opisaną w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [5], która obejmuje ocenę siedmiu kluczowych obszarów:

- generacji kodu przydziału losowego w procesie randomizacji,
- ukrycia kodu alokacji,
- zaślepienia pacjentów i personelu,
- zaślepienia osób oceniających wyniki,
- analizy niepełnych wyników,
- kompletności raportowania wyników,
- innych obszarów.

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji z uwzględnieniem aktualnego problemu zdrowotnego i przyjmuje jedną z trzech kategorii: niskie ryzyko, wysokie ryzyko oraz niejasne ryzyko [5].

Ocenę wiarygodności badań nierandomizowanych z grupą kontrolną (badania kohortowe) przeprowadzono przy wykorzystaniu skali NOS (*The Newcastle-Ottawa Scale*), według której

współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite od 0 do 9 pkt., a ocenie podlegają 3 obszary odnoszące się do:

- prawidłowości doboru grup (0–4 pkt.),
- porównywalności obu grup w odniesieniu do jednego lub więcej czynników (0–2 pkt.),
- punktów końcowych i sposobu ich analizy (0–3 pkt.) lub narażenia (0–3 pkt.).

Badania jednoramienne oceniono **za pomocą skali zaproponowanej przez brytyjską agencję HTA (NICE), w ramach której współczynnik wiarygodności przyjmuje wartości od 0 do 8 pkt.** Najwyższą ocenę w zakresie wiarygodności przyznaje się: prospektywnym wieloośrodkowym badaniom, z konsekwentnym doбором badanej populacji, w których jasno określano cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia, podano definicje punktów końcowych, sposób prezentacji wyników umożliwia jasne wnioskowanie, a ponadto autorzy badania przeprowadzili odpowiednie analizy w warstwach.

Formularze do oceny wiarygodności badań zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. 14.6.1).

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, 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).

3.3. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadziło niezależnie dwóch analityków (AST, MMo). W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków rozbieżności wyjaśniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (PR).

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

3.4. Analiza statystyczna wyników

Wyniki porównania BEV z komparatorami przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR, 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.

W przypadku badań jednoramiennych, wyniki dla dychotomicznych punktów końcowych prezentowano w postaci odsetka pacjentów ze zdarzeniem (n/N [%]), natomiast punkty końcowe ciągłe w postaci średniej z odchyleniem standardowym (SD), o ile nie zaznaczono inaczej. Punkty końcowe zależne od czasu (*time-to-event*) prezentowano w postaci median.

Niezależnie od metodyki badania, dla punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem podano kryteria klasyfikacji i oceny nasilenia zdarzeń niepożądanych, a zdarzenia niepożądane opisywano kodami ICD-10, jeżeli podano te informacje w doniesieniach naukowych.

[Redacted text block]

4. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

4.1. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej

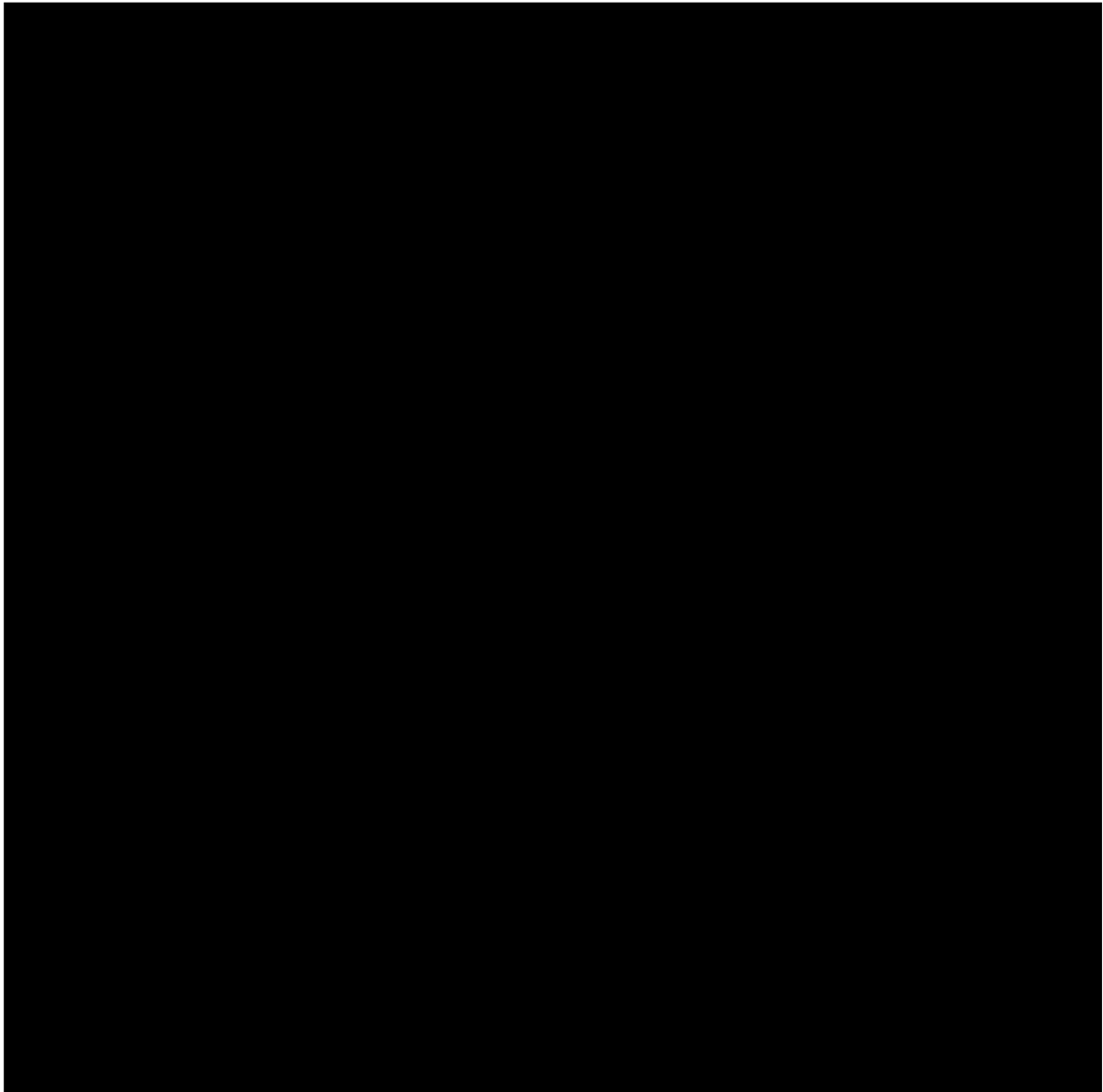
W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i innych źródeł zidentyfikowano łącznie **1 516** pozycji, w tym powtarzające się tytuły i abstrakty. Po usunięciu duplikatów w dalszej analizie uwzględniono **1 316** pozycji, z czego do analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano **85** publikacji. Kryteria włączenia spełniło **1 badanie RCT** (GOG-240), opisane w 4 publikacjach oraz **2 badania RWD** (Frumovitz 2016, Lee 2019), opisane w 2 publikacjach

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych, spełniających kryteria włączenia do analizy.

Zestawienie badań włączonych przedstawiono poniżej (Tabela 2), natomiast proces selekcji badań zgodnie z PRISMA – na rysunku poniżej (Rysunek 1). Badania wykluczone z analizy wraz z powodami wykluczenia przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 14.5).

Tabela 2.
Zestawienie badań włączonych do analizy

Badanie	Publikacja	Szczegóły	Ref.
Badania RCT			
GOG-240	Tewari 2014	Publikacja główna	[6]
	Penson 2015	Publ kacja dodatkowa	[7]
	Tewari 2017	Publ kacja dodatkowa	[8]
	NCT00803062	Raport ClinicalTrials.gov do badania GOG-240	[9]
Badania RWD			
Frumovitz 2016	Frumovitz 2016	Publikacja główna	[10]
Lee 2019	Lee 2019	Publikacja główna	[11]



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

W badaniu GOG-240 udział wzięły 452 pacjentki z przetrwałym, przerzutowym¹ (stadium IVB) lub nawrotowym 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 platynie², natomiast uprzednie stosowanie PAX lub TOP było

¹ Z wykluczeniem przerzutów do CUN

² Stosowanie w przeszłości samej chemioterapii (bez równoczesnej radioterapii) nie było dozwolone.

niedozwolone. Pacjentki stratyfikowano ze względu na status GOG³ (0 lub 1), wcześniejsze stosowanie leków zawierających platynę oraz stopień zaawansowania nowotworu (przerzutowy vs przetrwały lub nawrotowy). Szczegółowe kryteria włączenia/wykluczenia przedstawiono w Aneksie (rozd. 14.2).

W ramach chemioterapii stosowano schematy zawierające CIS + PAX (cisplatyna w dawce 50 mg/m² dnia 1. lub 2., paklitaksel 135 lub 175 mg/m² dnia 1.) albo TOP + PAX (topotekan 0,75 mg/m², w dniach 1.-3., paklitaksel 175 mg/m² dnia 1.). Kolejne cykle powtarzano co 21 dni do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie. 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.

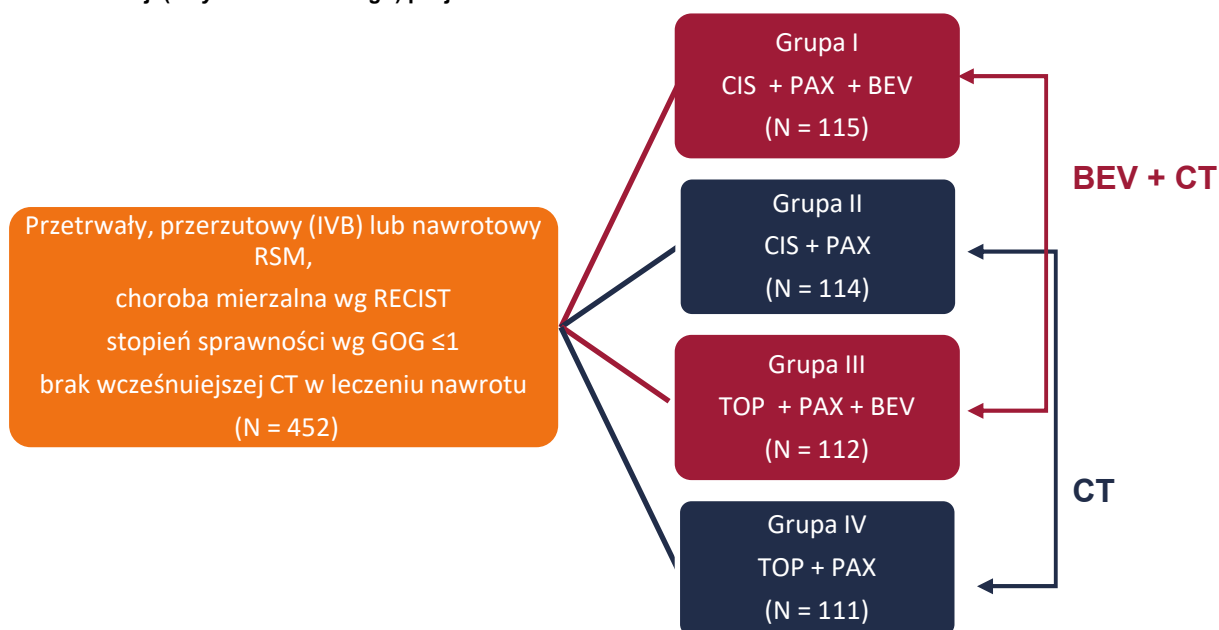
Badanie zostało zaprojektowane wg schematu 2x2 (*2-by 2 factorial design*) do oceny dwóch porównań:

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 2). 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.

³ Skala tożsama ze skalą WHO / ECOG zastosowaną w proponowanym programie lekowym – szczegóły podano w Aneksie Rozdz. 14.3.1

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



Populację badania stanowiły pacjentki z przetrwałym, przerzutowym (stadium IVB) lub nawrotowym RSM (płaskonabłonkowym, gruczołowym lub gruczołowo-nabłonkowym), które nie kwalifikowały się do radioterapii lub leczenia chirurgicznego. Pacjentki mogły być uprzednio leczone chirurgicznie (leczenie zakończone ≤ 6 tyg. przed randomizacją), radioterapią (leczenie zakończone ≤ 3 tyg. przed randomizacją) lub chemioterapią (leczenie zakończone ≤ 6 tyg. przed randomizacją). Ponadto, do badania włączone zostały pacjentki z mierzalnym rozmiarem zmian, tj. z min. 1 obszarem nowotworu możliwym do zmierzenia przynajmniej w 1 wymiarze oraz z rozmiarem każdej zmiany ≥ 20 mm (przy pomiarze technikami konwencjonalnymi, w tym badaniem palpacyjnym, RTG, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny) lub ≥ 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 nawrotowy (72%). Najczęściej występującym typem histologicznym nowotworu był rak płaskonabłonkowy (68%). U 75% pacjentek włączonych do badania uprzednio stosowano chemioterapię pochodnymi platyny (Tabela 3). Najczęstszym powodem przerwania terapii była progresja choroby (44%), natomiast u 2% przyczyną przerwania leczenia był zgon pacjentki.

Pierwszorzędowe punkty końcowe oceniane w badaniu to przeżycie całkowite (OS) oraz nasilenie działań niepożądanych, natomiast drugorzędowe to przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz odpowiedź na leczenie. Ponadto, za pomocą kwestionariuszy FACT-Cx-TOI, FACT/GOG-Ntx oraz BPI oceniano jakość życia pacjentek. Analizę wyników skuteczności przeprowadzono zgodnie z metodą ITT (*intention to treat*) dla wszystkich 452 pacjentek, natomiast analizę bezpieczeństwa przeprowadzono zgodnie z mITT, w ramach której uwzględniono pacjentki, które otrzymały leczenie oraz dla których dostępne były dane odnośnie profilu bezpieczeństwa. Dla badania GOG-240 przeprowadzono 3 analizy danych, w tym dwie analizy cząstkowe (*interim analysis*) z datą odcięcia przypadającą na luty 2012 roku po 174 zgonach (mediana okresu obserwacji: 12,5 mies.) i na grudzień 2012 r. po 271 zgonach (mediana okresu obserwacji: 20,8 mies.) oraz analizę finalną

przypadającą na marzec 2014 roku po 348 zgonach (mediana okresu obserwacji: bd). W niniejszej analizie przedstawiono wyniki II analizy cząstkowej oraz wyniki analizy finalnej. Badanie GOG-240 zostało przeprowadzone metodą otwartej próby, przy czym należy zaznaczyć, że wprowadzenie skutecznego zaślepienia nie było możliwe z uwagi na charakterystyczny profil bezpieczeństwa każdej ze stosowanych w badaniu interwencji. Wyniki I-rzędowych punktów końcowych, tj. OS, bezpieczeństwo w ramach II analizy cząstkowej oraz analizy finalnej podlegały ocenie przez zaślepiony komitet (*Data and Safety Monitoring Board*). Analiza II-rzędowych punktów końcowych oraz punktów końcowych raportowanych przez pacjenta była niezależna (Tabela 4). Sponsorem badania był *National Cancer Institute*.

Szczegółowa charakterystyka badania wraz z oceną ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane została zaprezentowana w Aneksie (rozdz. 14.2).

Tabela 3.
Wyjściowa charakterystyka populacji badania GOG-240

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

Tabela 4.
Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu GOG-240

Obszar ryzyka	Ryzyko	
Proces randomizacji	Niskie	
Ukrycie kodu alokacji	Niskie	
Zaślepienie pacjentów i personelu	Wysokie	
Zaślepienie oceny wyników	Niskie	Wysokie
Kompletność danych	Niskie	
Selektywne raportowanie wyników	Niskie	
Inne	Niskie	

4.3. Charakterystyka badań dla efektywności rzeczywistej

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 2 badania (Frumovitz 2016, Lee 2019), w których oceniano efektywność rzeczywistą dla bewacyzumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (paklitaksel + cisplatylna/topotekan) w leczeniu populacji docelowej.

Badanie Frumovitz 2016

Badanie Frumovitz 2016 zaprojektowano jako retrospektywne, jednośrodkowe badanie kohortowe (podtyp badania wg AOTMiT: IIID), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa bewacyzumabu stosowanego z paklitaksellem i topotekaniem względem innych schematów chemioterapii.

Do badania kwalifikowano wyłącznie pacjentki z drobnokomórkowym, neuroendokrynnym rakiem szyjki macicy, które otrzymały chemioterapię w I linii leczenia nawrotu nowotworu po uprzedniej terapii o charakterze leczniczym. W grupie interwencji pacjentki otrzymywały chemioterapię w 21-dniowych cyklach – BEV w dawce 15 mg/kg mc (iv) w dniu 1. cyklu, PAX w dawce 175 mg/m² pc (iv) w dniu 1. cyklu oraz TOP w dawce 0,75 mg/m² pc (iv) w dniach 1–3. cyklu. W grupie kontrolnej stosowano różne schematy chemioterapii, przy czym ze względu na fakt, iż tylko jedna pacjentka z ramienia kontroli stosowała schemat będący komparatorem w analizach HTA, w niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wyłącznie grupę pacjentek, otrzymujących wnioskowaną interwencję.

Terapię BEV + TOP + PAX zastosowano u 13 pacjentek z nawrotowym, drobnokomórkowym, neuroendokrynnym RSM, w średnim wieku wynoszącym 33 lata. Nie podano szczegółowej charakterystyki pacjentek w odniesieniu do ich statusu sprawności, stopnia złośliwości i zaawansowania nowotworu w momencie rozpoczęcia leczenia z wykorzystaniem ocenianej interwencji. Nie podano także informacji nt. wcześniejszej terapii z wykorzystaniem związków platyny (Tabela 5). Oceniane punkty końcowe obejmowały OS, PFS, odpowiedź na leczenie i bezpieczeństwo. Nie podano informacji nt. długości okresu obserwacji, natomiast leczenie pacjentek kontynuowano do momentu progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Badanie Frumovitz 2016

cechowało się bardzo dobrą wiarygodnością, uzyskało bowiem maksymalną ocenę w skali NOS (9/9 punktów). Sponsorem badania były *National Cancer Institute* i *National Institutes of Health*.

Badanie Lee 2019

Badanie Lee 2019 zaprojektowano jako retrospektywną, jednośrodkową próbę jednoramienną (podtyp wg AOTMiT: IVB), mającą na celu ocenę skuteczności bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią (cisplatyna + paklitaksel) w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego RSM.

Do badania zakwalifikowano 52 pacjentki z potwierdzoną diagnozą RSM. Średni wiek pacjentek wynosił 54 lata, a najczęstsze typy histologiczne nowotworu obejmowały raka płaskonabłonkowego (71%) oraz gruczołowego (23%). Status nowotworu większości pacjentek określono jako nawrotowy (63%), natomiast nowotwór przetrwały i przerzutowy zidentyfikowano odpowiednio u 13% i u 23% pacjentek. Wcześniejszą terapię związkami platyny otrzymało 52% pacjentek. Nie podano szczegółowych informacji nt. stanu sprawności oraz stopnia złośliwości i zaawansowania nowotworu (Tabela 5).

Chemioterapię w badaniu Lee 2019 podawano w cyklach trwających 21 dni – BEV w dawce 15 mg/kg mc (iv) w dniu 1. cyklu, PAX w dawce 135 mg/m² pc (iv) dnia 1. cyklu oraz CIS w dawce 50 mg/m² pc (iv) w dniu 2. cyklu. Leczenie kontynuowano do progresji, nieakceptowalnej toksyczności lub uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie. Mediana otrzymanych przez pacjentki cykli chemioterapii wyniosła 6 (zakres: 1–14 cykli), a średni okres obserwacji – 15,3 mies. Ocenie w badaniu podlegały OS, PFS, odpowiedź na leczenie i bezpieczeństwo. Badanie Lee 2019 cechowało się umiarkowaną wiarygodnością w skali NICE (5/8 punktów), z uwagi na jednośrodkowy i retrospektywny charakter badania oraz brak konsekwentnego doboru próby. Sponsorem badania był *Seoul National University*.

Szczegółowe charakterystyki badań zakwalifikowanych do analizy efektywności rzeczywistej wraz z oceną ich wiarygodności przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 14.2.2)

Tabela 5.
Wyjściowa charakterystyka populacji badaniach Frumovitz 2016 i Lee 2019

Grupa	Frumovitz 2016	Lee 2019
	BEV + TOP + PAX	BEV + CIS + PAX
Liczba pacjentów	13	52
Średni wiek pacjentek w latach (zakres)	33 (bd)	54 (32–81)
Status sprawności wg GOG (%)	0 1	bd Bd
Typ histologiczny nowotworu n(%)	Płaskonabłonkowy	0 (0)
	Gruczołowy	0 (0)
		37 (71)
		12 (23)

	Grupa	Frumovitz 2016	Lee 2019
		BEV + TOP + PAX	BEV + CIS + PAX
	Gruzołowo-płaskonabłonkowy	0 (0)	1 (2)
	Inny (w tym neuroendokryny)	13 (100)	2 (4)
Stopień złośliwości nowotworu n(%)	1		
	2	bd	Bd
	3		
Liczba pacjentek ze stopniem zaawansowania nowotworu (%)	IV	bd	Bd
Liczba pacjentek ze statusem nowotworu (%)	Przerzutowy	0 (0)	12 (23)
	Nawrotowy	13 (100)	33 (63)
	Przetwały	0 (0)	7 (13)
Wcześniejsza terapia platyną n(%)		bd	27 (52)

5. Wyniki analizy klinicznej

5.1. Skuteczność

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

Przeżycie całkowite

Dodanie BEV do CT skutkowało istotną statystycznie poprawą przeżycia całkowitego:

- w analizie cząstkowej II – mediana 17,0 vs 13,3 mies.; HR = 0,71 [CI_{98%} 0,54; 0,95]; p = 0,004),
- w analizie finalnej – mediana 16,8 vs 13,3 mies.; HR = 0,77 [CI_{95%} 0,77; 0,95]; p = 0,007) (Wykres 1).

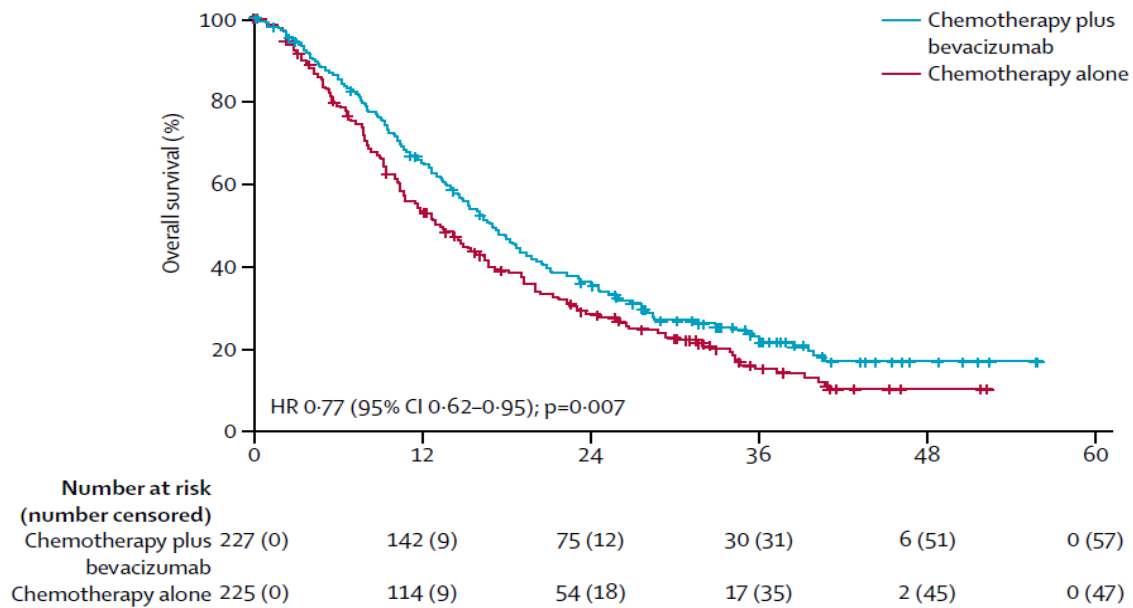
Istotną statystycznie przewagę terapii skojarzonej (CT + BEV) uzyskano również w podgrupie kobiet stosujących w ramach CT schemat CIS + PAX (Wykres 2). W podgrupie, która w ramach CT przyjmowała schemat TOP + PAX, obserwowano tendencję na korzyść schematu z BEV, aczkolwiek różnica pomiędzy grupami nie przekroczyła progu istotności statystycznej (Tabela 6, Wykres 3). Należy jednak zauważyć, iż badanie GOG-240 zostało zaprojektowane do wykazania przewagi stosowania terapii skojarzonej z BEV + CT względem CT ogółem. Porównanie w odniesieniu do poszczególnych schematów chemioterapii (CIS + PAX, TOP + PAX) należy traktować jako analizę w podgrupach, co do których porównanie mogło nie mieć odpowiedniej mocy statystycznej do wykazania przewagi. Ponadto, zbliżony wynik HR w populacji ogólnej (HR = 0,77) oraz w podgrupie stosującej TOP + PAX (HR = 0,80) wskazuje na spójność efektu terapeutycznego BEV, niezależnie od rodzaju stosowanej CT.

Tabela 6.
Wyniki przeżycia całkowitego dla pacjentek z badania GOG-240 dla porównania CT + BEV vs CT

Podgrupa	Mediana [mies.]		HR [CI _{95%}]	p
	CT + BEV	CT		
Analiza cząstkowa II (po 271 zgonach / mediana OB: 20,8 mies.)				
CT ogółem	17,0	13,3	0,71 [0,54; 0,95]^a	0,004
CIS + PAX	17,5	14,3	0,68 [0,48; 0,97]	0,04

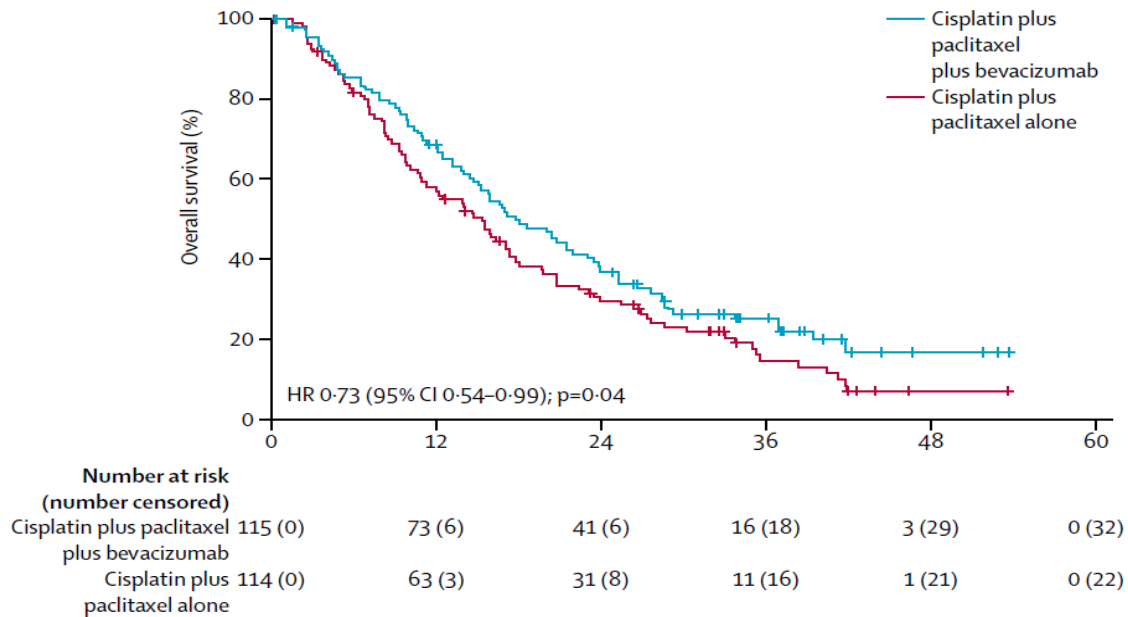
Podgrupa	Mediana [mies.]		HR [CI95%]	p
	CT + BEV	CT		
TOP + PAX	16,2	12,7	0,74 [0,53; 1,05]	0,09
Analiza finalna (po 348 zgonach / mediana OB: bd)				
CT ogółem	16,8	13,3	0,77 [0,62; 0,95]	0,007
CIS + PAX	17,5	15,0	0,73 [0,54; 0,99]	0,04
TOP + PAX	16,2	12,0	0,80 [0,59; 1,08]	0,15

a) Wynik dla CI98%

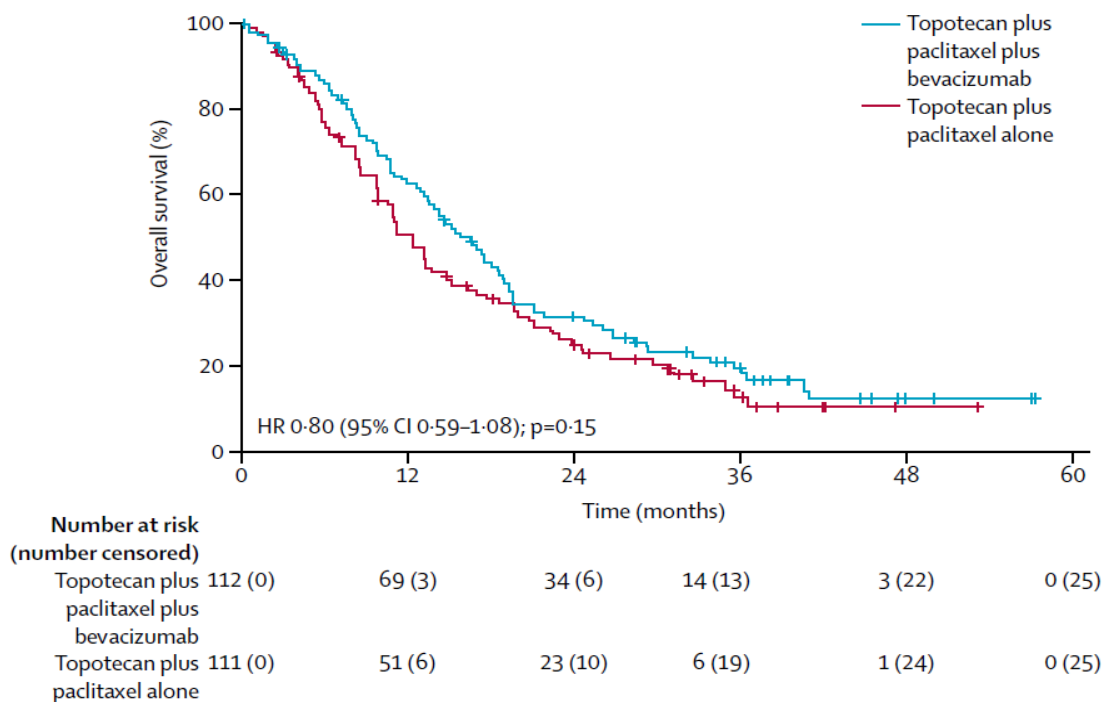
Wykres 1.**Krzywa Kaplana-Meiera dla OS dla porównania CT + BEV vs CT (analiza finalna po 348 zgonach / mediana OB: bd)**

Wykres 2.

Krzywa Kaplana-Meiera dla OS dla porównania CIS + PAX + BEV vs CIS + PAX (analiza finalna po 348 zgonach / mediana OB: bd)

**Wykres 3.**

Krzywa Kaplana-Meiera dla OS dla porównania TOP + PAX + BEV vs TOP + PAX (analiza finalna po 348 zgonach / mediana OB: bd)

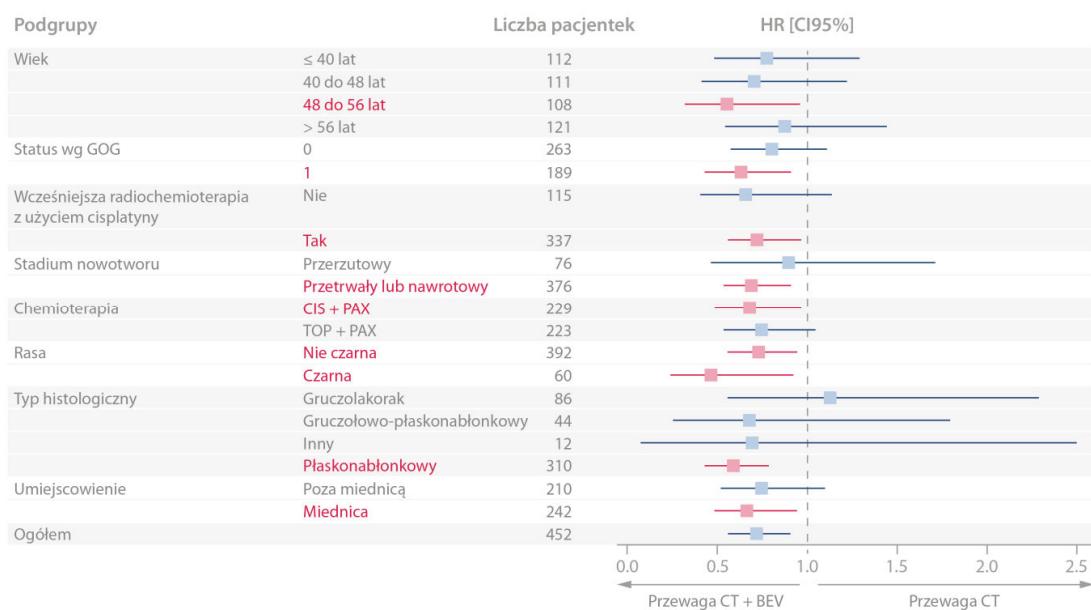


Dodatkową analizę OS przeprowadzono w podgrupach wydzielonych ze względu na wiek, status GOG, wcześniejsze stosowanie radiochemioterapii opartej na platynie, stadium choroby, leczenie TOP, rasę, typ histologiczny oraz umiejscowienie przerzutów (Rysunek 3). Istotną statystycznie

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 cechy uznawane są niekorzystne czynniki prognostyczne. **W teście dla interakcji nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy poszczególnymi podgrupami, co oznacza że korzyści z dodania BEV występują niezależnie od obecności powyższych czynników.**

Rysunek 3.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania schematów CT + BEV vs CT– analiza w podgrupach (analiza cząstkowa II po 271 zgonach / mediana OB: 20,8 mies.)



Przeżycie wolne od progresji

Dodanie BEV do CT skutkowało istotną statystycznie poprawą przeżycia wolnego od progresji:

- w analizie cząstkowej II – mediana 8,2 vs 5,9 mies.; HR = 0,67 [CI_{95%} 0,54; 0,82]; p = 0,002;
- w analizie finalnej – mediana 8,2 vs 6,0 mies.; HR = 0,68 [CI_{95%} 0,56; 0,84]; p = 0,0002 (Tabela 6).

Tabela 7.
Wyniki przeżycia wolnego od progresji dla pacjentek z badania GOG-240 dla porównania CT + BEV vs CT

Podgrupa	Mediana [mies.]		HR [CI95%]	p
	CT + BEV	CT		
Analiza cząstkowa II (po 271 zgonach / mediana OB: 20,8 mies.)				
CT ogółem	8,2	5,9	0,67 [0,54; 0,82]	0,002
Analiza finalna (po 348 zgonach / mediana OB: bd)				
CT ogółem	8,2	6,0	0,68 [0,56; 0,84]	0,0002
CIS + PAX	9,6	6,7	bd	bd
TOP + PAX	7,4	5,3	bd	bd

Odpowiedź na leczenie

W grupie BEV + CT obserwowano większy odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie w porównaniu z samą CT, zarówno w analizie cząstkowej II (ORR = 1,35 [CI_{95%} 1,08; 1,68]; p = 0,008), jak i w analizie finalnej (ORR = 1,39 [CI_{95%} 1,11; 1,73]; p = 0,003). Znamiennej statystycznie przewagę schematu skojarzonego wykazano również w odniesieniu do całkowitej odpowiedzi na leczenie. Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na rodzaj stosowanej chemioterapii potwierdziła przewagę CT + BEV w odniesieniu do odpowiedzi ogółem tylko u pacjentek stosujących TOP + PAX (Tabela 8).

Ogólna odpowiedź na leczenie stanowiła sumę odpowiedzi częściowej i całkowitej, dla których szczegółowe definicje zaprezentowane zostały w Aneksie (rozdz. 14.3.2).

Tabela 8.
Odpowiedź na leczenie w badaniu GOG-240 dla porównania CT + BEV vs CT

Punkt końcowy	Podgrupa	n/N (%)		RR [CI95%]	NNT/RD [CI95%]	p
		CT + BEV	CT			
Analiza cząstkowa II (po 271 zgonach / mediana OB: 20,8 mies.)						
ORR	CT ogółem	109/227 (48)	81/225 (36)	1,33 [1,07; 1,66]	NNT = 9 [5; 34]	0,008
	CIS + PAX	58/115 (50)	51/114 (45)	1,13 [0,86; 1,48]	0,06 [-0,07; 0,19]	0,51
	TOP + PAX	53/112 (47)	30/111 (27)	1,75 [1,22; 2,52]	NNT = 5 [4; 13]	0,002
CR	CT ogółem	28/227 (12)	14/225 (6)	1,98 [1,07; 3,66]	NNT = 17 [9; 126]	0,03
	CIS + PAX	17/115 (15)	9/114 (8)	1,87 [0,87; 4,03]	0,07 [-0,01; 0,15]	bd
	TOP + PAX	11/112 (10)	5/111 (5)	2,18 [0,78; 6,07]	0,05 [-0,01; 0,12]	bd
Analiza finalna (po 348 zgonach / mediana OB: bd)						
ORR	CT ogółem	112/227 (49)	80/225 (36)	1,39 [1,11; 1,73]	NNT = 8 [5; 22]	0,003
	CIS + PAX	58/115 (50)	52/114 (46)	1,11 [0,84; 1,45]	0,05 [-0,08; 0,18]	bd
	TOP + PAX	54/112 (48)	28/111 (25)	1,91 [1,32; 2,78]	NNT = 5 [3; 10]	bd

Punkt końcowy	Podgrupa	n/N (%)		RR [CI95%]	NNT/RD [CI95%]	p
		CT + BEV	CT			
CR	CT ogółem	31/227 (14)	17/225 (8)	1,81 [1,03; 3,17]	NNT = 17 [9; 220]	bd
	CIS + PAX	18/115 (16)	11/114 (10)	1,62 [0,80; 3,28]	0,06 [-0,03; 0,15]	bd
	TOP + PAX	13/112 (12)	6/111 (5)	2,15 [0,85; 5,45]	0,06 [-0,01; 0,13]	bd

5.2. 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% spośród 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 skali przedstawiono w Aneksie (rozdz. 14.3.3).

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 obydwa schematy CT (MD = -1,2 pkt. [CI_{98,75%} -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_{95%} -1,2; 5,3], $p = 0,20$;
- BEV + TOP + PAX vs TOP + PAX: MD = 0,1 pkt. ([CI_{95%} -3,1; 3,2], $p = 0,96$; (Tabela 9).

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_{98,75%} 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_{98,75%} -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_{95%} 0,11; 0,91]; $p = 0,02$) niż w grupie stosującej tylko chemioterapię (Tabela 10). 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_{95%} -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_{95%} 0,1; 1,09]), ani też (w podgrupie pacjentek z objawami) w średnim nasileniu tych objawów (MD = 0,15 [CI_{95%} -1,54; 1,84]; p = 0,86).

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników dla ilorazów szans wystąpienia objawów neurotoksycznych (Tabela 10) oraz dla średniego nasilenia tychże objawów, wśród pacjentek u których one wystąpiły (Tabela 10).

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 10).

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 10).

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

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

b) Średnia dla całego okresu badania.

c) Wynik dla CI 98,75%.

Tabela 10.

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
Występowanie objawów neurotoksycznych wg FACT/GOG-Ntx		
BEV + CT vs CT	0,58 [0,17; 0,98]^{ab}	0,01
BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX	0,59 [0,1; 1,09]	0,11
BEV + TOP + PAX vs TOP + PAX	0,51 [0,11; 0,91]	0,02
Występowanie bólu o nasileniu ciężkim wg BPI		
BEV +CT ogółem vs CT ogółem	0,96 [0,39; 1,52]	0,78
BEV + CIS + PAX BEV 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 różniący z publikacją główną (OR:0,58 [0,29; 1,17], p=0,05)

5.3. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane w badaniu GOG-240 oceniano wg klasyfikacji NCI CTC (NCI *Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Terapia skojarzona BEV + CT była obarczona istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego względem CT (52% vs 36%), natomiast liczba zgonów z powodu toksyczności leczenia pomiędzy ocenianymi interwencjami była porównywalna - łącznie w badaniu obserwowano 8 zgonów związanych z AE, po 4 przypadki w każdej z grup. Pacjentki stosujące BEV + CT w porównaniu do pacjentek stosujących CT istotnie statystycznie częściej doświadczały przetok ogółem, przetok istotnych klinicznie lub ciężkich, a także przetok ogółem stopnia ≥ 3 związanych z leczeniem BEV. Szczegółowa analiza profilu bezpieczeństwa przedstawiona tylko dla zdarzeń o potencjalnym związku z terapią BEV, wskazuje, że u pacjentek stosujących BEV + CT obserwowano znamienne statystycznie większe ryzyko wystąpienia przetok żołądkowo-jelitowych oraz moczowo-płciowych stopnia 2., nadciśnienia tętniczego stopnia ≥ 2 ., neutropenii stopnia ≥ 4 . oraz powikłań zatorowo-zakrzepowych stopnia ≥ 3 . Dla pozostałych zdarzeń różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (Tabela 11).

Tabela 11.

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

Zdarzenie niepożądane	St. ^a	Analiza	n/N (%)		RR [CI95%]	NNH/RD [CI95%]	p
			CT + BEV	CT			
AE ogółem							
Zgon z powodu AE	x	II	4/220 (2)	4/219 (2)	1,00 [0,25; 3,93]	-0,0001 [-0,03; 0,02]	1,0
SAE ogółem	x	F	114/220 (52)	79/219 (36)	1,44 [1,16; 1,79]	NNH = 6 [4; 15]	bd
AE szczegółowe							
Przetoka (ogółem)	x	F	32/220 (15)	3/220 (1)	10,67 [3,32; 34,32]	NNH = 7 [5; 12]	bd

Zdarzenie niepożądane	St. ^a	Analiza	n/N (%)		RR [CI95%]	NNH/RD [CI95%]	p
			CT + BEV	CT			
Przetoka klinicznie istotna lub ciężka	x	F	13/220 (6)	1/220 (<1)	13,00 [1,72; 98,52]	NNH = 18 [11; 45]	bd
AE szczegółowe o potencjalnym związku z BEV							
Przetoka (ogółem)	≥3	II	13/220 (6)	1/219 (<1)	12,94 [1,71; 98,07]	NNH = 18 [11; 45]	0,002
	2	F	11/220 (5)	1/220 (<1)	11,00 [1,43; 84,48]^c	NNH = 22 [13; 65]	0,006
Przetoka żołądkowo-jelitowa	3	F	7/220 (3)	0/220 (0)	15,00 [0,86; 261,04]	NNH = 31 [17; 142]	0,02
	≥3	II	7/220 (3)	0/219 (0)	14,93 [0,86; 259,9]	NNH = 31 [17; 140]	0,02
	2	F	8/220 (4)	1/220 (<1)	8,00 [1,01; 63,43]^c	NNH = 31 [17; 180]	0,04
Przetoka moczowo-płciowa	3	F	6/220 (3)	1/220 (<1)	6,00 [0,73; 49,43] ^c	0,02 [-0,001; 0,05]	0,12
	≥3	II	6/220 (3)	1/219 (<1)	5,97 [0,73; 49,20]	0,02 [-0,001; 0,05]	0,12
Żołądkowo-jelitowe^b	≥2	II	114/220 (52)	96/219 (44)	1,18 [0,97; 1,44]	0,08 [-0,01; 0,17]	0,1
Nadciśnienie tętnicze	≥2	F	55/220 (25)	4/220 (2)	13,75 [5,07; 37,29]^c	NNH = 4 [3; 5]	0,001
Białkomocz	≥3	F	5/220 (2)	0/220 (0)	11,00 [0,61; 197,74]	NNH = 44 [22; 864]	0,06
Ból	≥2	II	71/220 (32)	62/219 (28)	1,14 [0,86; 1,52]	0,04 [-0,05; 0,13]	0,41
Neutropenia	≥4	F	80/220 (36)	58/220 (26)	1,37 [1,04; 1,83]^c	NNH = 10 [5; 72]	0,03
Gorączka neutropeniczna	≥3	F	12/220 (5)	12/220 (5)	1,00 [0,46; 2,18] ^c	0,00 [-0,04; 0,04]	1,0
Powikłania zatorowo-zakrzepowe	≥3	F	18/220 (8)	4/220 (2)	4,50 [1,55; 13,08]^c	NNH = 15 [9; 42]	0,004
Krwawienie do CUN	≥3	II	0	0	nd	nd	nd
Krwawienie z przewodu pokarmowego	≥3	F	4/220 (2)	1/220 (<1)	4,00 [0,45; 35,50] ^c	0,01 [-0,01; 0,03]	0,37
Krwawienie z układu moczowo-płciowego	≥3	II	6/220 (3)	1/219 (<1)	5,97 [0,73; 49,20]	0,02 [-0,001; 0,05]	0,12
Ból	≥2	F	72/220 (33)	63/220 (29)	1,14 [0,86; 1,51]^c	0,04 [-0,05; 0,13]	0,41

a) stopień nasilenia wg NCI CTCAE,

b) z wykluczeniem przetok.

c) wartość raportowana przez autorów badania.

6. Analiza efektywności rzeczywistej

W badaniu Lee 2019 mediana OS u pacjentek z nawrotowym, przetrwałym lub przerzutowym RSM leczonych BEV + CIS + PAX wynosiła 15,3 mies., natomiast mediana PFS 9,8 mies. Z kolei w badaniu Frumovitz 2016 u pacjentek z nawrotowym, neuroendokrynnym RSM mediana OS była wynosiła 9,7 mies., a mediana PFS 7,8 mies. Odpowiedź na leczenie odnotowano u 50% pacjentek z badania Lee 2019 oraz u 46% pacjentek z badania Frumovitz 2016, natomiast całkowitą odpowiedź na leczenie odnotowano u 15% oraz 23% pacjentek odpowiednio (Tabela 12).

W badaniach RWD nie raportowano szczegółowo bezpieczeństwa. W badaniu Frumovitz 2016 podano wyłącznie informację, iż leczenie schematem BEV+ PAX+ TOP z powodu jego toksyczności zaprzestano u 1 pacjentki. Z kolei w badaniu Lee 2019 zmniejszenie dawki CT było konieczne u 31% pacjentów. Ponadto, w badaniu Lee 2019 u niewielkiego odsetka pacjentów raportowano zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , takie jak gorączka neutropeniczna (8%), nadciśnienie (6%) i przetoka (4%).

Wyniki dotyczące efektywności rzeczywistej bewacyzumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią są zasadniczo spójne z wynikami uzyskanymi w badaniu GOG-240.

Tabela 12.
Wyniki skuteczności bewacyzumabu stosowanego w skojarzeniu z CT w badaniach typu RWD

Punkt końcowy	Frumovitz 2016	Lee 2019
	BEV + TOP + PAX	BEV + CIS + PAX
Mediana OS [CI95%] w mies.	9,7 [7,8; NR]	15,3 [9,1; 21,5]
Mediana PFS [CI95%] w mies.	7,8 [4,5; 21,8]	9,8 [7,7; 11,9]
ORR [n/N (%)]	6/13 (46)	26/52 (50)
CR [n/N (%)]	3/13 (23) ^a	8/52 (15)

a) Ponadto, 2 pacjentki uzyskały odpowiedź całkowitą w odniesieniu do zmian zlokalizowanych w obrębie klatki piersiowej, brzucha i miednicy, ale doszło u nich do przerzutowania nowotworu do mózgu podczas leczenia BEV + TOP + PAX.

Tabela 13.
Wyniki bezpieczeństwa bewacyzumabu stosowanego w skojarzeniu z CT w badaniach typu RWD

Punkt końcowy	Frumovitz 2016	Lee 2019
	BEV + TOP + PAX	BEV + CIS + PAX
Bezpieczeństwo ogólne		
Zaprzestanie leczenia z powodu AE	1/13 (8)	-
Redukcja dawki CT	-	16/52 (31)
AE stopnia ≥ 3		
Gorączka neutropeniczna	-	4/52 (8)
Nadciśnienie	-	3/52 (6)
Przetoka ^a	-	2/52 (4)

a) Odbytniczno-pochwowa lub moczowo-płciowa.

7. 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)
- Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).

Ostatniego przeszukania dotyczącego wydanych komunikatów bezpieczeństwa dokonano w dniu 14 stycznia 2020 r.

7.1. Alerty bezpieczeństwa

7.1.1. Bewacyzumab

Na stronie URPL odnaleziono dwa alerty dotyczące bezpieczeństwa bewacyzumabu z 2010 r. oraz 2013 r. W pierwszym alercie URPL informował o przypadkach martwicy kości szczęki/żuchwy u pacjentów z chorobą nowotworową, stosujących produkt Avastin® (którzy w większości, otrzymywali równocześnie lub w przeszłości bisfosfoniany w postaci infuzji dożylniej). Występowanie martwicy kości szczęki/żuchwy mogło związane być ze stosowaniem bisfosfonianów, które mogą pozostać aktywne w tkance kostnej przez wiele miesięcy po zakończeniu ich stosowania. Charakterystykę produktu leczniczego Avastin® uzupełniono o dodatkową informację dotyczącą bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu w kontekście ewentualnego występowania martwicy kości szczęki/żuchwy. [12] W drugim alercie URPL wydał ostrzeżenie dotyczące przypadków występowania martwiczego zapalenia powięzi (w tym przypadki zakończone zgonem) u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Avastin® w ramach badań klinicznych. W przypadku wystąpienia martwiczego zapalenia powięzi zaleca się przerwanie terapii produktem Avastin® i rozpoczęcie odpowiedniego leczenia. [13]

Na stronie EMA oraz FDA nie odnaleziono alertów bezpieczeństwa dotyczących stosowania bewacyzumabu.

Według danych WHO w latach 2000–2020 zgłoszono łącznie 64 390 przypadków działań niepożądanych związanych ze stosowaniem bewacyzumabu (ADR, *adverse drug reactions*). Najczęstsze kategorie działań niepożądanych obejmowały zaburzenia uogólnione i stany w miejscu

podania, zaburzenia układu nerwowego oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (Tabela 14). [14]

7.1.2. Cisplatyna

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

Zgodnie z danymi WHO, w latach 1978–2020 zgłoszono łącznie 81 649 ADR związanych ze stosowaniem cisplatyny. Najczęstsze kategorie działań niepożądanych obejmowały zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia krwi i układu limfatycznego oraz zaburzenia uogólnione i stany w miejscu podania (Tabela 14). [14]

7.1.3. Paklitaksel

Na stronie URPL odnaleziono jeden komunikat z 2014 r. skierowany do fachowego personelu ochrony zdrowia, dotyczący obecności widocznych w zawieszynie produktu Abraxane® nitkowatych wtrętów. W komunikacie zalecono ocenę wzrokową preparatu przed infuzją oraz przeprowadzenie filtracji w przypadku stwierdzenia wtrętów. [15]

Na stronach EMA i FDA nie odnaleziono żadnych alertów dotyczących bezpieczeństwa paklitakselu.

Zgodnie z danymi WHO, w latach 1992–2020 zgłoszono łącznie 97 371 ADR związanych ze stosowaniem paklitakselu. Najczęściej raportowane kategorie działań niepożądanych obejmowały zaburzenia uogólnione i stany w miejscu podania, zaburzenia krwi i układu limfatycznego oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (Tabela 14). [14]

7.1.4. Topotekan

Na stronach internetowych EMA, URPL i FDA nie odnaleziono alertów bezpieczeństwa dla topotekanu.

Według danych WHO w latach 1997–2020 łącznie zgłoszono 5 915 ADR związanych ze stosowaniem topotekanu. Najczęstsze kategorie działań niepożądanych obejmowały zaburzenia krwi i układu limfatycznego, zaburzenia uogólnione i stany w miejscu podania oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (Tabela 14).

Tabela 14.
Wybrane kategorie działań niepożądanych na podstawie danych zgłoszonych do WHO (stan na dzień 14.01.2020 r.)

Kategoria	BEV (2000-2020)	CIS (1978-2020)	PAX (1992-2020)	TOP (1997-2020)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	7 200	24 107	20 118	2 353
Zaburzenia sercowe	3 322	2 804	6 311	262
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	116	152	176	11
Zaburzenia błędnika i choroby uszu	366	1 589	636	42
Choroby endokrynologiczne	190	337	179	17
Choroby oczu	3 724	688	1 399	137
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	15 954	24 907	19 144	1 488
Zaburzenia uogólnione oraz stany w miejscu podania	20 644	14 350	25 327	1 822
Zaburzenia funkcji wątroby i dróg żółciowych	1 466	1 152	1 662	135
Zaburzenia układu immunologicznego	784	1 117	6 209	70
Zakażenia i zarażenia	7 541	5 928	7 396	806
Urazy, zatrucia, powikłania po zabiegach	6 932	2 637	3 614	314
Badania laboratoryjne	7 334	8 977	10 397	962
Zaburzenia metabolizmu i żywienia	4 464	8 763	5 636	488
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	4 023	2 131	8 528	193
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	4 285	2 745	4 345	458
Zaburzenia układu nerwowego	9 630	7 860	14 868	551
Ciąża, poród i okołoporodowe	45	86	201	0
Zaburzenia psychiczne	1 978	1 444	2 281	172
Zaburzenia funkcji nerek i dróg moczowych	4 107	4 877	2 235	256
Zaburzenia układu rozrodczego i choroby piersi	614	263	427	44
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	8 681	6 355	16 252	772
Choroby skóry i tkanki podskórnej	4 597	7 660	14 337	389
Procedury chirurgiczne i medyczne	414	279	349	66
Choroby naczyniowe	8677	4 321	11 103	394

7.2. 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 (**prace te nie spełniają kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej opisanych w Rozdz. 3.1**).

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 uprzedniej ≥ 1 CT w leczeniu nawrotu, podawano monoterapię BEV. Zaobserwowano 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 leczeniem⁴ 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 15).

Tabela 15.
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem [% pacjentek z danym AE] w badaniach II fazy

Zdarzenie niepożądane	Zigheboim 2013 (N = 27)		Monk 2009 (N = 46)		Schefter 2013 (N = 49)	
	ogółem	st. ≥ 3	ogółem	st. ≥ 3	ogółem	st. ≥ 3
Hematologiczne AE						
Trombocytopenia	96 ^e	82	7	0		
Leukopenia	93	74	15	2	bd	29
Anemia	100 ^d	63	43	4		
Neutropenia	78	56	9	2		
Niehematologiczne AE						
Alergie	11	0	2	0	bd	bd
Zaburzenia słuchu	4	0	bd	bd	bd	bd
Sercowo-naczyniowe	56	15 ^a	26 ^b	9	bd	2
Nadciśnienie	bd	bd	28	15	bd	bd
Zaburzenia krzepnięcia	33	0	7	2	bd	bd

⁴ zgodnie z protokołem badania należały do nich: krwawienie z pochwy i zdarzenia zakrzepowe ≥ 4 st., zdarzenia przedślonkowe ≥ 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
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	11c	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.

7.3. Profil bezpieczeństwa bewacyzumabu w oparciu o wszystkie 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). [16] Do najcięższych AE obserwowanych w różnych badaniach klinicznych tego leku należały:

- perforacje żołądkowo-jelitowe i przetoki
- krwotoki, w tym krwotoki płucne/krwioplucie
- zespół tylnej odwracalnej encefalopatii
- zastoinowa niewydolność serca
- zakrzepica zatorowa.

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

- nadciśnienie
- zmęczenie lub osłabienie,
- biegunka

- ból brzucha

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 16).

Tabela 16.

Porównanie częstości występowania AE w ramionach BEV + CT vs CT w populacji łącznej, obejmującej różne wskazania rejestracyjne leku [16]

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. 2,1
Żyłna zakrzepica	2,8 – 17,3	3,2 – 15,6
Nadciśnienie	Max. 42,1	Max. 14
Zastoinowa niewydolność serca	Max. 3,5	Max. 0,9

8. Opracowania wtórne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono aktualnych opracowań wtórnych, spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy – wszystkie zidentyfikowane opracowania wtórne (Boussios 2016 [17], Crafton 2016 [18], Hirte 2015 [19], Leath 2013 [20], Petrelli 2014 [21], Rosen 2017 [22], Tsuda 2016 [23]) bazowały na wynikach wcześniejszych analiz cząstkowych dla badania GOG-240 i nie uwzględniały wyników finalnej analizy dotyczącej przeżycia całkowitego opisanej w pracy Tewari 2017.

9. Wnioski

W badaniu GOG-240 wykazano, iż stosowanie bewacyzumabu łącznie z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii, skutkuje wydłużeniem mediany przeżycia całkowitego o 3,5 miesiąca, a wynik ten jest zarówno istotny statystycznie, jak i klinicznie. Stosowanie bewacyzumabu skutkowało także poprawą w zakresie przeżycia wolnego od progresji oraz zwiększeniem odsetka pacjentek z ogólną odpowiedzią na leczenie. Znamienne statystycznie poprawę OS wykazano również w podgrupach pacjentek z negatywnymi czynnikami prognostycznymi, takimi jak wcześniejsza radiochemioterapia z użyciem cisplatyny, lokalizacja nawrotu w miednicy, status sprawności 1 oraz rasa czarna. Korzyści z zastosowania bewacyzumabu były także niezależne od rodzaju przyjmowanej CT (CIS+PAX oraz TOP+PAX). 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.

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 ryzykiem wystąpienia przetok, nadciśnienia tętniczego, neutropenii oraz powikłań zatorowo-zakrzepowych.

Wyniki badań dla efektywności rzeczywistej są zasadniczo spójne w wynikami uzyskanymi w badaniu GOG-240.

Podsumowując, dodanie bewacyzumabu do chemioterapii skutkuje znamienne statystycznie i klinicznie poprawą przeżycia całkowitego. Korzyści z zastosowania bewacyzumabu zaznaczały się także w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji oraz w zakresie zwiększonego odsetka chorych z ogólną odpowiedzią na leczenie. Dodanie bewacyzumabu do chemioterapii nie wpływało znacząco na obniżenie jakości życia pacjentek, natomiast związane było z mniejszym ryzykiem wystąpienia objawów neurotoksycznych.

10. Ograniczenia

1. W głównym badaniu klinicznym dla ocenianej interwencji (GOG-240) nie zastosowano zaślepienia pacjentek i badaczy, przy czym nie stanowi to istotnego ograniczenia niniejszej analizy klinicznej. Po pierwsze wprowadzenie skutecznego zaślepienia nie byłoby możliwe z uwagi na odmienny i charakterystyczny dla każdej z podawanych interwencji profil bezpieczeństwa. Po drugie, nie było ono kluczowe dla wiarygodności uzyskanych wyników z uwagi na fakt, że I-rzędowym punktem końcowym we wspomnianym badaniu było przeżycie całkowite, którego ocena jest mniej wrażliwa na błąd systematyczny związany z wykonaniem badania (*performance bias*). Ponadto, należy zauważyć, iż ocena I-rzędowych punktów końcowych w ramach analizy cząstkowej II oraz analizy finalnej prowadzona była w sposób zaślepiony (ocena przez *Data and Safety Monitoring Board*).
2. Dane nt. skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w populacji pacjentek z neuroendokrynnym RSM pochodzą z retrospektywnego badania obserwacyjnego typu RWD (Frumovitz 2016), w którym nie podano informacji nt. wcześniejszego leczenia związkami platyny. Należy jednak zaznaczyć, że neuroendokrynnym RSM jest rzadkim typem tego nowotworu (ok 2%), a przez to przeprowadzenie dużych pod względem liczebności badań dla tej populacji jest szczególnie utrudnione. Ponadto należy dodać, że w 2019 roku AOTMiT wydała pozytywną rekomendację odnośnie zasadności finansowania BEV w ramach RDTL w oparciu o wspomniane badanie.

11. Dyskusja

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

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. [24] Bewacyzumab jest pierwszym lekiem biologicznym zarejestrowanym w terapii zaawansowanych stadiów RSM, ale stosowany jest również w terapii innych nowotworów, 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. [25] Tymczasem najnowsze wytyczne praktyki klinicznej schemat terapeutyczny z wykorzystaniem bewacyzumabu (BEV+CIS+PAX) zalecają jako preferowaną opcję terapeutyczną w populacji docelowej. [26–29]

Celem chemioterapii jest łagodzenie objawów nowotworu i jego przerzutów, a wpływ zastosowanego leczenia na przeżycie jest niewielki [26, 30]. Wyniki większości dostępnych badań RCT porównujących różne chemioterapie wskazują, że mediana przeżycia całkowitego pacjentek stosujących chemioterapię paliatywną opartą na platynie nie przekracza roku. [31–35] Analiza wytycznych praktyki klinicznej wskazuje, że aktualnie standardem leczenia są terapie skojarzone oparte na cisplatynie. [3] Nie ma dowodów na przewagę konkretnego schematu, niemniej wyniki badania RCT porównującego 4 różne opcje oparte na platynie (GOG-204) wskazują na trend w kierunku przewagi terapii dwulekowej CIS + PAX. Wyniki analizy dotyczącej aktualnej praktyki klinicznej wskazały, że jest to najczęściej stosowany schemat w Polsce w populacji docelowej. Drugim w kolejności najczęściej wykorzystywanym schematem jest TOP+PAX. [3]

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz z minimalnymi wymaganiami MZ [1, 2]. Ocena efektywności klinicznej przeprowadzona została w oparciu o dowody naukowe najwyższej wiarygodności, tj. randomizowane badania kliniczne zidentyfikowane w ramach przeszukania systematycznego - GOG-240. Badanie to dotyczy stosowania bewacyzumabu

w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentek z przetrwałym, przerzutowym lub nawrotowym RSM i zostało sfinansowane przez *National Cancer Institute* (NCI), działający przy amerykańskiej instytucji rządowej zajmującej się badaniami biomedycznymi i badaniami związanymi ze zdrowiem (*National Institutes of Health*; NIH). Badanie to zostało przeprowadzone metodą otwartej próby, jednakże nie stanowi to istotnego ograniczenia niniejszej analizy klinicznej, gdyż po pierwsze wprowadzenie skutecznego zaślepienia nie byłoby możliwe z uwagi na odmienny i charakterystyczny dla każdej z podawanych interwencji profil bezpieczeństwa, a po drugie, nie było ono kluczowe dla wiarygodności uzyskanych wyników z uwagi na fakt, że I-rzędowym punktem końcowym we wspomnianym badaniu było przeżycie całkowite, którego ocena jest mniej wrażliwa na błąd systematyczny związany z wykonaniem badania (*performance bias*). Ponadto, należy zauważyć, iż ocena I-rzędowych punktów końcowych w ramach analizy cząstkowej II oraz analizy finalnej prowadzona była w sposób zaślepiony (ocena przez *Data and Safety Monitoring Board*). Rezultaty badania GOG-240 wskazują, że dodanie bewacyzumabu do chemioterapii skutkuje istotnym statystycznie wzrostem przeżycia całkowitego (HR = 0,77 [CI_{98%} 0,62; 0,95] p = 0,007) oraz przeżycia wolnego od progresji (HR = 0,68 [CI_{95%} 0,56; 0,84]; p = 0,0002). Wydłużenie mediany przeżycia całkowitego uznano za klinicznie istotne. [6] 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 stany uznawane są za negatywny czynnik prognostyczny. [36] Korzyści z zastosowania bewacyzumabu były także niezależne od rodzaju przyjmowanej CT (CIS+PAX oraz TOP+PAX).

Podkreślić należy tutaj, że mediana przeżycia w grupie kontrolnej otrzymującej CIS + PAX wynosiła 15,0 mies., a zatem poprawę wykazano pomimo, iż przeżycie było dłuższe niż we wcześniejszych badaniach dotyczących schematu CIS + PAX przeprowadzonych w populacji pacjentek z RSM (9,7 mies. w badaniu GOG-169 [33] oraz 12,9 mies. w pracy GOG-204 [35]). Lepsze wyniki w porównaniu z badaniem GOG-169, można wytłumaczyć zastosowaniem bardziej restrykcyjnych kryteriów włączenia. 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), zaostrome były również kryteria odnoszące się do funkcji nerek (poziom kreatyniny ≤ 2 mg/dl w GOG-169 vs $< \text{ULN}^5$ w GOG-240). Populacje z badań GOG-204 oraz GOG-240 można natomiast uznać za zbliżone pod względem obciążenia czynnikami ryzyka.

Mediana OS w grupie pacjentek otrzymujących terapię TOP + PAX wynosiła 12,0 mies., natomiast dodanie bewacyzumabu do powyższego schematu skutkowało jej wydłużeniem o 3,2 mies. Skuteczności i bezpieczeństwo schematu TOP + PAX nie były dotychczas przedmiotem oceny w innych badaniach randomizowanych. Jedyne dane na ten temat 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. Mediana OS w tej grupie została oszacowana na 8,62 mies. [37]

⁵ Ok. 1,5 mg/dl.

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 znamienna statystycznie wyłącznie w podgrupie TOP + PAX (odpowiedź na leczenie). Potwierdzeniem tego, są również zbliżone wartości estymat dla poszczególnych podgrup oraz populacji ogólnej badania. Mając na uwadze powyższe można stwierdzić, że wnioski sformułowane dla populacji ogólnej są również prawdziwe dla subpopulacji wyróżnionych ze względu na rodzaj CT.

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_{98,75%} 0,32; 1,77]; p = 0,87), podobnie jak nasilenie tych objawów (MD = 0,43 [CI_{98,75%} -1,84; 0,99]; p = 0,45), tymczasem, jak się wydaje, zastąpienie cisplatyny topotekaniem, powinno skutkować zmniejszeniem objawów neurotoksyczności. [38]

Z uwagi na fakt, że bewacyzumab jest stosowany od wielu lat w różnych wskazaniach, profil bezpieczeństwa leku jest dobrze poznany. Obserwowane 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.). [6] Neutropenię o stopniu nasilenia ≥4. obserwowano u 36% leczonych BEV [6] 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 u 0,9% leczonych. [39] Nadciśnienie tętnicze w stopniu ≥2 zdiagnozowano u 25% pacjentek przyjmujących BEV w badaniu GOG-240, w porównaniu z 2% w grupie kontrolnej. 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. [16] W badaniu GOG-240 powikłania zatorowo-zakrzepowe w stopniu ≥3. wystąpiły u 8% chorych stosujących BEV oraz u 2% w ramieniu CT. [16] Analiza pozostałych badań RCT dotyczących terapii BEV pozwala stwierdzić, że zdarzenia tętnicze były częstsze u pacjentek stosujących BEV

i dotyczyły maksymalnie 3,8% pacjentek z grupy BEV, w porównaniu z maksymalnie 2,1% w ramieniu CT. [16] Ryzyko wystąpienia zdarzeń żylnych u pacjentów przyjmujących BEV w innych wskazaniach było natomiast zbliżone do grup leczonych samą chemioterapią (3,2% do 15,6%) i wynosiło od 2,8% do 17,3%. 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, posocznicą ani zgonem. Każda z pacjentek, u której doszło do rozwoju przetoki była uprzednio poddana radiochemioterapii. W przypadku stosowania bewacyzumabu 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. [16] Stosowanie BEV prowadzi wprawdzie do licznych zdarzeń niepożądanych, jednakże dzięki dużej aktywności przeciwnowotworowej oraz działaniu celowanemu korzyści przeważają nad ryzykiem, a co istotne terapia bewacyzumabem nie prowadzi do pogorszenia jakości życia.

Skuteczność i bezpieczeństwo BEV w populacji docelowej wykazano w ramach dużego, dobrze zaprojektowanego badania z randomizacją w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji, bez pogorszenia jakości życia. Korzyści potwierdzono następnie w badaniach prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W badaniu Lee 2019 przeprowadzonym w populacji z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym RSM leczonych schematem BEV + PAX + CIS, mediana OS wynosiła 15,3 mies. a zatem wartość ta była podobna do uzyskanej w badaniu GOG-240 (17,5 mies.). Z kolei w badaniu Frumovitz 2016 mediana OS osiągnięta przez pacjentki leczone BEV + PAX + TOP była niższa niż w badaniu GOG-240 (16,2 mies.) i wynosiła 9,7 mies. Przyczyną tej rozbieżności może być jednak odmienna histologia nowotworów, gdyż do badania Frumovitz 2016 kwalifikowano wyłącznie pacjentki z przerzutowym RSM o neuroendokrynnym typie histologicznym, natomiast w badaniu GOG-240 nie obejmowało pacjentek o tym typie histologicznym nowotworu, dodatkowo w badaniu Frumovitz 2016 analizowano niewielką pod względem liczebności populację, tj. uwzględniono 13 pacjentek. Należy jednak zauważyć, iż w obydwu badaniach dla efektywności rzeczywistej uzyskano zbliżone do badania GOG-240 mediany PFS oraz odsetki odpowiedzi na leczenie w tym odpowiedzi całkowitej, co potwierdza skuteczność ocenianej interwencji również w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin® w terapii przetrwałego, przerzutowego oraz nawrotowego RSM podlegała 5-krotnie ocenie przez AOTMiT (odpowiednio w 2014 r. i 2016 r. i dotyczyła finansowania w ramach programu lekowego oraz w 2019 r. i dotyczyła finansowania w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej RDTL). Uzyskana w 2014 r. rekomendacja negatywna dotyczyła stosowania tego leku w ramach chemioterapii niestandardowej. Decyzję argumentowano m.in. brakiem wskazania rejestracyjnego w RSM [40], należy jednak zaznaczyć, że od 2015 r. lek ten posiada również rejestrację w terapii RSM. [16] W lipcu 2016 r. Prezes AOTMiT wydał negatywną rekomendację dotyczącą stosowania terapii skojarzonej BEV z CT w ocenianym wskazaniu, uzasadniając m.in. swoją decyzję brakiem wykazania istotnej statystycznie przewagi schematu BEV + TOP + PAX nad TOP + PAX w odniesieniu do OS

oraz brakiem dostępności długookresowych badań [41]. Należy jednak zauważyć, iż badanie GOG-240 nie zostało zaprojektowane do oceny wyższości skojarzonej terapii BEV w poszczególnych schematach CT, lecz względem CT ogółem, zatem nie ma wystarczającej mocy statystycznej do wykazania przewagi w przypadku podgrupy pacjentek leczonych TOP + PAX. Ponadto należy zwrócić uwagę na fakt, iż terapię TOP+PAX stosuje się u pacjentek z przeciwwskazaniami do terapii opartej na platynie, a więc zdecydowanie rzadziej niż schemat CIS+PAX, co potwierdzają także wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich klinicystów. W ramach wspomnianego badania ankietowego eksperci kliniczni wskazali, że w populacji docelowej najczęściej stosowanym schematem w Polsce jest CIS+PAX (50-85%), natomiast zdecydowanie rzadziej wykorzystywana jest schemat TOP+PAX (0-30%).[3] Dodatkowo, w 2017 r. opublikowano finalne wyniki badania GOG-240, dla których okres obserwacji sięga 5. lat. Tym samym obie przesłanki negatywnej rekomendacji Prezesa AOTM z 2016 roku wskazane w uzasadnieniu można uznać za nieaktualne. W 2019 r. Prezes AOTMiT wydał trzy pozytywne rekomendacje w sprawie finansowania ze środków publicznych BEV w ramach RDTL we wskazaniach: rozsiały platynooporny neuroendokryny RSM, RSM w stadium IV oraz rozsiały gruczolowy RSM. [42–44] W rekomendacjach AOTMiT wskazuje, że zgodnie z wynikami badania GOG-0240 (Tewari 2017) w przedłużonej analizie przeżycia, schematy oparte na bewacyzumabie nadal wykazywały istotną statystycznie poprawę przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do schematów opartych na samej chemioterapii. Poza AOTMiT, pozytywne rekomendacje dotyczące stosowania BEV w skojarzeniu z CT w leczeniu zaawansowanych stadiów RSM wydały również kanadyjska agencja CADTH [45], australijska PBAC [46] oraz szkocka SMC [47].

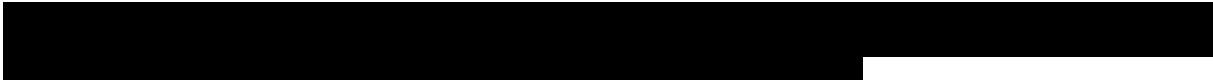
NICE nie wydał swojej rekomendacji dla bewacyzumabu w RSM, niemniej lek ten podlegał ocenie przez Cancer Drug Fund i aktualnie w Wielkiej Brytanii jest finansowany ze środków publicznych. [48] Przy ocenie zasadności finansowania preparatu brano pod uwagę: wpływ na PFS, OS i jakość życia, a także stopień zaspokajania niezaspokojonych dotąd potrzeb medycznych, jak również siłę dowodów naukowych (liczba i wiarygodność badań) oraz koszt terapii. [49] 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. 14.4). Zgodnie z wynikami badania GOG-240 oraz wynikami analizy ekonomicznej [50] wydaje się, że bewacyzumab powinien otrzymać kategorię A (Aneks, rozdz. 14.4.2), świadcząca o bardzo wysokiej wartości dodanej. Zgodnie ze wspomnianym algorytmem, leki uzyskujące kategorię A powinny być finansowane ze środków publicznych. [51]

Pomimo, iż finalne wyniki odnośnie przeżycia całkowitego dla bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią opublikowano w 2017 roku (praca Tewari 2017) do tej pory nie pojawiły się żadne opracowania wtórne uwzględniające te dane. Natomiast wyniki ostatniego z opublikowanych opracowań wtórnych – Rosen 2017 [22] – w którym oceniano skuteczność schematów zawierających bewacyzumab względem innych schematów chemioterapii stosowanych w leczeniu RSM, wskazują, że schematy z wykorzystaniem bewacyzumabu wykazują tendencje w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego a schemat BEV + CIS + PAX charakteryzuje się najwyższym prawdopodobieństwem

bycia najskuteczniejszą opcją terapeutyczną spośród wszystkich ocenianych schematów. Istotnym jednak ograniczeniem przeglądu Rosen 2017 jest fakt, że skuteczność w zakresie przeżycia całkowitego analizowano odrębnie dla każdego schematu zawierającego BEV, tzn. osobno dla schematu BEV + CIS + PAX i osobno BEV + TOP + PAX, a zatem niezgodnie założeniami statystycznymi badania GOG-240 (szczegóły opisano w Rozdz. 4.2). W konsekwencji takie podejście mogło doprowadzić do zaniżenia uzyskanych wyników w stosunku do rzeczywistych efektów terapii z wykorzystaniem bewacyzumabu.

W Polsce rocznie z powodu RSM umiera około 1700 kobiet. Odsetek przeżyć 5-letnich jest jednym z najniższych w całej Europie (ok 55% dla Polski vs 67% dla Europy). [52] 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 szanse 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. Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby terapeutyczne pacjentek w Polsce o czym świadczą m.in. przedkładane do Ministerstwa Zdrowia wnioski o finansowanie tej opcji terapeutycznej w ramach RDTL.

12. Bibliografia

1. (2016) Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytoczne_hta/2012/Rozporzadzenie_MZ_minimalne_wymagania_03042012_pol.pdf.
3. 
4. AOTM. (2010) Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA) - załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
5. Haggins J, Green S. (2001) Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Library Dostęp: http://handbook.cochrane.org/chapter_8/8_assessing_risk_of_bias_in_included_studies.htm (2.8.2018).
6. 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. *N. Engl. J. Med.* 370(8):734–743.
7. 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.
8. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Michael HE, DiSaia PJ, Copeland LJ, Creasman WT, Stehman FB, Brady MF, i in. (2017) Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *The Lancet* 390(10103):1654–1663.
9. Paclitaxel and Cisplatin or Topotecan With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Cancer. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00803062> (14.1.2020).
10. Frumovitz M, Munsell MF, Burzawa JK, Byers LA, Ramalingam P, Brown J, Coleman RL. (2017) Combination therapy with topotecan, paclitaxel, and bevacizumab improves progression-free survival in recurrent small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix. *Gynecol. Oncol.* 144(1):46–50.
11. Lee N, Kim SI, Lee M, Kim HS, Kim JW, Park NH, Song YS. (2019) Bevacizumab Efficacy and Recurrence Pattern of Persistent and Metastatic Cervical Cancer. *In Vivo* 33(3):863–868.
12. (2010) Alert URPL. Ważna informacja dotycząca przypadków martwicy kości szczęki/żuchwy u pacjentów z chorobą nowotworową leczonych bewacyzumabem (Avastin) oraz otrzymujących równocześnie lub uprzednio bisfosfoniary. Dostęp: http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1308/original/Komunikat_Avastin.dat.pdf?1291282124.
13. (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_DHPC_FINAL.pdf?1368610514.
14. VigiAccess. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/>.
15. (2014) Alert URPL. Komunikat do fachowego personelu ochrony zdrowia dotyczący widocznych w zawiesinie produktu ABRAXANE nitkowatych wtrętów. URPL Dostęp: http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/5321/original/PL_Abraxane_MAH_DHPC_final.pdf?1389870899 (5.11.2015).
16. CHPL Avastin (bewacyzumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/avastin-epar-product-information_pl.pdf.
17. Boussios S, Seraj E, Zarkavelis G, Petrakis D, Kollas A, Kafantari A, Assi A, Tatsi K, Pavlidis N, Pentheroudakis G. (2016) Management of patients with recurrent/advanced cervical cancer beyond first line platinum regimens: Where do we stand? A literature review. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 108:164–174.

18. Crafton SM, Salani R. (2016) Beyond Chemotherapy: An Overview and Review of Targeted Therapy in Cervical Cancer. *Clin. Ther.* 38(3):449–458.
19. 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. Tor. Ont* 22(3):211–219.
20. Leath CA, Straughn JM. (2013) Chemotherapy for advanced and recurrent cervical carcinoma: results from cooperative group trials. *Gynecol. Oncol.* 129(1):251–257.
21. 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.
22. Rosen VM, Guerra I, McCormack M, Nogueira-Rodrigues A, Sasse A, Munk VC, Shang A. (2017) Systematic Review and Network Meta-Analysis of Bevacizumab Plus First-Line Topotecan-Paclitaxel or Cisplatin-Paclitaxel Versus Non-Bevacizumab-Containing Therapies in Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 27(6):1237–1246.
23. Tsuda N, Watari H, Ushijima K, Department of Obstetrics and Gynecology, Kurume University School of Medicine, Kurume, Japan, Department of Obstetrics and Gynecology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan. (2016) Chemotherapy and molecular targeting therapy for recurrent cervical cancer. *Chin. J. Cancer Res.* 28(2):241–253.
24. 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. *Ginekol. Pol* 85:461–465.
25. HTA Consulting. IKAR PRO. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (10.1.2020).
26. (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.
27. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N. (2018) Corrections to “Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”. *Ann. Oncol.* 29:iv262.
28. Nowak-Matkwitz E, Basta A, Kotarski J, Markowska J, Oszukowski P, Sajdak S, Sawicki W, Spaczyński M. (2015) [Wytyczne PTG] Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Leczenie systemowe nawrotowego i przetrwałego raka szyjki macicy. *Ginekol. Pol.* 86(9):712–714.
29. (2020) [Wytyczne NCCN] Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer Version 1.2020.
30. Krzakowski M, Potemski P, Warzocha K. [Wytyczne PTOK] *Onkologia kliniczna. Nowotwory kobiecego układu płciowego- Rak szyjki macicy.* Tom II. 2015.
31. 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. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 3(8):1079–1085.
32. 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. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 15(1):165–171.
33. 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. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 22(15):3113–3119.
34. 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. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 23(21):4626–4633.
35. 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. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 27(28):4649–4655.
36. 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.
37. 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.
38. 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.

39. 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.
40. 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 (4.10.2015).
41. Rekomendacja nr 37/2016 z dnia 8 lipca 2016 Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Avastin, Bevacizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16ml, 1 fiol. po 16 ml; Avastin, Bevacizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4ml, 1 fiol. po 14 ml w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)”. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/110/REK/RP_Avastin_37_2016_KW.pdf.
42. AOTMiT. Opinia nr 105/2019 z dnia 27 listopada 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Avastin (bewacyzumab), we wskazaniu: rak szyjki macicy w IV stadium (ICD-10: C53.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/266/REK/Rdtl_105_2019_Avastin.pdf (9.1.2020).
43. AOTMiT. Opinia nr 108/2019 z dnia 13 grudnia 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Avastin (bewacyzumab), we wskazaniu: rozsiały gruczolowy rak szyjki macicy (ICD-10: C53), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/273/REK/Rdtl_108_2019_Avastin_czarna.pdf (9.1.2020).
44. AOTMiT. Opinia nr 78/2019 z dnia 20 września 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Avastin (bewacyzumab), we wskazaniu: rozsiały płatynoporny neuroendokryny rak szyjki macicy (ICD-10: C53), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/185/REK/Rdtl_78_2019_Avastin.pdf (9.1.2020).
45. Rekomendacja pan Canadian Oncology Drug Review (pODR) z dnia 23 marca 2015 r. w sprawie finansowania bewacyzumabu u pacjentek z rakiem szyjki macicy. Dostęp: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-avastincc-fn-rec.pdf> (13.4.2015).
46. PBAC. Rekomendacja Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) z marca 2016 r. w sprawie finansowania bewacyzumabu (Avastin) u pacjentek z RSM. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/bevacizumab-avastin-psd-03-2016> (9.1.2020).
47. SMC. Rekomendacja Scottish Medicines Consortium (SMC) z dnia 9 maja 2016 r. w sprawie finansowania bewacyzumabu (Avastin) u pacjentek z RSM. Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1317/bevacizumab__avastin__final_april_2016_for_website.pdf (9.1.2020).
48. NHS England. (2020) National Cancer Drugs Fund List. Version 1.160. Dostęp: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/04/NationalCDF-List-ver1.160.pdf>.
49. 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>.
50. Zuchnicka R, Fundament T, Jasiak-Rysz P. (2020) Analiza ekonomiczna. 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. HTA Consulting.
51. 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. *Onkol. W Prakt. Klin.* 11(1):9–15.
52. Didkowska J., Wojciechowska U., Czaderny K., Olasek P., Ciuba A. (2019) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku. Dostęp: http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2017.pdf (9.1.2020).
53. 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. Off. Publ. Fed. Span. Oncol. Soc. Natl. Cancer Inst. Mex.*
54. Palin HJ, McCormick AL, Sabat+ E. (2014) The efficacy of current treatment options for meta static cervical cancer. *Value Health* 17(7):A616.
55. 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.

56. 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.
57. 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.
58. Boussios S, Glaessgen D, Okines A, Lalondrelle S, Taylor A, McLachlan J, Gore M, Kaye S, Banerjee S. (2015) 2767 Second line systemic treatment options for recurrent/advanced cervical cancer - The Royal Marsden experience. *Eur. J. Cancer* 51:S553.
59. 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.
60. Choi H, Kim BG, Lee YY. (2019) Bevacizumab plus chemotherapy versus combination chemotherapy only in metastatic, recurrent, and persistent cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 154:275.
61. 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.
62. Eskander RN, Tewari KS. (2014) Targeting angiogenesis in advanced cervical cancer. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 6(6):280–292.
63. 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.
64. Fagotti A, Conte C, Stollagli F, Gallotta V, Salutari V, Bottoni C, Bruno M, Zannoni GF, Scambia G. (2018) Radical Surgery in Advanced Cervical Cancer Patients Receiving Bevacizumab-Containing Chemotherapy: A “Real Life Experience”. *Int. J. Gynecol. Cancer* 28(8):1569–1575.
65. 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 ClinOncol* 3(2304–3873 (Electronic)):6.
66. Frumovitz M, Munsell M, Byers L, Ramalingam P, Brown J, Coleman R. (2016) Improving survival with topotecan, paclitaxel, and bevacizumab for recurrent small cell cervical cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 26:526–527.
67. Gerber D, Curtin JP, Saleh M, Boyd LR, Lymberis S, Schiff PB, Pothuri B, Lee J. (2019) Gastrointestinal fistula formation in cervical cancer patients who received bevacizumab. *Gynecol. Oncol.* 154:163.
68. Grau Béjar JF, Rodriguez Freixinos V, Fariñas Madrid L, Villacampa G, Gil A, Verges R, Perez Benavente MA, García A, Dienstmann R, Oaknin A. (2018) Achievement of complete response (CR) in metastatic or recurrent cervical cancer (MRCC): Does it matter? *Ann. Oncol.* 29:ix80.
69. Godoy-Ortiz A, Plata Y, Alcaide J, Galeote A, Pajares B, Saez E, Alba E, Sánchez-Muñoz A. (2018) Bevacizumab for recurrent, persistent or advanced cervical cancer: reproducibility of GOG 240 study results in “real world” patients. *Clin. Transl. Oncol.* 20(7):922–927.
70. Holub K, Biete A. (2019) Impact of systemic inflammation biomarkers on the survival outcomes of cervical cancer patients. *Clin. Transl. Oncol.* 21(7):836–844.
71. Huang Y, Chou C. (2016) Clinical experience with the use of bevacizumab in the treatment of gynecologic cancer patients. *Int. J. Gynecol. Cancer* 26:726.
72. 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):.
73. Jackson MW, Rusthoven CG, Fisher CM, Schefter TE. (2014) Clinical potential of bevacizumab in the treatment of metastatic and locally advanced cervical cancer: current evidence. *OncoTargets Ther.* 7:751–759.
74. Chemotherapy plus Paclitaxel with Bevacizumab and Atezolizumab versus Chemotherapy plus Paclitaxel and Bevacizumab in Carcinoma of the Cervix. Dostęp: <http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JRCT2041190037> (6.3.2020).
75. Kameda S, Toyoshima M, Oyama Y, Toki A, Nagai T, Kaiho M. (2018) A study of the effectiveness and safety of Bevacizumab combination therapy for advanced or recurrent cervical cancer. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 44:1607.
76. 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. *J. Clin. Oncol.* 29(15):.
77. Krill LS, Tewari KS. (2015) Integration of bevacizumab with chemotherapy doublets for advanced cervical cancer. *Expert Opin. Pharmacother.* 16(5):675–683.
78. Lee Y, Kim Y, Mok J. (2016) The efficacy and safety of addition of bevacizumab to combination chemotherapy in patients with persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer: Single institute experiences in Korea. *Int. J. Gynecol. Cancer* 26:391.
79. 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.

80. Manders DB, Sims TT, Albuquerque KV, Carlson MJ, Richardson DL, Kehoe SM, Miller DS, Lea JS. (2018) Emphasis on Systemic Therapy in Women With Pelvic Bone Metastasis at Time of Diagnosis of Cervical Cancer: *Am. J. Clin. Oncol.* 1.
81. 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(7):1069–1074.
82. Monk BJ, Huh WK, Rosenberg JA, Jacobs I. (2017) Will bevacizumab biosimilars impact the value of systemic therapy in gynecologic cancers? *Gynecol. Oncol. Res. Pract.* 4(1):7.
83. Mountzios 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.
84. Efficacy and Safety Study of First-line Treatment With Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Women With Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer (MK-3475-826/KEYNOTE-826). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03635567>. 2018;: (3.1.2020).
85. Nishiyama S, Hikari T, Fukuda H, Tsuda S, Kurihara M, Kato M. (2018) Examination of adverse gastrointestinal tract events in cases using Bevacizumab for cervical cancer in our department. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 44:1607.
86. 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.
87. Palavalli Parsons LH, Roane B, Manders DB, Richardson DL, Kehoe SM, Carlson M, Miller DS, Lea JS. (2018) Hypoalbuminemia is a Predictive Factor for Fistula Formation in Recurrent Cervical Cancer: *Am. J. Clin. Oncol.* 41(10):933–937.
88. 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.
89. 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.
90. Raouf S, Bertelli G, Ograbek A, Field P, Tran I. (2019) Real-world use of bevacizumab in metastatic colorectal, metastatic breast, advanced ovarian and cervical cancer: a systematic literature review. *Future Oncol.* 15(5):543–561.
91. 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.
92. 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. *J. Clin. Oncol.* 28(15):.
93. 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.
94. 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.
95. Schefter 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.
96. Shao C, Siddiqui M, Takyar J, Zhou W, Sen S. Economic burden of advanced cervical cancer: A systematic literature review. *Value Health* 21:S27.
97. Skelton WP, Markham MJ. (2017) Bevacizumab eligibility in patients with metastatic cervical cancer: A retrospective review. *J. Clin. Oncol.* 35(15_suppl):e17021–e17021.
98. Skelton WP, Castagno J, Cardenas-Goicoechea J, Daily K, Yeung A, Markham MJ. (2018) Bevacizumab Eligibility in Patients with Metastatic and Recurrent Cervical Cancer: A Retrospective Review. *Clin. Med. Insights Oncol.* 12:117955491877958.

99. Sugiyama T, Mizuno M, Aoki Y, Sakurai M, Nishikawa T, Ueda E, Tajima K, Takeshima N. (2017) A single-arm study evaluating bevacizumab, cisplatin, and paclitaxel followed by single-agent bevacizumab in Japanese patients with advanced cervical cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 47(1):39–46.
100. 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. *J. Clin. Oncol.* 30(15):.
101. Tempfer CB, Tischoff I, Dogan A, Hilal Z, Schultheis B, Kern P, Rezniczek GA. (2018) Neuroendocrine carcinoma of the cervix: a systematic review of the literature. *BMC Cancer* 18(1):530.
102. Tewari KS, Monk BJ. (2009) Recent Achievements and Future Developments in Advanced and Recurrent Cervical Cancer: Trials of the Gynecologic Oncology Group. *Semin. Oncol.* 36(2):170–180.
103. 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. *J. Clin. Oncol.* 31:.
104. 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.* 133:60.
105. 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.* 133:59–60.
106. 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.
107. 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. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 21(24):5480–5487.
108. Tinker AV, Fiorino L, O'Dwyer H, Kumar A. (2018) Bevacizumab in Metastatic, Recurrent, or Persistent Cervical Cancer: The BC Cancer Experience. *Int. J. Gynecol. Cancer* 28(8):1592–1599.
109. 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. *OncoTargets Ther.* 7:2237–2248.
110. 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, Giovinazzo G, Venuti A. (2014) Emerging Biological Treatments for Uterine Cervical Carcinoma. *J. Cancer* 5(2):86–97.
111. 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.
112. 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)):
113. 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.
114. 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.
115. Xiao Y, Cheng HJ, Wang L, Luo SX. (2017) Short-term curative effect and safety of bevacizumab combined with chemotherapy for treating recurrent and metastatic cervical cancer. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 38(1):76–79.
116. Yamamoto M, Mabuchi S, Tommimatsu T, Sawada K, Ueda Y, Kobayashi E. (2019) The efficacy and safety of bevacizumab-containing chemotherapy in advanced or recurrent cervical cancer. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 45(1729–1730):.
117. 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.
118. Zamorano AS, Wan L, Powell MA, Massad LS. (2017) Repeating platinum/bevacizumab in recurrent or progressive cervical cancer yields marginal survival benefits. *Gynecol. Oncol. Rep.* 22:48–51.
119. Zarba JJ, Kaen D, Bustos BA, Ostoich SA, Raimondo MG, Roa MG, Jesus M, Vico CM, Bover MS, Capellino P, Ituarte AC, Gramuglia MDC, Tejada JA, Caceres MV. (2018) Safety and effectiveness of bevacizumab plus

- chemotherapy in patients with advanced cervical cancer in real world practice in Argentina. *J. Clin. Oncol.* 36(15_suppl):e17500–e17500.
120. 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. *J. Clin. Oncol.* 28(15):.
 121. 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. *J. Clin. Oncol.* 30(15):.
 122. 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.
 123. Zikan M. (2017) The use of bevacizumab (Avastin) in treating recurrent cervical cancer. *Onkol. Czech Repub.* 11:264–268.



13. Spis tabel, rysunków i wykresów

Spis tabel

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodny z PICO	12
Tabela 2.	Zestawienie badań włączonych do analizy.....	20
Tabela 3.	Wyjściowa charakterystyka populacji badania GOG-240	24
Tabela 4.	Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu GOG-240	25
Tabela 5.	Wyjściowa charakterystyka populacji badaniach Frumovitz 2016 i Lee 2019.....	26
Tabela 6.	Wyniki przeżycia całkowitego dla pacjentek z badania GOG-240 dla porównania CT + BEV vs CT.....	28
Tabela 7.	Wyniki przeżycia wolnego od progresji dla pacjentek z badania GOG-240 dla porównania CT + BEV vs CT.....	32
Tabela 8.	Odpowiedź na leczenie w badaniu GOG-240 dla porównania CT + BEV vs CT	32
Tabela 9.	Wyniki dotyczące jakości życia (średnie wyniki uzyskane dla poszczególnych skal) u pacjentek z badania GOG-240 dla porównania CT + BEV vs CT	34
Tabela 10.	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	35
Tabela 11.	Zdarzenie niepożądane raportowane w badaniu GOG-240 dla porównania CT + BEV vs CT	35
Tabela 12.	Wyniki skuteczności bewacyzumabu stosowanego w skojarzeniu z CT w badaniach typu RWD	37
Tabela 13.	Wyniki bezpieczeństwa bewacyzumabu stosowanego w skojarzeniu z CT w badaniach typu RWD.....	37
Tabela 14.	Wybrane kategorie działań niepożądanych na podstawie danych zgłoszonych do WHO (stan na dzień 14.01.2020 r.)	40
Tabela 15.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem [% pacjentek z danym AE] w badaniach II fazy	41
Tabela 16.	Porównanie częstości występowania AE w ramionach BEV + CT vs CT w populacji łącznej, obejmującej różne wskazania rejestracyjne leku [16].....	43
	62
	62
	63
	64
Tabela 21.	Szczegółowa charakterystyka badania GOG-240	64
Tabela 22.	Szczegółowa ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu GOG-240	66
Tabela 23.	Szczegółowa charakterystyka badania Frumovitz 2016.....	67
Tabela 24.	Ocena wiarygodności badania Frumovitz 2016 wg NOS	68
Tabela 25.	Szczegółowa charakterystyka badania Lee 2019.....	69
Tabela 26.	Ocena wiarygodności badania Lee 2019 wg NICE	70
Tabela 27.	Ilościowa ocena korzyści terapeutycznej związanej z poprawą czasu przeżycia	72
Tabela 28.	Ilościowa ocena zmniejszenia hazardu względnego progresji, nawrotu lub zgonu*	73
Tabela 29.	Ilościowa ocena poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem chorego (HR-QoL)	73
Tabela 30.	Ilościowa ocena profilu bezpieczeństwa względem aktualnie refundowanego standardu postępowania	73
Tabela 31.	Ocena ilościowa efektywności kosztowej	74
Tabela 32.	Ocena ilościowa średniego kosztu leczenia ocenianym lekiem*	74
Tabela 33.	Punktacja siły dowodów naukowych	74
Tabela 34.	Punktacja stopnia niezaspokojenia potrzeby medycznej.....	75
Tabela 35.	Sumaryczna ocena i kwalifikacja leku do poszczególnych kategorii według wielkości wartości dodanej względem aktualnie refundowanego standardu postępowania	75

Tabela 36. Ocena wartości bewacyzumabu za pomocą algorytmu PTOK/PTO.....	75
Tabela 37. Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia.....	76
Tabela 38. Formularz do oceny Ryzyka Błędu Systematycznego (<i>Risk of Bias</i> , RoB) badań RCT zaproponowany przez Cochrane.....	79
Tabela 39. Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane.....	80
Tabela 40. Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych wg skali NICE.....	82
Tabela 41. Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych dychotomicznych.....	84
Tabela 42. Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych ciągłych.....	84

Spis rysunków

 	21
Rysunek 2. Schemat randomizacji (<i>2-by 2 factorial design</i>) pacjentek w badaniu GOG-240.....	23
Rysunek 3. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania schematów CT + BEV vs CT- analiza w podgrupach (analiza cząstkowa II po 271 zgonach / mediana OB: 20,8 mies.).....	31

Spis wykresów

Wykres 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS dla porównania CT + BEV vs CT (analiza finalna po 348 zgonach / mediana OB: bd).....	29
Wykres 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS dla porównania CIS + PAX + BEV vs CIS + PAX (analiza finalna po 348 zgonach / mediana OB: bd).....	30
Wykres 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS dla porównania TOP + PAX + BEV vs TOP + PAX (analiza finalna po 348 zgonach / mediana OB: bd).....	30

14. Aneks

14.1. Wyniki wyszukiwania

[Redacted header information]

■	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted header information]

■	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]

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

14.2. Charakterystyka badań klinicznych

14.2.1. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań RCT

Tabela 21.
Szczegółowa charakterystyka badania GOG-240

GOG-240 [6–8]
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"> Przerzutowy (w stadium zaawansowana IVB), nawrotowy lub przetrwały rak szyjki macicy (płaskonabłonkowy, gruczołowy, gruczołowo-płaskonabłonkowy), niekwalifikujący się do radioterapii lub leczenia chirurgicznego. Choroba mierzalna wg tj. ≥ 1 obszar nowotworu możliwy do zmierzenia przynajmniej w 1 wymiarze; rozmiar każdej zmiany ≥ 20 mm (przy pomiarze technikami konwencjonalnymi, w tym badaniem palpacyjnym, RTG, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny) lub ≥ 10 mm (przy pomiarze spiralną tomografią komputerową); w przypadku zmian < 30 mm lub na prośbę lekarza prowadzącego wymagane jest potwierdzenie nowotworu biopsją; ≤ 1 ognisko zmian nowotworowych będące przedmiotem oceny (<i>target lesion</i>)^a zgodnie z kryteriami RECIST^b. Hematologia: ANC $\geq 1500/\mu\text{L}$, płytki krwi $\geq 100\ 000/\mu\text{L}$. Czynność nerek: stężenie kreatyniny w surowicy $\leq \text{ULN}$ lub klirens kreatyniny (obliczony na podstawie formuły Jelliffe) ≥ 60 mL/min. Czynność wątroby: bilirubina $\leq 1,5$ x normy, SGOT oraz fosfataza alkaliczna $\leq 2,5$ x normy. Parametry krzepnięcia krwi: PT taki, aby INR $\leq 1,5$ (lub zakres INR pomiędzy 2 i 3 w przypadku, gdy pacjentka przyjmowała 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.

GOG-240 [6–8]

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).
10. Pacjentki spełniające wszystkie wymagania wstępne zgodnie z MAP (z ang. *Master protocol*)
11. Brak czynnych infekcji wymagających stosowania antybiotyków.

Kryteria wyłączenia

1. Obustronne wodonercze, które nie może być załagodzone za pomocą stentów lub drenażu przezskórnego.
2. Pacjentki po poprzedniej 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 (inne 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 niedokrwienny, krwawienie podpajęczynówkowe w przeciągu 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 przeciągu 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 przeciągu 28 dni przed przyjęciem pierwszej dawki bewacyzumabu, główny zbieg 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
Liczebność grup		114	111	115	112
Mediana wieku pacjentek w latach (zakres)		45 (20-83)	48 (28-82)	47 (26-85)	49 (22-74)
Status sprawności wg GOG (%)	0	65 (57,0)	66 (59,5)	66 (57,4)	66 (58,9)
	1	49 (43,0)	45 (40,5)	49 (42,6)	46 (41,1)
Typ histologiczny nowotworu n(%)	Płaskonabłonkowy	81 (71,1)	70 (63,1)	82 (71,3)	76 (67,9)
	Gruzołowy	22 (19,3)	23 (20,7)	22 (19,1)	20 (17,9)
	Gruzołowo-płaskonabłonkowy	11 (9,6)	10 (9,0)	10 (8,7)	13 (11,6)
Stopień złośliwości nowotworu n(%)	1	6 (5,3)	10 (9,0)	6 (5,2)	1 (1,0)
	2	61 (53,5)	38 (34,2)	50 (43,5)	62 (55,4)
	3	41 (36,0)	48 (43,2)	54 (47,0)	38 (33,9)
Liczba pacjentek ze stopniem zaawansowania nowotworu (%)	IV	114 (100)	111 (100)	115 (100)	112 (100)
Liczba pacjentek ze statusem nowotworu (%)	Przerzutowy	18 (15,8)	19 (17,1)	19 (16,5)	20 (17,9)
	Nawrotowy	89 (78,1)	76 (68,5)	82 (71,3)	78 (69,6)
	Przetwały	7 (6,1)	16 (14,4)	14 (12,2)	14 (12,5)
Wcześniejsza terapia platyną n(%)		85 (74,6)	81 (73,0)	88 (76,5)	83 (74,1)

GOG-240 [6–8]	
SCHEMAT BADANIA	
Schemat dawkowania	CIS: 50 mg/m ² pc (iv) dnia 1. lub 2. PAX: 135 lub 175 mg/m ² pc (iv) dnia 1. TOP: 0,75 mg/m ² pc (iv) dnia 1.-3. BEV: 15 mg/kg mc (iv) dnia 1. w cyklach co 21 dni
Kointerwencje	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
Okres interwencji	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).
Okres obserwacji	I analiza cząstkowa – mediana FU 12,5 mies. / luty 2012 / 174 zgony II analiza – 20,8 mies. / grudzień 2012 / 271 zgonów III analiza (finalna) – bd / marzec 2014 / 348 zgonów
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i> TOP + PAX nad CIS + PAX. <i>Superiority</i> CT + BEV nad CT.
I° punkt końcowy	OS oraz częstotliwość i nasilenie działań niepożądanych.
Analiza wyników	Sk.: ITT Bezp.: mITT (pacjenci, którzy otrzymali ≥1 dawkę terapii i dla których istniała potwierdzona informacja odnośnie AE)
Utrata z badania	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.
Sponsor badania	<i>National Cancer Institute</i>
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie • PFS • OS • Jakość życia • Bezpieczeństwo

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.

Tabela 22.
Szczegółowa ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu GOG-240

Obszar ryzyka	Ryzyko	Uzasadnienie
Proces randomizacji	Niskie	Randomizacja komputerowa metodą permutowanych bloków (n = 4) ze stratyfikacją w odniesieniu do stanu sprawności GOG, wcześniejszej terapii uwrażliwiającej na radioterapię z wykorzystaniem związków platyny i stadium choroby (nawrotowa, przetrwała, przerzutowa)
Ukrycie kodu alokacji	Niskie	
Zaślepienie pacjentów i personelu	Wysokie	Brak zaślepienia pacjentów i personelu
Zaślepienie oceny wyników	Niskie	Niskie ryzyko błędu systematycznego w odniesieniu do I-rzędowych punktów końcowych (OS, bezpieczeństwo) – ocena przez zaślepiony <i>Data and Safety Monitoring Board</i>

Obszar ryzyka	Ryzyko	Uzasadnienie
	Wysokie	Wysokie ryzyko błędu systematycznego w odniesieniu do II-rzędowych punktów końcowych oraz raportowanych przez pacjenta
Kompletność danych	Niskie	Analiza wyników ITT, przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo
Selektywne raportowanie wyników	Niskie	Kompletne wyniki dla wszystkich zdefiniowanych punktów końcowych
Inne	Niskie	-

14.2.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań włączonych do analizy efektywności rzeczywistej

Tabela 23.
Szczegółowa charakterystyka badania Frumovitz 2016

Frumovitz 2016 [10]		
Retrospektywne, jednośrodkowe badanie kohortowe, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa bewacyzumabu w skojarzeniu z paklitakselem i topotekaniem w leczeniu nawrotowego, drobnokomórkowego, neuroendokrynnego raka szyjki macicy w porównaniu z innymi schematami chemioterapii.		
Kryteria włączenia		
<ol style="list-style-type: none"> Potwierdzona diagnoza drobnokomórkowego, neuroendokrynnego raka szyjki macicy. Otrzymanie terapii ukierunkowanej na wyleczenie (<i>intent to cure</i>) w odniesieniu do guza pierwotnego. Otrzymanie chemioterapii pomiędzy 1 stycznia 1998 r. a 15 czerwca 2016 r. jako głównej terapii dedykowanej leczeniu pierwszego nawrotu drobnokomórkowego, neuroendokrynnego raka szyjki macicy. 		
Kryteria wyłączenia		
<ol style="list-style-type: none"> Otrzymanie radykalnej radioterapii lub operacji w celu leczenia pierwszego nawrotu choroby. Rak wielkokomórkowy lub rakowiak szyjki macicy. Otrzymanie dwóch lub mniej cykli chemioterapii w leczeniu pierwszego nawrotu. Bewacyzumab w skojarzeniu z paklitakselem i topotekaniem stosowany w II linii leczenia nawrotu. 		
POPULACJA		
		BEV + TOP + PAX^a
Liczebność grup		13
Średnia wieku pacjentek w latach (zakres)		33 (bd)
Status sprawności wg GOG (%)	0	bd
	1	
Typ histologiczny nowotworu n(%)	Neuroendokrynnny	13 (100)
Stopień złośliwości nowotworu n(%)	1	bd
	2	
	3	
Liczba pacjentek ze stopniem zaawansowania nowotworu (%)	IV	bd
Liczba pacjentek ze statusem nowotworu (%)	Przerzutowy	0 (0)
	Nawrotowy	13 (100)
	Przetwały	0 (0)
Wcześniejsza terapia płatyną n(%)		bd
SCHEMAT BADANIA		
Schemat dawkowania	PAX: 175 mg/m ² pc (iv) dnia 1. TOP: 0,75 mg/m ² pc (iv) dnia 1.-3. BEV: 15 mg/kg mc (iv) dnia 1. w cyklach co 21 dni	

Frumovitz 2016 [10]	
U pacjentek uzyskujących całkowitą odpowiedź na leczenie, schemat chemioterapii był modyfikowany wg uznania lekarza (np. terapia podtrzymująca BEV lub terapię dwulekową).	
Kointerwencje	2 pacjentki (15%) otrzymały paliatywną radioterapię.
Okres interwencji	Do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. 8 (62%) pacjentek otrzymywało terapię przez >6 mies., natomiast 4 (31%) >12 mies.
Okres obserwacji	bd
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIID ^a
Zaprojektowane celem wykazania	nd
Analiza wyników	nd
Utrata z badania	0/13 (0)
Ocena wiarygodności	9/9 w skali NOS
Kierunek badania	Retrospektywny
Lokalizacja	USA (<i>The University of Texas MD Anderson Cancer Center</i>)
Sponsor badania	National Cancer Institute, National Institutes of Health (grant P30CA016672)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie • PFS • OS • Bezpieczeństwo

a) Badanie Frumovitz 2016 zaprojektowano jako retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną. Do grupy kontrolnej kwalifikowano pacjentki otrzymujące inny schemat chemioterapii niż bewacyzumab w skojarzeniu z topotekaniem i paklitaksellem. Ze względu na fakt, że spośród 21 pacjentek zakwalifikowanych do grupy kontrolnej, tylko jedna otrzymała schemat leczenia będący komparatorem w analizach HTA (paklitaksel + topotekan), w niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wyłącznie wyniki dla ramienia interwencji.

Tabela 24.
Ocena wiarygodności badania Frumovitz 2016 wg NOS

NOS: badania kohortowe	Frumovitz 2016
DOBÓR PRÓBY	
Reprezentatywność grupy narażonej	1
Dobór kohorty bez narażenia	1
Stwierdzenie narażenia	1
Czy wykazano, że dany pkt nie występował na początku badania	1
PORÓWNYWALNOŚĆ	
W badaniu uwzględniono czynnik	1
Uwzględniono dodatkowy czynnik	1
NARAŻENIE	
Ocena wystąpienia punktu końcowego	1
Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, aby wystąpił punkt końcowy	1
Poprawność obserwacji kohort	1
SUMA:	1

Tabela 25.
Szczegółowa charakterystyka badania Lee 2019

Lee 2019 [11]		
Retrospektywne, jednoosrodkowe badanie jednoramienne, mające na celu ocenę skuteczności bewacyzumabu w skojarzeniu z cisplatyną i paklitaksem w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy.		
Kryteria włączenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjentki z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy leczone w <i>Seoul National University Hospital</i> pomiędzy IV 2014 a II 2018. 2. Otrzymanie terapii bewacyzumabem w skojarzeniu z paklitaksem i cisplatyną. 3. Potwierdzona histologicznie diagnoza raka szyjki macicy. 		
Kryteria wyłączenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wcześniejsze leczenie bewacyzumabem. 2. Otrzymanie mniej niż 3 cykli chemioterapii i brak wykonania obrazowania guza metodą tomografii komputerowej. 		
POPULACJA		
BEV + CIS + PAX		
Liczebność grup	52	
Średnia wieku pacjentek w latach (zakres)	54 (32–81)	
Status sprawności wg GOG (%)	0	
	1	
Typ histologiczny nowotworu n(%)	Płaskonabłonkowy	37 (71)
	Gruzołowy	12 (23)
	Gruzołowo-płaskonabłonkowy	1 (2)
	Inny	2 (4)
Stopień złośliwości nowotworu n(%)	1	
	2	bd
	3	
Liczba pacjentek ze stopniem zaawansowania nowotworu (%)	IV	bd
Liczba pacjentek ze statusem nowotworu (%)	Przerzutowy	12 (23)
	Nawrotowy	33 (63)
	Przetrwały	7 (13)
Wcześniejsza terapia platyną n(%)	27 (52)	
SCHEMAT BADANIA		
Schemat dawkowania	PAX: 135 mg/m ² pc (iv) dnia 1. CIS: 50 mg/m ² pc (iv) dnia 2. BEV: 15 mg/kg mc (iv) dnia 1. w cyklach co 21 dni	
Kointerwencje	bd	
Okres interwencji	Do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności lub uzyskania odpowiedzi całkowitej (mediana cykli CT: 6; zakres: 1–14).	
Okres obserwacji	Średnia: 15,3 mies.; zakres: 0,76–56,21 mies.	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVB	

Lee 2019 [11]	
Zaprojektowane celem wykazania	nd
Analiza wyników	nd
Utrata z badania	0/52 (0)
Ocena wiarygodności	5/8
Kierunek badania	Retrospektywny
Lokalizacja	Korea Pd. (<i>Seoul National University Hospital</i>)
Sponsor badania	<i>Seoul National University</i> (grant 40-2018-1090)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie • PFS • OS • Bezpieczeństwo (NCI-CTCAE v. 4.0)

Tabela 26.
Ocena wiarygodności badania Lee 2019 wg NICE

Lp.	Pytanie (TAK = 1, NIE = 0)	Lee 2019
1.	Czy badanie było wielośrodkowe?	0
2.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
3.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
4.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
5.	Czy badanie miało charakter prospektywny?	0
6.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
7.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
8.	Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1
SUMA		5/8

14.3. Dodatkowe informacje do analizy wyników

14.3.1. 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

Z uwagi na zbliżony opis poszczególnych stopni sprawności – skale GOG i WHO należy uznać za tożsame

14.3.2. Definicje punktów końcowych

Punkt końcowy	Definicja
GOG-240	
Odpowiedź całkowita	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 ≥ 4 tygodnie.
Odpowiedź częściowa	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 ≥ 4 tygodnie.
Progresja	Spełnienie któregokolwiek z poniższych warunków: <ul style="list-style-type: none"> • Wzrost sumy LD zmian będących przedmiotem oceny o min. 20% w porównaniu do najmniejszej sumy LD odnotowanej w trakcie badania • 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 • Pojawienie się jednej lub więcej nowych zmian • Śmierć w wyn ku choroby bez wcześniejszej obiektywnej dokumentacji progresji • Ogólne pogorszenie stanu zdrowia związane z chorobą wymagające zmian w terapii bez obiektywnych dowodów progresji • 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).
Przeżycie całkowite	Czas od randomizacji do zgonu lub ostatniej obserwacji
Przeżycie wolne od progresji	Czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu lub ostatniej obserwacji
Lee 2019	
Odpowiedź całkowita	Zgodna z kryteriami RECIST 1.1.
Odpowiedź częściowa	Zgodna z kryteriami RECIST 1.1.
Progresja	Zgodna z kryteriami RECIST 1.1.
Przeżycie całkowite	Czas od pierwszego dnia leczenia do zgonu lub daty ostatniej obserwacji
Przeżycie wolne od progresji	Czas od pierwszego dnia leczenia do progresji choroby lub daty ostatniej obserwacji
Frumovitz 2016	
Odpowiedź całkowita	Nie zdefiniowano.
Odpowiedź częściowa	Nie zdefiniowano.
Progresja	Nie zdefiniowano.

Punkt końcowy	Definicja
Przeżycie całkowite	Czas od rozpoczęcia leczenia to zgonu lub daty ostatniej obserwacji
Przeżycie wolne od progresji	Czas od pierwszego nawrotu do drugiego nawrotu lub zgonu lub ostatniej obserwacji

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%

14.3.3. Skale pomiarowe

Skala	Opis skali	MID ^a	Poprawę oznacza wynik
Jakość życia			
FACT-Cx TOI	Skala oceny jakości życia dla pacjentek z RSM, składająca się pytań dotyczących wpływu choroby na życie codzienne w ciągu 1 tygodnia. Oceniane kategorie to: zdrowie fizyczne, samopoczucie, życie społeczne, samopoczucie, funkcjonalność w życiu codziennym oraz dodatkowe problemy. Każde pytanie oceniane jest w skali 0 (brak wpływu choroby na życie codzienne pacjenta) do 4 (bardzo duży wpływ choroby na życie pacjenta).	4–5a	malejący
FACT/GOG-Ntx-4	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
BPI	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.

14.4. Algorytm oceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych [51]

14.4.1. Zasady oceny wartości nowych leków

Tabela 27.
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 28.
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
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 29.
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 30.
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 31.
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

Powyższe kryterium zostało opracowane w 2015 roku, gdy próg opłacalności (3x PKB) wynosił 125 955 PLN/QALY. Obecnie, tj. w 2020 r. próg opłacalności wynosi 147 024 PLN/QALY. Metodyka skali pozwala przyznać 1 pkt interwencji przeznaczonej do leczenia chorób nowotworowych, gdy jej efektywność kosztowa nie jest wyższa niż 4xPKB (w 2020 r. jest to 196 032 PLN).

Tabela 32.
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 33.
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 wyn ki 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 (<i>case series</i>)	-3

Tabela 34.
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 35.
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

14.4.2. Ocena wartości bewacyzumabu za pomocą algorytmu PTOK/PTO

Tabela 36.
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 poprawy HR-QoL	1
Ilościowa ocena profilu bezpieczeństwa	-1
Ilościowa ocena efektywności kosztowej terapii	1
Ilościowa ocena średniego kosztu leczenia ocenianym lekiem	nd
Ocena stopnia niezaspokojenia potrzeby medycznej	2 [53, 54]
Ocena siły dowodów naukowych	2
SUMA	9 (kategoria A)

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

14.5. Badania wykluczone z analizy klinicznej

Tabela 37.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia

Lp.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia
1.	Basu 2012 [55]	Populacja	Niezgodna populacja (pacjentki leczone wcześniej CT)
2.	Bellati 2012 [56]	Typ publikacji	Praca pogładowa
3.	Boussion 2014 [57]	Typ publikacji	Praca pogładowa
4.	Boussios 2015 [58]	Populacja	Mieszana populacja pod względem stosowanej chemioterapii (brak wyników w podgrupach)
5.	Boussios 2016 [17]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny nieuwzględniający najnowszych wyników badania GOG-240 (publikacja Tewari 2017)
6.	Chao 2014 [59]	Typ publikacji	Praca pogładowa
7.	Choi 2019 [60]	Typ publikacji	Badanie opublikowane w postaci abstraktu
8.	Cohen 2010 [61]	Interwencja	Brak osobnych wyników dla pacjentów leczonych poszczególnymi schematami CT
9.	Crafton 2016 [18]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny nieuwzględniający najnowszych wyników badania GOG-240 (publikacja Tewari 2017)
10.	Demasi 2017	Interwencja	Niezgodna interwencja (BEV stosowany w skojarzeniu z radiochemioterapią)
11.	Eskander 2014 [62]	Typ publikacji	Praca pogładowa
12.	Eskander 2014 [63]	Typ publikacji	Praca pogładowa
13.	Fagotti 2018 [64]	Populacja	Mieszana populacja pod względem schematów chemioterapii (brak wyników w podgrupach)
14.	Friedlander 2013 [65]	Typ publikacji	Komentarz do badania GOG 240
15.	Frumovitz 2016 [66]	Typ publikacji	Abstrakt do włączonego badania Frumovitz 2016 (brak nowych wyników)
16.	Gerber 2019 [67]	Typ publikacji	Badanie opublikowane w formie abstraktu
17.	Grau Béjar 2017 [68]	Typ publikacji	Badanie opublikowane w formie abstraktu
18.	Godoy-Ortiz 2018 [69]	Populacja	Mieszana populacja pod względem schematów chemioterapii (brak wyników w podgrupach)
19.	Hirte 2015 [19]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny nieuwzględniający najnowszych wyników badania GOG-240 (publikacja Tewari 2017)
20.	Holub 2019 [70]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji
21.	Huang 2016 [71]	Populacja	Mieszana populacja pod względem nowotworów (brak wyników w podgrupach)
22.	Im 2015 [72]	Interwencja	Niezgodna interwencja (RT ± CT)
23.	Jackson 2014 [73]	Typ publikacji	Praca pogładowa
24.	JPRN-jRCT2041190037 2019 [74]	Punkty końcowe	Brak wyników
25.	Kameda 2018 [75]	Typ publikacji	Badanie opublikowane w formie abstraktu
26.	Kikuchi 2011 [76]	Interwencja	Niezgodna interwencja (BEV + paklitaksel/karboplatyna ± sorafenib)
27.	Krill 2015 [77]	Typ publikacji	Praca pogładowa

Lp.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia
28.	Leath 2013 [20]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny nieuwzględniający najnowszych wyników badania GOG-240 (publikacja Tewari 2017)
29.	Lee 2016 [78]	Typ publikacji	Abstrakt do włączonego badania Lee 2019 (wcześniejsze wyniki dla mniejszej liczebnościowo populacji)
30.	Liu 2014 [79]	Interwencja	Brak osobnych wyników dla pacjentów stosujących poszczególne schematy CT
31.	Manders 2018 [80]	Populacja	Seria przypadków (3 pacjentów stosujących ocenianą interwencję)
32.	Monk 2009 [81]	Interwencja	Niezgodna interwencja (monoterapia BEV)
33.	Monk 2017 [82]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny dotyczący leków biopodobnych do bewacyzumabu w różnych nowotworach
34.	Mountzios 2012 [83]	Typ publikacji	Praca pogładowa
35.	NCT03635567 2018 [84]	Punkty końcowe	Brak wyników
36.	Nishiyama 2018 [85]	Typ publikacji	Badanie opublikowane w formie abstraktu
37.	Padilla 2012 [86]	Typ publikacji	Praca pogładowa
38.	Palavalli 2018 [87]	Populacja	Mieszana populacja pod względem schematów chemioterapii (brak wyników w podgrupach)
39.	Palin 2014 [54]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny (abstrakt)
40.	Peiretti 2012 [88]	Typ publikacji	Praca pogładowa
41.	Penson 2013 [89]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania GOG 240 (brak dodatkowych wyników)
42.	Petrelli 2014 [21]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny nieuwzględniający najnowszych wyników badania GOG-240 (publikacja Tewari 2017)
43.	Raouf 2019 [90]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny, w ramach którego nie odnaleziono badań dla pacjentek z rakiem szyjki macicy
44.	Rosen 2017 [22]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny nieuwzględniający najnowszych wyników badania GOG-240 (publikacja Tewari 2017)
45.	Salomon-Perzyńska 2014 [24]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
46.	Schefter 2010 [91]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania RTOG0417
47.	Schefter 2010 [92]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania RTOG0417
48.	Schefter 2012 [93]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania RTOG 0417
49.	Schefter 2012 [94]	Interwencja	Niezgodna interwencja (BEV + CIS + RT + BRT)
50.	Schefter 2014 [95]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania RTOG 0417
51.	Shao 2018 [96]	Typ publikacji	Abstrakt do przeglądu systematycznego dla efektywności kosztowej terapii w raku szyjki macicy
52.	Skelton 2017 [97]	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
53.	Skelton 2018 [98]	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
54.	Sugiyama 2016 [99]	Populacja	Seria przypadków (7 pacjentów stosujących ocenianą interwencję)
55.	Takano 2012 [100]	Interwencja	Niezgodna interwencja (BEV + GEMOX ± DAZA)
56.	Tempfer 2018 [101]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny nieuwzględniający ocenianej interwencji

Lp.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia
57.	Tewari 2009 [102]	Typ publikacji	Praca poglądowa
58.	Tewari 2013 [103]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do GOG240 (brak dodatkowych wyników)
59.	Tewari 2014 [104]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania GOG 240 (brak dodatkowych wyników)
60.	Tewari 2014 [105]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania GOG 240 (brak dodatkowych wyników)
61.	Tewari 2014 [106]	Typ publikacji	Komentarz do badania GOG 240
62.	Tewari 2015 [107]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania GOG 240 (brak dodatkowych wyników)
63.	Tinker 2018 [108]	Interwencja	Niezgodna interwencja (BEV stosowany w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem)
64.	Tomao 2014 [109]	Typ publikacji	Praca poglądowa
65.	Tsuda 2016 [23]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny nieuwzględniający najnowszych wyników badania GOG-240 (publikacja Tewari 2017)
66.	Vici 2014 [110]	Typ publikacji	Praca poglądowa
67.	Viswanathan 2013 [111]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania Viswanathan 2015
68.	Viswanathan 2015 [112]	Interwencja	Niezgodna interwencja (BEV + CIS +RT)
69.	Willmott 2014 [113]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania GOG 240 (brak dodatkowych wyników)
70.	Wright 2006 [114]	Interwencja	Niezgodna interwencja (BEV + fluorouracyl lub BEV +kapecytabina)
71.	Xiao 2017 [115]	Populacja	Populacja mieszana pod względem stosowanych schematów chemioterapii (brak wyników w podgrupach)
72.	Yamamoto 2019 [116]	Interwencja	Niezgodna interwencja (BEV w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem)
73.	Zagouri 2012 [117]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny nieuwzględniający badania GOG-240
74.	Zamorano 2017 [118]	Populacja	Mieszana populacja pod względem schematów chemioterapii (brak wyników w podgrupach)
75.	Zarba 2018 [119]	Populacja	Mieszana populacja pod względem schematów chemioterapii (brak wyników w podgrupach)
76.	Zighe boim 2010 [120]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania Zigelboim 2013
77.	Zighe boim 2012 [121]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania Zigelboim 2013
78.	Zighe boim 2013 [122]	Interwencja	Niezgodna interwencja (BEV + CIS + TOP)
79.	Zikán 2017 [123]	Język	Język czeski

14.6. Formularze wykorzystane przy opracowaniu analizy klinicznej

14.6.1. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych

Tabela 38.

Formularz do oceny Ryzyka Błędu Systematycznego (*Risk of Bias, RoB*) badań RCT zaproponowany przez Cochrane

Ocena w skali RoB dla randomizowanych badań klinicznych		
Kryterium - domena	Ocena autora przeglądu	Ocena
Proces randomizacji (błąd selekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do opracowania sekwencji przydziału chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę jej skuteczności, to jest wygenerowania wyjściowo porównywalnych grup. (badania quasi-RCT muszą być ocenione jako „wysokiego ryzyka”)
Ukrycie kodu alokacji (błąd selekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do utajnienia informacji o przydziale chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę możliwości przewidzenia przydziału chorych do grup przed lub w trakcie alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu (błąd wykonania)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia uczestników badania i badaczy co do badanego i stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wszelkie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna.
Zaślepienie osób oceniających wyniki (błąd detekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia osób oceniających wyniki co do stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wszelkie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna.
Niekompletność wyników (błąd utraty)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać w jakim stopniu dane dla każdego głównego punktu końcowego były kompletne oraz jak przedstawiały się wyłączenia chorych z badania z poszczególnych przyczyn.
Selektywne raportowanie wyników (błąd raportowania)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwość selektywnego raportowania wyników.
Inny rodzaj błędu (błąd nieuwzględniony powyżej)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać inne aspekty badania mogące być źródłem błędów.

Tabela 39.
Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB	
PROCES RANDOMIZACJI	
Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego procesu randomizacji.	
Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji.	<p style="text-align: center;">W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób losowy wykorzystując kod randomizacji wygenerowany za pomocą metody opisanej jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tabela liczb losowych (<i>random number table</i>); • System komputerowy (<i>computer random number generator</i>); • Rzut monetą (<i>coin tossing</i>); • Tasowanie kart lub kopert (<i>shuffling cards or envelopes</i>); • Rzut kośćmi (<i>throwing dice</i>); • Losowanie, np. poprzez ciągnięcie słomek (<i>drawing of lots</i>); • Minimalizacja*. <p style="text-align: center;">*Minimalizacja przeprowadzona z pominięciem losowej selekcji jest poprawną metodą przydziału pacjentów do grup.</p>
Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów selekcji.	<p style="text-align: center;">W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób nielosowy, wykorzystując kod wygenerowany za pomocą metody opartej na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selekcji na podstawie parzystych lub nieparzystych dat urodzenia; • Selekcji na podstawie daty rejestracji; • Selekcji na podstawie numeru kartoteki. <p style="text-align: center;">Inne, rzadziej stosowane, metody obarczone wysokim ryzykiem błędów selekcji to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selekcja na podstawie oceny lekarza; • Selekcja na podstawie preferencji uczestnika; • Selekcja na podstawie wyników testów laboratoryjnych; • Selekcja na podstawie dostępności interwencji.
Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów selekcji.	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji.
UKRYCIE KODU ALOKACJI	
Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego ukrycia kodu alokacji.	
Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji.	<p style="text-align: center;">Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci nie znają przydziału do grupy, poprzez zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Centralnego systemu alokacji (telefonicznie, internetowo, alokacja kontrolowana przez aptekę); • Ponumerowanych opakowań leków nieróżniących się wyglądem; • Ponumerowanych, nieprzezroczystych i zabezpieczonych kopert.
Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów selekcji.	<p style="text-align: center;">Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci mogą poznać przydział do grupy. Podczas przydziału do grup zastosowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Otwarty system alokacji (np. listy kodów); • Koperty zawierające kod alokacji nie zostały odpowiednio zabezpieczone (np. koperty nie są ponumerowane, zabezpieczone lub są przezroczyste); • System oparty na dacie urodzenia; • System oparty na numerze kartoteki; • Jakikolwiek inny proces niegwarantującym poufności procesu alokacji.
Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów selekcji.	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji. Sytuacja taka ma miejsce w przypadku braku opisu szczegółów procesu alokacji (np. kody przydzielone za pomocą kopert, jednak brak informacji dotyczącej ich numerowania, nieprzezroczystości i zabezpieczenia).
ZAŚLEPIENIE UCZESTNIKÓW I PERSONELU	
Błędy wykonania wynikające ze znajomości kodów alokacji przez uczestników badania i lekarzy.	
Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów wykonania.	<p style="text-align: center;">Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak lub niekompletne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie nie wpływa na wynik

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB

	<p>badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podwójne zaślepienie przeprowadzone poprawnie, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.
	Którekolwiek z poniższych:
Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów wykonania.	<ul style="list-style-type: none"> • Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie wpływa na wynik badania; • Podwójne zaślepienie przeprowadzone niepoprawnie, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem wykonania.
	Którekolwiek z poniższych:
Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów wykonania.	<ul style="list-style-type: none"> • Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów wykonania; • W badaniu nie poruszono tematu wpływu podwójnego zaślepienia na wyn ki.
ZAŚLEPIENIE OSÓB OCENIAJĄCYCH WYNIKI	
Błędy detekcji wynikające ze znajomości kodu alokacji przez osoby oceniające wyniki badań.	
	Którekolwiek z poniższych:
Kryteria określające niskie ryzyko błędów detekcji.	<ul style="list-style-type: none"> • Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie osoby oceniającej wyniki w przypadku, gdy zaślepienie nie wpływa na wyn ki badania; • Poprawne zaślepienie osób oceniających wyniki badań, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.
	Którekolwiek z poniższych:
Kryteria określające wysokie ryzyko błędów detekcji.	<ul style="list-style-type: none"> • Brak zaślepienia osób oceniających wyn ki w przypadku, gdy zaślepienie wpływa na wynik badania; • Zaślepienie osób oceniających wyniki badań przeprowadzone w sposób niepoprawny, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem detekcji.
	Którekolwiek z poniższych:
Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów detekcji.	<ul style="list-style-type: none"> • Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów detekcji; • W badaniu nie poruszono tematu zaślepienia osób oceniających wyniki.
NIEKOMPLETNOŚĆ WYNIKÓW WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	
Błąd z utraty wynikający z niekompletności danych włączonych do analizy.	
	Którekolwiek z poniższych:
Kryteria określające niskie ryzyko błędów utraty.	<ul style="list-style-type: none"> • Brak utraty z badania; • Przyczyny utraty z badania nie są związane z ocenianym wynikiem; • Utrata z badania rozłożona jest w sposób równomierny w analizowanych grupach, przyczyny utraty z badania są podobne; • W przypadku dychotomicznych punktów końcowych odsetek brakujących wyników jest niewielki w porównaniu z obserwowanym ryzykiem zdarzeń i nie wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji; • W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników nie wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji; • Imputacja przeprowadzona przy użyciu poprawnych metod.
	Którekolwiek z poniższych:
Kryteria określające wysokie ryzyko błędów utraty.	<ul style="list-style-type: none"> • Przyczyny utraty z badania mogą być związane z ocenianym wynikiem (nierównomierna utrata w grupach badanych, nierównomierny rozkład przyczyny utraty w grupach badanych); • W przypadku dychotomicznych punktów końcowych brakujące wyniki wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji; • W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji; • W analizie „as treated” zastosowana interwencja jest przeprowadzona z odstępstwami w stosunku do interwencji przypisanej podczas randomizacji; • Potencjalnie błędne przeprowadzenie imputacji.

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające nieznanie ryzyko błędów utraty.

- Brak dostatecznych informacji dotyczących utraty lub wykluczenia z badania by określić ryzyko błędów utraty (brak informacji na temat liczby randomizowanych pacjentów, brak informacji na temat przyczyn utraty z badania);
- W badaniu nie poruszono tematu wpływu niekompletności danych na oceniany wynik.

RAPORTOWANIE WYNIKÓW

Błędy raportowania wynikające z wybiórczego sposobu opisywania i przedstawiania wyników.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające niskie ryzyko błędów raportowania.

- Dostępny protokół badania wymienia pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe istotne z punktu widzenia analizy. Wyniki prezentowane są w sposób z góry założony w protokole;
- Pomimo, iż protokół badania jest niedostępny wyniki wszystkich istotnych punktów końcowych są dostępne w raporcie z badania.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające wysokie ryzyko błędów raportowania.

- Raport nie zawiera wyników wszystkich pierwszorzędowych punktów końcowych;
- Wyniki jednego lub więcej pierwszorzędowych punktów końcowych podawane są w podzbiorach danych, lub przy użyciu miar i metod niesprecyzowanych w protokole;
- Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych nie został z góry sprecyzowany w protokole. Nie dotyczy to uzasadnionych przypadków np. oceny nieprzewidzianych działań niepożądanych;
- Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych podany jest w sposób niekompletny, przez co nie można wykorzystać go w meta-analizie;
- Wyniki istotnych punktów końcowych oczekiwanych z perspektywy podejmowanej tematyki nie są zawarte w raporcie z badań.

Kryteria określające nieznanie ryzyko błędów raportowania.

Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć badanie do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów raportowania. Sytuacja ta dotyczy większości badań.

INNE RODZAJE OGRANICZEŃ BADAŃ

Błędy nieuwzględnione powyżej.

Kryteria określające niskie ryzyko błędów.

Badanie wydaje się być pozbawione innych błędów.

Istnieje przynajmniej jeden czynnik wskazujący istnienie błędów, np.:

Kryteria określające wysokie ryzyko błędów.

- Potencjalne źródła błędów wynikające ze sposobu zaprojektowania badań;
- Potencjalne ryzyko sfałszowania badań;
- Inne.

Istnieje prawdopodobieństwo błędów, jednak:

Kryteria określające nieznanie ryzyko błędów.

- Brak dostatecznych informacji pozwalających ocenić wagę istniejących błędów;
- Brak przesłanek lub dowodów świadczących o tym, że zidentyfikowany problem prowadzi do błędów.

Tabela 40.

Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych wg skali NICE

Lp.	Pytanie (TAK = 1, NIE = 0)	Nazwa badania
1.	Czy badanie było wieloośrodkowe?	
2.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
3.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
4.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
5.	Czy badanie miało charakter prospektywny?	
6.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	

Lp.	Pytanie (TAK = 1, NIE = 0)	Nazwa badania
7.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
8.	Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
SUMA		

Skala NOS – badania kohortowe

Uwaga: Badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

Dobór próby

1. Reprezentatywność kohorty narażonej
 - a. w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ (proszę wpisać) w danej społeczności *
 - b. w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ w danej społeczności *
 - c. określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)
 - d. nie określono metody doboru kohorty
2. Dobór kohorty bez narażenia
 - a. z tej samej społeczności co narażona kohorta *
 - b. z innego środowiska (z innej populacji)
 - c. nie określono metody doboru kohorty bez narażenia
3. Stwierdzenie narażenia
 - a. dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) *
 - b. ustrukturyzowany wywiad *
 - c. raportowane przez pacjenta w formie pisemnej
 - d. nie określono
4. Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania
 - a. tak *
 - b. nie

Porównywalność

5. Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy
 - a. w badaniu uwzględniono _____ (Proszę wybrać najbardziej istotny czynnik.) *
 - b. w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (To kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego określonego istotnego czynnika.) *

Punkt końcowy

6. Ocena wystąpienia punktu końcowego
 - a. niezależna ocena z zaślepieniem *
 - b. odwołanie do dokumentacji *
 - c. raportowane przez pacjenta
 - d. nie określono
7. Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?
 - a. tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) *
 - b. nie
8. Poprawność obserwacji kohort
 - a. pełna obserwacja – znane są losy wszystkich pacjentów *
 - b. małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty pacjentów z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych pacjentów - > ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się do losów pacjentów utraconych *
 - c. < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów pacjentów utraconych
 - d. nie określono

14.6.2. Formularze do ekstrakcji danych

Tabela 41.
Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych dychotomicznych

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

Tabela 42.
Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych ciągłych

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