

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Raccomandazioni evidence-based

Bevacizumab
***Tumore della cervice uterina
persistente, ricorrente o metastatico
1° linea chemioterapica***

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

Raccomandazione d'uso n. 59
Dicembre 2017

Direzione Generale, cura della persona, salute e welfare

Gruppo Regionale

Panel GReFO

membri del Panel oncologico

Longo Giuseppe - *Coordinatore Gruppo GREFO - Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Ardizzoni Andrea - *Oncologia, Az. Osp. - Univ. Di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi*
Artioli Fabrizio - *Oncologia, Ausl Modena*
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, IRCS-Reggio Emilia - Servizio Assistenza Territoriale -Area Farmaco e Dispositivi Medici. Regione Emilia-Romagna*
Borghi Athos - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Brandes Alba - *Oncologia, AUSL di Bologna*
Cascinu Stefano - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Cavanna Luigi - *Oncologia, Ospedale di Piacenza*
De Palma Rossana - *Internista, Servizio Assistenza Ospedaliera, Regione Emilia-Romagna- componente CRF*
Frassoldati Antonio - *Oncologia clinica, Az. Osp. Univ. di Ferrara*
Ibrahim Toni- *Oncologia, IRST Meldola (FC)*
Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*
Maestri Antonio - *Oncologia, Ausl Imola*
Maltoni Marco - *Oncologo- Palliativista, Ausl della Romagna*
Marata Anna Maria- *Farmacologo clinico, coordinatore della CRF, Servizio Assistenza Territoriale -Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*
Masini Carla- *Farmacia, IRST Meldola (FC)*
Mazzi Giorgio - *Direzione Sanitaria, Az. Osp. ASMN, IRCS-Reggio Emilia*
Pinto Carmine - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, IRCS - Reggio Emilia*
Santangelo Claudia - *Rappresentante dei pazienti*
Tamberi Stefano - *Oncologia, Ausl della Romagna*
Trapanese Maria - *farmacista, Servizio Assistenza Territoriale -Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*
Tassinari Davide - *Oncologia, Ospedale Infermi - Ausl Rimini*
Valenti Danila - *Oncologia e Cure Palliative, Ausl Bologna*
Viani Nilla - *Dipartimento Farmaceutico, Ausl Modena*
Zamagni Claudio - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*
Zoli Marco - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*

Membri del Panel onco-ematologico

Aversa Franco - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. Di Parma*
Cavo Michele - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. Di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi*
Cuneo Antonio - *Ematologia, Arcispedale S. Anna Az. Osp.- Univ. di Ferrara*
Lanza Francesco - *Ematologia, Ospedale Az. U*
Luppi Mario - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. di Modena, Policlinico.*
Merli Francesco - *Ematologia, Arcispedale S. Maria Nuova - Az. Osp./IRCS Reggio Emilia*
Potenza Leonardo - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. di Modena, Policlinico.*
Rapalli Cristina - *Rappresentate dei pazienti*
Tosi Patrizia - *Ematologia, Ospedale Az. USL di Rimini*
Vallisa Daniele - *Ematologia, Ospedale Civile di Piacenza - Az. USL Piacenza*

Segreteria Scientifica GReFO (c/o - Area Farmaco e Dispositivi Medici, RER)

Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN/IRCS-Reggio Emilia; Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*
Magnano Lucia - *Farmacista, Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*
Potenza Leonardo - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. di Modena, Policlinico.*

© Regione Emilia-Romagna 2017

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale, cura della persona, salute e welfare della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Regionale del Farmaco e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico del Servizio Assistenza Territoriale -Area Farmaco e Dispositivi Medici.

Il presente documento va citato come:

Gruppo regionale farmaci oncologici (GReFO). Raccomandazioni evidence-based: Bevacizumab - Tumore della cervice uterina persistente, ricorrente o metastatico, 1° linea chemioterapica. Dicembre 2017 (Ricerca bibliografica chiusa a luglio 2017).

*Grefo - raccomandazioni evidence based
Bevacizumab - Tumore della cervice uterina
persistente, ricorrente o metastatico
1° linea chemioterapica
- dicembre 2017*

Pag. 2

Indice

Premessa	pag. 4
Quesiti Clinici	pag. 5
Sintesi delle Raccomandazioni	pag. 7
Valutazioni generali del gruppo di lavoro	pag. 10
Bibliografia	pag. 18
Appendice 1. Metodologia	pag. 19
Appendice 2. Definizione dell'importanza degli outcome	pag. 20

Premessa

Il presente documento fornisce raccomandazioni evidence based sui nuovi farmaci oncologici o sulle nuove indicazioni di farmaci già disponibili, al fine di individuarne gli usi appropriati per la pratica clinica e definirne il posto in terapia.

A questo proposito la Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare della Regione Emilia Romagna ha deliberato, nell'ambito delle attività della Commissione Regionale del Farmaco (CRF), (Determinazione n° 402 del 15/01/2016), un gruppo di lavoro multidisciplinare costituito da oncologi, ematologi, palliativisti, internisti, farmacisti, medici di organizzazione, metodologi e rappresentanti dei pazienti (GReFO, Gruppo Regionale sui Farmaci Onco-ematologici) con l'obiettivo di:

- condividere con tutti i centri oncologici regionali la migliore strategia terapeutica che individui per ogni tipologia di neoplasia e per ogni linea terapeutica il trattamento con il miglior rapporto rischio/beneficio ed il rapporto costo/opportunità più favorevole.
- operare scelte omogenee a livello dei vari centri oncologici regionali anche al fine di evitare disagi per i pazienti.

Il gruppo GReFO elabora raccomandazioni con un approccio per quesiti e risposte.

Per la formulazione delle raccomandazioni, viene applicato il metodo GRADE, un metodo sistematico e trasparente per il grading delle raccomandazioni, che coinvolge attivamente il gruppo di lavoro anche attraverso l'utilizzo di una serie di voti preliminari fino alla votazione della raccomandazione stessa.

Ciò consente di formulare direzione e forza di ogni raccomandazione considerando:

- la qualità delle prove di efficacia ed il significato clinico dei risultati,
- il rapporto fra i benefici e i rischi del/i trattamento/i,
- le preferenze dei pazienti,
- l'uso delle risorse.

Per la descrizione della metodologia GRADE vedi appendice.

Le raccomandazioni prodotte riguardano singolarmente tutti i farmaci disponibili per ogni linea terapeutica; ciò al fine di individuare una strategia di cura globale e formulare, per ogni farmaco coinvolto nella singola linea di trattamento, forza e verso della raccomandazione, anche in considerazione delle alternative terapeutiche disponibili (*vedi descrizione grafica della strategia terapeutica*). La strategia terapeutica e le conseguenti raccomandazioni vengono aggiornate ogniqualvolta un nuovo farmaco viene autorizzato per quella linea e per quella indicazione.

Alla definizione della strategia terapeutica viene associata, per ogni svincolo decisionale, una stima (valida per la Regione Emilia Romagna e per un anno) del **numero** di pazienti coinvolti fino ad arrivare a definire il numero di pazienti attesi per ogni singolo trattamento (*vedi descrizione grafica della strategia terapeutica*). I numeri via via stimati sono ricavati da una serie di fonti: i registri tumori (dati regionali del registro AIRTUM, i registri locali), dati epidemiologici nazionali e internazionali pubblicati, casistiche locali. Tali fonti forniscono solitamente dati di incidenza, quando possibile il dato di incidenza viene integrato con quello di prevalenza.

La stima numerica è stata scelta come alternativa alla percentuale di uso atteso precedentemente utilizzata, allo scopo di consentire una previsione sui possibili trattamenti con i farmaci oggetto di raccomandazione al fine di programmare e governare la spesa farmaceutica regionale. A tale scopo è in fase avanzata di realizzazione un database oncologico regionale che convogliando i flussi prescrittivi dei singoli centri oncologici fornirà informazioni di tipo clinico legate alla singola prescrizione.

Contesto

Nel presente documento, si riportano le raccomandazioni del Panel, sui farmaci disponibili per il carcinoma della cervice uterina, persistente, ricorrente o metastatico, in 1° linea chemioterapica.

Quesiti clinici

Quesito clinico 1

Nelle pazienti adulte affette da carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico è raccomandabile, in prima linea chemioterapica, l'utilizzo di **bevacizumab**, in associazione con **paclitaxel e cisplatino**?

Quesito clinico 2

Nelle pazienti adulte affette da carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico è raccomandabile, in prima linea chemioterapica, l'utilizzo di **bevacizumab**, in associazione a **paclitaxel e topotecan** per le donne che non possono essere sottoposte a terapia a base di platino?

Quesito clinico 3

Nelle pazienti adulte affette da carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico è raccomandabile, in prima linea chemioterapica, l'utilizzo di una **doppietta a base di platino** (Cisplatino in associazione a paclitaxel o a topotecan o a gemcitabina o vinorelbina)?

Indicazioni registrate EMA/AIFA

Farmaco	Indicazione terapeutica	Classificazione AIFA
Bevacizumab (AVASTIN®)	È indicato in associazione con paclitaxel e cisplatino o, in alternativa, a paclitaxel e topotecan in donne che non possono essere sottoposte a terapia a base di platino, è indicato per il trattamento di pazienti adulte affette da carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico.	H osp (GU n.231 del 03-10-2016)

Strategia terapeutica per il trattamento del tumore della cervice uterina, persistente, ricorrente o metastatico, in 1° linea chemioterapica.

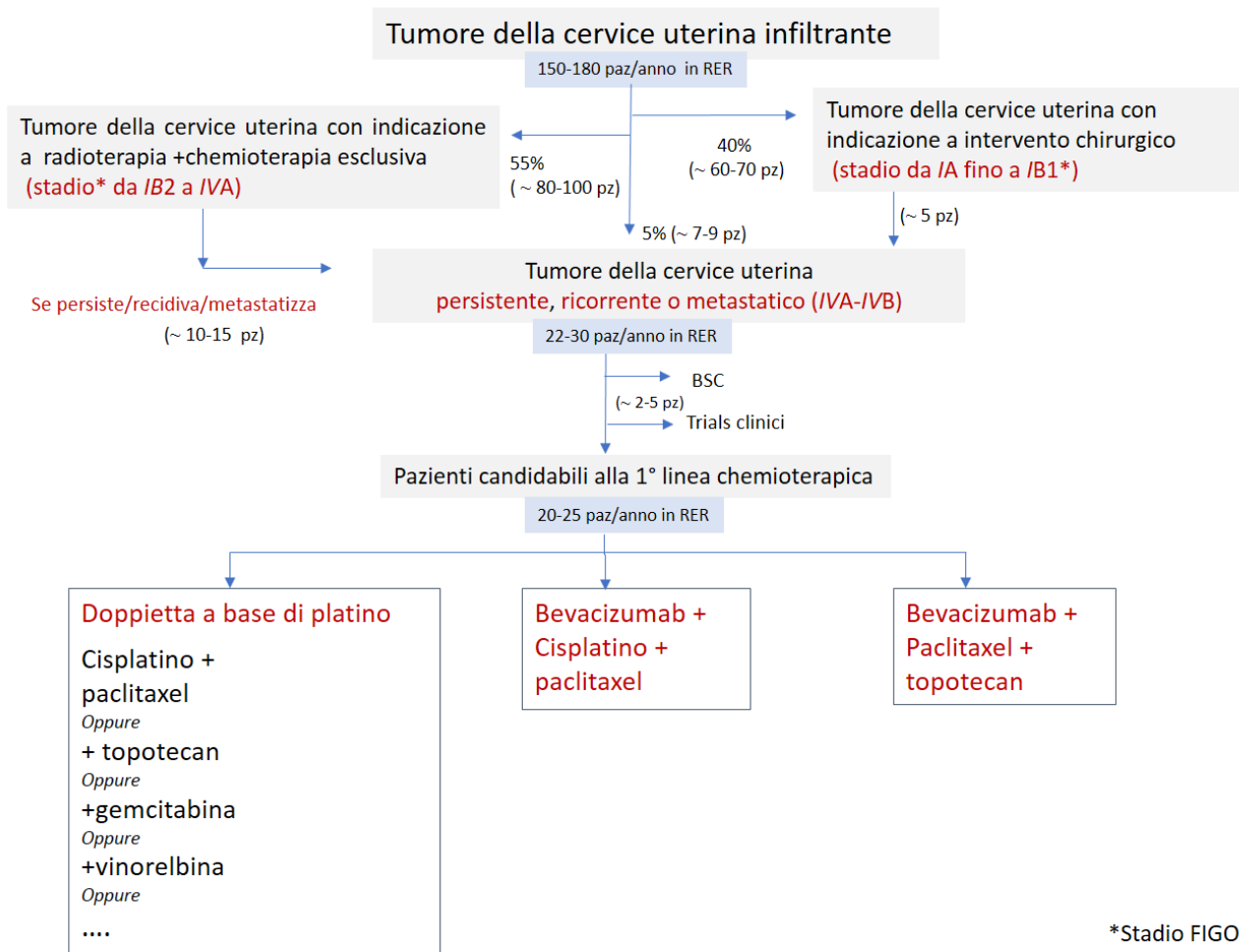


Fig. 1: Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci disponibili per trattamento del tumore della cervice uterina, persistente, ricorrente o metastatico, in 1° linea chemioterapica.

Sintesi delle raccomandazioni

Quesito clinico 1

Nelle pazienti adulte affette da carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico è raccomandabile, in prima linea chemioterapica, l'utilizzo di **bevacizumab**, in associazione con **paclitaxel** e **cisplatino**?

Raccomandazione: bevacizumab in associazione a cisplatino e paclitaxel

**Positiva
debole**

Nelle pazienti adulte affette da carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico **bevacizumab in associazione a cisplatino e paclitaxel**, in prima linea chemioterapica **può essere** utilizzato (in pazienti selezionate, ben informate e motivate)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

(Votazioni vedi nel testo del documento)

Quesito clinico 2

Nelle pazienti adulte affette da carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico è raccomandabile, in prima linea chemioterapica l'utilizzo di **bevacizumab**, in associazione a **paclitaxel** e **topotecan** per le donne che non possono essere sottoposte a terapia a base di platino?

Raccomandazione: bevacizumab in associazione a topotecan e paclitaxel

**Negativa
Split per
forza**

Nelle pazienti adulte affette da carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico, che non possono essere sottoposte a terapia a base di platino, **bevacizumab in associazione a paclitaxel e topotecan**, in prima linea chemioterapica, **NON deve/NON dovrebbe** essere utilizzato.

Il panel ha espresso una raccomandazione negativa, ma risulta **sostanzialmente diviso** sulla forza della raccomandazione.

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: bassa ★☆☆☆

rapporto benefici/rischi: incerto 😐

(Votazioni vedi nel testo del documento)

Quesito clinico 3

Nelle pazienti adulte affette da carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico è raccomandabile, in prima linea chemioterapica, l'utilizzo di una **doppietta a base di platino** (cisplatino + paclitaxel)?

Raccomandazione: doppietta chemioterapica a base di platino

Negativa
Split per
forza

Nelle pazienti adulte affette da carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico una **doppietta chemioterapica a base di platino**, in prima linea chemioterapica, **NON dovrebbe/NON deve** essere utilizzata (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)

Il panel ha espresso in maggioranza una raccomandazione negativa, ma risulta **diviso** sulla forza della raccomandazione.

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: **incerto** 😐

(Votazioni vedi nel testo del documento)

Strategia terapeutica, raccomandazioni e uso atteso dei farmaci per il trattamento del tumore della cervice uterina, persistente, ricorrente o metastatico, in 1° linea chemioterapica.

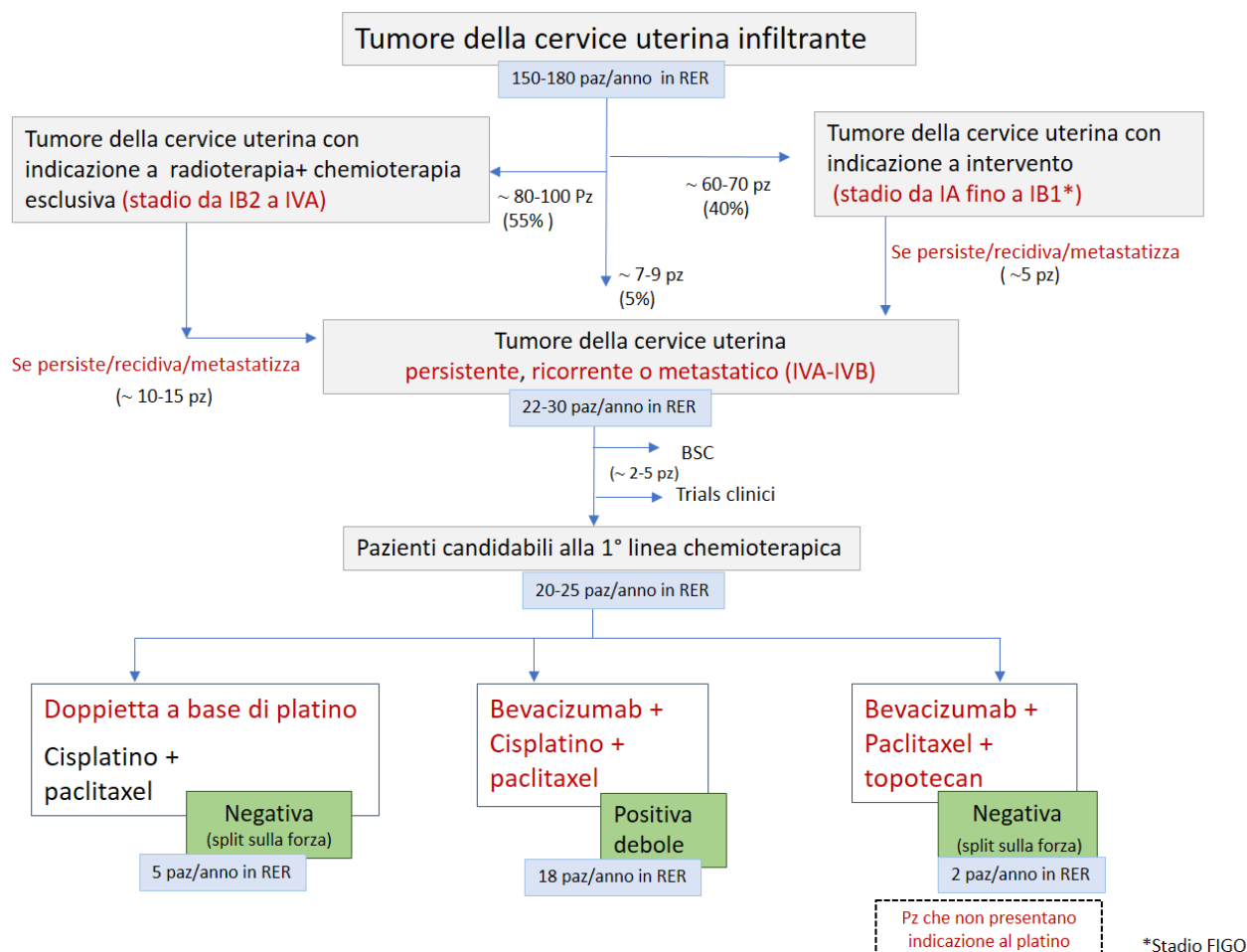


Fig. 2: flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci disponibili per trattamento del Tumore della cervice uterina, persistente, ricorrente o metastatico, in 1° linea chemioterapica. Raccomandazioni formulate dal Panel e numero dei pazienti previsti che potrebbero usufruire del trattamento.

Uso atteso dei farmaci nella regione Emilia-Romagna/anno:

Sulla base delle raccomandazioni formulate, nelle pazienti con tumore della cervice uterina, persistente, ricorrente o metastatico, in 1° linea chemioterapica, il numero atteso delle pazienti da trattare con i diversi schemi di terapia è il seguente:

—> bevacizumab+cisplatino+paclitaxel: **circa 18 pazienti/anno**

—> bevacizumab+topotecan+paclitaxel: **circa 2 pazienti/anno.**

Si tratta delle pazienti che non presentano indicazione al platino, ma sono in grado di tollerare bevacizumab.

—> doppietta chemioterapica con cisplatino e paclitaxel: **circa 5 pazienti/anno.**

Contesto Clinico

Il cancro della cervice uterina rappresenta, nel mondo, la seconda neoplasia per incidenza nel sesso femminile. L'adesione su larga scala ai test di screening nei paesi industrializzati, ha fatto oggi del carcinoma della cervice uterina un esempio di disuguaglianza sociale. In Italia si registrano ogni anno 2100 nuove diagnosi, circa 1 ogni 170 donne. Per frequenza, rappresenta il 9° tumore (2%), con poco più di 60.000 donne con diagnosi di carcinoma cervicale. La prevalenza è massima oltre i 75 anni di età. La mortalità è stabilmente in calo, con una probabilità di sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi negli ultimi 20 anni del 71%. Il carcinoma in situ presenta la massima incidenza tra i 25-35 anni di età, mentre il carcinoma invasivo raggiunge il suo picco tra i 45 e i 65 anni. L'infezione da papilloma virus (HPV), assieme ad altre condizioni ambientali, ha un ruolo determinante nello sviluppo della neoplasia cervicale; per questo in Italia, già dal 2007, viene offerta attivamente la vaccinazione a tutte le ragazze al compimento del 12° anno di età.

La diagnosi, a seguito di una citologia anormale, si effettua con la colposcopia che tramite biopsia definisce l'istologia, che può essere di tipo squamoso (85%), adenocarcinoma (10-12%), adenosquamoso (3-5%), adenocistico e indifferenziato. L'esecuzione di indagini radiologiche, quali TAC torace-addome, RMN addomino-pelvica e PET, permette la classificazione della malattia secondo stadi FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics) più usata, o AJCC (American Joint Committee on Cancer).

I tumori invasivi precoci (FIGO IA-IB-IIA) devono essere trattati con la chirurgia che prevede l'isterectomia radicale con linfadenectomia pelvica, ad eccezione degli stadi IA1 senza invasione degli spazi linfo-vascolari che possono essere radicalizzati con la conizzazione. La malattia precoce localizzata può inoltre giovare della radioterapia esclusiva.

La chemioterapia a base di platino associata alla radioterapia rappresenta la scelta per la malattia localmente avanzata e/o con linfonodi positivi.

La chemioterapia neoadiuvante a base di platino pre-chirurgia, aumenta la sopravvivenza e la PFS, rispetto alla sola chirurgia.

La terapia della recidiva loco-regionale o centrale prevede radio e/o chemioterapia o chirurgia, a seconda di ciò che è stato fatto in precedenza, con tassi di sopravvivenza libera di malattia a lungo termine del 40%.

Il trattamento della malattia metastatica invece, raramente è associato a buoni risultati e a lunghe sopravvivenze. I farmaci considerati attivi, oltre al cisplatino, sono il paclitaxel, il topotecan, la gemcitabina, vinorelbina, ifosfamide, il fuorouracile. Tra questi, l'associazione cisplatino-paclitaxel ha mostrato una modesta maggior efficacia, giustificandone l'utilizzo come prima opzione nella malattia avanzata. La sostituzione del cisplatino con il carboplatino, risponde principalmente a motivi di praticità ed al fatto che in prima istanza i pazienti potrebbero aver già fatto cisplatino.

In questo contesto si inserisce la necessità di trovare nuovi farmaci in associazione per migliorare i risultati di efficacia.

Valutazioni generali del gruppo di lavoro

Quesito Clinico 1

Nelle pazienti adulte affette da carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico è raccomandabile, in prima linea chemioterapica, l'utilizzo di **Bevacizumab**, in associazione con **cisplatino e paclitaxel** ?

Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: bevacizumab+cisplatino+paclitaxel

Di seguito si riporta lo studio registrativo, di fase III, di bevacizumab in associazione alla chemioterapia per il trattamento del tumore della cervice uterina persistente, ricorrente o metastatico in 1° linea chemioterapica.

Studio GOG 240 - Tewari K.S. et Al. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2014)

Lo studio registrativo di bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia nel tumore della cervice uterina è uno studio, promosso da National Cancer Institute, con l'obiettivo di valutare l'efficacia dell'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia (due diversi regimi chemioterapici) e di confrontare un regime chemioterapico non a base di platino rispetto ad un altro a base di platino.

Nello studio, un RCT di fase III, in aperto, con disegno fattoriale 2x2, sono state incluse 452 pazienti con carcinoma della cervice uterina persistente, ricorrente o metastatico (stadio IVb). Le pazienti dovevano presentare malattia misurabile e un Performance Status (GOG) tra 0-1. Sono state escluse le pazienti che avevano precedentemente ricevuto chemioterapia per la malattia ricorrente (1° linea chemioterapica). Le pazienti sono state randomizzate a ricevere (1:1:1:1) la doppietta chemioterapica cisplatino+paclitaxel oppure topotecan+paclitaxel con e senza bevacizumab. La randomizzazione era stratificata per i seguenti fattori prognostici: Performance Status (0 vs 1), precedente trattamento con chemio-radioterapia con cisplatino, stato della malattia (ricorrente o persistente vs metastatico). Esito principale dello studio era la sopravvivenza globale (OS) e la frequenza degli eventi avversi. Esiti secondari erano la sopravvivenza libera da progressione (PFS), il tasso di risposta obiettiva (ORR), la tossicità e la qualità della vita.

Dopo un follow-up di 20.8 mesi, l'efficacia dell'aggiunta di bevacizumab ad un regime chemioterapico è stata dimostrata sia in termini di sopravvivenza globale che di Progressione libera da malattia. **La sopravvivenza globale mediana** è risultata di 17 mesi nel gruppo con bevacizumab+chemioterapia e di 13.3 mesi nel gruppo con sola chemioterapia, evidenziando una differen-

Referenza (tipo studio)	Pazienti	Interv.1 (115 pz)	Interv.2 (112 pz)	Contr.1 (114 pz)	Contr.2 (111 pz)	Esito principale	Esiti secondari	Qualità evidenze
Tewari K.S. et Al. <i>N Engl J Med</i> 2014 (GOG 240) + update <i>Lancet</i> 2017	452 paz. con carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico. 1° linea chemioterapica.	bevacizumab (15 mg/kg) + Chemioterapia		Chemioterapia		OS frequenza e gravità degli eventi avversi	- PFS - ORR - Tossicità/ QoL	MODERATA (-1 coerenza tra studi)
RCT di fase III, in aperto. Disegno fattoriale 2x 2 per valutare l'efficacia: -dell'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia -della doppietta non a base di platino		cisplatino+paclitaxel	topotecan+paclitaxel	cisplatino+paclitaxel	topotecan+paclitaxel			

Tab 1: studi, di fase III, disponibili per bevacizumab in associazione a chemioterapia

za di +3.7 mesi a favore dell'associazione chemioterapia+bevacizumab [HR: 0.71(95%CI: 0.54-0.95)]. **In termini di PFS** il guadagno a favore del braccio chemioterapia+bevacizumab è stato di +2.3 mesi, con valori di PFS mediana rispettivamente di 8.2 e 5.9 mesi nei bracci con bevacizumab+chemioterapia e chemioterapia da sola.

L'analisi della Sopravvivenza globale rispetto al tipo di regime chemioterapico ha mostrato un aumento della OS mediana quando bevacizumab è associato alla doppietta chemioterapica con cisplatino e paclitaxel (OS mediana rispettivamente di 17.5 e 14.3 mesi nei bracci bevacizumab+cisplatino+paclitaxel vs cisplatino+paclitaxel; HR: 0.68; 95%CI: 0.49-0.97), mentre la differenza non è risultata statisticamente significativa quando bevacizumab è stato associato a paclitaxel+topotecan (OS mediana rispettivamente di 16.2 e 12.7 mesi nei bracci bevacizumab+paclitaxel+topotecan vs paclitaxel+topotecan; HR: 0.74; 95%CI: 0.53-1.05) rispetto alla doppietta chemioterapica.

L'andamento della PFS rispetto al tipo di regime chemioterapico ha mostrato un risultato significativo anche quando bevacizumab viene associato alla doppietta chemioterapica non a base di platino. La PFS mediana è risultata di 7.4 mesi nel braccio bevacizumab+paclitaxel+topotecan vs 4.9 mesi del braccio topotecan+paclitaxel HR: 0.71 (95%CI: 0.53-0.95 - dati da EPAR).

Il confronto tra i due regimi chemioterapici con o senza bevacizumab non ha mostrato differenze statisticamente significative in termini di overall survival (OS mediana: 15 mesi per cisplatino+paclitaxel vs 12.5 per paclitaxel+topotecan; HR: 1.20; 95%CI: 0.82-1.76), mentre in termini di PFS il risultato è stato a favore della doppietta a base di platino (PFS mediana: 7.6 mesi con cisplatino+paclitaxel vs 5.7 con paclitaxel+topotecan HR: 1.39 (95% CI: 1.09-1.77). Confrontando l'effetto di una doppietta chemioterapica rispetto all'altra senza l'aggiunta di bevacizumab, non si sono osservate differenze né in termini di PFS né di OS [(dati EPAR) HR per progressione o morte: 1.20; 95%CI: 0.90-1.60; HR per mortalità: 1.13; 95%CI: 0.81-1.57].

Per quanto riguarda il **tasso di risposta obiettiva**, il confronto fra i gruppi trattati con bevacizumab e chemioterapia e chemioterapia da sola ha mostrato una risposta del 48% e del 36% rispettivamente nei due bracci ($p=0.008$). Il tasso di risposta per il confronto bevacizumab+cisplatino+paclitaxel vs cisplatino+paclitaxel non è risultato statisticamente significativo (50% vs 45%), mentre nell'associazione di beva con topotecan e paclitaxel vs topotecan e paclitaxel il tasso di risposta è stato rispettivamente del 47% vs 27% ($p=0.002$).

Per quanto riguarda il **profilo di tollerabilità**, l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia mostra un tasso di interruzione del trattamento, per eventi avversi, superiore a quello della sola chemioterapia (25% vs 16%). Gli eventi avversi attribuibili all'aggiunta di bevacizumab sono assimilabili a quelli noti per bevacizumab osservati già negli altri tumori; nello specifico si sono osservate con una maggiore incidenza nel gruppo con bevacizumab: ipertensione di grado ≥ 2 (25% vs 2%, $p<0.001$), fistole gastrointestinali o genitourinarie di grado ≥ 3 (8% vs 1%, $p=0.001$), neutropenia di grado ≥ 4 (35% vs 26, $p=0.04$) ed eventi tromboembolici di grado ≥ 3 (8% vs 1%, $p=0.001$). Gli esiti fatali, correlati alla terapia, sono stati 4 nei bracci di trattamento con solo chemioterapia e 4 nei bracci con bevacizumab+chemioterapia.

Aggiornamento a luglio 2017

L'analisi finale della sopravvivenza globale e degli eventi avversi, recentemente pubblicata (Tewari et al. Lancet 2017), conferma i dati di efficacia e sicurezza già mostrati alla seconda interim analysis (NEJM 2014). **La sopravvivenza globale mediana** è risultata di 16,8 mesi nel gruppo con bevacizumab+chemioterapia e di 13.3 mesi nel gruppo con sola chemioterapia, evidenziando una differenza di +3.5 mesi a favore dell'associazione chemioterapia+bevacizumab [HR: 0.77(95%CI: 0.62-0.95)]. **La sopravvivenza libera da progressione** è risultata rispettivamente per i bracci chemioterapia+bevacizumab e chemioterapia di 8.2 e 6 mesi con un HR: 0.68(95%CI: 0.56-0.84). Non si sono osservate differenze tra i due bracci in termini di OS dopo la progressione. Un vantaggio, in termini di OS, a favore del gruppo bevacizu-

mab+chemioterapia è stato osservato in un sottogruppo, non pianificato apriori, nelle pazienti che non avevano precedentemente ricevuto radioterapia pelvica (24.5 vs 16.8 mesi rispettivamente per i bracci chemioterapia+bevacizumab e chemioterapia). Anche per quanto riguarda il profilo di sicurezza si conferma quanto già osservato dalle precedenti analisi.

Valutazione della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE

Di seguito si riporta la valutazione della qualità metodologica dello studio registrativo di bevacizumab in associazione alla chemioterapia

- ⇒ **Risk of Bias:** studio in aperto, l' esito primario è costituito dalla sopravvivenza globale, pertanto la mancanza di cecità non aumenta il rischio di bias per quest'esito; per l'analisi della PFS era prevista una valutazione in cieco da parte di una commissione indipendente.
- ⇒ **Trasferibilità nella pratica clinica:** non è stato evidenziato alcun limite rispetto alla popolazione del quesito clinico posto, ovvero rispetto alle pazienti che utilizzano bevacizumab in associazione a cisplatino+paclitaxel.
- ⇒ **Coerenza tra studi:** è disponibile un solo studio, con disegno fattoriale 2x2, per rispondere a due domande: l'efficacia di bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia (a due diversi regimi chemioterapici) e l'efficacia di un regime chemioterapico non a base di platino rispetto all'altro a base di platino (-1 Downgrade).
- ⇒ **Stime imprecise:** niente da rilevare
- ⇒ **Rischio di mancata pubblicazione:** niente da rilevare
- ⇒ **Altro:** l'articolo pubblicato non riporta chiaramente il risultato, in termini di OS e PFS, di una doppietta chemioterapica non a base di platino rispetto a quella a base di platino. Il dato è comunque disponibile dall'EPAR

In conclusione:

Il Panel ha esaminato l'unico studio disponibile giudicando la **qualità complessiva delle evidenze MODERATA** sulla base delle considerazioni sopra riportate (downgrade di 1 punto).

Valutazione di benefici e rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (14 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione.

Bilancio Benefici rischi

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato **FAVOREVOLE**.

I componenti del panel si sono espressi con i seguenti giudizi:

- 11/14 "favorevole"
- 3/14 "incerto"

Forza della raccomandazione

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **POSITIVA DEBOLE**.

In particolare i componenti del panel si sono sostanzialmente divisi sulla forza della raccomandazione fra forte e debole, con i seguenti giudizi:

- 10/14 "positiva debole"
- 3/14 "positiva forte"
- 1/14 "negativa debole"

Raccomandazione: bevacizumab in associazione a cisplatino e paclitaxel

Positiva debole

Nelle pazienti adulte affette da carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico, **bevacizumab in associazione a cisplatino e paclitaxel**, in prima linea chemioterapica **può essere** utilizzato (in pazienti selezionate, ben informate e motivate)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

Usò atteso di bevacizumab in associazione a cisplatino e paclitaxel in regione Emilia-Romagna/anno:

Sulla base della raccomandazione formulata, nelle pazienti con tumore della cervice uterina, persistente, ricorrente o metastatico, in 1° linea chemioterapica, il numero atteso delle pazienti da trattare con bevacizumab+cisplatino+paclitaxel è di circa 18 pazienti/anno.

Quesito Clinico 2

Nelle pazienti adulte affette da carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico è raccomandabile, in prima linea chemioterapica, l'utilizzo di **Bevacizumab**, in associazione a **paclitaxel e topotecan** per le donne che non possono essere sottoposte a terapia a base di platino?

Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: bevacizumab+topotecan+paclitaxel

Le prove di efficacia disponibili per bevacizumab in associazione con topotecan e paclitaxel, sono le stesse di quelle riportate bevacizumab in associazione a cisplatino+paclitaxel, unico studio registrativo, di fase III, a 4 bracci di trattamento (Tewari K.S. et Al. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2014 (GOG 240) - vedere quesito 1).

Valutazione della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE

Di seguito si riporta la valutazione della qualità metodologica dello studio registrativo di bevacizumab in associazione alla chemioterapia

- ⇒ **Risk of Bias:** studio in aperto, l'esito primario è costituito dalla sopravvivenza globale, pertanto la mancanza di cecità non aumenta il rischio di bias per quest'esito; per la valutazione della PFS era prevista una valutazione in cieco da parte di una commissione indipendente.
- ⇒ **Trasferibilità nella pratica clinica:** rispetto al quesito clinico posto lo studio presenta limiti di trasferibilità per le donne a cui il trattamento con bevacizumab+topotecan+paclitaxel è riservato, ovvero le donne che non possono essere sottoposte a terapia a base di platino. Nello studio il trattamento con bevacizumab+topotecan+platino non era riservato alle donne che non potevano effettuare terapia con platino (né per problemi di mancanza di efficacia, platino resistenza, né per problemi di tossicità), in quanto tutta la popolazione selezionata era randomizzata a ricevere un regime chemioterapico a base di platino o un regime chemioterapico non a base di platino, con e senza bevacizumab. Pertanto la qualità delle evidenze è stata abbassata di un 1 punto per limiti di trasferibilità (-1 downgrade).
- ⇒ **Coerenza tra studi:** è disponibile un solo studio, con disegno fattoriale 2x2, per rispondere a due domande: l'efficacia di bevacizumab alla chemioterapia (due diversi regimi chemioterapici) e l'efficacia di un regime chemioterapico non a base di platino rispetto all'altro a base di platino (-1 downgrade).
- ⇒ **Stime imprecise:** niente da rilevare

Referenza (tipo studio)	Pazienti	Interv.1 (115 pz)	Interv.2 (112 pz)	Contr.1 (114 pz)	Contr.2 (111 pz)	Esito principale	Esiti secondari	Qualità evidenze
Tewari K.S. et Al. <i>N Engl J Med</i> 2014 (GOG 240) + update Lancet 2017 RCT di fase III, in aperto. Disegno fattoriale 2x 2 per valutare l'efficacia: -dell'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia -della doppietta non a base di platino	Paz con carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico. 1° linea chemioterapica.	bevacizumab (15 mg/kg) +	Chemioterapia	Chemioterapia		OS frequenza e gravità degli eventi avversi	- PFS - ORR - Tossicità/QoL	BASSA (-1 x coerenza tra studi; -1 x trasferibilità)
		cisplati- no+paclit- axel	topote- can+pacli- taxel	cisplati- no+paclit- axel	topote- can+pacli- taxel			

Tab 2: studi, di fase III, disponibili per bevacizumab in associazione a chemioterapia

- ⇒ **Rischio di mancata pubblicazione:** niente da rilevare
- ⇒ **Altro:** l'articolo pubblicato non riporta chiaramente il risultato, in termini di OS e PFS, di una doppietta chemioterapica non a base di platino rispetto a quella a base di platino. Il dato è comunque disponibile dall'EPAR

In conclusione:

Il Panel ha esaminato l'unico studio disponibile giudicando la **qualità complessiva delle evidenze BASSA** sulla base delle considerazioni sopra riportate (downgrade di 2 punti).

Valutazione di benefici e rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (14 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione.

Bilancio Benefici rischi

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato **INCERTO**.

In particolare i componenti del panel si sono espressi con i seguenti giudizi:

- 8/14 "incerto"
- 3/14 "favorevole"
- 3/14 "sfavorevole"

Forza della raccomandazione

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **NEGATIVA (Split per la forza)**.

In particolare, i componenti del panel si sono prevalentemente con una raccomandazione negativa, equamente divisi fra la negativa debole e negativa forte, con i seguenti giudizi:

- 5/14 "negativa debole"
- 4/14 "negativa forte"
- 5/14 "positiva debole"

Raccomandazione: bevacizumab in associazione a topotecan e paclitaxel

Negativa Split per forza

Nelle pazienti adulte affette da carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico, che non possono essere sottoposte a terapia a base di platino, **bevacizumab in associazione a paclitaxel e topotecan**, in prima linea chemioterapica, **NON dovrebbe/NON deve** essere utilizzato.

Il panel ha espresso una raccomandazione negativa, ma risulta **sostanzialmente diviso** sulla forza della raccomandazione.

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: bassa ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: incerto 😊

Uso atteso bevacizumab in associazione a topotecan e paclitaxel in Regione Emilia-Romagna/anno:

Sulla base della raccomandazione formulata, nelle pazienti con tumore della cervice uterina, persistente, ricorrente o metastatico, in 1° linea chemioterapica, il numero atteso delle pazienti da trattare con bevacizumab+topotecan+paclitaxel è di circa 2 pazienti/anno. Si tratta delle pazienti che non presentano indicazione al platino, ma sono in grado di tollerare bevacizumab.

**Quesito
Clinico 3**

Nelle pazienti adulte affette da carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico è raccomandabile, in prima linea chemioterapica, l'utilizzo di una **doppietta a base di platino?**

**Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili:
doppietta a base di platino**

Il Panel ha formulato la raccomandazione sulla doppietta chemioterapica a base di platino sempre sulla base delle evidenze disponibili per bevacizumab in associazione alla chemioterapia (Tewari K.S. et Al. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2014 (GOG 240) - per la descrizione dello studio vedere quesito 1), in quanto la doppietta a base di platino è uno dei bracci di confronto del trattamento con bevacizumab.

Valutazione della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE

Di seguito si riporta la valutazione della qualità metodologica dello studio registrativo di bevacizumab in associazione alla chemioterapia

- ⇒ **Risk of Bias:** studio in aperto, l'esito primario è costituito dalla sopravvivenza globale, pertanto la mancanza di cecità non aumenta il rischio di bias per quest'esito; per la valutazione della PFS era prevista una valutazione in cieco da parte di una commissione indipendente.
- ⇒ **Trasferibilità nella pratica clinica:** non è stato evidenziato alcun limite rispetto alla popolazione del quesito clinico posto, ovvero rispetto alle pazienti che utilizzano bevacizumab in associazione a topotecan+paclitaxel.
- ⇒ **Coerenza tra studi:** è disponibile un solo studio, con disegno fattoriale 2x2, per rispondere a due domande: l'efficacia di bevacizumab alla chemioterapia (due diversi regimi chemioterapici) e l'efficacia di un regime chemioterapico non a base di platino rispetto all'altro a base di platino (-1 Downgrade).
- ⇒ **Stime imprecise:** niente da rilevare
- ⇒ **Rischio di mancata pubblicazione:** niente da rilevare
- ⇒ **Altro:** l'articolo pubblicato non riporta chiaramente il risultato, in termini di OS e PFS, di una doppietta chemioterapica non a base di platino rispetto a quella a base di platino. Il dato è comunque disponibile dall'EPAR.

In conclusione:

Il Panel ha esaminato l'unico studio disponibile giudicando la **qualità complessiva delle evidenze MODERATA** sulla base delle considerazioni sopra riportate (downgrade di 1 punto).

Referenza (tipo studio)	Pazienti	Interv.1 (115 pz)	Interv.2 (112 pz)	Contr.1 (114 pz)	Contr.2 (111 pz)	Esito principale	Esiti secondari	Qualità evidenze
Tewari K.S. et Al. <i>N Engl J Med</i> 2014 (GOG 240) + update Lancet 2017 RCT di fase III, in aperto. Disegno fattoriale 2x 2 per valutare l'efficacia: -dell'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia -della doppietta non a base di platino	Paz con carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico in 1° linea chemioterapica.	bevacizumab (15 mg/kg) +		Chemioterapia		OS frequenza e gravità degli eventi avversi	PFS ORR Tossicità/ QoL	MODERATA (-1 x coerenza tra studi)
Chemioterapia		cisplati- no+paclit axel	topote- can+pacli taxel	cisplati- no+paclit axel	topote- can+pacl itaxel			

Tab. 3: studi, di fase III, disponibili per bevacizumab in associazione a chemioterapia

Valutazione di benefici e rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (14 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione.

Bilancio Benefici rischi

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato dai membri presenti del panel come **incerto**.

In particolare i componenti del panel si sono espressi con i seguenti giudizi:

- 9/14 "incerto "
- 3/14 "sfavorevole"
- 2/14 "favorevole "

Forza della raccomandazione

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **NEGATIVA (split per la forza)**

In particolare i componenti del panel espressi con i seguenti giudizi:

- 8/14 "negativa debole"
- 4/17 "positiva debole"
- 2/14 "negativa forte"

Raccomandazione: doppietta chemioterapica a base di platino

Negativa Split per forza

Nelle pazienti adulte affette da carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico una **doppietta chemioterapica a base di platino**, in prima linea chemioterapica, **NON dovrebbe/NON deve** essere utilizzata (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)

Il panel ha espresso in maggioranza una raccomandazione negativa, ma risulta **diviso** sulla forza della raccomandazione.

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: **incerto** 😞

Uso atteso della doppietta chemioterapica a base di platino in Regione Emilia-Romagna/anno:

Sulla base della raccomandazione formulata, nelle pazienti con tumore della cervice uterina, persistente, ricorrente o metastatico, in 1° linea chemioterapica, il numero atteso delle pazienti da trattare con la doppietta chemioterapica con cisplatino e paclitaxel è di circa 5 pazienti/anno .

Bibliografia

- Linee guida AIOM. Neoplasie dell'utero: endometrio e cervice. Edizione 2016.
- Aiom-AIRTUM, i numeri del cancro in Italia 2015. Intermedia Editore.
- Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii27–vii32, 2012
- EMA - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Extension of indication variation assessment report. EMA/CHMP/205694/2015
- Tewari K.S. et Al. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer(GOG 240). *N Engl J Med*. 2014
- Tewari K.S. et Al. 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). *Lancet*. 2017; 390: 1654–63.

Legenda

Qualità delle evidenze:

alta	★★★★
moderata	★★★☆☆
bassa	★★☆☆☆
Molto bassa	★☆☆☆☆

Valutazione benefici/rischi:

☺	favorevole
☹	incerto
☹	sfavorevole

Definizioni

PS: Eastern Cooperative Oncology Group (**ECOG**) performance status (PS). [0=Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction; 5=Dead].

As published in Am. J. Clin. Oncol.: Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5:649-655, 1982. Disponibile on-line: http://www.ecog.org/general/perf_stat.html.

PS: Gynecologic Oncology Group Performance Status Scale (**GOG**). [0 = fully active; 1 = restricted in physically strenuous activities, but ambulatory; 2= ambulatory, capable of self-care; unable to work; up 50% of waking hour; 3= limited self-care; confined to bed or chair 50% of waking hours; 4= completely disabled; no self-care].

(Tewari et Al. *New Engl J Med* 2014)

PFS: Progression free survival

OS: Overall Survival

RR: Response Rate

Appendice 1.

Il metodo GRADE prevede, in merito alla valutazione della qualità delle prove di efficacia e sicurezza, di procedere per gradi valutando nell'ordine:

1. l'importanza degli esiti di efficacia e sicurezza;
2. la qualità metodologica delle prove;
3. il bilancio fra i benefici ed i rischi ricavati dalle prove di efficacia;
4. formulazione della raccomandazione

Il gruppo di lavoro ha deciso che i passaggi 1, 3 e 4 prevedano una votazione.

Importanza degli esiti di efficacia e sicurezza

Il metodo prevede che prima di iniziare la ricerca bibliografica venga definita dal panel l'importanza dei possibili esiti di efficacia per ogni singola patologia neoplastica e di sicurezza per ogni singolo farmaco. Tale importanza viene definita votando una griglia quantitativa, che prevede un punteggio da 1 a 9, che consente di classificare gli esiti in:

- non importante (punteggio da 1 a 3)
- Importante (punteggio da 4 a 6)
- critico o essenziale (punteggio da 7 a 9)

Solo gli esiti risultati importanti o critici/essenziali vengono poi ricercati negli studi clinici ed i relativi risultati vengono considerati per la definizione della raccomandazione.

Qualità metodologica delle prove

La qualità delle prove di efficacia è definita, per singolo esito in quattro categorie: **alta, moderata, bassa, molto bassa**. Partendo dalla qualità teoricamente "alta" di uno studio randomizzato controllato, vengono sistematicamente considerati una serie di fattori che possono ridurre tale "alta" qualità:

- ⇒ validità interna dello studio (risk of bias)
- ⇒ coerenza tra studi (inconsistency)
- ⇒ trasferibilità nella pratica clinica (directness)
- ⇒ stime imprecise (imprecision e sparse data)
- ⇒ possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (publication/reporting bias)

In base al numero di fattori presenti e all'importanza dei limiti metodologici la qualità può subire un downgrading fino a diventare molto bassa.

Partendo dalla qualità teoricamente bassa di uno studio osservazionale è, al contrario, possi-

bile un upgrading di tale qualità fino a divenire molto alta in presenza dei seguenti fattori:

- ⇒ associazione intervento-outcome (dimensione dell'effetto)
- ⇒ gradiente dose-risposta
- ⇒ effetto visibile nonostante possibili fattori di confondimento e bias

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce di utilizzare come qualità delle evidenze quella relativa all'outcome critico che ha ricevuto il giudizio più basso.

Bilancio fra i benefici ed i rischi

Il metodo prevede che, una volta esaminate le prove di efficacia e sicurezza, venga votato il rapporto tra i rischi ed i benefici. Tale rapporto potrà essere definito come: **favorevole, incerto o sfavorevole**.

La definizione del beneficio/rischio rappresenta la sintesi della valutazione delle prove e del loro significato clinico fatta dal singolo membro del gruppo tenendo conto anche delle preferenze espresse dai pazienti e dell'uso appropriato delle risorse.

Il panel ha deciso di rendere esplicito il risultato della votazione inserendolo nel documento.

Formulazione della raccomandazione

Ultimo passaggio è quello della formulazione della raccomandazione che potrà essere di entità **forte o debole** e di verso **positivo o negativo**.

Per la votazione della raccomandazione ogni membro del gruppo di lavoro dovrà considerare tutti gli elementi derivati dai punti precedenti.

Bibliografia di riferimento:

<http://www.gradeworkinggroup.org/#pub>

Serie di articoli pubblicati sul JCE 2011 e 2013:

- G. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiol.* 2011; 383-394
- G. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiol.* 2011; 395-400
- H. Balshem et al. *Journal of Clinical Epidemiol.* 2011; 401-406
- G. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiol.* 2011; 407-415
- G. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiol.* 2011; 1277e1282
- G. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiol.* 2011; 1283-1293
- G. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiol.* 2011; 1294-1302
- G. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiol.* 2011; 1303-1310
- G. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiol.* 2011; 1311-1316
- M. Brunetti et al. *Journal of Clinical Epidemiol.* 2013; 140-150
- G. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiol.* 2013; 151-157
- G. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiol.* 2013; 158-172
- G. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiol.* 2013; 173-183
- J. Andrews et al. *Journal of Clinical Epidemiol.* 2013; 719-725
- J.C. Andrews et al. *Journal of Clinical Epidemiol.* 2013; 726-735

Appendice 2. Definizione degli outcome rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi

La definizione degli outcome considerati dal Panel necessari ai fini della valutazione delle evidenze disponibili e per la formulazione della raccomandazione è avvenuta tramite votazione dell'importanza degli esiti di beneficio e di tossicità (secondo la classificazione GRADE: non importante/importante/critico o essenziale). Di seguito si riporta la media delle votazioni per ogni esito e la relativa classificazione per importanza.

Esiti di beneficio	media	importanza
Sopravvivenza globale	8	critico
Qualità della vita	8	critico
Sopravvivenza libera da progressione (PFS)	7	critico
Tasso di risposta obiettiva (Response rate)	7	critico
Esiti di tossicità generale	media	importanza
Mortalità correlabile al trattamento	8	critico
Tossicità di grado III o IV	8	critico
Interruzione del trattamento in assenza di progressione di malattia	7	critico
Esiti di tossicità specifici per il Bevacizumab	media	importanza
Eventi trombotici	7	critico
Sanguinamenti	7	critico
Ipertensione	7	critico
Proteinuria	7	critico

Il panel ha valutato l'opportunità di inserire tra gli outcomes critici la qualità della vita. In generale, e forse in oncologia in particolare, la quantificazione della QOL rappresenta una problematica complessa, non tanto per la validazione dei questionari quanto per l'effettiva capacità degli stessi di cogliere i diversi aspetti della tossicità da farmaci (acuta, tardiva e rischi di mortalità) che come mostrato in letteratura (Trotti et al, Lancet oncology 2007) sono solitamente sottostimati nella valutazione della tossicità e che comunque non rappresentano quanto effettivamente misurato dalle scale di qualità della vita che restano quindi per molti aspetti strumenti di ricerca più che di valutazione dei pazienti nella pratica clinica.

Il panel ha scelto di prendere in considerazione, ritenendola potenzialmente informativa, l'outcome qualità della vita, ma di non abbassare la qualità delle evidenze qualora questa non sia riportata fra gli esiti degli studi in esame o sia di difficile interpretazione.

*Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0. Published August 9, 2006. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_ (ultimo accesso febbraio 2018)

