



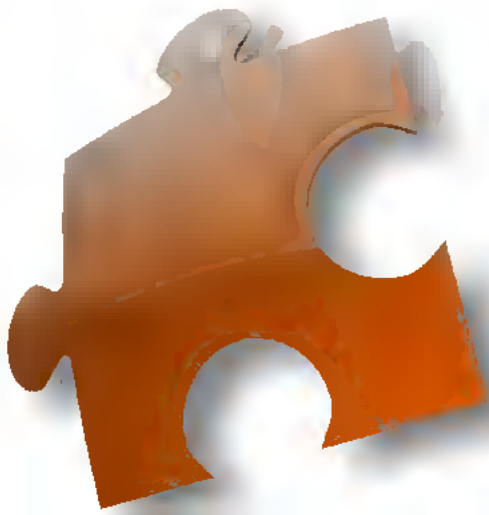
Instytut
Arcana



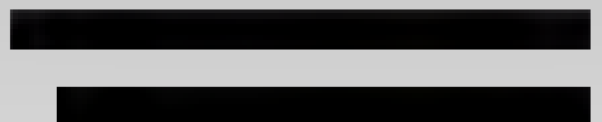
Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8
30-732 Kraków
tel./fax. +48 12 263 6038



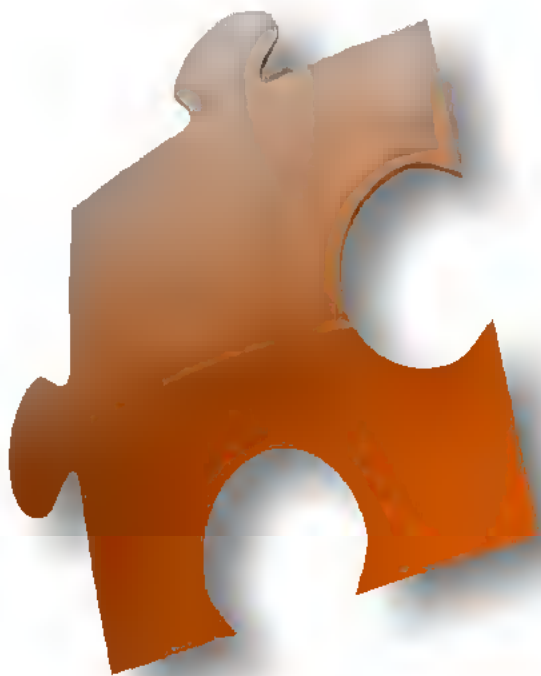
**Instytut
Arcana**



**Bewacyzumab (Avastin®)
w skojarzeniu z chemioterapią schematem FOLFIRI
w leczeniu pierwszej linii raka jelita grubego.(raka
okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami - analiza
efektywności klinicznej**



Kraków 2014



Instytut Arcana Sp. z o.o.
30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy *Roche Polska Sp. z o.o.*

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	4
1. INDEKS SKRÓTÓW	8
2. STRESZCZENIE	11
3. METODYKA	16
3.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	16
3.2. Pytanie kliniczne	18
3.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań do analizy	18
3.4. Metody identyfikacji badań	22
3.5. Selekcja badań	24
3.6. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	24
3.7. Ocena jakości danych	25
3.8. Analiza statystyczna wyników	27
3.9. Porównanie pośrednie	30
4. PODEJŚCIE DO ANALIZY KLINICZNEJ W ŚWIETLE DOSTĘPNYCH DOWODÓW NAUKOWYCH DLA WNIOSKOWANEJ POPULACJI	31
4.1. Dostępność dowodów naukowych w zakresie sprecyzowanego pytania klinicznego - wyniki wyszukiwania	31
4.2. Rola mutacji genów <i>K-Ras</i> w raku jelita grubego	32
5. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BEWACYZUMABU W SKOJARZENIU Z FOLFIRI VS FOLFIRI – PORÓWNANIE POŚREDNIE	35
5.1. Wyniki wyszukiwania	35
5.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	37
5.3. Charakterystyka interwencji	41
5.4. Skuteczność kliniczna	42
5.5. Bezpieczeństwo	47
6. PRZEGLĄD DONIESIĘŃ NAUKOWYCH DOTYCZĄCYCH EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ORAZ PRAKTYCZNEJ BEWACYZUMABU W ANALIZOWANEJ POPULACJI	54
6.1. Randomizowane próby kliniczne	54
6.2. Prospektywne badania obserwacyjne	72
6.3. Prospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej	80
7. PODSUMOWANIE WYNIKÓW PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH POŚWIĘCONYCH EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BEWACYZUMABU	89
8. DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	110
8.1. Cel	110
8.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie danych zawartych w ChPL	110

8.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji umieszczonych na stronach FDA, EMA oraz URPL.....	114
8.4. Ocena bezpieczeństwa terapii bewacyzumabem w oparciu o dane dla szerszej populacji pacjentów onkologicznych	117
9. PODSUMOWANIE	129
10. WNIOSKI	135
10.1. Wnioski dla porównania B + FOLFIRI vs FOLFIRI	135
10.2. Wnioski z przeglądu doniesień naukowych dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej bewacyzumabu	135
11. OGRANICZENIA	137
11.1. Ograniczenia wyników.....	138
12. DYSKUSJA	139
12.1. Wyszukiwanie.....	139
12.2. Wybór komparatora.....	140
12.3. Wiarygodność zewnętrzna.....	141
12.4. Wiarygodność wewnętrzna.....	142
13. ANEKS.....	139
13.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	143
13.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych	144
13.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	147
13.4. Diagram wyszukiwania publikacji.....	148
13.5. Kryteria odpowiedzi na leczenie zgodnie z zaleceniami RECIST.....	149
13.6. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu	150
13.7. Charakterystyka badań włączonych do rozdziału poświęconego dodatkowej ocenie efektywności bewacyzumabu w leczeniu I liniizaawansowanego raka jelita grubego	155
13.8. Ocena heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego.....	193
13.9. Formularze ekstrakcji danych.....	195
14. PIŚMIENNICTWO	198
14.1. Metodyka.....	198
14.2. Rola mutacji genów <i>K-Ras</i> w raku jelita grubego.....	199
14.3. Badania włączone do analizy głównej	200
14.4. Przegląd doniesień naukowych dotyczących efektywności klinicznej oraz praktycznej bewacyzumabu w analizowanej populacji	201
14.5. Przeglądy systematyczne dotyczące efektywności klinicznej bewacyzumabu w ramach leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego.....	205
14.6. Badania wykluczone.....	207
14.7. Badania niedostępne.....	219

15. SPIS TABEL	220
16. SPIS WYKRESÓW	223

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
██████████	Starszy specjalista ds. farmakoekonomiki	<ul style="list-style-type: none"> Opracowanie strategii wyszukiwania Selekcja badań do analizy Przeszukiwanie baz danych Metodyka Analiza wyników Dodatkowa ocena bezpieczeństwa Streszczenie i wnioski Dyskusja i ograniczenia
██████████	Specjalista ds. farmakoekonomiki	<ul style="list-style-type: none"> Opracowanie strategii wyszukiwania Selekcja badań do analizy Przeszukiwanie baz danych Metodyka Analiza wyników Dodatkowa ocena bezpieczeństwa Streszczenie i wnioski Dyskusja i ograniczenia
██████████	Koordinator ds. rozwoju metodyki	<ul style="list-style-type: none"> Analiza statystyczna wyników
██████████	Ekspert	<ul style="list-style-type: none"> Współtworzenie koncepcji merytorycznej
██████████	Konsultant	<ul style="list-style-type: none"> Współtworzenie koncepcji merytorycznej
██████████	Ekspert	<ul style="list-style-type: none"> Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Data zakończenia analizy: wrzesień 2014 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana
ul. Plk S. Dąbka 8/510
30-732 Kraków

1. INDEKS SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AE	działania niepożądane (<i>adverse events</i>)
ATE	zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (<i>arterial thromboembolic events</i>)
B	bewacyzumab
bd	brak danych
BID	dwa razy dziennie (<i>twice a day</i>)
C	cetyksumab
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (<i>complete response</i>)
CRC	rak jelita grubego (<i>colorectal cancer</i>)
CSN	centralny system nerwowy (<i>central nervous system</i>)
CT	chemioterapia
dIC	podwójne porównanie pośrednie (<i>double indirect comparison</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FOLFOX-4	5-Fluorouracyl + folinian wapnia + oksaliplatyna
FOLFIRI	5-Fluorouracyl+ folinian wapnia + irynotekan
FOLFOXIRI	5-Fluorouracyl + folinian wapnia + oksaliplatyna + irynotekan
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
5-FU	5-Fluorouracyl
FL	5-fluorouracyl + folinian wapnia
IFL	5-fluorouracyl+ folinian wapnia +irynotekan
IRI	Inynotekan

m-c	miesiąca
MA	Metaanaliza (<i>metaanalysis</i>)
mCRC	Rak jelita grubego z przerzutami (<i>metastatic colorectal cancer</i>)
MTC	metaanaliza sieciowa (<i>mixed treatment comparison</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OXA	Oksaliplatyna
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie
OS	Przeżycie całkowite (<i>overall survival</i>)
QoL	Jakość życia (<i>quality of life</i>)
P	Panitumumab
PD	Progresja choroby (<i>disease progression</i>)
PFS	Czas wolny od progresji choroby (<i>progression free survival</i>)
PICOS	populacja, interwencja, komparator, punkt końcowy, rodzaj badania
PLC	placebo
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (<i>partial response</i>)
pts	pacjenci
RAS	Gen z rodziny RAS (Kirsten rat sarkoma 2 viral oncogene homolog)
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (<i>randomized controlled trial</i>)
RPLS	Odwracalna tylna leukoencefalopatia (<i>Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome</i>)
r.ż.	rok życia
SD	Stabilizacja choroby (<i>stable disease</i>)
TTP	czas do progresji (<i>time to progression</i>)
vs	<i>Versus</i>
VTE	żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (<i>venous thromboembolic event</i>)

wg	Według
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organisation</i>)
ww	Wyżej wymienione

2. STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem raportu jest odpowiedź na pytanie: czy zastosowanie produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumab) w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w leczeniu I linii zaawansowanego raka jelita grubego, wśród chorych, u których stwierdzono mutację genów z rodziny *Ras* jest skuteczniejsze oraz bezpieczniejsze w porównaniu z podaniem samego schematu FOLFIRI.

Analiza problemu decyzyjnego (APD) została przedstawiona w dokumencie stanowiącym załącznik

do niniejszego przeglądu. Celem APD było wskazanie kierunku i zakresu analizy efektywności klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika przez sprecyzowanie pytania badawczego, wybór komparatorów oraz analizę aktualnego stanu finansowania przez płatnika publicznego technologii w omawianym wskazaniu.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Roche Polska Sp. z o.o.*

METODYKA

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych produktów leczniczych przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych. Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy określona została za pomocą odpowiednich narzędzi. Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *evidence based medicine*).

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej nie odnaleziono badań typu RCT bezpośrednio porównujących efekty leczenia bewacyzumabem w połączeniu z FOLFIRI w porównaniu z samym FOLFIRI we wnioskowanej w ramach Programu Lekowego populacji chorych z mutacją genu kodującego białka *Ras* jak również brak innych prac porównawczych o niższej wiarygodności (nRCT).

Ostatecznie zdecydowano o przedstawieniu wyników dla porównywanych interwencji w populacji ogółem bazując na wynikach porównania pośredniego, biorąc pod uwagę, iż w świetle dostępnych dowodów naukowych efekty leczenia B + FOLFIRI vs FOLFIRI w populacji pacjentów z mutacją genów z rodziny *Ras* nie odbiegają w sposób znaczny od wyników dla populacji ogólnej.

[REDACTED]

Należy w tym miejscu wyraźnie podkreślić, iż porównania pośrednie mają raczej charakter porównań obserwacyjnych. Porównywane grupy nie są dobierane w drodze randomizacji, lecz na zasadzie włączenia pacjentów z kilku badań do jednej populacji. Brak losowego przydziału pacjentów do grup wiąże się ściśle z wystąpieniem błędu selekcji. A zatem, wiarygodność analizy pośredniej jest uzależniona od wiarygodności i heterogeniczności badań włączonych do oceny bezpośredniej.

WYNIKI

Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami włączenia do opracowania planowano włączyć badania kliniczne z randomizacją, w których ocenianą interwencją jest bewacyzumab podawany w skojarzeniu z FOLFIRI a populację wnioskowaną stanowili pacjenci kwalifikujący się do leczenia pierwszej linii mCRC, wśród których stwierdzono mutację genów z rodziny *Ras*. Komparatorem w ramach analizowanego porównania jest podanie samego FOLFIRI.

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej przeprowadzonego niezależnie przez 2 osoby w dniach 17-24 sierpnia 2014 r. nie odnaleziono badań typu *head to head* porównujących bewacyzumab w skojarzeniu z schematem FOLFIRI vs FOLFIRI we wnioskowanej populacji.

Nie odnaleziono również innych badań o niższej wiarygodności (nRCT), które pozwoliłyby na porównanie efektów leczenia B + FOLFIRI vs FOLFIRI w omawianej populacji.

W obliczu braku badań we wnioskowanej populacji oraz biorąc pod uwagę, iż obecność mutacji *K-Ras* nie jest czynnikiem predykcyjnym dla leczenia bewacyzumabem, można uznać, iż efekty leczenia B + FOLFIRI vs FOLFIRI w populacji pacjentów z mutacją genów z rodziny *Ras* nie będą odbiegać w sposób znaczny od wyników dla populacji ogólnej.

[REDACTED]

Analiza porównawcza efektywności klinicznej bewacyzumabu w skojarzeniu z schematem FOLFIRI vs FOLFIRI w leczeniu I linii pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC) kwalifikujących się do agresywnej terapii - porównanie pośrednie

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną B + FOLFIRI vs FOLFIRI nie zidentyfikowano żadnych prób klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy. Zidentyfikowano natomiast 3 randomizowane badania kliniczne (*BICC-C*, *ARTIST*, *AVF2107g*) pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego. Porównanie wykonano zatem metodą pośrednią przy zastosowaniu metaanalizy sieciowej jak również wykorzystując metodę Buchera.

Wyniki analizy pośredniej przeprowadzonej metodą metaanalizy sieciowej oraz metodą Buchera wskazują na istotną statystycznie przewagę terapii skojarzonej B + FOLFIRI w zakresie przeżycia całkowitego ([REDACTED]), jak również dla przeżycia jednorocznego ([REDACTED]). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie czasu wolnego od

progresji choroby, jak również odpowiedzi guza na leczenie (w tym obiektywnej, całkowitej oraz częściowej), pomiędzy chorymi leczonymi bewacyzumabem w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI vs FOLFIRI.

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania terapii skojarzonej nie wykazała istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia: zgonów w okresie pierwszych 60 dni trwania badania, wycofania leczenia z powodu AE, nudności, wymiotów, biegunki oraz neutropenii gorączkowej ≥ 3 stopniu nasilenia.

Natomiast w przypadku neutropenii ≥ 3 stopniu nasilenia wykazano, iż terapia skojarzona zwiększa szansę wystąpienia analizowanego punktu końcowego w porównaniu z samym podaniem FOLFIRI. ([REDACTED])

Istotnym ograniczeniem niniejszego porównania pośredniego jest brak możliwości statystycznego

porównania częstotliwości występowania działań niepożądanych charakterystycznych dla terapii bewacyzumabem tj. nadciśnienia, krwawień, białkomoczu, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, ze względu na odmienne definicje tych punktów końcowych

w badaniu *BICC-C* oraz pracach *ARTIST* i *AVF2107g*. Zestawienie danych z badania *BICC-C* dla ww. działań niepożądanych dla dwóch ramion tj. B + FOLFIRI vs FOLFIRI przedstawiono w stosownym rozdziale.

Dodatkowe dane na temat efektywności klinicznej i praktycznej produktu leczniczego Avastin®

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 33 badania, w tym 13 randomizowanych prób klinicznych, 4 prospektywne badania obserwacyjne posiadające grupę kontrolną oraz 16 badań typu *single arm* spełniających kryteria włączenia opisane w metodyce w rozdziale poświęconym przeglądowi doniesień naukowych dotyczących efektywności klinicznej oraz praktycznej bewacyzumabu w terapii I linii zaawansowanego raka jelita grubego.

Randomizowane próby kliniczne

Odnaleziono łącznie 8 badań typu RCT porównujących efektywność kliniczną bewacyzumabu dodanego do CT w porównaniu do samego CT. Cztery z 8 prac porównywały efekty leczenia bewacyzumabem dodanym do samej pochodnej fluoropirymidyny tj. FL (*AVF0780*, *AVF2192*) oraz kapecytabiny (*AGITG MAX*, *AVEX*). Pozostałe cztery prace oceniały efekty kliniczne oraz bezpieczeństwo stosowania bewacyzumabu w połączeniu z pochodną fluoropirymidyny oraz irynotekaniem (*AVF2107g*, *Hurwitz 2005*, *ARTIST*) lub oksaliplatyną (*N016966*).

Wyniki prac *AVF0780*, *AVF2192* oraz *AGITG MAX* i *AVEX* jednoznacznie wskazują, iż bewacyzumab dodany do FL lub kapecytabiny pozwala na istotne statystycznie wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby jednakże bez wpływu na przeżycie całkowite. W badaniach (*AVF2107g*, *ARTIST*) wykazano, iż dodanie bewacyzumabu do schematu IFL wydłuża zarówno przeżycie całkowite jak również czas wolny od progresji choroby w porównaniu do grupy kontrolnej. W pracy *N016966* gdzie oceniano efekty dodania bewacyzumabu do schematów opartych na oksaliplatynie tj. FOLFOX-4/XELOX nie wykazano, aby dodanie B + CT wpłynęło na przeżycie całkowite pacjentów leczonych. Jedynie dodanie bewacyzumabu do schematu XELOX wiązało się z istotnym

statystycznie wydłużeniem czasu wolnego od progresji choroby w porównaniu z podaniem samego XELOX. Analizując bezpieczeństwo terapii we włączonych badaniach wykazano, iż leczenie bewacyzumabem częściej wiąże się z wystąpieniem przypadków nadciśnienia, biegunki, białkomoczu, krwawienia w 3-4 stopniu nasilenia oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Dodatkowo, zidentyfikowano łącznie cztery randomizowane badania kliniczne porównujące efektywność kliniczną bewacyzumabu dodanego do różnych schematów chemioterapii. W badaniu *BICC-C2*, w którym porównywano podanie bewacyzumabu z różnymi schematami chemioterapii opartymi na irynotekanie, wykazano, iż pacjenci z grupy leczonej B + FOLFIRI przeżywali średnio o 9 miesięcy dłużej w porównaniu do pacjentów z grupy B + mIFL. Mediana czasu wolnego od progresji choroby była zbliżona niezależnie od zastosowywanej terapii.

Porównując bezpieczeństwo obu terapii, wykazano, iż częstość występowania nadciśnienia jak również neutropenii w 3-4 stopniu nasilenia odnotowywano istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów leczonych B + FOLFIRI.

Trzy prace *FNCLCC ACCORD 13/0503*, *Souglakos 2012*, *Pectasides 2012* porównywały dwa różne schematy leczenia z udziałem bewacyzumabu tj. B + FOLFIRI vs B + XELIRI. W żadnym z badań nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w zakresie zarówno przeżycia całkowitego pacjentów jak i również przeżycia wolnego od progresji choroby.

Porównując bezpieczeństwo terapii z udziałem bewacyzumabu tj. B + FOLFIRI vs B + XELIRI, wykazano, iż leczenie B + XELIRI wiąże się z częstszym występowaniem przypadków biegunki w 3-4 stopniu nasilenia.

Jedno badanie AIO, w którym porównywano skuteczność kliniczną bewacyzumabu dodanego do dwóch różnych schematów tj.; B + XELIRI vs B + XELOX nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy zarówno analizując dane dotyczące przeżywalności chorych jak również porównując dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby.

Analizując dane dotyczące bezpieczeństwa wykazano, iż leczenie B + XELOX wiąże się z częstszym występowaniem przypadków neutropenii w 3-4 stopniu nasilenia oraz wycofania leczenia z powodu AE, podczas gdy podaniu B + mXELIRI istotnie częściej towarzyszyło wystąpienie biegunki i trombocytopenii w 3-4 stopniu nasilenia.

Badania obserwacyjne

Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, iż dodanie bewacyzumabu do CT w warunkach rzeczywistej praktyki pozwala na uzyskanie zbliżonych wartości median dla przeżycia wolnego od progresji choroby jak również przeżycia całkowitego do tych raportowanych w ramach badań klinicznych. Obserwowana siła efektu różni się w zależności od rodzaju dołączonej chemioterapii. Wyniki trzech najbardziej liczebnych badań wskazują, iż niezależnie od zastosowanego schematu chemioterapii dodanie bewacyzumabu do chemioterapii przynosi efekty

kliniczne w postaci uzyskania mediany czasu wolnego od progresji wynoszącej od 9 do 11 miesięcy oraz mediany czasu przeżycia całkowitego sięgającej 2 lat, a najlepsze efekty leczenia obserwuje się łącząc bewacyzumab ze schematem FOLFIRI oraz FOLFOX-4. Wyniki poszczególnych badań w zakresie raportowanych działań niepożądanych są spójne. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi raportowanymi w ramach badań obserwacyjnych były: krwawienia, nadciśnienie, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe oraz perforacje przewodu pokarmowego.

Badania bez grupy kontrolnej

Wyniki 16 badań bez grupy kontrolnej wskazują, iż uzyskane efekty terapeutyczne są zależne od liczby interwencji wchodzącej w skład schematu chemioterapii. Niższe wartości zarówno mediany czasu przeżycia jak również mediany czasu wolnego od progresji choroby raportowano w badaniach, w których do bewacyzumabu dodano samą kapecytabinę, podczas gdy najlepsze efekty zdrowotne w postaci długiej mediany dla OS/PFS raportowano wśród pacjentów przyjmujących następującą interwencję B + FOLFIRI, B + FOLFOX-4 oraz B + FOLFOXIRI. Profil bezpieczeństwa terapii nie różnił się od tego obserwowanego w ramach badań typu RCT.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że produkt leczniczy Avastin® (bewacyzumab) jest lekiem o dobrze udokumentowanym profilu bezpieczeństwa.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL dla produktu leczniczego Avastin® do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych leku we wszystkich badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących Avastin® należały nadciśnienie, zmęczenie, osłabienie, biegunka oraz ból brzucha. Leczeniu bewacyzumabem towarzyszy również wystąpienie takich działań niepożądanych jak: perforacje przewodu pokarmowego, krwotoki, w tym krwotoki płucne/krwiopłucie oraz tętnicza zakrzepica zatorowa.

W ramach badań post-marketingowych raportowano przypadki encefalopatii nadciśnieniowej, zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii; zakrzepowej mikroangiopatii nerkowej, perforacji przegrody nosa, dysfonii oraz nadciśnienia płucnego.

Dodatkowo na stronach agencji zajmujących się m. in. monitorowaniem bezpieczeństwa leków odnaleziono alerty dotyczące bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu w różnych wskazaniach. Zgodnie z informacjami zaprezentowanymi na ww. stronach podczas terapii bewacyzumabem odnotowano przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych w tym przetoki tchawiczo - przełykowej, reakcji nadwrażliwości na lek, martwicy kości żuchwy, zapalenia powięzi, mikroangiopatycznej niedokrwistości jak również odwracalnej tylnej leukoencefalopatii. Częstość występowania

wspomnianych działań niepożądanych była niewielka, jednakże część z nich miała charakter ciężki.

Podsumowując, leczenie bewacyzumabem obarczone jest ryzykiem wystąpienia przypadków

nadciśnienia, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, białkomoczu, krwawienia oraz perforacji w obrębie przewodu pokarmowego.

WNIOSKI KOŃCOWE

Rak jelita grubego stanowi trzecią przyczynę zgonów w Polsce (dane z 2010 roku). Ograniczona świadomość społeczeństwa, powoduje, iż Polska należy do krajów, w którym odsetek pacjentów będących w stadium rozsiały nowotworu w momencie rozpoznania jest jednym z najwyższych w Europie. Przeżycie 5-letnie chorych z mCRC w stadium IV zaawansowania w Polsce wynosi 35%, podczas gdy w Europie 45%.

Leczenie systemowe pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami opiera się głównie na chemioterapii z zastosowaniem pochodnych fluoropirymidyny. Szacuje się, iż stosowane obecnie leczenie tj.; chemioterapia pozwala na uzyskanie mediany całkowitego przeżycia wynoszącej około 20 miesięcy, dlatego nadal poszukuje się skutecznych terapii mogących znacząco wydłużyć przeżycie chorych z mCRC.

Produkt leczniczy Avastin® został zaprojektowany, aby wiązać się z ludzkim naczyniowo-śródbłonkowym czynnikiem wzrostu (VEGF). VEGF to czynnik odpowiedzialny za wzrost naczyń krwionośnych. Łącząc się z VEGF, Avastin® powoduje zatrzymanie

prawidłowego działania VEGF. W rezultacie komórki nowotworowe nie rozwijają własnego zaopatrzenia w krew, co pozbawia je zarówno tlenu jak i substancji odżywczych powodując w konsekwencji ich obumieranie.

Produkt leczniczy Avastin® jest jedynym rekomendowanym przez światowe wytyczne oraz skutecznym lekiem biologicznym stosowanym w terapii I linii mCRC w subpopulacji pacjentów z mutacją w obrębie genu *K-Ras*. Wynika to z faktu, iż obecność mutacji *K-Ras* nie jest czynnikiem predykcyjnym dla leczenia bewacyzumabem.

Podsumowując, w obliczu dostępnych dowodów naukowych należy uznać, iż podanie bewacyzumabu w ramach I linii leczenia w populacji pacjentów z mCRC z mutacją genów *Ras* jest jedyną właściwą i rekomendowaną, a tym samym możliwą opcją terapeutyczną w tej grupie pacjentów. Refundacja bewacyzumabu w populacji pacjentów z mutacją genów kodujących białka *Ras* zapewni skuteczne ich leczenie.

3. METODYKA

3.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1] oraz biorąc pod uwagę minimalne wymagania stawiane analizom uwzględnionym we wnioskach o objęcie refundacją produktów leczniczych [2]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. *Raportom HTA - z ang. Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTM prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [3];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

1. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję - tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);

- (S – *study design*) typu badań, których metodyka umożliwiła uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [4].

2. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
3. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
4. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
5. Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
6. Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).

7. Analiza ilościowa:

- ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
- w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);

8. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [8].

9. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.

10. Wnioski końcowe, z zastosowaniem oceny siły dowodów zgodnie z propozycją *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group* [10].

3.2. Pytanie kliniczne

Celem raportu jest odpowiedź na pytanie: czy zastosowanie leku Avastin® (bewacyzumab) w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w leczeniu I linii zaawansowanego raka jelita grubego (mCRC) wśród pacjentów z mutacją genów z rodziny *Ras* jest skuteczniejsze oraz bezpieczniejsze w porównaniu z podaniem samego schematu FOLFIRI.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Roche Polska Sp. z o.o.*

3.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań do analizy

Systematyczne wyszukiwanie badań dla produktu leczniczego Avastin® rozpoczęto od próby odnalezienia badań klinicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia do **analizy głównej** w postaci:

- **Populacja (P):** dorośli (powyżej 18 r.ż.) pacjenci z zaawansowanym rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC) uprzednio nieleczeni z zastosowaniem chemioterapii w ramach leczenia systemowego, u których stwierdzono mutację w obrębie genu z rodziny *Ras*¹;
- **Interwencja (I):** bewacyzumab w dawce 5 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie podawany dożylnie w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI;
- **Komparator (C):** schemat FOLFIRI (Irynotekan 180 mg/m² – dzień 1; Kwas folinowy - 400 mg/m² (wlew 2 godziny)– dzień 1; Fluorouracyl 400 mg/m² (wstrzyknięcie) i 2,400

¹Biorąc pod uwagę, iż ocena efektów leczenia bewacyzumabem w subpopulacji jaką stanowią pacjenci z mutacją w obrębie genu *K-Ras* mogła stanowić zarówno główny cel badania jak również mogła być przedmiotem analiz subpopulacji w obrębie badań dla populacji ogółem w procesie selekcji identyfikowano pracezarówno dla populacji ogółem (gdzie w ramach analizy dla subpopulacji spodziewano się wyników dla grupy z mutacją *K-Ras*) jak również badań, w których rozpatrywaną populację docelową a priori stanowili wyłącznie pacjenci z mutacją *K-Ras*

mg/m² (wlew 46 godzin). Całkowita dawka fluorouracylu 2800 mg/m² w ciągu 48 godzin.). Długość cyklu 2 tygodnie.

- **Punkty końcowe (O):** przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), czas do progresji choroby (TTP), przeżycie jednoroczne, przeżycie 2-letnie, zgony, całkowite przeżycie (OS), odpowiedź guza na leczenie (ORR, CR, PR, SD), zgony, zgony w okresie 60 dni, przerwanie leczenia z powodu AE, AE, ciężkie AE, żołądkowo-jelitowe działania niepożądane (wymioty, nudności, biegunka, jadłowstręt) hematologiczne AE (anemia, trombocytopenia, neutropenia gorączkowa, neutropenia, leukopenia), ból głowy, gorączka, infekcje, zmęczenie (astenia), łysienie, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej oraz działania niepożądane towarzyszące terapii bewacyzumabem (nadciśnienie, krwawienia, perforacje przewodu pokarmowego, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, komplikacje w gojeniu się ran).
- **Rodzaj badania (S):** *head-to-head* typu RCT, prospektywne badania z grupą kontrolną (nRCT);
- **Dostępność prac:** badania w pełnej wersji tekstowej

Kryteria wykluczenia z **analizy głównej:**

- **nieadekwatna populacja:** pacjenci uprzednio leczeni z zastosowaniem chemioterapii systemowej w stadium zaawansowanym (w tym pacjenci po progresji choroby w ramach leczenia I/II linii); leczenie uzupełniające (neoadjuwantowe) po resekcji w stadium miejscowo zaawansowanym, podanie bewacyzumabu w ramach terapii podtrzymującej uzyskane uprzednio efekty leczenia (ang. *maintenance therapy*);
- **nieadekwatna interwencja/komparator:** dawka, długość cyklu lub sposób podawania leku niezgodny z wnioskowanym wskazaniem; stosowanie w ramach chemioterapii w tym samym ramieniu różnych schematów chemioterapii (np. XELOX, FOLFIRI, etc) lub połączenie stosowania bewacyzumabu i innych leków m. in. z grupy antagonistów receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (panitumumab, cetuksymab) oraz innych leków (mitomycyna, gemcytabina, cediranib, wismodegib oraz S-1)
- **nieadekwatne punkty końcowe:** z zakresu biodostępności leku, biochemii, farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki;
- **rodzaj badania:** inne niż RCT, badania wtórne;
- **dostępność prac:** publikacje dostępne w formie abstraktów/ posterów konferencyjnych.
- **język publikacji:** badania dostępne w językach innych niż: angielski, niemiecki, francuski oraz polski.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono randomizowanych prób klinicznych bezpośrednio porównujących efekty kliniczne uzyskane po zastosowaniu bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFIRI w porównaniu z samym FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów z mCRC zarówno w populacji pacjentów z mutacją genów z rodziny Ras jak również dla populacji ogółem.

Nie zidentyfikowano również niższej jakości dowodów naukowych pozwalających ocenić czy dodanie bewacyzumabu do schematu FOLFIRI w porównaniu z samym FOLFIRI we wnioskowanej w ramach Programu Lekowego populacji wiąże się z uzyskaniem istotnych korzyści klinicznych.

Jak wskazano w Analizie Problemu Decyzyjnego, obecność mutacji *K-Ras* nie jest czynnikiem predykcyjnym dla leczenia bewacyzumabem [4]. Zatem można uznać, iż efekty leczenia B + FOLFIRI vs FOLFIRI w populacji pacjentów z mutacją genów z rodziny *Ras* nie będą odbiegać w sposób znaczny od wyników dla populacji ogólnej (rozdział 4.2.1 oraz 4.2.2). Opierając się na powyższym założeniu, zdecydowano o przedstawieniu wyników dla porównywanych interwencji w populacji ogółem bazując na wynikach porównania pośredniego.

W wyniku przeszukiwania badań wtórnych odnaleziono jedną pracę [redacted] której celem było porównanie kosztów i efektów leczenia B + FOLFIRI vs FOLFIRI. Autorzy niniejszej analizy bazując na doświadczeniu z publikacji [redacted] zdecydowali się na przeprowadzenie porównania pośredniego.

W celu porównania efektywności klinicznej ocenianych technologii autorzy pracy [redacted] wykorzystali metodę podwójnego porównania pośredniego (*double indirect comparison*). Głównym badaniem, na którym oparto całą koncepcję porównania pośredniego była próba kliniczna *BICC-C*, będącą badaniem sekwencyjnym składającym się z dwóch części. Pierwsza część badania – *BICC-C1* porównywała trzy różne schematy chemioterapii oparte na pochodnej fluoropirymidyny w skojarzeniu z irynotekanem tj. FOLFIRI, mIFL, XELIRI w populacji pacjentów z mCRC. W 2004 roku zdecydowano o przeprowadzeniu bliźniaczego badania (*BICC-C2*) opartego na tym samym protokole, zmodyfikowanym jedynie z zakresie interwencji poprzez dodanie do schematów FOLFIRI oraz mIFL dodatkowo bewacyzumabu. Przeprowadzono więc kolejną rekrutację do badania a następnie w ramach oddzielnej randomizacji przydzielono pacjentów do dwóch grup: B + FOLFIRI vs B + mIFL. Wykorzystanie do porównania pośredniego badań przeprowadzonych według takiego samego protokołu minimalizuje wystąpienie ich heterogeniczność klinicznej/metodologicznej.

Obok włączenia badań typu RCT, zdecydowano się również na włączenie badań o niższej wiarygodności tj. prospektywnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej oraz badań obserwacyjnych (post-marketingowych).

Kryteria włączenia/ wykluczenia do/z przeglądu w celu identyfikacji badań do porównania pośredniego przedstawiono poniżej.

- **Populacja (P):** dorośli (powyżej 18 r. ż.) pacjenci z zaawansowanym rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC) uprzednio nieleczeni z zastosowaniem chemioterapii w ramach leczenia systemowego;
- **Interwencja (I):** bewacyzumab podawany dożylnie w dawce 5 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie lub 7,5 mg/kg masy ciała co 3 tygodnie w połączeniu z jednym z następujących schematów leczenia tj:
 - ❖ 5-fluorouracylem (FL) w dawce 500 mg/m² w połączeniu z leukoworyną w dawce 500 mg/m² w cyklu 8 tygodniowym;

- ❖ Kapecytabiną w dawce 1000 mg/m² lub 1250 mg/m² m.c. w cyklu 3 tygodniowym;
- ❖ IFL (z modyfikacjami);
- ❖ FOLFIRI (z modyfikacjami);
- ❖ FOLFOX-4 (z modyfikacjami);
- ❖ XELOX (z modyfikacjami);
- ❖ XELIRI (z modyfikacjami);
- ❖ FOLFOXIRI (z modyfikacjami).

➤ **Komparator (C):**

W przypadku badań typu RCT:

- ❖ chemioterapia (FL, kapecytabina, IFL, FOLFIRI, FOLFOX-4, XELOX, XELIRI, FOLFOXIRI [z modyfikacjami]);
- ❖ bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią (FL, kapecytabina, IFL, FOLFIRI, FOLFOX-4, XELOX, XELIRI, FOLFOXIRI [z modyfikacjami]).

W przypadku badań obserwacyjnych oraz badań bez grupy kontrolnej:

- ❖ brak komparatora (w przypadku badań typu *single arm*);
- ❖ chemioterapia (FL, kapecytabina, IFL, FOLFIRI, FOLFOX-4, XELOX, XELIRI, FOLFOXIRI [z modyfikacjami]);
- ❖ bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią (FL, kapecytabina, IFL, FOLFIRI, FOLFOX-4, XELOX, XELIRI, FOLFOXIRI [z modyfikacjami]).

- **Punkty końcowe (O):** przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), czas do progresji choroby (TTP), przeżycie jednoroczne, przeżycie 2-letnie, zgony, całkowite przeżycie (OS), odpowiedź guza na leczenie (ORR, CR, PR, SD), zgony, zgony w okresie pierwszych 60 dni trwania badania, przerwanie leczenia z powodu AE, żołądkowo-jelitowe działania niepożądane (wymioty, nudności, biegunka, jadłowstręt), hematologiczne AE (anemia, trombocytopenia, neutropenia gorączkowa, neutropenia, leukopenia), ból głowy, gorączka, infekcje, zmęczenie (astenia), łysienie, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej oraz działania niepożądane towarzyszące terapii bewacyzumabem (nadciśnienie, krwawienia, perforacje przewodu pokarmowego, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, komplikacje w gojeniu się ran).
- **Rodzaj badania (S):** RCT, prospektywne badania obserwacyjne, prospektywne badania bez grupy kontrolnej (*single arm studies*);
- **dostępność prac:** badania opublikowane w postaci pełnych tekstów;
- **język publikacji:** badania dostępne w języku angielskim, niemieckim, francuskim oraz polskim.

Kryteria wykluczenia

- **nieadekwatna populacja:** pacjenci uprzednio leczeni z zastosowaniem chemioterapii systemowej w stadium zaawansowanym (w tym pacjenci po progresji choroby w ramach leczenia I/II linii); leczenie uzupełniające (neoadjuwantowe) po resekcji w stadium miejscowo zaawansowanym, podanie B w ramach terapii podtrzymującej uzyskane uprzednio efekty leczenia (ang. *maintenance therapy*);
- **nieadekwatna interwencja/komparator:** dawka, długość cyklu lub sposób podawania leku niezgodny z wnioskowanym wskazaniem; stosowanie w ramach chemioterapii w tym samym ramieniu różnych schematów chemioterapii (np. XELOX, FOLFIRI, etc) lub połączenie stosowania bewacyzumabu i innych leków m. in. z grupy antagonistów receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (panitumumab, cetuksymab) oraz innych leków (mitomycyna, gemcytabina, cediranib, wismodegib oraz S-1)
- **nieadekwatne punkty końcowe:** z zakresu biodostępności leku, biochemii, farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki;
- **rodzaj badania:** badania retrospektywne, opisy przypadków, opracowania wtórne;
- **dostępność prac:** badania niedostępne w postaci pełno-tekstowej.

3.4. Metody identyfikacji badań

3.4.1. Wyszukiwanie badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano bewacyzumab w połączeniu z chemioterapią opartą na pochodnych fluoropirymidyny w leczeniu pacjentów z rozsiałym rakiem jelita grubego (mCRC).

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;

- CRD (*Center for Reviews and Dissemination*), złożoną z:
 - DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*);
 - NHS EED (*NHS Economic Evaluation Database*);
 - Health Technology Assessment (HTA) Database*;

Wyszukiwanie w bazie *Cochrane* zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki *Cochrane*:

- przeglądy systematyczne *Cochrane* (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews*).

Dodatkowo, w celu identyfikacji istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego przeszukano także bazy: Medline (przez PubMed) oraz EMBASE.

Strategię wyszukiwania publikacji w bazie CRD przedstawiono w aneksie „Wyszukiwanie badań wtórnych”.

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz *Cochrane* zamieszczono w aneksie: „Wyszukiwanie badań pierwotnych”, ze względu na łączne wyszukiwanie badań wtórnych i pierwotnych.

3.4.2. Wyszukiwanie badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano oraz badań „w toku”.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - *Medline* przez *PubMed*;
 - *Cochrane Library* (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE;
- rejestry badań klinicznych:
 - <http://www.clinicaltrial.gov>.

Nie zastosowano ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, post-marketingowe itd.) oraz ograniczeń językowych.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w aneksie „Wyszukiwanie badań pierwotnych”.

3.5. Selekcja badań

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków (A.G., B.S.), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami.

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM [8].

3.6. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy;

- dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoczonych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

3.7. Ocena jakości danych

3.7.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [3]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji, co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytyczną ocenę wiarygodności dokonano zgodnie ze *standardami Cochrane Collaboration*, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;

- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Dodatkowo, zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych badanie eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości wg. Jadad [11].

Pytania w skali Jadad odnoszą się do następujących elementów metodyki badania:

- przeprowadzenia i poprawności randomizacji;
- zastosowania i poprawności zaślepienia;
- kompletności informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania.

Każdy z elementów skali oceniany jest osobno, a następnie wynik oceny jakości prezentowany jest jako liczbowy współczynnik, który może przyjmować wartość z przedziału 0 – 5, gdzie 0 oznacza najniższy a 5 najwyższy poziom wiarygodności wewnętrznej badania.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne AOTM [1].

Oceny wiarygodności badań typu *single arm* dokonano przy użyciu formularza zaproponowanego przez NICE [12]. Załącznik przedstawiono w Aneksie.

Zgodnie z wytycznymi AOTM badania obserwacyjne należy oceniać z użyciem kwestionariusza NOS (The Newcastle-Ottawa Scale). Część zidentyfikowanych badań została opisana przez autorów jako „obserwacyjne” i tak też zostały one przedstawione w niniejszym dokumencie. Jednakże badania te, pomimo iż opisane jako obserwacyjne nie charakteryzują się typową dla badań obserwacyjnych metodologią (badanie przekrojowe, kliniczno-kontrolne, kohortowe). Co bardzo istotne włączone badania nie posiadają grupy kontrolnej (nienarażonej na badany czynnik/interwencje), podczas gdy ocena poprawności doboru grupy nienarażonej jest kluczowym elementem branym pod uwagę w ocenie wiarygodności badań obserwacyjnych zgodnie z kwestionariuszem NOS.

Podsumowując, uznano iż zalecany kwestionariusz NOS jest nieadekwatny do oceny wiarygodności badań „obserwacyjnych” włączonych do niniejszego przeglądu głównie ze względu na brak charakterystycznego dla prób obserwacyjnych schematu badania, a szczególnie brak grupy kontrolnej tj. nienarażonej.

Ze względu na charakter porównania tj. analizę pośrednią nie przeprowadzono oceny jakości danych zgodnie z rekomendacją GRADE [10].

3.7.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

3.8. Analiza statystyczna wyników

3.8.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi AOTM wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Dla wartości każdego z ocenianych parametrów obliczono 95-procentowy przedział ufności (95% CI), pozwalający określić zakres, w jakim z 95% prawdopodobieństwem znajduje się w rzeczywistości szacowany parametr.

Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego StatsDirect®, wersja 2.6.8.

3.8.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [3].

Zaletę „parametrów względnych” (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku

końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [3].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH- *number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą Der Simoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [3]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszla.

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

Metoda Mantela-Haenszla (dla niezerowych liczb zdarzeń w obu grupach) daje wiarygodną wartość oczekiwaną, jednak dla rzadkich zdarzeń daje relatywnie zbyt wysokie odchylenie (w konsekwencji zbyt szerokie przedziały ufności). Dla zerowej liczby zdarzeń domyślnie wprowadzana jest korekta pół zerowych (dodanie wartości 0,5), co dodatkowo nieznacznie zaburza wartość oczekiwaną OR (również zbliża ją ku wartości 1).

W przypadku, gdy w jednej z grup we wszystkich badaniach nie wystąpiło żadne zdarzenie procedura postępowania przy obliczaniu wskaźnika OR jest następująca:

Obliczano OR obiema metodami (Peto i Mantela-Haenszla z korektą pół zerowych), za podstawową przyjęto:

- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi większy (gdy ten jest większy od 1);
- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi mniejszy (gdy ten jest mniejszy od 1).

W pozostałych przypadkach przyjęto następujący sposób kalkulacji OR:

- jeśli odsetek pacjentów w populacji łącznej badań, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił $\leq 1\%$, przy względnie małym efekcie

interwencji, tj. $0,5 \leq OR \leq 2$, to za podstawową uznawano wartość obliczoną metodą Peto;

- w pozostałych przypadkach zastosowano metodę Mantela-Haenszla, bez korekty wartości zerowych.

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszla (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).

3.8.3. Wyniki dla zmiennych w postaci „czas do wystąpienia”

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (*ang. time to event*) podano wartość hazardu względnego (HR – hazard ratio). Wartość HR jest wynikiem analizy krzywych przeżywalności (zazwyczaj w oparciu o test logrank) i określa względne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w badanych grupach przy założeniu, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło. Innymi słowy HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny (HR – *hazard ratio*) jest preferowaną miarą porównawczej skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

Do bezpośredniego obliczenia parametru HR wymagane są dane "z poziomu pacjenta", tj. czasy wystąpienia zdarzenia (oraz czasy dla obserwacji uciętych) dla każdego pacjenta w porównywanych grupach. W większości przypadków dane z poziomu pacjenta nie są prezentowane w publikacjach, zatem w przeglądzie prezentowane są wartości HR obliczone przez autorów badań. W przypadku braku informacji o wartości HR w publikacji opisującej badanie kliniczne, w pewnych przypadkach możliwe jest przybliżone obliczenie hazardu względnego metodami pośrednimi z wykorzystaniem dodatkowych informacji zawartych w publikacji (jak np. łączna liczba zdarzeń, wartość p).

Metaanaliza dla hazardu względnego została przeprowadzona z wykorzystaniem metody *Inverse Variance*, tzn. hazard względny z poszczególnych badań ważony był odwrotnością wariancji jego logarytmu naturalnego [15].

Dodatkowo wyniki przedstawiono w postaci mediany „czasu do wystąpienia” analizowanego punktu końcowego.

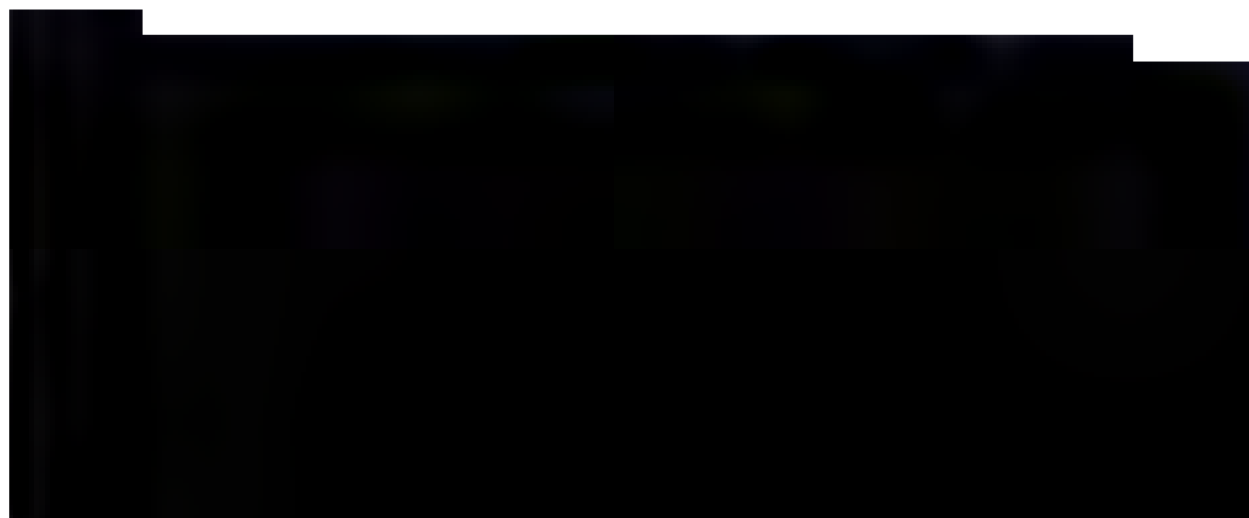
[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

4. PODEJŚCIE DO ANALIZY KLINICZNEJ W ŚWIETLE DOSTĘPNYCH DOWODÓW NAUKOWYCH DLA WNIOSKOWANEJ POPULACJI

4.1. Dostępność dowodów naukowych w zakresie sprecyzowanego pytania klinicznego - wyniki wyszukiwania

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono randomizowanych prób klinicznych bezpośrednio porównujących efekty kliniczne uzyskane po zastosowaniu bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFIRI w porównaniu z samym FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów z mCRC zarówno w populacji pacjentów z mutacją genów z rodziny *Ras* jak również w populacji ogólnej. Nie zidentyfikowano również niższej jakości dowodów naukowych pozwalających ocenić czy dodanie bewacyzumabu do schematu FOLFIRI w porównaniu z samym FOLFIRI we wnioskowanej populacji wiąże się z uzyskaniem istotnych korzyści klinicznych.

W obliczu braku badań klinicznych bezpośrednio porównujących efekty leczenia B + FOLFIRI vs FOLFIRI zgodnie z wytycznymi AOTM [1] podjęto próbę identyfikacji badań ze wspólnym komparatorem pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego. Bazując na koncepcji przedstawionej w pracy [redacted] przeprowadzono porównanie pośrednie dla schematu B + FOLFIRI vs FOLFIRI w populacji ogólnej. Do sieci włączono łącznie cztery randomizowane próby kliniczne: *AVF2107* [4], *ARTIST* [6] oraz *BICC-C1* i *BICC-C2* [4, 5]. W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego planowano również w przypadku dostępności danych stworzenie porównania dla subpopulacji pacjentów z mutacją genów z rodziny *Ras*. Odnaleziono pracę *Hurwitz 2009* [17], w której dostępne były dane z badania *AVF2107* dotyczące efektów leczenia B + IFL vs IFL dla populacji z mutacją *Ras*, jednakże przeprowadzenie porównania pośredniego nie było możliwe z uwagi na brak komplementarnych danych dla subpopulacji z mutacją *Ras* w zamykających sieć próbach klinicznych *BICC-C1* oraz *BICC-C2*. (Rysunek 1)



Ostatecznie zdecydowano się na przedstawienie wyników dla porównywanych interwencji w populacji ogółem bazując na wynikach porównania pośredniego, argumentując, iż w świetle dostępnych dowodów naukowych efekty leczenia B + FOLFIRI vs FOLFIRI w populacji pacjentów z mutacją genów z rodziny *Ras* nie odbiegają w sposób znaczny od wyników dla populacji ogólnej (rozdział 4.2).

4.2. Rola mutacji genów *K-Ras* w raku jelita grubego

Mutacje w genie *K-Ras* uznane są jako wczesny marker rozwoju raka jelita grubego. W procesie karcynogenezy tego nowotworu dochodzi do powstawania i kumulacji mutacji szeregu różnych genów. Najistotniejsza i najbardziej przebadana jest aktywacja onkogenu *K-Ras*. Istnieją badania wskazujące, iż obecność mutacji w kodonie 13 związana jest ze zwiększeniem agresywności nowotworu. Mutacje *K-Ras* stwierdza się częściej w przypadku przerzutów lokalnych i odległych. Szacuje się, iż około 30-50% chorych na raka jelita grubego obarczonych jest mutacją w genie *K-Ras*, podczas gdy u około 8% występują nowe mutacje *K-Ras* tzw. *N-Ras* [8]. Mutacje genu *K-Ras* uznawane są jako wczesny marker rozwoju raka jelita grubego. W ostatnich latach pojawiły się prace, których wyniki wskazywały na potencjalną predykcyjną wartość znaczenia mutacji w genie *K-Ras* w przypadku terapii celowanej. [7] Obecnie istnieją niepodważalne dowody naukowe wskazujące, iż podanie przeciwciał EGFR w połączeniu z chemioterapią w porównaniu z chemioterapią w leczeniu I linii zaawansowanego raka jelita grubego z przerzutami, wśród pacjentów z mutacją w genie kodującym *Ras*, skutkuje brakiem efektu terapeutycznego lub też w skrajnych przypadkach prowadzi do gorszych wyników leczenia. Wyniki dla badań *CRYSTAL* [9] i *PRIME* [10] jednoznacznie wskazują, iż dodanie EGFR do CT w porównaniu z CT prowadzi do uzyskania istotnie lepszych efektów leczenia po stronie terapii skojarzonej jedynie w przypadku populacji z genem dzikim, podczas gdy w populacji pacjentów z mutacją genu *K-Ras* leczenie skojarzone nie tylko nie przynosi korzyści klinicznych ale związane jest z uzyskaniem gorszych efektów leczenia. Obecne standardy postępowania w leczeniu raka jelita grubego narzuciły zatem konieczność przeprowadzania badań molekularnych w kierunku mutacji w zakresie *K-Ras* przed wprowadzeniem leczenia lekami biologicznymi. W leczeniu biologicznym I linii mCRC obok leków, których mechanizm działania polega na hamowaniu aktywności receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), do których zalicza się cetuksymab oraz panitumumab zaleca się również bewacyzumab, będący lekiem o odmiennym mechanizmie działania, hamującym czynnik wzrostu śródbłonna naczyń – VEGF. Jest to jedyne przeciwciało, które zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej [11, 12, 13, 14] rekomendowane jest w leczeniu pacjentów z mutacją w obrębie genów z rodziny *K-Ras*.

4.2.1. Predykcyjne znaczenie mutacji genów z rodziny *K-Ras* w leczeniu bewacyzumabem

Predykcyjna rola mutacji genów z rodziny *K-Ras* stanowiła przedmiot analiz w badaniach dla bewacyzumabu. Dostępne dowody naukowe oceniające efekty leczenia bewacyzumabu skojarzonego z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w populacji pacjentów z mutacją genów kodujących białko *K-Ras* nie różnią się od tych raportowanych dla populacji nieobciążonej genetycznie (z genem dzikim *Ras*) [17, 15], tak więc mutacje genów z rodziny *Ras* nie stanowią negatywnego czynnika predykcyjnego dla skuteczności leczenia w porównaniu do populacji nieobciążonej (wild type). Dla przykładu, w próbie klinicznej AVF2107 [17], gdzie porównywano wyniki leczenia terapii skojarzonej stanowiącej połączenie bewacyzumabu i schematu chemioterapii IFL będącego uproszczoną formą schematu FOLFIRI w porównaniu z samą chemioterapią z udziałem IFL oddzielnie w dwóch subpopulacjach tj. pacjentów z obecnością/brakiem mutacji genów *K-Ras* raportowano zbliżone wyniki. Zarówno w populacji pacjentów ze stwierdzoną mutacją jak również w grupie chorych bez mutacji dodanie bewacyzumabu do schematu IFL związane jest z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do progresji choroby oraz znaczącym wydłużeniem przeżycia całkowitego w porównaniu z samą chemioterapią. [17]. Wyniki przeprowadzonej analizy w podgrupach wskazują, iż leczenie bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie w porównaniu do chemioterapii opartej jedynie na irynotekanie związane jest z uzyskaniem korzyści klinicznej bez względu na statusu genów *K-Ras*, tak więc mutacja w obrębie genów *K-Ras* nie ma wpływu na efekty leczenia bewacyzumabem. [4, 17]. Dlatego też, odnosząc się do wyników badania AVF2107 oraz wyników przeprowadzonego porównania pośredniego, należy spodziewać się, iż korzyść kliniczna płynąca z dodania bewacyzumabu do chemioterapii z udziałem irynotekanu (FOLFIRI) wystąpi niezależnie od statusu genu *K-Ras*, tj. będzie widoczna zarówno w populacji ogółem jak również w populacji pacjentów z mutacją genów z rodziny *K-Ras*.

4.2.2. Prognostyczne znaczenie mutacji *K-Ras* w terapii bewacyzumabem

Istnieją prace wskazujące, iż mutacja *K-Ras* jest wskaźnikiem złego rokowania. Chorych z zaawansowaną chorobą, u których występuje mutacja onkogenów *K-Ras* cechuje krótsze przeżycie całkowite, oraz krótszy czas wolny od progresji choroby w porównaniu do grupy pacjentów bez mutacji *K-Ras*. [21]. Porównując efekty leczenia bewacyzumabem otrzymane w populacji pacjentów z mutacją z efektami uzyskanymi w grupie chorych z brakiem mutacji w obrębie genu *K-Ras* w ramach przeprowadzonych pojedynczych badań klinicznych widoczny jest niewielki trend dotyczący skrócenia mediany czasu przeżycia całkowitego oraz wolnego od progresji choroby w grupie pacjentów z mutacją, jednakże obserwowane różnice nie są znamienne statystycznie. [15, 16, 17]. Wyniki ostatnio opublikowanej przez *Petrelli 2013* [19] meta-analizy, wskazują, iż obecność mutacji *K-Ras* związana jest z uzyskaniem istotnie gorszych efektów leczenia, jednakże autorzy pracy wskazują również, iż na obserwowane różnice pomiędzy

populacjami może mieć również wpływ rodzaj dołączonej chemioterapii. Jak podają autorzy pracy brak jest różnic w zakresie efektów leczenia pomiędzy analizowanymi populacjami w przypadku leczenia skojarzonego z udziałem bewacyzumabu i chemioterapii opartej na fluoropirymidynie i irynotekanie. [18, 19]

Podsumowując, biorąc pod uwagę fakt, iż obecność mutacji K-Ras nie jest czynnikiem predykcyjnym dla leczenia bewacyzumabem należy uznać, iż w obliczu braku badań *head to head* pozwalających na porównanie efektów leczenia B + FOLFIRI vs FOLFIRI w populacji pacjentów obciążonych mutacją wyniki dla populacji ogółem odzwierciedla rzeczywistą korzyść kliniczną również dla wnioskowanej populacji.

5. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BEWACYZUMABU W SKOJARZENIU Z FOLFIRI VS FOLFIRI – PORÓWNANIE POŚREDNIE

5.1. Wyniki wyszukiwania

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednich porównujących bewacyzumab w skojarzeniu z schematem FOLFIRI w porównaniu z samym schematem FOLFIRI.

Jednakże zidentyfikowane w ramach dodatkowego przeglądu doniesień naukowych dla bewacyzumabu randomizowane próby kliniczne pozwoliły na zbudowanie sieci powiązań a tym samym przeprowadzenie porównania pośredniego pozwalającego na porównanie efektów leczenia bewacyzumabu w skojarzeniu z schematem FOLFIRI w porównaniu z FOLFIRI.

W ramach porównania pośredniego wykorzystano wyniki następujących prób klinicznych: *BICC-C1* oraz *BICC-C2* jak również prac *ARTIST* oraz *AVF2107g*.

Nie stwierdzono istotnej heterogeniczności badań, dlatego też zdecydowano się przeprowadzić syntezę ilościową wyników dla zbieżnych punktów końcowych. Analizę heterogeniczności badań włączonych do niniejszego porównania przedstawiono w Aneksie.



Tabela 1.
Charakterystyka prac włączonych do porównania pośredniego (BICC-C2, ARTIST, AVF2107g, BICC-C1)

Badanie		BICC-C 2 (II A)	AVF2107g (IIA)	ARTIST (II A)	BICC-C-1 (IIA)
Ocena w skali Jadad		3	3	3	3
Liczba ośrodków		wieloośrodkowe (n = 99) US, Kanada, Australia, Nowa Zelandia	wieloośrodkowe (n=163) US, Australia, Nowa Zelandia	wieloośrodkowe (n=12) Chiny	wieloośrodkowe (n=99) US, Kanada, Australia, Nowa Zelandia
Metodyka	Opis randomizacji	randomizacja czynnikowa ze stratyfikacją w stosunku 1:1	randomizacja dynamiczna ze stratyfikacją w stosunku 1:1	randomizacja dynamiczna, centralna w stosunku 2:1	randomizacja czynnikowa ze stratyfikacją w stosunku 1:1
	Zaślepienie	Brak (badanie otwarte)	Badanie podwójnie zaślepienie	Brak (badanie otwarte)	Brak (badanie otwarte)
	Hipoteza badawcza	<i>superiority</i>	<i>superiority</i>	<i>superiority</i>	<i>superiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe		OS, przeżycie 1-roczone, PFS, CR, PR, ORR, zgony, przerwanie leczenia z powodu AE, nudności, wymioty, biegunka, odwodnienie, neutropenia, neutropenia gorączkowa, nadciśnienie, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, AE zgodnie z klasyfikacją SOC	OS, PFS, CR, PR ORR, czas trwania odpowiedzi guza na leczenie, przeżycie 1-roczone, AE 3-4 stopnia, AE prowadzące do zgonu, wycofanie leczenia z powodu AE, AE wymagające hospitalizacji, zgony, leukopenia, biegunka, nadciśnienie, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, zator płucny, krwawienie, białkomocz, perforacje żołądkowo-jelitowe, zapalenie żył głębokich	OS, PFS, RR, PD, SD, CR, PR, ORR, zgony, wycofanie leczenia z powodu AE, AE 3-4 stopnia, biegunka, wymioty, nudności, neutropenia, anemia, trombocytopenia, neutropenia gorączkowa, nadciśnienie, krwawienie, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, białkomocz, perforacje żołądkowo-jelitowe	OS, przeżycie 1-roczone, PFS, CR, PR, ORR, zgony, przerwanie leczenia z powodu AE, nudności, wymioty, biegunka, odwodnienie, neutropenia, neutropenia gorączkowa, nadciśnienie, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, AE zgodnie z klasyfikacją SOC
Populacja ITT		tak	tak	nie	tak
Informacje o utracie pacjentów z badania		tak B + FOLFIRI/ B + IFL 1,75%/ 1,7%	tak B+ IFL/IFL: 0%/0%	tak B + IFL/ IFL 0,7%/ 8,3%	tak FOLFIRI/ IFL 4,8%/ 2,8%
Źródła finansowania		<i>Pfizer Global Pharmaceuticals</i>	<i>Genetech Inc</i>	<i>Shanghai Roche Hoffmann-La Roche</i>	<i>Pfizer Global Pharmaceuticals</i>
Publikacje do badania		[23, 24, 25]	[27, 28, 29]	[26]	[23, 24, 25]

Badanie	BICC-C 2 (II A)	AVF2107g (IIA)	ARTIST (II A)	BICC-C-1 (IIA)
Identyfikator badania	NCT00101686	NCT00109070	NCT00642577	NCT00101686

Wszystkie włączone do porównania pośredniego badania były randomizowanym próbami klinicznymi, przeprowadzonymi w wielu ośrodkach, które uzyskały 3 punkty w skali Jadad na 5 możliwych do zdobycia, świadcząc o ich umiarkowanej wiarygodności wewnętrznej. Autorzy większości badań przedstawili je jako otwarte z wyjątkiem pracy AVF2107g, która została opisana jako podwójnie zaślepiena. W badaniu BICC-C zastosowano randomizację czynnikową ze stratyfikacją, w pracy ARTIST randomizację dynamiczną, centralną podczas gdy w badaniu AVF2107g losowego przydziału pacjentów do grupy dokonano przy zastosowaniu randomizacji dynamicznej. W żadnej z prac nie podano informacji dotyczącej utajnienia kodu randomizacji (*allocation concealment*).

5.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badań przedstawiono poniżej.

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań (BICC-C2, ARTIST, AVF2107g, BICC -C1)

Badanie	BICC-C2 (II A) [23]	ARTIST (II A) [26]	AVF2107g (II A) [27]	BICC-C1 (II A) [23]
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> potwierdzony histologicznie mCRC, choroba mierzalna, Wiek \geq 18 lat Stan sprawności wg ECOG: 0-1 brak wcześniejszej chemioterapii (z wyjątkiem leczenia adjuwantowego zakończonego na 12 miesięcy przed włączeniem do badania), prawidłowe wskaźniki czynności nerek i wątroby oraz szpiku oczekiwana długość życia \geq 3 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> nieresekcyjny, potwierdzony histologicznie mCRC, choroba mierzalna, Wiek \geq 18 lat Stan sprawności ECOG: 0-1 brak wcześniejszej chemioterapii (z wyjątkiem leczenia adjuwantowego zakończonego na 12 miesięcy przed włączeniem do badania), prawidłowe wskaźniki czynności nerek i wątroby oczekiwana długość życia \geq 3 miesięcy, 	<ul style="list-style-type: none"> nieresekcyjny, potwierdzony histologicznie mCRC, choroba mierzalna, Wiek \geq 18 lat Stan sprawności ECOG: 0-1 brak wcześniejszej chemioterapii (z wyjątkiem leczenia adjuwantowego zakończonego na 12 miesięcy przed włączeniem do badania), prawidłowe wskaźniki czynności nerek i wątroby oczekiwana długość życia \geq 3 miesięcy, 	<ul style="list-style-type: none"> potwierdzony histologicznie mCRC, choroba mierzalna, Wiek \geq 18 lat Stan sprawności ECOG: 0-1 brak wcześniejszej chemioterapii (z wyjątkiem leczenia adjuwantowego zakończonego na 12 miesięcy przed włączeniem do badania), prawidłowe wskaźniki czynności nerek i wątroby oraz szpiku oczekiwana długość życia \geq 3 miesięcy,

Badanie	BICC-C2 (II A) [23]	ARTIST (II A) [26]	AVF2107g (II A) [27]	BICC-C1 (II A) [23]
	<ul style="list-style-type: none"> pisemna zgoda na udział w badaniu 	<ul style="list-style-type: none"> pisemna zgoda na udział w badaniu 	<ul style="list-style-type: none"> pisemna zgoda na udział w badaniu 	<ul style="list-style-type: none"> pisemna zgoda na udział w badaniu
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Wcześniejsze leczenie z udziałem leków biologicznych, Radioterapia w okresie ostatnich 14 dni przed włączeniem do badania Niekontrolowana, istotna klinicznie choroba serca, Stwierdzone w wywiadzie jak i obecne regularne stosowanie aspiryny (w dawce wyższej niż 325 mg/d) lub innych NSAID, Stwierdzone wodobrzusze, Stwierdzona skaza krwotoczna lub koagulopatia lub konieczności stosowania antykoagulantów Przebyta interwencja chirurgiczna w okresie ostatnich 28 dni, Ciąża i/lub laktacja Stwierdzone w wywiadzie przerzuty do CSN. 	<ul style="list-style-type: none"> Wcześniejsze leczenie adjuwantowe oparte na irynotekanie lub przyjmowanie bewacyzumabu, Nieleczone przerzuty do mózgu, Stwierdzone w wywiadzie / aktualnie przerzuty do CSN, istotna klinicznie choroba serca, zawał serca, dusznica, zastoinowa niewydolność serca, arytmia, niekontrolowane nadciśnienie, przeszczepy, skaza krwotoczna lub koagulopatia Poważne trudno gojące się rany, wrzody, złamania kości perforacje przewodu pokarmowego w okresie ostatnich 6 miesięcy Stwierdzone w wywiadzie jak i obecne regularne stosowanie aspiryny (w dawce wyższej niż 325 mg/d) lub innych NSAID 	<ul style="list-style-type: none"> Wcześniejsze leczenie adjuwantowe oparte na irynotekanie, topotekanie lub przyjmowanie bewacyzumabu, Stwierdzone w wywiadzie / aktualnie przerzuty do CSN, istotna klinicznie choroba serca, zawał serca, dusznica, zastoinowa niewydolność serca, arytmia, niekontrolowane nadciśnienie, dusznica bolesna, zator płucny, atak niedokrwienny, zakrzepica żył głębokich w okresie ostatnich 6 miesięcy Stwierdzone w wywiadzie jak i obecne regularne stosowanie aspiryny (w dawce wyższej niż 325 mg/d) lub innych NSAID, Ciąża i/lub laktacja. 	<ul style="list-style-type: none"> Wcześniejsze leczenie z udziałem leków biologicznych, Radioterapia w okresie ostatnich 14 dni przed włączeniem do badania Niekontrolowana, istotna klinicznie choroba serca, Stwierdzone w wywiadzie jak i obecne regularne stosowanie aspiryny (w dawce wyższej niż 325 mg/d) lub innych NSAID, Stwierdzone wodobrzusze, Stwierdzona skaza krwotoczna lub koagulopatia lub konieczności stosowania antykoagulantów Przebyta interwencja chirurgiczna w okresie ostatnich 28 dni, Ciąża i/lub laktacja Stwierdzone w wywiadzie przerzuty do CSN.

Charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badań zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego (BICC-C2, ARTIST, AVF2107g, BICC-C1)

Parametr	BICC-C2 (II A) [23]		ARTIST (II A) [26]		AVF2107g (II A) [27]		BICC-C1 (II A) [23]	
	B + FOLFIRI	B + mIFL	B + IFL	IFL	B + IFL	IFL	FOLFIRI	mIFL
N	57	60	139	64	402	411	144	141
Wiek, lata; mediana (zakres)	59 (32-81)	60 (35-84)	53 (23-77)	50 (22-72)	59,5*	59,2*	61 (29-80)	62 (31-87)
Płeć, K/M %	47,4 / 52,6	36,7 / 63,3	49,6 / 50,4	44,8 / 56,2	41 / 59	40 / 60	41,4 / 58,9	36,1 / 63,9
Rasa, %								
Biała	66,7	85	bd	bd	79	80	89,4	89,6
czarna	15,8	13,3			12	11	5,0	4,2
inna	17,5	1,7			9,0	9,0	5,7	6,3
ECOG, %								
0	54,4	51,7	47,5	35,9	58	55	52,1	49,6
1	43,9	48,3	52,5	64,1	41	44	47,9	50,4
2	1,8	0,0	0,0	0,0	<1	<1	0,0	0,0
Pierwotne umiejscowienie guza, %								
Okrężnica	61,4	70,0	47,5	48,4	77	81	69,4	64,5
Odbytnica	38,6	30,0	47,5	50,0	23	19	30,6	35,5
Liczba miejsc przerzutowania, %								
1	bd	bd	41,7	35,9	37	39	bd	bd
>1			58,3	64,1	63	61		
Wcześniejsze l. adjuwantowe, %								
Radioterapia	bd	bd	12,2	18,8	50,4	39,1	bd	bd
L. adjuwantowe			50,4	39,1	12,2	18,8		

*średnia

We wszystkich próbach klinicznych zastosowano bardzo podobne kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania. Mediana wieku pacjentów wynosiła ok. 60 lat z wyjątkiem badania ARTIST, gdzie włączono pacjentów młodszych. Analizując dane dotyczące stanu sprawności ogólnej wg. ECOG stwierdzono, iż

pacjenci włączeni do próby klinicznej AVF2107g byli w lepszym stanie ogólnym (niższe odsetki pacjentów w stadium 2 (41-44% w porównaniu do wartości z badań BICC-C (43-38%) oraz ARTIST (52-64%).

5.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych w badaniach włączonych do porównania pośredniego.

Analizując interwencje stosowane w poszczególnych badaniach dopatrzone się pewnych niespójności. W badaniu *BICC-C* stosowano odmienny niż w badaniu *ARTIST* czy *AVF2107* schemat leczenia z udziałem IFL. Modyfikacja ta nie dotyczyła wielkości dawki poszczególnych interwencji wchodzących w skład schematu IFL przeliczonej na cykl 6 tygodniowy, lecz różnych odstępów czasowych pomiędzy poszczególnymi ich podaniami. We wszystkich próbach klinicznych autorzy podali, iż leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji, nieakceptowanej toksyczności lub wycofania zgody na dalsze leczenie. Dodatkowo w badaniu *BICC* podano, iż maksymalny czas trwania leczenia wynosił 96 tygodni.

Szczegółowy opis interwencji zastosowanych w badaniach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Charakterystyka interwencji (*BICC-C2*, *ARTIST*, *AVF2107g*, *BICC-C1*)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania leku	Długość cyklu
<i>BICC-C2</i> (IIA) [23]	B + FOLFIRI	B: 5 mg/kg IRI: 180 mg/m ² 5-FU: 400 mg/m ² LV: 400 mg/m ² 5-FU: 2,400 mg/m ²	B: i.v. 1 dnia cyklu co 2 tyg. IRI: i.v.przez 90 minut 5-FU: i.v. bolus LV: i.v. przez 2 h 5-FU: i.v. wlew 46h	2 tygodnie
	B + mIFL	B: 7,5 mg/kg IRI: 125 mg/m ² 5-FU: 500 mg/m ² LV: 20 mg/m ²	B: i.v. 1 dnia cyklu co 3 tyg. IRI: i.v.przez 90 minut 5-FU: i.v. bolus w dniach 1 oraz 8 LV: i.v. przez 2 h w 1 oraz 8 dniu	3 tygodnie
<i>ARTIST</i> (IIA) [26]	B + IFL	B:5 mg/kg IRI: 125 mg/m ² 5-FU: 500 mg/m ² LV: 20 mg/m ²	B: i.v. 1 dnia cyklu co 2 tyg. IRI: i.v.przez 90 minut, raz w tygodniu przez 4 tygodnie 5-FU: i.v. bolus raz w tygodniu przez 4 tygodnie LV: i.v. przez 2 h w raz w tygodniu przez 4 tygodnie	6 tygodni
	IFL	IRI: 125 mg/m ² 5-FU: 500 mg/m ² LV: 20 mg/m ²	IRI: i.v.przez 90 minut raz w tygodniu przez 4 tygodnie 5-FU: i.v. bolus raz w tygodniu przez 4 tygodnie LV: i.v. przez 2 h raz w tygodniu przez 4 tygodnie	6 tygodni
<i>AVF2107g</i> (IIA) [27]	B + IFL	B:5 mg/kg IRI: 125 mg/m ² 5-FU: 500 mg/m ² LV: 20 mg/m ²	B: i.v. 1 dnia cyklu co 2 tyg. IRI: i.v.przez 90 minut, raz w tygodniu przez 4 tygodnie 5-FU: i.v. bolus raz w tygodniu przez 4 tygodnie LV: i.v. przez 2 h w raz w tygodniu przez 4 tygodnie	6 tygodni
	IFL	IRI: 125 mg/m ² 5-FU: 500 mg/m ²	IRI: i.v.przez 90 minut raz w tygodniu przez 4 tygodnie	6 tygodni

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania leku	Długość cyklu
		LV: 20 mg/m ²	5-FU: i.v. bolus raz w tygodniu przez 4 tygodnie LV: i.v. przez 2 h raz w tygodniu przez 4 tygodnie	
BICC-C1 (II A) [23]	mIFL	IRI: 125 mg/m ² 5-FU: 500 mg/m ² LV: 20 mg/m ²	IRI: i.v. przez 90 minut 5-FU: i.v. bolus w dniach 1 oraz 8 LV: i.v. przez 2 h w 1 oraz 8 dniu	3 tygodnie
	FOLFIRI	IRI: 180 mg/m ² 5-FU: 400 mg/m ² LV: 400 mg/m ² 5-FU: 2,400 mg/m ²	IRI: i.v. przez 90 minut 5-FU: i.v. bolus LV: i.v. przez 2 h 5-FU: i.v. wlew 46h	2 tygodnie

5.4. Skuteczność kliniczna

We wszystkich włączonych pracach z wyjątkiem pracy *ARTIST* skuteczność kliniczną oceniano w oparciu o dane dla populacji ITT definiowanej, jako populacja chorych, przydzielonych do leczenia (chorzy zrandomizowani).

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniach był czas wolny od progresji choroby (PFS) z wyjątkiem pracy *AVF2107g*, gdzie jako pierwszorzędowny punkt końcowy uznano przeżycie całkowite. Wszystkie badania raportowały również dane dotyczące odsetka chorych z odpowiedzią guza na leczenie.

Definicje punktów końcowych przyjęte w badaniach w zakresie odpowiedzi guza na leczenie oparto o kryteria RECIST.

W ramach założeń przedstawionych w metodyce analizy, obliczeń statystycznych dokonano dwiema metodami: MTC oraz dIC, za referencyjną uznając metodę MTC.

Szczegółowe informacje dotyczące ocenianych punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.



Tabela 5.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych we włączonych do porównania pośredniego badaniach (*BICC-C2*, *ARTIST*, *AVF2107g*, *BICC-C1*)


Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
OS	<ul style="list-style-type: none"> Czas od momentu randomizacji do zgonu pacjenta 	HR [95% CI; p]
PFS	<ul style="list-style-type: none"> Czas od momentu randomizacji do wystąpienia progresji choroby (<i>BICC-C</i>) i/lub zgonu (<i>ARTIST</i>, <i>AVF2107g</i>) 	HR [95% CI; p]
ORR (CR, PR, SD, PD)	<ul style="list-style-type: none"> Zgodnie z kryteriami RECIST (patrz - aneks) 	OR [95% CI; p]

5.4.4. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Poniżej zestawiono w formie tabelarycznej wyniki analiz bezpośrednich z badań włączonych do porównania pośredniego jak również wynik samego porównania pośredniego. Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 6.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); wynik porównania pośredniego; B + FOLFIRI vs FOLFIRI

Badanie	Interwencja	N	Mediana [m-c]	Wynik porównania bezpośredniego dla progresji choroby HR [95%CI]	Wynik porównania pośredniego HR [95%CI]
BICC-C2 (II A) [25]	B + FOLFIRI	57	11,2	0,79 [0,47; 1,33]	 
	B + mIFL	60	8,3		
ARTIST (II A) [26]	B + IFL	139	8,3	0,44 [0,31; 0,63]	
	IFL	64	4,2		
AVF2107g (II A) [27-29]	B + IFL	402	10,6	0,544 [0,45; 0,66]	
	IFL	411	6,2		
BICC-C1 (II A) [23]	mIFL	141	5,9	1,51 [1,16; 1,97]	
	FOLFIRI	144	7,6		



Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby pomiędzy porównywanymi grupami. Obliczona metodą MTC wartość hazardu względnego wynosi . Otrzymany wynik jest nieistotny statystycznie. Podobną wartość hazardu względnego uzyskano przeprowadzając obliczenia metodą DIC.

5.4.5. Przeżycie całkowite (OS)

Poniżej w tabeli zaprezentowano wyniki analiz bezpośrednich z badań włączonych do analizy pośredniej tabelarycznej jak również wyniki samej analizy pośredniej.

Wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 7.
Przeżycie całkowite (OS); wynik porównania pośredniego; B + FOLFIRI vs FOLFIRI

Badanie	Interwencja	N	Mediana [95% CI]	Wynik porównania bezpośredniego dla zgonu HR [95%CI]	Wynik porównania pośredniego HR [95%CI]
BICC-C2 (II A) [24]	B + FOLFIRI	57	28,0	0,56 [0,35; 0,89]	 
	B + mIFL	60	19,2		
ARTIST	B + IFL	139	18,7	0,62 [0,41; 0,95]	

(II A) [26]	IFL	64	13,4	0,66 [0,54; 0,81]
AVF2107g (II A) [27-29]	B + IFL	402	20,3	
	IFL	411	15,6	1,26 [0,96; 1,68]
BICC-C1 (II A) [25]	mIFL	141	17,6	
	FOLFIRI	144	23,1	

Wyniki porównania pośredniego wskazują, iż dodanie bewacyzumabu do schematu FOLFIRI w sposób istotny statystycznie wydłuża przeżycie całkowite u pacjentów leczonych w porównaniu do samego FOLFIRI. Obliczona metodą MTC wartość hazardu względnego wynosi ██████████. Wynik jest istotny statystycznie. Analogiczne wyniki otrzymano obliczając wartość hazardu względnego metodą dIC.

5.4.6. Przeżycie 1-rocze

Poniżej zestawiono w formie tabelarycznej wyniki analiz bezpośrednich z badań włączonych do porównania pośredniego jak również wynik samego porównania pośredniego.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Przeżycie 1-rocze, wynik porównania pośredniego; B + FOLFIRI vs FOLFIRI

Badanie	Interwencja	N	n (%)	Wynik porównania bezpośredniego OR [95%CI]	Wynik porównania pośredniego OR [95%CI]
BICC-C2 (II A) [24]	B + FOLFIRI	57	50* (87)	4,44 [1,61; 13,44]	██████████
	B + mIFL	60	37* (61)		
AVF2107g (II A) [27]	B + IFL	402	299* (74,3)	1,67 [1,22; 2,28]	██████████
	IFL	411	261* (63,4)		
BICC-C1 (II A) [23]	mIFL	141	92* (65)	0,63 [0,36; 1,07]	██████████
	FOLFIRI	144	108* (75)		

* obliczona na podstawie dostępnych danych



Wyniki porównania pośredniego wskazują, iż dodanie bewacyzumabu do schematu FOLFIRI związane jest z uzyskaniem wyższych odsetków pacjentów przeżywających okres jednego roku w grupie pacjentów leczonych bewacyzumabem w połączeniu ze schematem FOLFIRI porównaniu do samego FOLFIRI. Obliczona metodą MTC wartość ilorazu szans wynosi ██████████. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie. Zbliżone wyniki uzyskano obliczając wartość ilorazu szans metodą dIC.

5.4.7. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)

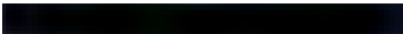
We włączonych do porównania pośredniego badaniach obiektywną odpowiedź na leczenie definiowano jako sumę całkowitej oraz częściowej odpowiedzi na leczenie. Oceny odpowiedzi guza na leczenie dokonywano w oparciu o kryteria proponowane przez RECIST.

Wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 9.
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR); wynik porównania pośredniego; B + FOLFIRI vs FOLFIRI

Badanie	Interwencja	N	n (%)	Wynik porównania bezpośredniego OR [95%CI]	Wynik porównania pośredniego OR [95%CI]
<i>BICC-C2 (II A) [23]</i>	B + FOLFIRI	57	33*(57,9)	1,19 [0,57;2,47]	 
	B + mIFL	60	32*(53,3)		
<i>ARTIST (II A) [26]</i>	B + IFL	139	49* (35,3)	2,62 [1,21; 6,07] NNT = 6 [4; 21,00]	
	IFL	64	11* (17,2)		
<i>AVF2107g (II A) [27]</i>	B + IFL	402	180* (44,8)	1,52 [1,13; 2,04] NNT = 11 [7; 31]	
	IFL	411	143* (34,8)		
<i>BICC-C1 (II A) [23]</i>	mIFL	141	61* (43,3)	0,85 [0,53; 1,36]	
	FOLFIRI	144	68* (47,2)		

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dotyczących odsetka chorych, u których uzyskano obiektywną odpowiedź guza na leczenie pomiędzy porównywanymi grupami. Obliczony metodą MTC iloraz szans wynosi . Otrzymany wynik jest nieistotny statystycznie. Podobne wartości ilorazu szans uzyskano przeprowadzając obliczenia metodą dIC.

5.4.8. Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)

We wszystkich włączonych do porównania pośredniego badaniach oceniano całkowitą odpowiedź na leczenie. Oceny odpowiedzi guza dokonywano w oparciu o klasyfikację RECIST.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 10.
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR); wynik porównania pośredniego; B + FOLFIRI vs FOLFIRI

Badanie	Interwencja	N	n (%)	Wynik porównania bezpośredniego OR [95%CI]	Wynik porównania pośredniego OR [95%CI]
<i>BICC-C2 (II A) [23]</i>	B + FOLFIRI	57	3* (5,3)	1,05 [0,13; 8,22]	
	B + mIFL	60	3* (5,0)		
<i>ARTIST (II A) [26]</i>	B + IFL	139	4 (2,9)	4,40 [0,52; 36,87]	
	IFL	64	0 (0,0)		
<i>AVF2107g (II A) [27]</i>	B + IFL	402	15* (3,7)	1,73 [0,70; 4,54]	
	IFL	411	9* (2,2)		
<i>BICC-C1 (II A) [23]</i>	mIFL	141	6* (4,3)	0,76 [0,26; 2,24]	
	FOLFIRI	144	8* (5,6)		

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczona metodą MTC wartość ilorazu szans wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie wynosi [redacted] co wskazuje na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Zbliżoną wartość ilorazu szans uzyskano przeprowadzając obliczenia metodą dIC.

5.4.9. Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)

Autorzy wszystkich włączonych do porównania pośredniego prac raportowali dane dotyczące częstości występowania częściowej odpowiedzi na leczenie. Definicję dla danego punktu końcowego autorzy badań przyjęli bazując na klasyfikacji RECIST. Zaprezentowane w badaniach wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 11.
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR); wynik porównania pośredniego; B + FOLFIRI vs FOLFIRI

Badanie	Interwencja	N	n (%)	Wynik porównania bezpośredniego OR [95%CI]	Wynik porównania pośredniego OR [95%CI]
<i>BICC-C2 (II A) [23]</i>	B + FOLFIRI	57	30* (52,6)	1,19 [0,54; 2,61]	
	B + mIFL	60	29* (48,3)		
<i>ARTIST (II A) [26]</i>	B + IFL	139	45 (32,4)	2,31 [1,10; 4,84]	
	IFL	64	11 (17,2)		
<i>AVF2107g (II A) [27]</i>	B + IFL	402	165* (41)	1,44 [1,07; 1,94] NNT = 12 [7; 56]	
	IFL	411	134* (32,6)		
<i>BICC-C1 (II A) [23]</i>	mIFL	141	55* (39)	0,90 [0,56; 1,44]	
	FOLFIRI	144	60* (41,6)		

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony w wyniku porównania pośredniego metodą MTC iloraz szans wystąpienia częściowej odpowiedzi guza na leczenie wynosi [REDACTED]. Uzyskana różnica jest nieistotna statystycznie. Bardzo zbliżone wyniki otrzymano przeprowadzając kalkulację z wykorzystaniem metody dIC.

5.5. Bezpieczeństwo


We wszystkich badaniach włączonych do porównania pośredniego analizowano bezpieczeństwo terapii. W badaniach *BICC-C*, *AVF2107g* oraz *ARTIST* populację włączoną do analizy bezpieczeństwa stanowili chorzy, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku. Ocenę stopnia nasilenia poszczególnych działań niepożądanych przeprowadzono w oparciu o kryteria *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*. Na stronie www.clinicaltrials.gov odnaleziono wyniki dotyczące bezpieczeństwa z badania *BICC-C*, jednakże definicję dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych przyjęto w oparciu o terminologię MeDRA, podczas gdy w pozostałych włączonych do porównania pośredniego pracach terminologia była zgodna z kryteriami prezentowanymi przez *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*. Ze względu na znaczące różnice dla tego samego punktu końcowego pomiędzy wartościami prezentowanymi na stronie www.clinicaltrials.gov a przedstawionymi w publikacji *Fuchs 2007* nie zdecydowano się na ich wykorzystanie w porównaniu pośrednim. Na końcu rozdziału zdecydowano się na zestawienie danych dla interwencji B + FOLFIRI i FOLFIRI dla brakujących a ocenianych w ramach analizy punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa.

W badaniach analizowano następujące punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa, zgony w okresie 60 dni od rozpoczęcia badania, wycofanie leczenia z powodu AE, nudności, wymioty, biegunkę, neutropenię w tym neutropenię gorączkową oraz w pracach oceniających efekty leczenia bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią również działania niepożądane charakterystyczne dla bewacyzumabu.


5.5.1. Zgon w okresie 60 dni od rozpoczęcia badania

We większości prac (z wyjątkiem badania *ARTIST*) włączonych do porównania pośredniego zgony raportowano w ramach oceny bezpieczeństwa terapii. W omawianych badaniach oceniano śmiertelność w okresie pierwszych 60 dni trwania badania. Szczegółowe dane dla tego punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 12.
Zgon w okresie 60 dni od rozpoczęcia badania; wynik porównania pośredniego; B + FOLFIRI vs FOLFIRI

Badanie	Interwencja	N	n (%)	Wynik porównania bezpośredniego OR [95%CI]	Wynik porównania pośredniego OR [95%CI]
<i>BICC-C2 (II A) [23]</i>	B + FOLFIRI	56	1* (1,8)	0,25 [0,005; 2,66]	
	B + mIFL	59	4* (6,8)		
<i>AVF2107g (II A) [27]</i>	B + IFL	393	12* (3,0)	0,63 [0,27; 1,38]	
	IFL	397	19* (4,9)		
<i>BICC-C1 (II A) [23]</i>	mIFL	137	7* (5,1)	1,42 [0,44; 4,59]	
	FOLFIRI	137	5* (3,6)		


* obliczono na podstawie dostępnych danych

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie śmiertelności raportowanej w okresie 60 dni od dnia rozpoczęcia badania pomiędzy pacjentami poddanymi terapii B + FOLFIRI a chorymi poddanymi leczeniu terapią FOLFIRI. Obliczony metodą MTC iloraz szans wystąpienia zgonu w okresie 60 dni od dnia rozpoczęcia badania wynosi  a obserwowana różnica pomiędzy porównywanymi grupami jest nieistotna statystycznie. Podobny wynik otrzymano przeprowadzając obliczenia z użyciem metody DIC.

5.5.2. Wycofanie leczenia z powodu AE

Wszystkie włączone do porównania pośredniego prace raportowały dane dotyczące częstości występowania wycofania z leczenia/ badania z powodu AE/ nadmiernej toksyczności. Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 13.
Wycofanie leczenia z powodu AE; wynik porównania pośredniego; B + FOLFIRI vs FOLFIRI

Badanie	Interwencja	N	N (%)	Wynik porównania bezpośredniego OR [95%CI]	Wynik porównania pośredniego OR [95%CI]
<i>BICC-C-2 (II A) [23]</i>	B + FOLFIRI	56	9* (16,1)	1,22 [0,38; 3,96]	
	B + mIFL	59	8* (13,6)		
<i>ARTIST (II A) [26]</i>	B + IFL	141	14 (10)	0,48 [0,21; 1,09]	
	IFL	70	13 (18,6)		
<i>AVF2107g (II A) [27]</i>	B + IFL	393	33* (8,4)	1,21 [0,69; 2,12]	
	IFL	397	28* (7,1)		
<i>BICC-C-1 (II A) [23]</i>	mIFL	137	19* (13,9)	0,94 [0,48; 1,86]	
	FOLFIRI	137	20* (14,6)		

*obliczono na podstawie dostępnych danych

**stwierdzono heterogeniczność wyników pomiędzy badaniami włączonymi do MA (*ARTIST, AVF2107g*) wybrano model random

Analizując wartość ilorazu szans wynosząca [redacted] obliczonego metodą MTC w ramach porównania pośredniego można stwierdzić, iż dodanie bewacyzumabu do schematu FOLFIRI w porównaniu z samą chemioterapią nie zwiększa szansy wystąpienia toksyczności, będącej przyczyną późniejszego wycofania leczenia. Obliczona metodą dIC wartość ilorazu szans nie pokrywa się z wartościami ilorazu szans otrzymany w wyniku obliczeń metodą metaanalizy sieciowej MTC, wynika to z faktu, iż dane użyte do dIC uwzględniają wyniki metaanalizy z badań ARTIST oraz AVF2107g, które jak widać, są rozbieżne, co implikuje koniecznością wyboru modelu losowego (random) w ich interpretacji, podczas gdy jak opisano w metodyce w przypadku obliczeń przeprowadzonych metodą MTC kwestię heterogeniczności pomiędzy badaniami są pomijane (wybrano model stały [fixed]).

5.5.3. Nudności

W większości badań włączonych do porównania pośredniego z wyjątkiem pracy AVF2107g autorzy raportowali częstość występowania nudności w ≥ 3 stopniu nasilenia. Zaprezentowane w publikacjach wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 14.
Nudności w ≥ 3 stopniu nasilenia; wynik porównania pośredniego; B + FOLFIRI vs FOLFIRI

Badanie	Interwencja	N	n (%)	Wynik porównania bezpośredniego OR [95%CI]	Wynik porównania pośredniego OR [95%CI]
<i>BICC-C-2 (II A) [23]</i>	B + FOLFIRI	56	6 (10,7)	2,24 [0,45; 14,46]	[redacted]
	B + mIFL	59	3 (5,1)		
<i>ARTIST (II A) [26]</i>	B + IFL	141	7* (5)	1,78 [0,32; 17,93]	
	IFL	70	2* (3)		
<i>BICC-C-1 (II A) [23]</i>	mIFL	137	10 (7,3)	0,82 [0,34; 1,97]	
	FOLFIRI	137	12 (8,8)		


* obliczono na podstawie dostępnych danych

Bazując na wartości ilorazu szans obliczonego metodą MTC wynoszącego [redacted] nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania nudności w ≥ 3 stopniu nasilenia pomiędzy grupami. Zbliżone wyniki uzyskano obliczając wartość ilorazu szans metodą dIC.


5.5.4. Wymioty

Wszystkie włączone do porównania pośredniego prace z wyjątkiem badania AVF2107g raportowały dane dotyczące częstości występowania wymiotów w ≥ 3 stopniu nasilenia. Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 15.
Wymioty w ≥ 3 stopniu nasilenia; wynik porównania pośredniego; B + FOLFIRI vs FOLFIRI

Badanie	Interwencja	N	n (%)	Wynik porównania bezpośredniego OR [95%CI]	Wynik porównania pośredniego OR [95%CI]
<i>BICC-C-2 (II A) [23]</i>	B + FOLFIRI	56	6 (10,7)	2,24 [0,45; 14,46]	
	B + mIFL	59	3 (5,1)		
<i>ARTIST (II A) [26]</i>	B + IFL	141	11* (8)	0,90 [0,29; 3,11]	
	IFL	70	6* (9)		
<i>BICC-C-1 (II A) [23]</i>	mIFL	137	10 (7,3)	0,82 [0,34; 1,97]	
	FOLFIRI	137	12 (8,8)		


* obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony metodą MTC iloraz szans wystąpienia wymiotów w ≥ 3 stopniu nasilenia wynosi  Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie. Zbliżone wartości ilorazu szans otrzymano dokonując obliczeń metodą dIC.


5.5.5. Biegunka

Wszystkie włączone do porównania pośredniego prace raportowały dane dotyczące częstości występowania biegunki w ≥ 3 stopniu nasilenia. Zaprezentowane w badaniach wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 16.
Biegunka w ≥ 3 stopniu nasilenia; wynik porównania pośredniego; B + FOLFIRI vs FOLFIRI

Badanie	Interwencja	N	n (%)	Wynik porównania bezpośredniego OR [95%CI]	Wynik porównania pośredniego OR [95%CI]
<i>BICC-C-2 (II A) [23]</i>	B + FOLFIRI	56	6 (10,7)	0,89 [0,23; 3,34]	
	B + mIFL	59	7 (11,9)		
<i>ARTIST (II A) [26]</i>	B + IFL	141	37* (26)	1,30 [0,63; 2,79]	
	IFL	70	15* (21)		
<i>AVF2107g (II A) [27]</i>	B + IFL	393	127* (32,4)	1,46 [1,05; 2,01] NNH = 14 [8; 75]	
	IFL	397	98* (24,7)		
<i>BICC-C-1 (II A) [23]</i>	mIFL	137	26 (19,0)	1,67 [0,88; 3,15]	
	FOLFIRI	137	19 (13,9)		



* obliczono na podstawie dostępnych danych

Bazując na wartości ilorazu szans obliczonego metodą MTC można wnioskować o braku istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania biegunki w ≥ 3 stopniu nasilenia pomiędzy grupą pacjentów przyjmującą leczenie skojarzone z udziałem bewacyzumabu a grupą otrzymującą samą chemioterapię. Iloraz szans wynosi  Bardzo zbliżone wyniki otrzymano przeprowadzając kalkulację z wykorzystaniem metody dIC.


5.5.6. Neutropenia

Częstość występowania neutropenii w ≥ 3 stopniu nasilenia w analizowano w badaniu *BICC-C* jak również w pacy *ARTIST*. Szczegółowe dane dla tego punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 17.
Neutropenia w ≥ 3 stopniu nasilenia; wynik porównania pośredniego; B + FOLFIRI vs FOLFIRI

Badanie	Interwencja	N	n (%)	Wynik porównania bezpośredniego OR [95%CI]	Wynik porównania pośredniego OR [95%CI]
<i>BICC-C-2</i> (II A) [23]	B + FOLFIRI	56	30 (53,6)	2,85 [1,23; 6,64] NNH = 5 [3; 15]	 
	B + mIFL	59	17 (28,8)		
<i>ARTIST</i> (II A) [26]	B + IFL	141	46*(33)	2,12 [1,02; 4,65] NNH = 8 [4; 82]	
	IFL	70	13*(19)		
<i>BICC-C-1</i> (II A) [23]	mIFL	137	56 (40,9)	0,91 [0,57; 1,48]	
	FOLFIRI	137	59 (43,1)		



* obliczono na podstawie dostępnych danych

Wynik porównania pośredniego wskazuje, iż wśród pacjentów poddanych terapii B + FOLFIRI częstość występowania neutropenii jest istotnie wyższa w porównaniu z chorymi leczonymi samą terapią FOLFIRI. Obliczony metodą MTC iloraz szans wynosi . Podobny wynik otrzymano przeprowadzając obliczenia z użyciem metody DIC.

5.5.7. Gorączka neutropeniczna

Częstość występowania gorączki neutropenicznej w ≥ 3 stopniu nasilenia w analizowano w obu częściach badania *BICC-C* jak również w pacy *ARTIST*. Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 18.
Gorączka neutropeniczna w ≥ 3 stopniu nasilenia; wynik porównania pośredniego; B + FOLFIRI vs FOLFIRI

Badanie	Interwencja	N	n (%)	Wynik porównania bezpośredniego OR [95%CI]	Wynik porównania pośredniego OR [95%CI]
<i>BICC-C-2</i> (II A) [23]	B + FOLFIRI	56	3 (5,4)	3,28 [0,25; 175,26]	 
	B + mIFL	59	1 (1,7)		
<i>ARTIST</i> (II A) [26]	B + IFL	141	3* (2)	1,45 [0,18; 11,83]	
	IFL	70	1* (2)		
<i>BICC-C-1</i> (II A) [23]	mIFL	137	17 (12,4)	4,71 [1,54; 14,39] NNH = 2 [7; 41]	
	FOLFIRI	137	5 (3,6)		

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Bazując na wartości ilorazu szans obliczonego metodą MTC można wnioskować o braku istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania gorączki neutropenicznej ≥ 3 stopniu nasilenia pomiędzy grupą pacjentów przyjmującą leczenie skojarzone z udziałem bewacyzumabu a grupą otrzymującą samą chemioterapię. Iloraz szans wynosi [redacted]. Bardzo zbliżone wyniki otrzymano przeprowadzając kalkulację z wykorzystaniem metody dIC.

5.5.8. Zestawienie danych dla brakujących punktów końcowych

Bazując na danych z materiałów zaprezentowanych na stronach www.clinicaltrials.gov dotyczących badania BICC-C [25] przedstawiono zestawienie działań niepożądanych w tym tych charakterystycznych dla terapii bewacyzumabem.

Odsetki pacjentów, u których raportowano wystąpienie AE, SAE, zmęczenie oraz gorączkę są podobne w każdym z ramion. Więcej przypadków nadciśnienia, zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, bólu głowy, zespołu erytrodysestecji dłoniowo-podeszwowej raportowano wśród pacjentów poddanych terapii B + FOLFIRI. (Tabela 19)

Tabela 19.
Zestawienie danych dotyczących bezpieczeństwa osobno dla ramion; B + FOLFIRI vs FOLFIRI na podstawie badania BICC-C (wg. klasyfikacji MedDRA)

Punkt końcowy	B + FOLFIRI N = 56 n (%)	FOLFIRI N = 137 n (%)
Zgony	bd	bd
SAE	19 (33,9)	50 (36,5)
AE [bez SAE]	56 (100)	137 (100)
Trombocytopenia [ciężkie / pozostałe]	bd	bd
Łysienie [ciężkie / pozostałe]	bd/21 (37,5)	bd/ 64 (46,7)
Anemia [ciężkie / pozostałe]	bd	bd
Leukopenia [ciężkie / pozostałe]	bd	bd
Jadłowstręt [ciężkie / pozostałe]	0 (0,0)/22 (39,3)	4 (2,9)/ 41 (29,9)
RPLS [ciężkie / pozostałe]	bd	bd
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej [ciężkie / pozostałe]	1 (1,8)/12 (21,4)	0 (0,0)/19 (13,9)
Zmęczenie [ciężkie / pozostałe]	0 (0,0)/43 (76,8)	0 (0,0)/ 107 (78,1)
Gorączka [ciężkie / pozostałe]	0 (0,0)/ 12 (21,4)	5 (3,7)/ 30 (21,9)
Ból głowy [ciężkie / pozostałe]	bd/17 (30,4)	bd/27 (19,7)
Infekcje [ciężkie / pozostałe]	0 (0,0)/ 0 (0,0)	0 (0,0)/ 3 (2,2)
Zespół erytrodysestecji dłoniowo-podeszwowej [ciężkie / pozostałe]	0 (0,0)/12 (21,4)	0 (0,0)/ 14 (10,2)
Nadciśnienie [ciężkie / pozostałe]	0 (0,0)/12 (21,4)	1 (0,7)/ 7 (5,11)

Białkomocz [ciężkie / pozostałe]	bd	bd
Perforacje przewodu pokarmowego [ciężkie / pozostałe]	1 (1,8)/bd	0 (0,0)/bd
Krwawienie/ krwotok [ciężkie / pozostałe]	0 (0,0)/1 (1,8)	0 (0,0)/ 0 (0,0)
Zdarzenie zakrzepowo-zatorowe [ciężkie / pozostałe]	bd	bd
Komplikacje w gojeniu się ran, [ciężkie / pozostałe]	bd	bd
ATE, [ciężkie / pozostałe]	Zator płucny: 2 (3,6) / 0 (0,0)	Zator płucny: 2 (1,8)/ 3 (2,2)
VTE, [ciężkie / pozostałe]	Zakrzepica żył głębokich: 2 (3,6)/ 5 (8,9)	Zakrzepica żył głębokich: 5 (3,7)/ 17 (12,4)

6. PRZEGLĄD DONIESIENŃ NAUKOWYCH DOTYCZĄCYCH EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ORAZ PRAKTYCZNEJ BEWACYZUMABU W ANALIZOWANEJ POPULACJI

Zgodnie z założeniami programu lekowego [6] w części głównej niniejszej analizy zaprezentowanej w rozdziale 5, przedstawiono wyniki porównania efektów leczenia otrzymanych w ramach terapii bewacyzumabem w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFIRI w porównaniu do wybranego na drodze analizy komparatora jaki stanowił schematu FOLFIRI wśród pacjentów kwalifikujących się do leczenia I linii zaawansowanego raka jelita grubego z przerzutami.

Dodatkowo zdecydowano się przedstawić wyniki przeglądu dostępnych badań dla bewacyzumabu dotyczących efektywności bewacyzumabu w skojarzeniu zarówno z FOLFIRI jak i innymi schematami opartymi na fluoropirymidynie we wnioskowanej populacji pacjentów z mCRC.

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 33 publikacje, w tym 13 randomizowanych prób klinicznych, 4 prospektywne badania obserwacyjne oraz 16 badań typu *single arm* spełniających kryteria włączenia opisane w metodyce w rozdziale poświęconym przeglądowi doniesień naukowych dotyczących efektywności klinicznej oraz praktycznej bewacyzumabu w terapii I linii zaawansowanego raka jelita grubego.

6.1. Randomizowane próby kliniczne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 13 randomizowanych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu doniesień naukowych dotyczącej efektywności klinicznej bewacyzumabu. Ze względu na znaczną liczbę odnalezionych badań zdecydowano się wyodrębnić trzy podrodziału, dzieląc badania na dwie grupy: tj. prace (AVF0780 [11, 12, 13], AVF2971 [14], AGITG MAX [23, 18, 19], AVEX [3], AVF2107g [27, 28, 29], Hurwitz 2005 [5], ARTIST [26], NO16996 [1, 2]) porównujące leczenie skojarzone z zastosowaniem B + CT w porównaniu z samym CT oraz badania (BICC-C2 [23, 24, 25], FNCLCC ACCORD 13/0503 [10], AIO [15], Souglakos 2012 [16] oraz Pectasides 2012 [17]) porównujące dwa różne schematy chemioterapii dodane do bewacyzumabu.

W niniejszym rozdziale przedstawiono jedynie wyniki włączonych badań prezentując dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa analizowanej interwencji. Pełne charakterystyki badań zawierające m. in. opis metodyki jak również szczegółowy opis kryteriów włączenia/ wykluczenia pacjentów z badań, opis populacji i interwencji zostały przedstawiony tabelarycznie w Aneksie.

6.1.1.1. Randomizowane próby kliniczne (RCT) porównujące efektywność kliniczną B + CT vs CT

W wyniku przeszukiwania odnaleziono łącznie 8 (AVF0780, AVF2971, AGITG MAX, AVEV, AVF2107g, Hurwitz 2005, ARTIST, NO16996) randomizowanych prób klinicznych oceniających efektywność kliniczną bewacyzumabu stosowanego w ramach I linii leczenia w skojarzeniu z CT u pacjentów z zaawansowanym rakiem okrężnicy oraz odbytnicy z przerzutami (mCRC) w porównaniu z samą chemioterapią. Populację chorych włączonych do badań stanowili dorośli pacjenci z rozsiazanym rakiem jelita grubego (IV stadium zaawansowania), w dobrym stanie ogólnym z oczekiwaną długością życia wynoszącą 3 miesiące. W badaniach ARTIST, NO16966 dodatkowe kryterium włączenia obejmowało pacjentów z nieresekcyjnym guzem pierwotnym.

Ocenianą ko-interwencją będącą zarazem komparatorem w analizowanych badaniach były różne schematy chemioterapii oparte na pochodnej fluoropirymidyny. W badaniach AVF0780, AVF2971 grupę badaną stanowili pacjenci leczeni B + FL, podczas gdy kontrolną chorzy przyjmujący FL. W próbach klinicznych AGITG MAX oraz AVEV pacjenci w grupie badanej przyjmowali bewacyzumab w skojarzeniu z kapecytabiną, grupa kontrolna przyjmowała samą kapecytabinę. W pracach AVF2107g oraz ARTIST populację badaną stanowili pacjenci przyjmujący bewacyzumab w skojarzeniu ze schematem IFL, podczas gdy grupę kontrolną pacjenci przyjmujący schemat IFL. W badaniu Hurwitz 2005 porównywano efekty kliniczne po podaniu bewacyzumabu w skojarzeniu z schematem FL w porównaniu do schematu IFL. W publikacji NO16966 porównywano efekty leczenia bewacyzumabem skojarzonym z schematami opartymi na oksaliplatynie tj. FOLFOX-4 oraz XELOX.

W publikacji AVF0780 wykazano, iż dodanie bewacyzumabu w dawce 5 mg/kg m.c. podawanego co dwa tygodnie do schematu FL będącego w momencie projektowania badania standardem postępowania w omawianym wskazaniu w porównaniu z samym FL w sposób istotny statystycznie wydłużyło czas do progresji choroby (9,0 vs 5,2 miesiąca; HR = 0,46 [95% CI: 5,6; 10,9]; p = 0,005). Mediana dla przeżycia całkowitego w grupie chorych przyjmujących bewacyzumab była dłuższa i wyniosła 21,5 miesiąca w porównaniu z medianą osiągniętą dla grupy kontrolnej a wynosząca 13,8 miesiąca (p = 0,137).

Kolejną próbę kliniczną AVF2971 przeprowadzono w populacji pacjentów z rozsiazanym rakiem jelita grubego, którzy nie kwalifikowali się do leczenia z zastosowaniem irynotekanu ze względu na gorszy stan sprawności organizmu w momencie podjęcia leczenia. W badaniu testowano hipotezę *non-inferiority*, zakładając, iż dodanie bewacyzumabu do schematu FL w porównaniu z samym FL jest niegorsze pod względem efektywności leczenia. Mediana czasu przeżycia całkowitego w grupie bewacyzumabu wyniosła 16,6 miesięcy podczas gdy w grupie FL 12,2 miesiąca, pomimo zaobserwowanych różnic nie osiągnięto zakładanej w ramach testowanej hipotezy 39% (HR = 0,61) redukcji liczby zgonów w grupie bewacyzumabu

w porównaniu z grupą kontrolną. (HR = 0,79; p = 0,16). Wykazano natomiast, iż dodanie bewacyzumabu w sposób istotny statystycznie wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby w porównaniu z samą chemioterapią FL (9,2 vs 5,5 miesiąca; HR = 0,50 [95% CI: 0,34; 0,73]; p < 0,0002).

Badanie AGITG MAX przeprowadzono celem określenia efektywności klinicznej bewacyzumabu w skojarzeniu z kapecytabiną w porównaniu z samą kapecytabiną wśród pacjentów niekwalifikujących się do bardziej intensywnej terapii z udziałem oksaliplatyny i/lub irynotekanu. Wykazano, iż dodanie bewacyzumabu do terapii kapecytabiną w sposób istotny statystycznie wydłuża czas wolny od progresji choroby (8,5 vs 5,7 miesiąca; HR = 0,63 [95% CI: 0,50; 0,79] p < 0,001). W zakresie przeżycia całkowitego odnotowano brak istotnych statystycznie różnic (HR = 0,87 [0,67; 1,13] p=0,314).

Wyniki prac AGITG MAX oraz AVEEX wskazują, iż zastosowanie terapii z udziałem bewacyzumabu podawanego w skojarzeniu z kapecytabiną może stanowić opcję terapeutyczną w grupie pacjentów niekwalifikujących się do bardziej intensywnej terapii z udziałem oksaliplatyny i/lub irynotekanu.

W pracy AVEZ107g skupiono się na ocenie efektywności klinicznej bewacyzumabu stosowanego wraz z schematem opartym na irynotekanie (IFL) stanowiącym w momencie projektowania badania standard leczenia. Komparatorem w tych badaniach było podanie schematu IFL. Wykazano, iż dodanie bewacyzumabu do schematu IFL przynosi korzyść kliniczną w postaci wydłużenia przeżycia całkowitego wśród leczonych pacjentów (20,3 vs 15,6 miesiąca; p < 0,001) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (10,6 vs 6,2 miesiąca; p < 0,001). Dodatkowo wykazano, iż dodanie bewacyzumabu do schematu IFL prowadzi do znaczącego statystycznie wzrostu odsetka pacjentów, u których raportowano wystąpienie objektywnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu z grupą kontrolną (44,8% vs 34,8%; p=0,004).

Podobne wyniki uzyskano w badaniu ARTIST przeprowadzonym kilka lat później w Japonii. W pracy wykazano, iż przyjmowanie bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem IFL w porównaniu z IFL wiąże się z wydłużeniem zarówno przeżycia całkowitego (18,7 vs 13,4 miesiąca; p=0,014) jak i przeżycia wolnego od progresji choroby (8,3 vs 4,2 miesiąca; p < 0,001). Szansa wystąpienia objektywnej odpowiedzi na leczenie była również istotnie statystycznie wyższa w grupie chorych przyjmujących leczenie skojarzone (35,3% vs 17,2%; p=0,013).

W badaniu Hurwitz 2005 gdzie porównywano dwa odmienne schematy chemioterapii B+ FL vs IFL potwierdzono, iż leczenie skojarzone z udziałem bewacyzumabu i FL jest równie skuteczne jak samo podanie schematu IFL. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie mediany czasu przeżycia całkowitego (18,3 vs 15,1 miesiąca; p = 0,252) jak również mediany czasu wolnego od progresji (8,8 vs 6,8 miesiąca; p = 0,419) oraz szansie uzyskania objektywnej odpowiedzi na leczenie (40% vs 37%; p = 0,656) pomiędzy analizowanymi grupami, wskazując, iż w przypadku przeciwwskazań do terapii irynotekaniem dodanie bewacyzumabu do terapii FL może stanowić standard postępowania.

Analizując efektywność kliniczną bewacyzumabu dawanego do schematów opartych na oksaliplatynie (tj. XELOX, FOLFOX-4) w porównaniu do samej chemioterapii uzyskano istotną statystycznie poprawę w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby (HR = 0,77 [95% CI: 0,63; 0,94] w porównaniu do grupy XELOX, jednakże bez wpływu na przeżycie całkowite (HR = 0,84; [95% CI: 0,68; 1,04])). Podczas gdy w porównaniu do grupy FOLFOX-4 nie raportowano istotnych statystycznie różnic zarówno w zakresie przeżycia całkowitego (HR = 0,94 [95% CI: 0,75; 1,16]) jak i również przeżycia wolnego od progresji choroby (HR = 0,89 [95% CI: 0,73; 1,08]). Braku różnic w zakresie PFS dla porównania bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFOX-4 w porównaniu do FOLFOX-4 można upatrywać w braku równowagi w zakresie odsetka pacjentów wycofanych z badania z powodu toksyczności w grupie leczonej bewacyzumabem (30% vs 21%). Wczesne wycofanie terapii w grupie bewacyzumabu z powodu toksyczności niezwiązanej z samym jego podaniem a np. oksaliplatyną może mieć bezpośredni wpływ na skrócenie czasu wolnego od progresji choroby, zmniejszając jego efekty kliniczne. (Tabela 20)

Tabela 20.
Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej w badaniach porównujących B + CT vs CT

Badanie	AVF0780 (II A) [11]*		AVF2192 (II A) [14]		AGITG MAX (II A) [18]		AVEX (II A) [3]	
	B + FL	FL	B + FL	FL	B + kapecytabina	kapecytabina	B + kapecytabina	kapecytabina
N	35	35	104	105	157	156	140	140
PFS, mediana [95% CI], m-c	TTP: 9,0 [0,6; 11,5]	TTP: 5,2 [0,2; 11,0]	9,2	5,5	8,5 [5,4; 6,2]	5,7 [7,5; 9,0]	9,1 [7,3; 11,4]	5,1 [4,2; 6,3]
OS, mediana [95% CI], m-c	HR = 0,44 [5,6; 10,9] p = 0,005		HR = 0,50 [0,34; 0,73] p = 0,0002		HR = 0,63 [0,50; 0,79] p < 0,001		HR = 0,53 [0,41; 0,69] p < 0,001	
	21,5 [1,2; 28,2]	13,8 [0,6; 27,5]	16,6	20,7	16,8	18,	20,7 [17,0; 26,0]	16,8 [12,6; 20,1]
	HR = 0,63 [0,01; 33,40] p = 0,137 [12, 13]		HR = 0,79 [0,56; 1,10] p = 0,160		HR = 0,87 [0,67; 1,13] p = 0,314		HR = 0,79 [0,57; 1,09] p = 0,18	
1. roczne/ 2 letnie przeżycie % [95% CI]	bd	bd	bd	bd	bd	bd	73,6 [64,8; 80,6] 60,0 [50,5; 68,2]	44,3 [34,3; 53,8] 35,1 [25,4; 45,0]
ORR, n (%)	14 (40)	6 (17)	27 (26)	16 (15,2)	56 (38,1)	43 (30,3)	27 (19,3)	14 (10)

	p=0,029		p=0,055		bd		p=0,042	
CR, n (%)	2 (5,7) [12]	0 (0,0) [12]	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,0)	1 (0,7)	3 (2,0)	2 (1,0)
PR, n (%)	12 (34,3) [12]	6 (17) [12]	27 (26)	16 (15,2)	53 (36,1)	42 (29,6)	24 (17)	12 (9,0)
SD, n (%)	bd	bd	bd	bd	80 (54,4)	70 (49,3)	77 (55)	67 (48)
PD, n (%)	22 (63)	26 (72)	bd	bd	4 (2,7)	24 (16,9)	14 (10)	30 (21)
Mediana czasu trwania ORR, [95 %CI] m-c	9,3 [12]	bd [12]	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Lecznicza metastazektomia, n (%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

*o ile nie oznaczono inaczej

Tabela 21.

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej w badaniach porównujących B + CT vs CT

Badanie	AVF2107g (II A) [27]		Hurwitz 2005 (II A) [4]		ARTIST (II A) [26]		NO16966 (II A) [2]			
Interwencja	B + IFL	IFL	B+FL	IFL	B + mIFL	mIFL	B + FOLF4	FOLF4	B + XELOX	XELOX
N	402	411	110	100	139	64	349	351	350	350
PFS, mediana [95% CI], m-c	10,6	6,2	8,8	6,8	8,3	4,2	9,4	8,6	9,3	7,4
	HR = 0,54 [0,45; 0,66] p < 0,001		HR = 0,86 p = 0,419		HR = 0,44 [0,31; 0,63] p < 0,001		HR = 0,89 [0,73; 1,08]		HR = 0,77 [0,63; 0,94]	
OS, mediana [95% CI], m-c	20,3	15,6	18,3	15,1	18,7 [15,8; 19,6]	13,4 [9,7; 12,2]	21,2	20,3	21,4	19,2
	HR = 0,66 [0,52; 0,81] p < 0,001		HR = 0,82 [0,60; 1,24] p = 0,252		HR = 0,62 [0,41; 0,95] p = 0,014		HR = 0,94 [0,75; 1,16]		HR = 0,84 [0,68; 1,04]	
1 roczne przeżycie,	299 (74,3)	261	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

% [95% CI]	(63,4)									
ORR, n (%)	180 (44,8)	143 (34,8)	44 (40)	37 (37)	49 (35,3)	11 (17,2)	bd	bd	bd	
	p = 0,004		p = 0,656		p = 0,013		bd	bd	bd	
CR, n (%)	15 (3,7)	9 (2,2)	4 (3,6)	2 (2,0)	4 (2,9)	0 (0,0)	bd	bd	bd	
PR, n (%)	165 (41)	134 (32,6)	40 (36)	35 (35)	45 (32,4)	11 (17,2)	bd	bd	bd	
SD, n (%)	bd	bd	bd	bd	81 (58,3)	33 (51,6)	bd	bd	bd	
PD, n (%)	bd	bd	bd	bd	3 (2,2)	13 (20,3)	bd	bd	bd	
Mediana czasu trwania ORR, [95% CI] m-c	10,4 vs 7,1 HR = 0,62; p = 0,001		8,5		7,2		7,4		3,5	
							p = 0,081			
Lecznicza metastazektomia, n (%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

Analizując dane dotyczące bezpieczeństwa w omawianych pracach, zaobserwowano, iż leczeniu towarzyszą zarówno hematologiczne działania niepożądane tj. neutropenia, leukopenia, trombocytopenia oraz anemia, jak również biegunka, wymioty i nudności. Dodatkowo w grupie chorych przyjmujących bewacyzumab raportowano również występowanie działań niepożądanych charakterystycznych dla ocenianej interwencji: nadciśnienia, białkomoczu, krwawienia oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

W próbie klinicznej AVF0780 wykazano, iż leczenie bewacyzumabem związane jest z wzrostem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w 3-4 stopniu nasilenia w porównaniu z grupą kontrolną (p = 0,042). Terapia bewacyzumabem związana była z wystąpieniem gorączki, bólu głowy, wysypki, krwawień oraz dreszczy jak również nadciśnienia i zdarzeń zakrzepowych oraz innych charakterystycznych dla bewacyzumabu działań niepożądanych.

Autorzy pracy AVF2192 podali, iż dodanie bewacyzumabu do schematu FL wiązało się z istotnym wzrostem ryzyka wystąpienia nadciśnienia (ogółem oraz 3-4 stopnia) jak również białkomoczu w porównaniu z grupą leczoną schematem FL.

W badaniu AGITG MAX wykazano, iż leczenie skojarzone z udziałem bewacyzumabu oraz kapecytabiny wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia zespołu erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w 3-4 stopniu nasilenia (tętnicznych) ($p < 0,03$) w porównaniu z samym podaniem kapecytabiny.

Autorzy pracy AVEX podali informacje, iż profil bezpieczeństwa był akceptowalny i podobny do tego dotychczas obserwowanego dla badań ocenających efekty leczenia bewacyzumabem w połączeniu z kapecytabiną. Analizując dane dotyczące bezpieczeństwa, zaobserwowano iż znaczenie częściej w grupie bewacyzumabu odnotowywano wystąpienie zespołu erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej, krwawienia ogółem oraz nadciśnienia ogółem.

W badaniu AVFZ107g wykazano, iż dodanie bewacyzumabu do schematu IFL w porównaniu z samym schematem IFL związane jest ze zwiększonym występowaniem przypadków nadciśnienia, neutropenii, białkomoczu oraz krwawienia ogółem.

Autorzy pracy ARTIST podali, iż częstość występowania AE w 3-4 stopniu nasilenia jak również nadciśnienia w 3-4 stopniu nasilenia było istotnie wyższe w grupie chorych przyjmujących leczenie skojarzone ($p < 0,01$). Raportowane przypadki nadciśnienia były dobrze kontrolowane za pomocą standardowych leków.

W próbie klinicznej Hurwitz 2005 leczenie bewacyzumabem wiązało się z częstszym wystąpieniem przypadków nadciśnienia, biegunki, białkomoczu, krwawienia w 3-4 stopniu nasilenia oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Bazując na danych dotyczących bezpieczeństwa terapii w badaniu N016966 można wnioskować, iż częstość występowania AE zarówno dla porównania B+FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 jak również B + XELOX vs XELOX była zbliżona. (Tabela 22)

Tabela 22.
Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach porównujących B + CT vs CT

Badanie	AVF0780 (II A) [11]*		AVF2192 (II A) [14]		AGITG MAX (II A) [18]		AVEX (II A) [3]	
	B + FL	FL	B + FL	FL	B + kapecytabina	kapecytabina	B + kapecytabina	kapecytabina
Interwencja	35	35	104	105	157	156	134	136
AE ogółem, / 3-4 stopnia %	35 (100)/ 26 (74,3)	35 (100)/ 19 (54,3)	bd/ 87 (87)	bd/ 74 (71)	bd	bd	129 (96)/ 81 (60)	130 (96)/ 60 (44)
AE prowadzące do wycofania leczenia, %	4 (11,1)	2 (5,7)	10 (10)	12 (11,5)	bd	bd	34 (25)	20 (15)
AE prowadzące do zgonu, %	bd	bd	bd	bd	bd	bd	9 (7)	14 (10)
Zgony, %	1 (0,03)	1 (0,03)	4 (4,0)	7 (6,7)	7 (4,5)	1 (0,6)	bd	bd
Zgony w okresie 60 dni, %	bd	bd	5 (5,0)	14 (13,5)	9 (6,0)	7 (4,0)	bd	bd
Hematologiczne AE, %								
Neutropenia ogółem/ 3-4 stopnia	bd	bd	bd	bd	19 (12)/ 0 (0)	16 (10)/ 2 (1,3)	7 (5)/ 1 (1)	2 (1)/ 1 (1)
Neutropenia gorączkowa ogółem/ 3-4 stopnia	bd	bd	bd	bd	4 (2,5)/ 4 (2,5)	3 (1,9)/ 3 (1,9)	bd	bd
Leukopenia ogółem/ 3-4 stopnia	4 (11)/ 2 (5,7)	1 (3,0)/ 1 (3,0)	bd/5 (5,0)	bd/ 7(7,0)	bd	bd	bd	bd
Anemia ogółem/ 3-4 stopnia	bd/ 0 (0,0) [12]	bd/ 0 (0,0) [12]	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Trombocytopenia ogółem/ 3-4 stopnia	bd/1 (2,9) [12]	bd/ 0 (0,0) [12]	bd	bd	24 (15)/ 0 (0)	15 (9,6)/ 0 (0)	bd	bd
Pozostałe AE, %								

Jadłowstręt ogółem/ 3-4 stopnia	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
RPLS ogółem/ 3-4 stopnia	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0 (0,0)/ 0 (0,0)	0 (0,0)/ 0 (0,0)	0 (0,0)/ 0 (0,0)
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej ogółem/ 3-4 stopnia	8 (23)/ 0 (0,0)	6 (17)/ 0 (0,0)	bd	bd	bd	bd	75 (48)/ 2 (1,3)	41 (26)/ 4 (2,6)	20 (15)/ 0 (0,0)	11 (8,0)/ 1 (1)	11 (8,0)/ 1 (1)	11 (8,0)/ 1 (1)
Zmęczenie ogółem/ 3-4 stopnia	bd/ 4(11,5) [12]	bd/0 (0,0) [12]	bd	bd	bd	122 (78)/ 15 (9,6)	115 (74)/ 15 (9,6)	32 (24)/ 5 (4)	37 (27)/ 1 (1)	37 (27)/ 1 (1)	37 (27)/ 1 (1)	37 (27)/ 1 (1)
Ból głowy ogółem/ 3-4 stopnia	11 (31)/ 0 (0,0)	5 (14)/ 0 (0,0)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Infekcje ogółem/ 3-4 stopnia	14 (40)/ 0 (0,0)	7 (20)/ 0 (0,0)	bd	bd	bd	57 (36)/ 16 (10)	45 (29)/ 13 (8,3)	bd	bd	bd	bd	bd
Zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwywej	bd	bd	bd	bd	bd	120 (77)/ 41 (26)	101 (65)/ 25 (16)	66 (49)/ 21 (16)	54 (40)/ 9 (7)	54 (40)/ 9 (7)	54 (40)/ 9 (7)	54 (40)/ 9 (7)
Biegunka ogółem/ 3-4 stopnia	32 (91)/ 10 (28,6)	29 (83)/ 13 (37,1)	bd/ 39 (39)	bd/ 42 (40)	bd	102(65)/ 27 (17)	97 (62)/ 17 (11)	54 (40)/ 9 (7)	48 (35)/ 9 (7)	48 (35)/ 9 (7)	48 (35)/ 9 (7)	48 (35)/ 9 (7)
Nudności ogółem/ 3-4 stopnia	27 (77,1)/bd [12]	24 (68,6)/ bd [12]	bd	bd	bd	105(67)/ 8 (5,1)	84 (54)/ 9 (5,8)	32 (24)/ 1 (1)	37 (27)/ 0 (0,0)	37 (27)/ 0 (0,0)	37 (27)/ 0 (0,0)	37 (27)/ 0 (0,0)
Wymioty ogółem/ 3-4 stopnia	16 (45,7)/bd [12]	12 (34,4)/ bd [12]	bd	bd	bd	60 (38)/ 8 (5,1)	48 (31)/ 8 (5,1)	28*(21)/ 3 (2)	16 (12)/ 2 (1)	16 (12)/ 2 (1)	16 (12)/ 2 (1)	16 (12)/ 2 (1)
Nadciśnienie ogółem/ 3-4 stopnia	4 (11)/ 3 (8,6)	1 (3)/ 0 (0)	32 (32)/ 16 (16)	5 (5)/ 3 (3)	bd	45 (29)/ 6 (3,8)	19 (12)/ 1 (0,6)	26 (19)/ 3 (2)	7 (5)/ 2 (1)	7 (5)/ 2 (1)	7 (5)/ 2 (1)	7 (5)/ 2 (1)
Białkomocz ogółem/ 3-4 stopnia	8 (23,0)/bd	4 (11,4)/bd	38 (38,0)/bd	20 (19,0)/bd	bd	49 (31)/ 5 (3,2)	19 (12)/ 1 (0,6)	10 (7)/ 2 (1)	1 (1)/ 0 (0,0)	1 (1)/ 0 (0,0)	1 (1)/ 0 (0,0)	1 (1)/ 0 (0,0)
Perforacje przewodu pokarmowego ogółem/ 3-4 stopnia	bd	bd	2 (2)/bd	0 (0)/bd	bd	3 (1,9)/ 3 (1,9)	1 (0,6)/ 1 (0,6)	1 (1)/ 0 (0,0)	0 (0,0)/ 0 (0,0)	0 (0,0)/ 0 (0,0)	0 (0,0)/ 0 (0,0)	0 (0,0)/ 0 (0,0)
Krwawienie/ krwotok ogółem/	Z GI: 2 (6,0)/ 0 (0,0)	Z GI: 0 (0,0)/ 0	bd/ 5 (5,0)	bd/ 3 (3,0)	bd/ 3 (3,0)	19 (12)/ 2 (1,3)	19 (12)/ 4 (2,6)	34 (25)/ 0 (0,0)	9 (7)/ 1 (1)	9 (7)/ 1 (1)	9 (7)/ 1 (1)	9 (7)/ 1 (1)

3-4 stopnia	Z nosa: 16 (46)/ 0 (0,0)	(0,0) Z nosa: 0 (0,0)/ 0 (0,0)							Krwawienie płucne: 1 (1)/ 1 (1)	Krwawienie płucne: 1 (1)/ 1 (1)
Zdarzenie zakrzepowo- zatorowe ogółem/ 3-4 stopnia	9 (26)/ 5 (14,3)	3 (9)/ 1 (3,1)	18 (18)/bd	18 (17,3)/bd	bd	bd	bd	bd	Zastoinowa niewydolność serca: 0 (0,0)/ 0 (0,0)	Zastoinowa niewydolność serca: 1 (1)/ 1 (1)
Komplikacje w gojeniu się ran, ogółem/ 3-4 stopnia	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	2 (1)/ 0 (0,0)	0 (0,0)/ 0 (0,0)
ATE, ogółem/ 3-4 stopnia	bd	bd	Zator płuc: 3 (3,0)	Zator płuc: 2 (2,0)	7 (4,5)/ 5 (3,2)	0 (0,0)/ 0 (0,0)	6 (4)/ 5 (4)	3 (2)/ 1 (1)		
VTE, ogółem/ 3-4 stopnia	bd	bd	6 (6,0)/ bd	9 (9,0)/ bd	16 (10)/ 14 (8,9)	16 (10)/ 11 (7,1)	16(12)/ 11 (8)	7(5)/ 6 (4)		

*0 ile nie oznaczono inaczej

Tabela 23.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach porównujących B + CT vs CT

Badanie	AVF2107g (II A) [27]		Hurwitz 2005(II A) [4]		ARTIST(II A) [26]		NO16966(II A) [1, 2]			
	B + IFL	IFL + PLC	B +FU/LV	IFL + PLC	B + mIFL	mIFL	B + FOLFOX4	FOLFOX4	B + XELOX	XELOX
Interwencja	393	397	109	98	141	64	342	648	353	655
N	bd/4,9	bd/74,0	bd/77,1	bd/81,6	bd/ 8	bd/ 3	99/85	99/78	99/75	99/72
AE ogółem, / 3-4 stopnia, %	44,9	39,6/	10,1/	6,1/	10,0	18,6	bd	bd	bd	bd
AE prowadzące do wycofania leczenia, %	2,6/bd	2,8/bd	bd	bd	1	1	bd	bd	bd	bd
AE prowadzące do zgonu, %										

Zgony, %	3,0/bd	4,9/bd	5,5/bd	3,0/bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Hematologiczne AE, %													
Neutropenia ogółem/ 3-4 stopnia	bd	bd	bd	bd	bd/19	55/40**	59/44**	20/7**	28/7**				
Leukopenia ogółem/ 3-4 stopnia	bd/37	bd/31,1	11/5,5	54,1/37,7	bd	bd	bd	bd	bd				
Anemia ogółem/ 3-4 stopnia	bd	bd	bd	bd	bd/4	bd	bd	bd	bd				
Trombocytopenia ogółem/ 3-4 stopnia	bd	bd	bd	bd	bd/ 3	bd/ 4	bd	bd	bd				
Pozostałe AE, %													
Jadłowstręt	bd	bd	bd	bd	bd	Zaburzenia GI: 94/28	Zaburzenia GI: 93/26	Zaburzenia GI: 92/37	Zaburzenia GI: 93/33				
Zmęczenie	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd				
Ból głowy	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd				
Infekcje	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd				
Zespół erytrodysestezji dłońowo-podeszwowej	bd	bd	bd	bd	bd	14/2	11/1	40/12	31/6				
Biegunka ogółem/ 3-4 stopnia	bd/32,4	bd/24,7	bd/37,6	bd/25,5	bd/26	64/13	61/11	64/22	66/20				
Nudności ogółem/ 3-4 stopnia	bd	bd	bd	bd	bd/5	69/7*	70/7*	71/11*	71/8*				
Wymioty ogółem/ 3-4 stopnia	bd	bd	bd	bd	bd/8	bd/9	bd	bd	bd				
Nadciśnienie ogółem/ 3-4 stopnia	22,4/8,3	11/2,3	33,9/18,3	14,3/3,1	16/4	1/0	bd	bd	bd				

Białkomoczn ogółem/ 3-4 stopnia	26,5	21,7	34,9/1,8	25,1/0,0	17/1	0/0	bd	bd	bd	bd
Perforacja GI ogółem/ 3-4 stopnia	bd/1,5	bd/0	bd/0	bd/0	bd/1	bd/0	bd	bd	bd	bd
Krwawienie ogółem/ 3-4 stopnia	bd/3,1	bd/2,4	bd/6,4	bd/1,0	36/1	13/1	bd	bd	bd	bd
Zdarzenie zakrzepowo-zatorowe ogółem/ 3-4 stopnia	19,4	16,2	13,8/11,9	19,4/15,3	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Komplikacje w gojeniu się ran, ogółem/ 3-4 stopnia	bd	bd	bd	bd	0/0	0/0	bd	bd	bd	bd
ATE, ogółem/ 3-4 stopnia	bd	bd	4,6/bd	2,0/bd	1,4/1	bd/0	bd	bd	bd	bd
VTE, ogółem/ 3-4 stopnia	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

* w badaniu oceniano nudności i wymioty łącznie; ** w badaniu oceniano neutropenię wraz z granulocytopenią łącznie

6.1.2. Randomizowane próby kliniczne porównujące efektywność kliniczną B + CT vs B + CT

Odnaleziono 5 badań klinicznych typu RCT *BICC-C2*, *FNCLCC ACCORD 13/0503*, *AIO*, *Souglakos 2012*, *Pectasides 2012*, porównujących różne schematy chemioterapii dodane do bewacyzumabu. Populację włączoną do badań stanowili pacjenci z zaawansowanym rakiem jelita grubego z przerzutami. Kryteria włączenia/wylączenia oraz charakterystyki wyjściowe pacjentów były podobne we wszystkich badaniach. Pacjenci mieli w większości więcej niż 60 lat, punktację ECOG z przedziału 0-2, prawidłowe wskaźniki czynności nerek i wątroby. Wyłączano pacjentów z poważnymi chorobami sercowo-naczyniowymi, zaburzeniami krzepliwości krwi oraz z przerzutami do mózgu. Bewacyzumab podawany był wraz z różnymi schematami chemioterapii z wykorzystaniem takich leków jak: oksaliplatyna, irynotekan, kapecytabina, fluorouracyl.

W badaniu *BICC-C2*, w którym porównywano efekty leczenia bewacyzumabem skojarzonym z dwoma różnymi schematami chemioterapii tj. B + FOLFIRI vs B + mIFL wykazano, iż pacjenci z grupy leczonej B + FOLFIRI przeżywali średnio o 9 miesięcy dłużej w porównaniu do grupy, w której podawano B + mIFL (HR = 0,56 [95%CI: 0,35; 0,89]). Mediana czasu wolnego od progresji choroby była zbliżona niezależnie od zastosowywanej terapii

(11,2 vs 8,3 miesiąca, dla B+ FOLFIRI vs B + mIFL). Podobnie nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie odsetka pacjentów uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie (57,9% vs 53,3%; $p > 0,05$)

Trzy prace *FNCLCC ACCORD 13/0503*, *Souglakos 2012*, *Pectasides 2012* porównywały dwa różne schematy leczenia z udziałem bewacyzumabu tj. B + FOLFIRI vs B + XELIRI. W żadnym z badań nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie zarówno przeżycia całkowitego pacjentów jak i również przeżycia wolnego od progresji choroby.

W pracy *AIO*, w której porównywano skuteczność kliniczną bewacyzumabu dodanego do dwóch różnych schematów chemioterapii zawierających kapecytabinę tj.: B + XELIRI vs B + XELOX wykazano, iż terapie te były równoważne pod względem skuteczności. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy zarówno analizując dane dotyczące przeżywalności (24,4 vs 25,5 miesiąca; $p = 0,45$), progresji choroby (10,4 vs 12,0 miesiąca; $p = 0,30$) jak również odpowiedzi guza na leczenie (53% vs 56%).

Porównanie danych dotyczących przeżycia całkowitego wśród pacjentów leczonych bewacyzumabem dodanym do różnych schematów chemioterapii, wskazuje iż efekty zdrowotne uzyskane podczas leczenia bewacyzumabem w skojarzeniu z FOLFIRI są najlepsze. Mediana całkowitego przeżycia wśród pacjentów przyjmujących B + FOLFIRI (4 badania) wyniosła do 23 do 28 miesięcy analogiczna mediana dla schematu B + XELIRI (4 badania) wyniosła do 20-27,5 miesiąca, dla schematu B + XELOX (1 praca) - 24,4 miesiąca, podczas gdy dla schematu B + mIFL (1 praca) 19,2 miesiąca.

Analiza danych przeżycia wolnego od progresji choroby dla schematu B + FOLFIRI od 9-11,2 miesiąca, dla B + XELIRI 9-12 miesiąca, dla B + XELOX 10,4 miesiąca, podczas gdy dla B + mIFL 19,2 miesiąca. (Tabela 24)

Tabela 24.
Wyniki dotyczące skuteczności dla porównania B + CT vs B + CT

Badanie	BICC-C2 (IIA) [23, 24, 25]		FNCLCC ACCORD 13/0503 (II A) [10]		AIO (II A) [15]		Souglakos 2012 (IIA) [16]		Pectasides 2012 (II A) [17]	
	B+FOLFIRI	B+mIFL	B+FOLFIRI	B+XELIRI	B+XELOX	B+mXELIRI	B+FOLFIRI	B+XELIRI	B+FOLFIRI	B+XELIRI
N	57	60	73	72	120	127	167	143	142	143
PFS, mediana [95% CI], m-c	11,2 [9,00; 17,41]	8,3 [6,3; 11,6]	9 [8; 10]	9 [8; 10]	10,4 [9,0; 12,0]	12 [10,8; 3,2]	10,0 [8,9; 11,0]	8,9 [7,3; 10,2]	10,8 [9,7; 1,8]	10,2 [9,0; 11,5]
OS, mediana [95% CI], m-c	1,27 [0,75; 2,15]; p = 0,28	bd	bd	bd	HR = 0,93 [0,82; 1,07] p = 0,30	HR = 0,93 [0,82; 1,07] p = 0,30	HR = 0,99 [0,90; 1,09] p = 0,85	HR = 0,99 [0,90; 1,09] p = 0,85	HR = 0,99 [0,90; 1,09] p = 0,85	p = 0,74
1. roczne przeżycie % [95% CI]	28,0 [23,82; 34,76]	19,2 [11,60; 22,28]	23 [21; 32]	23 [21; 27]	24,4 [19,3; 0,7]	25,5 [21; 31]	25,7 [23; 28,4]	27,5 [22,6; 2,3]	25,3 [22,1; 28,6]	20 [15,4; 24,6]
ORR, n (%)	50 (87)	36 (60)	62 (85)	63 (87)	bd	bd	bd	bd	bd	2 letnie: 54% 44%
CR n (%)	33 (57,9)	32 (53,3)	46 (63)	45 (62)	67 (53)	67 (56)	47 (45,5)	62 (39,8)	57 (40,1)	55 (38,5)
PR, n (%)	3 (5,3)	3 (5,0)	4 (5)	(10)	6 (5,0)	7 (6,0)	11 (6,6)	9 (6,5)	4 (2,8)	5 (3,5)
SD, n (%)	30 (52,6)	29 (48,3)	42 (58)	38 (53)	61 (48)	60 (50)	36 (38,9)	53 (31,9)	53 (37,3)	50 (35)
PD, n (%)	bd	bd	17 (23)	15 (21)	36 (28)	24 (28)	50 (29,9)	52 (31,3)	41 (28,9)	30 (21)
Mediana czasu	bd	bd	bd	bd	bd	bd	41 (24,6)	48 (28,9)	16 (11,3)	15 (10,5)
			5,3	6,0	bd	bd	8,2	8,0	bd	bd

trwania ORR, [95 %CI] m-c	[2,5; 22,3]	[3,0; 20]	[7,6; 8,9]	[6,6; 9,5]
Lecznicza metastazektomia, n (%)	bd	bd	6 (3,6)	3 (1,8)
	bd	bd	9 (8)	5 (4)
				bd

Analizując dane dotyczące bezpieczeństwa w omawianych pracach, wykazano, iż leczeniu towarzyszą zarówno hematologiczne działania niepożądane głównie neutropenia jak również biegunka, wymioty i nudności. Dodatkowo raportowano również występowanie działań niepożądanych charakterystycznych dla ocenianej interwencji: nadciśnienia, białkomoczu, krwawienia oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Autorzy pracy *BICC-C* podali, iż częstość występowania neutropenii, biegunki oraz wymiotów była nieznacznie wyższa w grupie chorych poddanych leczeniu B + FOLFIRI w porównaniu do schematu B + mIFL. Przypadki nadciśnienia jak również neutropenii w 3-4 stopniu nasilenia odnotowywano istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów leczonych B + FOLFIRI. Przerwanie leczenia z powodu toksyczności terapii odnotowano u 16,1% pacjentów w grupie B + FOLFIRI oraz 13,6% chorych poddanych terapii B + mIFL.

W badaniu *Pectasides 2012* wykazano, iż leczenie B+ XELIRI wiąże się z częstszym występowaniem przypadków neutropenii w 3-4 stopniu nasilenia ($p = 0,053$) jak również biegunki w 3-4 stopniu nasilenia ($p = 0,082$). Wymioty raportowano istotnie częściej w grupie B + XELIRI ($p = 0,014$). Do najczęściej raportowanych AE w 3-4 stopniu nasilenia charakterystycznych dla terapii bewacyzumabem zaliczono nadciśnienie, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe. W przypadku pozostałych AE w 3-4 stopniu nasilenia ocenianych w badaniu tj. leukopenii, anemii, trombocytopenii, infekcji, jadłowstrętu obserwowane różnice nie były istotne statystycznie.

W publikacji *FNCLCC ACCORD 13/0503* wykazano, iż leczenie B+ XELIRI wiąże się z częstszym występowaniem przypadków biegunki w 3-4 stopniu nasilenia, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych żylnych oraz wycofania leczenia z powodu toksyczności terapii, podczas podaniu B + FOLFIRI istotnie częściej towarzyszy wystąpienie neutropenii oraz nadciśnienia w 3-4 stopniu nasilenia.

Autorzy pracy *Souglakos 2012* podali, iż częstość występowania neutropenii gorączkowej ($p < 0,001$), biegunki ($p < 0,003$) oraz zespołu erytrodysestezji dłoniowo-podeszwy ($p < 0,0003$) w 3-4 stopniu nasilenia była istotnie wyższa w grupie pacjentów przyjmujących schemat B + XELIRI w porównaniu do grupy leczonej B + FOLFIRI. Analizując częstość występowania pozostałych analizowanych działań niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W badaniu AIO podano, iż leczenie B+ XELOX wiąże się z częstszym występowaniem przypadków neutropenii w 3-4 stopniu nasilenia oraz wycofania leczenia z powodu toksyczności terapii, podczas podaniu B + mXELIRI istotnie częściej towarzyszy wystąpienie biegunki i trombocytopenii w 3-4 stopniu nasilenia. (Tabela 25)

Tabela 25.
Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania B + CT vs B + CT

Badanie	BICC-C2 (IIA) [23]***		FNCLCC ACCORD 13/0503 (II A) [10]]		AIO (II A) [15]		Souglakos 2012 (IIA) [16]		Pectasides 2012 (II A) [17]	
	B + FOLFIRI	B + mFL	B + FOLFIRI	B + XELIRI	B+XELOX	B+mXELIRI	B+FOLFIRI	B+XELIRI	B+FOLFIRI	B+XELIRI
N	57	60	73	72	120	127	167	166	132	133
AE ogółem, %	bd	bd	bd/60	bd/61	bd	bd	90,1/30,6	93,2/37,4	bd	bd
AE prowadzące do wycofania leczenia, %	16,1	13,6	7	17	37	14	bd	bd	bd	bd
AE prowadzące do zgonu, %	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Zgony, %	1,8	6,8	bd	bd	3,1	0	2,4	4,1	0	0
Hematologiczne AE, %										
Neutropenia ogółem/ 3-4 stopnia	bd/53,6	bd/28,8	bd/26	bd/18	bd/2	bd/8	80,2/30,6	93,2/37,4	bd/13	bd/22
Leukopenia ogółem/ 3-4 stopnia	bd	bd	bd/10	bd/6	bd	bd	bd	bd	bd/4	bd/7
Anemia ogółem/ 3-4 stopnia	bd	bd	bd/1	bd/3	bd	bd	64,1/0,6	62/1,2	bd/2	bd/0
Trombocytopenia ogółem/ 3-4 stopnia	bd	bd	bd	bd	bd/6	bd/0	20,3/0,6	31,2/0,6	bd/0	bd/1
Pozostałe AE, %										

Jadłowstręt ogółem/ 3-4 stopnia	39,3/0 [25]	28,8/0 [25]	bd/1	bd/7	bd	bd	bd	bd	bd	bd/2	bd/0
Zmęczenie ogółem/ 3-4 stopnia	76,8/ 0 [25]	64,4/ 1,7 [25]	bd/11	bd/14	bd	bd	bd	39,7/4,6	35,8/3,8	bd/2	bd/2
Ból głowy ogółem/ 3-4 stopnia	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Infekcje ogółem/ 3-4 stopnia	0/0 [25]	0/0 [25]	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd/2	bd/0
Zespół erythrocytostezji dłoniowo- podeszwowej ogółem/ 3-4 stopnia	21,4/ 0 [25]	1,7/ 0 [25]	bd/1	bd/6	bd/13	bd/8	bd	14,3/1,2	34,6/4,2	bd/1	bd/1
Biegunka ogółem/ 3-4 stopnia	bd/10,7	bd/11,9	bd/5	bd/12	bd/22	bd/16	bd	48,6/9,2	64,6/15,8	bd/11	bd/19
Nudności ogółem/ 3-4 stopnia	bd/10,7	bd/5,1	bd/5	bd/3	bd/3	bd/3	bd/5	43,3/3,2	51,6/5,4	bd/0	bd/1
Wymioty ogółem/ 3-4 stopnia	bd/10,7	bd/5,1	bd/7	bd/7	bd/5	bd/5	bd	bd	bd	bd/0	bd/5
Nadciśnienie ogółem/ 3-4 stopnia	bd/12,5	bd/1,7	bd/5	bd/1	bd/4	bd/3	bd	20,8/3,8	24,2/4,2	bd/4	bd/5
Białkomocz ogółem/ 3-4 stopnia	bd	bd	bd/0	bd/1	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Perforacje przewodu pokarmowego ogółem/ 3-4 stopnia	bd/1,8 [25]	bd/0 [25]	bd	bd/1	bd/<1	bd/0	bd	0/0,6	0/0,6	bd	bd
Krwawienie ogółem/ 3-4 stopnia	0/ 0 [25]	6,8/ 1,7 [25]	bd	bd/1	bd	bd	bd	6,0/0	6,2/0	bd/6	bd/0
Zdarzenia zakrzepowo-	8,9/1,8 [25]	0/0 [25]	bd	bd	bd/4	bd/5	bd	bd	bd	bd/6	bd/3

Bewacyzumab (Avastin®) w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI w leczeniu pierwszej linii raka jelita grubego (raka okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami - analiza efektywności klinicznej

zatorowe ogółem/ 3-4 stopnia,																			
Komplikacje w gojeniu się ran	bd	bd	bd	bd	bd	0	0	0	0	0	0	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
ATE	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
VTE	bd	bd	bd/3	bd/8	bd/8	bd/<1	bd/<1	bd/<1	bd/<1	bd/<1	bd/<1	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

*w badaniu oceniano łącznie nudności lub wymioty,** w badaniu N016696 oceniano łącznie neutropenia wraz z granulocytopenią; *** o ile nie oznaczono inaczej; [3] wg terminologii MedDRA

6.2. Prospektywne badania obserwacyjne

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano cztery prospektywne, badania obserwacyjne [ARIES, AVIRI, BEAT, BRITE] oceniające efektywność praktyczną i bezpieczeństwo leczenia bewacyzumabem w połączeniu z chemioterapią wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego poddanych leczeniu w ramach terapii I linii. Każde z badań zostało opisane oddzielnie poniżej. Szczegółowe charakterystyki badań przedstawiono w Aneksie.

ARIES [1,2]

W pracy **ARIES** populację chorych włączonych do badania stanowili pacjenci z nawracającym lub nowozdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jelita grubego (IV stadium). Do badania włączono 1,550 chorych w tym 1,211 wcześniej nieleczonych. Mediana wieku w momencie włączenia do badania wahała się dla cel kohorty pacjentów, niezależnie od rodzaju chemioterapii wyniosła 62 lata. Większość pacjentów stanowili chorzy z nowozdiagnozowanym mCRC (64%). U blisko 81% chorych dokonano resekcji guza pierwotnego. Spośród 1550 chorych włączonych do badania blisko 2/3 to jest 968 otrzymywało bewacyzumab w skojarzeniu ze schematem FOLFOX, podczas gdy pozostałych 243 chorych w skojarzeniu z FOLFIRI. Mediana czasu obserwacji w badaniu wynosiła 21 miesięcy. Mediana czasu wolnego od progresji była zbliżona niezależnie od rodzaju otrzymywanej chemioterapii i wynosiła 10,3 [95% CI:9,9-11,0] miesiąca dla schematu B + FOLFOX oraz 10,2 [95% CI: 9,0; 11,4] miesiąca dla schematu B + FOLFIRI. Przeżycie całkowite w grupie pacjentów przyjmujących bewacyzumab dołączony do chemioterapii opartej na irynotekanie (FOLFIRI) było wyższe w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących bewacyzumab w połączeniu z FOLFOX (25,5 vs 23,7 miesiąca). Odsetki chorych, u których wystąpiła całkowita odpowiedź guza na leczenie były zbliżone i wynosiły odpowiednio 21,3% dla chorych leczonych B + FOLFOX oraz 20,6% dla pacjentów otrzymujących B + FOLFIRI. Profil bezpieczeństwa stosowanych interwencji był zbliżony. Częstość występowania działań niepożądanych ogółem była nieznacznie wyższa wśród pacjentów przyjmujących obok bewacyzumabu schemat chemioterapii oparty na irynotekanie, (27,2%) podczas gdy w grupie B + FOLFOX odsetek ten wynosił 22,4%. Działania niepożądane towarzyszące podaniu bewacyzumabu tj. krwawienia, perforacje, komplikacje w gojeniu się ran występowały rzadko, a ich częstotliwość nie przekraczała 3%. Częściej raportowano przypadki nadciśnienia (ok. 9,2 vs 8,6%), jak również przypadki wystąpienia żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych(6,4 vs 13,2%, odpowiednio dla B + FOLFOX/ B + FOLFIRI). Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych charakterystycznych dla terapii bewacyzumabem była niemal identyczna w dłuższym okresie obserwacji. (Tabela 26)

Tabela 26.
Wyniki badania obserwacyjnego ARIES [1, 2] (III B)

Punkt końcowy	B + FOLFIRI [1]	B + FOLFOX [1]	OGÓŁEM [2]
N	243	968	1 550
SKUTECZNOŚĆ			

Punkt końcowy	B + FOLFIRI [1]	B + FOLFOX [1]	OGÓŁEM [2]
PFS, mediana [95% CI], m-c	10,2 [9,0; 11,4]	10,3 [9,9; 11,0]	10,2 [9,8; 10,6]
	HR = 1,03 [0,88 ; 1,21]; p = 0,688		-
PD, n (%)	191 (78,6)	739 (76,3)	1199 (74,4) 13,4 [12,0; 14,2]*
OS, mediana [95% CI], m-c	25,5 [20,9; 28,4]	23,7 [22,1; 25,6]	23,2 [21,2; 24,8]
	HR = 0,95 [0,78; 1,16]; p = 0,625		bd
Zgony, n (%)	152 (62,6)	627 (64,8)	1191 (76,8)
Przeżycie 1 – roczne, n [95% CI]	77,4 [72,0; 82,7]	78,0 [75,3; 80,6]	bd
CR, n (%)	50 (20,6)	206 (21,3)	bd
PR, n (%)	77 (31,7)	340 (35,1)	bd
SD, n (%)	82 (33,7)	292 (30,2)	bd
BEZPIECZEŃSTWO, n (%)			
AE	66 (27,2)	217 (22,4)	365 (23,5)
AE związane z leczeniem bewacyzumabem	31 (12,8)	98 (10,1)	169 (10,9)
Perforacje żołądkowo-jelitowe	1 (0,4)	11 (1,1)	18 (1,2)
Krwawienia (3-5 stopnia)	3 (1,2)	34 (3,5)	50 (3,2)
Pooperacyjne zaburzenia gojenia się ran lub komplikacje związane z krwawieniem ran	1/62 (1,6)	11/223 (4,9)	0 (0,0)
ATE*	1 (0,4)	29 (3,0)	37 (2,4)
VTE**	32 (13,2)	62 (6,4)	116 (7,5)
Nowe lub pogarszające się przypadki nadciśnienia	(8,6)	89 (8,2)	133 (8,6)

*włączając przypadki zawału mięśnia sercowego, przejściowego ataku niedokrwienego, nagłej śmierci serowej oraz zdarzeń sercowo-mózgowych; ** włączając przypadki zakrzepicy żył głębokich oraz zatorów płucnych; *** mediana przeżycia po potwierdzeniu progresji choroby

AVIRI [4]

W publikacji *Sobrero 2009* oceniano efektywność praktyczną bewacyzumabu podawanego wraz ze schematem FOLFIRI w populacji 209 pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego. Mediana wieku pacjentów włączonych wyniosła 62 lata. Mediana czasu od momentu diagnozy choroby wyniosła 2,9 miesiąca. Wszyscy pacjenci otrzymywali bewacyzumab podawany w dawce 5 mg/kg dwa tygodnie oraz schemat FOLFIRI. Mediana czasu trwania okresu obserwacji wyniosła 31 miesięcy.

Dodanie bewacyzumabu do FOLFIRI pozwoliło na uzyskanie mediany czasu przeżycia całkowitego wynoszącej 22,2 miesiący oraz mediany czasu wolnego od progresji wynoszącej 11,1 miesiące.

Otrzymane mediany zarówno dla PFS jak również dla OS są bardzo zbliżone do tych obserwowanych w warunkach klinicznych w ramach randomizowanych badań III fazy. Odsetek chorych, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź guza na leczenie wynosił 53,1%, podczas gdy kontrolę choroby uzyskano u 85,6% leczonych. Zastosowane leczenie było dobrze tolerowane. Do najczęstszych działań niepożądanych w 3 oraz 4 stopniu raportowanych w badaniu należały: neutropenia (29%), zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (18%), biegunka (12%) oraz zmęczenie (10%). Obserwowane przypadki nadciśnienia, które stwierdzono u 28 (5%) pacjentów były dobrze kontrolowane za pomocą standardowych leków p/ciśnieniowych. (Tabela 27)

Tabela 27.
Wyniki badania obserwacyjnego AVIRI [4] (IV C)

Punkt końcowy	B + FOLFIRI
N	209
SKUTECZNOŚĆ	
PFS, mediana [95% CI], m-c	11,1 [10,3; 12,1]
OS, mediana [95% CI], m-c	22,2 [20,5; 25,9]
Zgony, n (%)	117 (56)
Przeżycie 1 – roczne, % [95% CI]	82 [77-87]
ORR, n (%)	111 (53,1)
CR, n (%)	8 (3,8)
PR, n (%)	103 (49,3)
SD, n (%)	68 (32,5)
Kontrola choroby, n (%)	179 (85,6)
Mediana czasu trwania ORR, m-c, [95% CI]	9,0 [8,1; 11,3]
BEZPIECZEŃSTWO, n (%)	
Zgony w okresie 60 dni	4 (2)
Wycofanie leczenia B z powodu AE	42 (20)
AE prowadzące do przerwania leczenia	50 (24)
Perforacje żołądkowo-jelitowe	4 (2**)
Neutropenia (3-4 stopnia)	61 (29)
Biegunka (3-4 stopnia)	25 (12)
Nudności (3-4 stopnia)	12 (6)
Zmęczenie (3-4 stopnia)	29 (10)
Wymioty (3-4 stopnia)	3 (7)
Gorączka neutropeniczna (3-4 stopnia)	12 (6**)

Punkt końcowy	B + FOLFIRI
Nadciśnienie ogółem/ 3-4 stopnia	58 (28)/ 14 (5)
Krwawienie ogółem/ 3-4 stopnia	111 (53)/8 (4)
Białkomocz o ogółem/ 3-4 stopnia	7 (3,5)/ 4 (2)
Perforacje przewodu pokarmowego * (3-4 stopnia)	4 (2**)
Komplikacje związane z gojeniem się ran* (3-4 stopnia)	1 (<1)
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (żylne) ogółem/ 3-4 stopnia	50 (24) / 38 (18)**
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (tętnicze)* (3-4 stopnia)	8 (4**)
Zator płucny (3-4 stopnia)	3 (7**)
Zakrzepica żył głębokich (3-4 stopnia)	3 (7)
Zastoinowa niewydolność serca* (3-4 stopnia)	2 (1)
Przetoka/ropień* (3-4 stopnia)	2 (1**)
Łysienie ogółem	96 (46)

*AE prawdopodobnie związane z podaniem bewacyzumabu; ** włączając jeden przypadek prowadzący do zgonu pacjenta

BEAT [5]

Do badania *BEAT* zrekrutowano łącznie 1 965 pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego kwalifikujących się do chemioterapii I linii z zastosowaniem pochodnych fluoropirymidyny. Mediana wieku pacjentów włączonych nie przekraczała 60 lat. U ponad 80% pacjentów dokonano resekcji guza pierwotnego. Wszyscy pacjenci otrzymywali bewacyzumab podawany w dawce 5 mg/kg dwa tygodnie lub 7,5 mg/kg co trzy tygodnie w zależności od schematu chemioterapii. Decyzję dotyczącą rodzaju leczenia podstawowego (chemioterapii) podejmowało indywidualnie. Najczęściej stosowano następujące dwulekowe schematy chemioterapii: FOLFOX u 29% pacjentów, FOLFIRI u 26% chorych oraz XELOX u 18% uczestników. Mediana czasu obserwacji w badaniu wynosiła 21,1 miesiąca.

Podanie bewacyzumabu w połączeniu z chemioterapią w leczeniu I linii mCRC charakteryzuje się wysoką skutecznością. Mediana czasu wolnego od progresji choroby wyniosła 10,8 miesiąca i była zbliżona do tej raportowanej w innych badaniach dla bewacyzumabu. Biorąc pod uwagę rodzaj chemioterapii zastosowanej obok podania bewacyzumabu najwyższą medianą czasu wolnego od progresji odnotowano w grupie pacjentów przyjmujących schematy FOLFIRI oraz FOLFOX (odpowiednio: 11,6 oraz 11,3 miesiąca) oraz terapię XELOX - 10,8 miesiąca. Najmniej skuteczna pod względem wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby okazało się zastosowanie bewacyzumabu razem z monoterapią fluorouracylem. Leczenie bewacyzumabem w połączeniu z chemioterapią wiązało się z uzyskaniem przeżycia całkowitego wynoszącego 22,7 miesiąca. Dłuższą medianą całkowitego przeżycia cechowało się leczenie z udziałem bewacyzumabu

dołączonego do któregośkolwiek schematu dwulekowego tj. FOLFIRI – 23,7 miesiąca, FOLFOX – 25,9 oraz XELOX – 23 miesiąca w porównaniu z monoterapią fluorouracyłem, gdzie medianę przeżycia całkowitego w tej grupie oszacowano na 18 miesięcy.

Analiza bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu prowadzona została z uwzględnieniem działań niepożądanych określonych w protokole badania. Ciężkie działania niepożądane raportowano u 631/1914 (33) pacjentów. Ciężkie działania niepożądane charakterystyczne dla terapii bewacyzumabem raportowano u około 11% chorych. Najczęściej występującymi SAE związanymi z samą chemioterapią były biegunka (4%) oraz gorączka (3%). Łącznie odnotowano 101 przypadków nadciśnienia w 3 lub 4 stopniu nasilenia. Przypadki białkomoczu raportowano u 10% pacjentów leczonych, w tym u 1% w 3-4 stopniu nasilenia. Krwawienie ogółem u 31% chorych. Perforację przewodu pokarmowego podobnie jak zaburzenia zakrzepowe tętnic odnotowano u 2% pacjentów. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych była zbliżona, niezależnie od rodzaju chemioterapii dodanej do bewacyzumabu. (Tabela 28)

Tabela 28.
Wyniki badania obserwacyjnego BEAT [5] (III B)

Punkt końcowy	B + FOLFIRI	B + FOLFOX	B + XELOX
N	503	552	346
SKUTECZNOŚĆ			
PFS, mediana [95% CI], m-c	11,6 [10,8; 12,5]	11,3 [10,3; 12,4]	10,8 [10,3; 12,0]
OS, mediana [95% CI], m-c	23,7 [21,7; 25,9]	25,9 [22,4; 28,1]	23,0 [20,6; 26,1]
BEZPIECZEŃSTWO, n (%)			
SAE	631 (33)		
SAE związane z leczeniem bewacyzumabem	205 (11)		
SAE związane z samą chemioterapią biegunka gorączka	4 (1) 3 (1)		
Nadciśnienie o ogółem/ 3-4 stopnia	163 (32)/ 26 (5)	145 (26)/ 19 (3)	117 (34)/ 30 (9)
Perforacje żołądkowo-jelitowe ogółem/ 3-4 stopnia	6 (2)/ 6 (2)	10 (2)/ 10 (2)	3 (1)/ 3 (1)
Krwawienia ogółem/ 3-4 stopnia	202 (40)/ 14 (3)	179 (32)/ 17 (3)	87 (25)/ 8 (2)
Komplikacje związane z gojeniem się ran ogółem/ 3-4 stopnia	22 (4)/ 8 (2)	23 (4)/10 (2)	13 (4)/ 0 (0)
Białkomocz ogółem/ 3-4 stopnia	50 (10)/ 6 (1)	56 (10)/2 (<0,5)	48 (14)/7 (2)
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe ogółem/ 3-4 stopnia	6 (1)/6 (1)	9 (2)/ 9 (2)	8 (2)/8 (2)

BRITE [3]

Badanie *BRITE* zostało przeprowadzone w kilkuset ośrodkach onkologicznych na terenie Stanów Zjednoczonych, do badania włączono chorych z zaawansowanym rakiem jelita grubego (mCRC) kwalifikujących się do chemioterapii I linii. Mediana wieku pacjentów włączonych wynosiła 64 lata. U około 85% pacjentów włączonych do badania wykonano resekcję guza pierwotnego, około 1/3 pacjentów w ramach leczenia adjuwantowego CRC otrzymywała chemioterapię. Do badania *BRITE* włączono łącznie 1953 wcześniej nieleczonych chorych w zaawansowanym rakiem jelita grubego. W momencie włączenia 96% pacjentów otrzymało bewacyzumab w dawce 5 mg/kg co dwa tygodnie. Decyzję dotyczącą leczenia podstawowego (chemioterapii) podejmowało indywidualnie. Ponad połowa pacjentów przyjmowała bewacyzumab w skojarzeniu ze schematem opartym na oksaliplatynie - FOLFOX (56%), schematy oparte na irynotekanie tj. FOLFIRI oraz IFL stosowało odpowiednio u 14% i 10% chorych. Pozostali pacjenci przyjmowali bewacyzumab w połączeniu z następującymi schematami: XELOX, FL oraz inne. Mediana czasu obserwacji w badaniu wynosiła 20,1 miesiąca.

Mediana przeżycia całkowitego wśród pacjentów poddanych terapii bewacyzumabem skojarzonym z chemioterapią niezależnie od jej rodzaju wyniosła 22,9 miesiąca. Biorąc pod uwagę rodzaj schematu chemioterapeutycznego podawanego razem z bewacyzumabem, schematy FOLFOX, FOLFIRI oraz XELOX podawane razem z bewacyzumabem charakteryzowały się większą skutecznością wyrażoną jako przeżycie całkowite (odpowiednio: 24,4, 22,9 oraz 23,6 miesiąca), podczas gdy schemat IFL jak również podanie FL cechowały się niższym przeżyciem całkowitym (odpowiednio: 19,9 i 18,1 miesiąca). Mediana czasu wolnego od progresji choroby niezależnie od rodzaju chemioterapii wynosiła 9,9 miesiąca. Porównywalne przeżycie całkowite raportowano w ramach randomizowanych badań klinicznych. Podobnie jak w przypadku przeżycia całkowitego, najdłuższym przeżyciem wolnym od progresji choroby mogli cieszyć się pacjenci przyjmujący bewacyzumab razem ze schematem FOLFIRI, FOLFOX oraz XELOX (odpowiednio: 10,8, 9,8 oraz 11 miesięcy).

W ocenie bezpieczeństwa bewacyzumabu w połączeniu z chemioterapią skupiono się głównie na monitorowaniu i ocenie działań niepożądanych charakterystycznych dla bewacyzumabu, które uprzednio zaobserwowano w ramach randomizowanych prób klinicznych. Podczas oceny związanych z bewacyzumabem AE koncentrowano się zarówno na częstości ich wystąpienia, jak również analizowano czas do ich zaobserwowania.

W okresie pierwszych 60 dni terapii odsetek zgonów wyniósł 2,1%. Poszczególne działania niepożądane charakterystyczne dla terapii bewacyzumabem raportowano u nie więcej niż 5% chorych. Najliczniejszą grupę stanowiły zdarzenia związane z pooperacyjnymi komplikacjami związanymi z gojeniem się ran, które wystąpiły u 23/ 521 (4,4%) pacjentów poddanych resekcji guza. Perforacje żołądkowo-jelitowe, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe oraz krwawienia w 3-4 stopniu nasilenia obserwowano u ok. 2% leczonych. Ponad 70% z wszystkich obserwowanych AE wystąpiło w pierwszych 9 miesiącach leczenia bewacyzumabem.

Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła perforacja jelitowo-żołądkowa wyniósł 37 (1,9%), a mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 3,4 miesiąca.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe tętnicze wystąpiły u 40 (2,0%) pacjentów. Były to w szczególności udar naczyniowy mózgu, zawał mięśnia sercowego oraz przemijający atak niedokrwienności (odpowiednio: 16, 12 oraz 7 przypadków). Dwadzieścia siedem (61,4%) z wszystkich zdarzeń miało miejsce w okresie pierwszych 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia bewacyzumabem. Osiem z ocenianych zdarzeń zakończyło się zgonem pacjenta. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia zakrzepowo-zatorowego wyniosła 5,1 miesiąca.

Poważne lub zagrażające życiu krwawienia, umiejscowione głównie w odbytnicy lub żołądku/jelitach obserwowano u 43 (2,2%) chorych. W 5 przypadkach zakończyły się one zgonem chorego. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 5,0 miesiąca.

Częstość występowania nadciśnienia, pojawiającego się w trakcie terapii bewacyzumabem była zbliżona niezależnie od wcześniejszej jej obecności. Nie wykazano, aby stwierdzone w wywiadzie nadciśnienie zwiększało ryzyko jego nawrotu/pogorszenia podczas terapii bewacyzumabem. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano nawrót nadciśnienia wymagający leczenia był zbliżony do odsetka chorych, u których doszło do pogorszenia już istniejącego nadciśnienia (22%). Sposób 248 chorych, u których nastąpił nawrót nadciśnienia 8 przypadków miało charakter ciężki, jednakże u żadnego z pacjentów nie wystąpił zgon. Zarówno pogorszenie się jak i nawrót przypadków nadciśnienia zostały złagodzone przez zastosowanie standardowych leków obniżających ciśnienie krwi.

Odnotowano łącznie 54 (2,8%) przypadki poważnych działań niepożądanych, autorzy podczas weryfikacji ich pochodzenia skupiali się głównie na działaniach niepożądanych obserwowanych w ramach prób klinicznych które mogłyby być związane z podaniem bewacyzumabu, należały do nich: krwawienie z przewodu pokarmowego (1 przypadek), krwawienie z odbytu (1 przypadek), krwawienie mózgowie (1 przypadek), krwawienie z nosa (1 przypadek), białkomocz (1 przypadek) oraz zaburzenia gojenia się ran (2 przypadki).

Analizując efekty terapeutyczne bewacyzumabu w zależności od dodanego schematu chemioterapii można stwierdzić, iż dodanie B do schematów prostszych tj. FL, IFL wiąże się z uzyskaniem mediany PFS wynoszącej około 9 miesięcy, podczas gdy czasu przeżycia całkowitego wynoszącego od 181, do 19,9 miesięcy. Dużo lepsze efekty otrzymano kojarząc bewacyzumab ze schematami bardziej agresywnymi tj. FOLFOX-4, XELOX oraz FOLFIRI uzyskując medianę PFS/OS wynoszącą odpowiednio 9,8 -11,0 miesiąca i 22,9 - 24,4 miesiąca. (Tabela 29)

Tabela 29.
Wyniki badania obserwacyjnego BRITE [5] (III B)

Punkt końcowy	B + FOLFOX	B + FOLFIRI	B + IFL	B + FL	B + XELOX
N	1093	279	189	132	94
SKUTECZNOŚĆ					
PFS, mediana [95% CI]	9,8 [9,3;10,2]	10,8 [9,7; 1,7]	9,0 [8,2; 11,0]	9,0 [7,1; 10,1]	11,0 [8,4; 12,4]
PD, n (%)	1537 (79)				

Punkt końcowy	B + FOLFOX	B + FOLFIRI	B + IFL	B + FL	B + XELOX
Zgony, n (%)	1286 (66)				
Przeżycie 1-roczone, % [95%CI]	75,2 [72,6; 77,8]	79,3 [74,5; 84,2]	67,7 [60,9; 74,4]	64,8 [56,5;73,1]	81,0 [72,8; 89,1]
OS, mediana [95% CI]	24,4 [22,6; 26,0]	22,9 [19,6; 27,4]	19,9 [16,9; 23,8]	18,1 [14,4;23,1]	23,6 [19,6; 28,4]
BEZPIECZEŃSTWO, n (%)					
Zgon	1286 (66)				
Zgony w okresie 60 dni	41 (2,1)				
Perforacje żołądkowo-jelitowe	37 (1,9) mediana czasu do wystąpienia, m-c: 3,4 [0,4; 37,3]				
Krwawienia (3-4 stopień)	43 (2,2) mediana czasu do wystąpienia, m-c: 5,0 [0,1; 38,8]				
Pooperacyjne zaburzenia gojenia się ran	23/521 (4,4)				
ATE*	40 (2,0*) mediana czasu do wystąpienia, m-c: 5,1 [0,1; 33,1]				

*włączając zdarzenia mózgowo (16), zawał mięśnia sercowego (12), przejściowy atak niedokrwienny (7) oraz inne;

6.3. Prospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 16 badań klinicznych AIO KRK 0105 [14], Doi 2010 [1], BECA 2010 [3], Becouarn 2014 [2], BECOX 2014 [4], Emmanouilides 2007 [5], Garcia-Alfonso 2010 [6], Hong 2014 [7], JACCRO CC-3 [8], Kopetz 2010 [9], Loupakis 2013 [10], Masi 2010 [11], Naeim 2013 [12], Renouf 2012 [13], Varmakas 2014 [15] oraz Vrdoljak 2011 [16] bez grupy kontrolnej będących w większości badaniami II fazy, w których oceniano efektywność bewacyzumabu w leczeniu I linii zaawansowanego raka jelita grubego. We wszystkich włączonych badaniach populację stanowili dorośli, uprzednio nieleczeni pacjenci z potwierdzonym histologicznie zaawansowanym rakiem jelita grubego (choroba mierzalna wg kryteriów RECIST). W pracach AIO KRK 0105, BECA 2010, BECOX 2014, Naeim 2013, Vamvakas 2014 oraz Vrdoljak 2011 populację włączoną do badania stanowili pacjenci starsi w wieku ≥ 70 lat, niekwalifikujący się do agresywnej chemioterapii, podczas gdy w pracach Doi 2010, Hong 2014 oraz JACCRO CC-3 Azjaci. Dodatkowe kryterium włączenia w większości prac obejmowało dobry stan sprawności ogólnej mierzony wg ECOG, mieszczący się w zakresie od 0-2. Kryteria wykluczenia z badań były charakterystyczne dla prac oceniających efektywność bewacyzumabu i zostały szerzej przedstawione w Aneksie.

W badaniach włączonych interwencją ocenianą stanowiło podanie obok bewacyzumabu różnych schematów chemioterapii: kapecytabina [3, 16, 12, 14], FOLFOX [5], XELIRI [6, 13], XELOX [1, 4, 7, 15], FOLFIRI [2, 8, 9, 10] oraz FOLFOXIRI [11]. Mediana okresu obserwacji we włączonych badaniach wahała się 9,2 [12] do 48 miesięcy [7].

Podanie bewacyzumabu wraz z chemioterapią opartą na pochodnej fluoropirymidyny związane było z uzyskaniem przeżycia wolnego od progresji choroby wynoszącego od 6,9 miesiąca w populacji pacjentów starszych, niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii, poprzez wartości oscylujące w granicach 11-11,5 miesiąca. Najdłuższe mediany czasu wolnego od progresji choroby wynoszące 12,8 oraz 13,1 miesiąca uzyskano lecząc pacjentów bewacyzumabem w połączeniu ze schematem FOLFIRI/FOLFOXIRI.

Podobnie analizując wyniki dotyczące przeżycia całkowitego, najkrótszą medianę OS wynoszącą 12,7 miesiąca odnotowano w badaniu Loupakis 2013, w którym pacjentów poddano terapii bewacyzumabem w połączeniu z kapecytabiną, podczas gdy w pracy oceniającej skojarzenie B + FOLFIRI mediana OS wynosiła 31,3 miesiąca i była jedną z najdłuższych raportowanych do tej pory w badaniach klinicznych w udziale bewacyzumabu. Odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie obiektywnej odpowiedzi guza na leczenie wynosił od 34% w badaniu BECA, gdzie pacjenci przyjmowali obok bewacyzumabu również kapecytabinę do 77%, w pracy w której bewacyzumab dodano schematu FOLFOXIRI.

Analizując bezpieczeństwo terapii zastosowanych w omawianych badaniach autorzy skupiali się również na działaniach niepożądanych charakterystycznych dla samego bewacyzumabu. W większości prac oceniano zdarzenia niepożądane charakterystyczne dla samej chemioterapii tj. wymioty, biegunki, nudności, oraz jadłowstręt a także zmęczenie, bóle głowy i gorączkę jak

również hematologiczne działania niepożądane w tym neutropenię i trombocytopenię. Analizując wyniki zauważono, iż wśród pacjentów leczonych bewacyzumabem w połączeniu z samą kapecytabiną (terapia mniej agresywna) odsetki tych działań niepożądanych są wyraźnie niższe w porównaniu do tych obserwowanych wśród chorych poddanych terapii bardziej agresywnej. Odnotowywano przypadki wystąpienia nadciśnienia w 3/4 stopniu nasilenia. W większości prób klinicznych raportujących odsetek chorych, u których zaobserwowano nadciśnienie w 3/4 stopniu nasilenia nie przekraczał, 10%, z wyjątkiem pracy *Kopetz 2010* -19% oraz badania *Masi 2010-11%*. Nie odnotowano przypadków krwawienia (w tym krwawienia z nosa) w 3-4 stopniu nasilenia. Występowanie zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w stopniu nasilenia ≥ 3 dotyczyło nie więcej niż 20% pacjentów. Częstość występowania białkomoczu w ≥ 3 stopniu nasilenia nie przekraczała 5% (zakres 2-5) leczonych pacjentów. W badaniach *Kopetz 2010* oraz *Vrdoljak 2011* odnotowano po jednym przypadku wystąpienia perforacji w obrębie przewodu pokarmowego, podczas gdy w badaniu *AIO KRK 0105* u dwóch pacjentów raportowano perforację przewodu pokarmowego w 3/4 stopniu nasilenia. (Tabela 30, Tabela 31, Tabela 32)

Tabela 30.
Wyniki badań klinicznych bez grupy kontrolnej

Badanie/punkt końcowy	AIO KRK 0105 (IVC) [14]	Doi 2010 (IVC) [1]	BECA 2010 (IVC) [3]	Becouarn 2014 (IVC) [2]	BECOX 2014 (IV C) [4]	Emmanouilides 2007 (IV C) [5]
Interwencja	B+kapecytabina	B + XELOX	B + kapecytabina	B + mFOLFIRI	B + mXELOX	B + FOLFOX
SKUTECZNOŚĆ						
PFS, mediana [95% CI], m-c	7,0 [5,0; 9,1]	11,0 [9,6;12,5]	10,8 [7,6; 14,1]	10,3 [8,8; 11,7]	TTP: 11,1 [8,1; 14,1]	TTP: 11,0 [zakres:0,6; 28]
OS, mediana [95% CI], m-c	17,9 [14,6; 21,6] 1 roczne: 67% [56; 79]	27,4 [22,0; -]	18,0 [9,6; 26,3]	25,7 [20,2; 29,7]	20,4 [13,2; 27,6]	Nie osiągnięto [zakres: 0,6; 38,0]
ORR, n (%)	30 (38)	26 (41)	20 (34)	28 (47,5)	31 (45,6)	36 (67,9)
CR, n (%)	5 (7,0)	4 (2)	1 (2)	0 (0,0)	2 (3,0)	8 (15,1)
PR, n (%)	23 (31)	22 (39)	19 (32)	28 (47,5)	29 (43)	28 (52,8)
SD, n (%)	31 (43)	1 (9)	22 (37)	20 (33,9)	23 (34)	11 (20,8)
PD, n (%)	14 (19)	1 (1)	11 (19)	11 (18,6)	14 (24)	6 (11,4)
Mediana czasu trwania ORR, [95% CI], m-c	bd	9,7 [6,7; 9,9]	bd	9,5 [zakres: 2,2; 20,0]	15,8 [12,2; 19,5]	8 [zakres:3; 21,2]
BEZPIECZEŃSTWO, n (%)						
Zgony (zw. z toksycznością)	bd	0 (0,0)	bd	0 (0,0)	1 (1,4)	bd
Zgony w okresie 60 dni	3 (3,8)	bd	9 (15,0)	bd	bd	2 (3,8)
Wycofanie leczenia z powodu AE	8 (10)	10 (17)	1 (<2)	5 (8,0)	bd	6 (11,3)
AE ogółem	bd	64 (100)	bd	bd	65 (96)/ 45 (66)	bd
AE związane z leczeniem	bd	bd	57 (97)	7 (11,3)	bd	bd

Badanie/punkt końcowy	AIO KRK 0105 (IVC) [14]	Doi 2010 (IVC) [1]	BECA 2010 (IVC) [3]	Becouarn 2014 (IVC) [2]	BECOX 2014 (IV C) [4]	Emmanouilides 2007 (IV C) [5]
Biegunka ogółem/ 3-4 stopnia	26 (33)/5 (6)	32 (55)/ 2 (3)	26 (45)/ 5 (9)	26 (42)/ 7 (11,3)	46 (62)/ 12 (17)	21 (39,7)/4 (7,6)
Nudności ogółem/ 3-4 stopnia	22 (48)/ 4 (5)	43 (74)/ 0 (0)	6 (10)/ 0 (0)	21 (34)/ 1 (1,6)	16 (24)/1 (1)	8 (15,1)/ 1 (1,9)
Wymioty ogółem/ 3-4 stopnia	9 (12)/ 1 (1)	27 (47)/ 1 (2)	6 (10)/ 0 (0)	6 (9,7)/ 0 (0)	22 (32)/ 3 (4)	6 (11,3)/ 0 (0,0)
Zmęczenie ogółem/ 3-4 stopnia	20 (25)/ 1 (1)	48 (83)/ 3 (5)	20 (34)/ 2 (3)	7 (11,2)/ 4 (6,4)	42 (62)/ 11 (16)	19 (35,8)/ 0 (0,0)
Łysienie ogółem/ 3-4 stopnia	bd	bd	bd	10 (16,1)/ 0 (0)	bd	14 (26,4) / 0 (0,0)
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej ogółem/ 3-4 stopnia	14 (18)/ 1 (1)	33 (57)/ 1 (2)	13 (22)/ 2 (3)	18 (29)/ 2 (3,2)	22 (32)/ 2 (3)	3 (5,7)/ 0 (0,0)
Anemia ogółem/ 3-4 stopnia	4 (5)/ 1 (1)	bd	5 (9)/ 1 (2)	4 (6,5)/ 0 (0)	10 (15)/ 0 (0)	45 (84,9)/ 1 (1,9)
Krwawienia ogółem/ 3-4 stopnia	10 (13)/ 1 (1)	23 (40)/ 0 (0) krw. z nosa	bd	7 (11,3)/ 0 (0)	11 (15)/ 0 (0)	5 (9,5) / 0 (0) krw. z nosa 0 (0,0)/ 1 (1,9) Krw. z przew. pokarm
Zaparcia ogółem/ 3-4 stopnia	bd	bd	bd	bd	bd	12 (22,7)/ 0 (0,0)
Neutropenia ogółem/ 3-4 stopnia	bd	30 (52)/ 9 (16)	3 (5)/ 2 (3)	21 (33,9)/ 10 (16,1)	17 (25)/ 3 (4)	22 (41,5)/ 8 (15,1)
Trombocytopenia ogółem/ 3-4 stopnia	4 (5)/ 1 (1)	13 (22) / 4 (7)	7 (12)/ 2 (3)	1 (1,6)/ 0 (0)	9 (13)/ 1 (1)	11 (20,8)/ 1 (1,9)
Białkomoc ogółem/ 3-4 stopnia	bd	19 (33)/ 3 (5)	bd	8 (12,9)/ 0 (0)	8 (12)/ 1 (1)	11 (34)/ 0 (0,0)
Ból głowy ogółem/ 3-4 stopnia	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Gorączka ogółem/ 3-4 stopnia	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Jadłowstręt ogółem/ 3-4 stopnia	8 (10)/ 1 (1)	52 (90)/ 2 (3)	7 (12)/ 1 (2)	bd	20 (29)/ 2 (3)	bd

Badanie/punkt końcowy	AIO KRK 0105 (IVC) [14]	Doi 2010 (IVC) [1]	BECA 2010 (IVC) [3]	Becouarn 2014 (IVC) [2]	BECOX 2014 (IV C) [4]	Emmanouilides 2007 (IV C) [5]
Epigastralgia ogółem / 3-4 stopnia	bd	bd	3 (5) / 0 (0)	bd	bd	bd
Nadciśnienie ogółem / 3-4 stopnia	17 (22) / 3 (4)	19 (33) / 3 (5)	12 (21) / 1 (2)	1 (1,6) / 0 (0)	8 (12) / 1 (1)	7 (13) / 0 (0,0)
Zakrzepica żył głębokich ogółem / 3-4 stopnia	12 (15) / 8 (10)	1 (2) / 0 (0) (sztywnych)	4 (7) / 4 (7)	3 (4,8) / 0 (0)	6 (9) / 4 (6) zator płucny: 4 (6) / 3 (4)	Niewydolność serca: 0 (0,0) / 1 (1,9)
Zespół erytrodysestezji dloniowo-podeszawowej ogółem / 3-4 stopnia	44 (57) / 16 (21)	45 (78) / 1 (2)	27 (46) / 11 (19)	bd	13 (19) / 5 (7)	Zator płucny: 0 (0,0) / 1 (1,9)

Tabela 31.
Wyniki badań klinicznych bez grupy kontrolnej

Badanie/punkt końcowy	Garcia-Alfonso 2010 (IV C) [6]	Hong 2014 (IV C) [7]	JACCRO CC-3 (IV C) [8]	Kopetz 2010 (IV C) [9]
Interwencja	B+ XELIRI	B + XELOX	B+FOLFIRI	B + FOLFIRI
SKUTECZNOŚĆ				
PFS, mediana [95% CI], m-c	12,3 [6,5; 18,1]	10,4 [8,2; 12,5]	11,5 [7,3; 15,9]	12,8v[9,6; 15,2]
OS, mediana [95% CI], m-c	23,7 [16,7; 30,6]	20,0 [16,7; 23,4]	22,0 [15,4; nie osiągnięto] 1 roczne: 81,8 [69,6; 94,0]	31,3 [26,2; 40,2]
ORR, n (%)	31 (67)	35 (71,4)	16 (41)	28 (65)
CR, n (%)	2 (4)	1 (2,0)	3 (7,7)	2 (5)
PR, n (%)	29 (63)	34 (69,4)	13(33,3)	28 (60)

Badanie/punkt końcowy	Garcia-Alfonso 2010 (IV C) [6]	Hong 2014 (IV C) [7]	JACCRO CC-3 (IV C) [8]	Kopetz 2010 (IV C) [9]
SD, n (%)	bd	12 (24,5)	16 (41,4)	bd
PD, n (%)	12 (6,5)	1 (2,0)	bd	bd
Mediana czasu trwania ORR, [95% CI], m-c	bd	bd	bd	bd
BEZPIECZEŃSTWO, n (%)				
Zgony (zw. z toksycznością)	0 (0,0)	1 (2,04)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zgony w okresie 60 dni	bd	1 (2,04)	0 (0,0)	bd
Wycofanie leczenia z powodu AE	4 (8,7)	bd	5 (13)	8 (18,6)
AE ogółem	bd	bd	bd	bd
AE związane z leczeniem	bd	bd	bd	bd
Biegunka ogółem/ 3-4 stopnia	32 (70)/ 3 (7)	25 (51)/ 6 (12)	17 (43)/ 1 (2,6)	30 (71)/ 1 (2)
Nudności ogółem/ 3-4 stopnia	30 (65)/ 4 (9)	36 (73)/ 1 (2)	26 (67)/ 1 (2,6)	bd
Wymioty ogółem/ 3-4 stopnia	25 (54)/ 3 (7)	15 (31)/ 0 (0)	10 (26)/ 0 (0,0)	25 (60)/ 1 (2)
Zmęczenie ogółem/ 3-4 stopnia	31 (67)/ 3 (7)	bd	11 (28)/ 1 (2,6)	38 (90)/ 6 (14)
Łysienie ogółem/ 3-4 stopnia	25 (54)/ 6 (13)	bd	15 (38)/ 0 (0,0)	30 (71)/ 0 (0)
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej ogółem/ 3-4 stopnia	21 (46)/ 1 (2)	30 (61)/ 1 (2)	17 (43)/ 4(10,3)	19 (45)/ 0 (0)
Anemia ogółem/ 3-4 stopnia	20 (44)/ 0 (0)	39 (79)/ 0 (0)	34 (87)/ 4 10,3)	22 (52)/ 1 (2)
Krwawienia ogółem/ 3-4 stopnia	17 (37)/ (0,0)	0 (0)/ 0 (0)	bd	19 (45)/ 0 (0) z nosa

Badanie/punkt końcowy	Garcia-Alfonso 2010 (IV C) [6]	Hong 2014 (IV C) [7]	JACCRO CC-3 (IV C) [8]	Kopetz 2010 (IV C) [9]
Zaparcia ogółem / 3-4 stopnia	9 (20)/ 2 (4)	bd	bd	9 (21)/ 0 (0)
Neutropenia ogółem / 3-4 stopnia	7 (15)/ 1 (2)	31 (63)/ 8 (16)	32 82)/21(53,9)	27 (64)/ 17 (40)
Trombocytopenia ogółem / 3-4 stopnia	bd	23 (47)/3 (6)	7 (18)/ 0 (0,0)	bd
Białkomocz ogółem / 3-4 stopnia	6 (13)/ 0 (0)	9 (18)/ 1 (2)	bd	13 (31)/ 0 (0)
Ból głowy ogółem / 3-4 stopnia	5 (11)/ 0 (0)	bd	bd	bd
Gorączka ogółem / 3-4 stopnia	5 (11)/ 0 (0)	bd	bd	bd
Jadłowstręt ogółem / 3-4 stopnia	5 (11)/ 0 (0)	bd	19 (49)/ 3 (7,7)	5 (12)/ 0 (0)
Epigastralgia ogółem / 3-4 stopnia	6 (13)/ 0 (0)	bd	bd	bd
Nadciśnienie ogółem / 3-4 stopnia	bd/ 1 (2,2)	13 (26,5)/ 0 (0)	bd	15 (36)/ 8 (19)
Zakrzepica żył głębokich ogółem / 3-4 stopnia	bd	0 (0)/ 0 (0)	bd	12 (29)/ 8 (19)
Zespół erytrodysestezji dionioowo-podeszwowej ogółem / 3-4 stopnia	18 (39) / 1 (2)	31 (63)/ 1 (2,0)	4 (10)/ 1 (2,6)	bd

Tabela 32.
Wyniki badań klinicznych bez grupy kontrolnej

Badanie/Punkt końcowy	Loupakis 2013 (IV C) [10]	Masi 2010* (IV C) [11]	Naelim 2013 (IV C) [12]	Renouf 2012 (IV C) [13]	Vamvakas 2014 (IV C) [15]	Vrdoljak 2011 (IV C) [16]
Interwencja	B+FOLFIRI	B + FOLFOXIRI	B+ kapecytabina	B +XELIRI	B + XELOX	B + kapecytabina
SKUTECZNOŚĆ						
PFS, mediana [95% CI], m-c	10,5	13,1 [10,9; 15,2]	6,87 [5,1; 11,5]	11,5 [9,2; 13,7]	7,9 [5,9; 9,8]	11,5 [4,9; 18,0]
OS, mediana [95% CI], m-c	29,9	30,9 [24,9; 35,2]	12,7 [6,9; 28,2]	nie osiągnięto	20,1 [15,6; 21,7]	21,2 [9,5; 32,9]

Badanie/Punkt końcowy	Loupakis 2013 (IV C) [10]	Masi 2010* (IV C) [11]	Naeim 2013 (IV C) [12]	Renouf 2012 (IV C) [13]	Vamvakas 2014 (IV C) [15]	Vrdoljak 2011 (IV C) [16]
ORR, n (%)	246 (59)	44 (77)	16 (35,5)	24 (51)	22 (46,8)	20 (65)
CR, n (%)	25 (6)	7 (12)	2 (4,4)	0 (0)	4 (8,5)	5 (13)
PR, n (%)	119 (53)	37 (65)	14 (31,1)	24 (51)	18 (38,3)	21 (53)
SD, n (%)	131 (31)	13 (23)	16 (35,5)	22 (47)	13 (27,7)	5 (13)
PD, n (%)	42 (10)	10 m-c: 74%	9 (20,0)	6 m-c PFS: 90%	bd	9 (23)
Mediana czasu trwania ORR, [95% CI], m-c	bd	bd	bd	bd	7,1 (zakres: 1,2; 21)	bd
BEZPIECZEŃSTWO, n (%)						
Zgony (zw. z toksycznością)	bd	bd	bd	1 (2,0)	1 (>1,0)	2 (5,0)
Zgony w okresie 60 dni	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Wycofanie leczenia z powodu AE	bd	6 (10,5)	13 (31)	bd	bd	bd
AE ogółem	bd	bd	bd	bd	bd	bd
AE związane z leczeniem	bd	bd	bd	bd	bd	38 (93)
Biegunka ogółem/ 3-4 stopnia	bd	40 (70)/ 8 (14)	36 (80)/ 8 (17,8)	39 (78)/ 5 (10)	13 (27,2)/ 3 (6,3)	12 (29)/1 (2)
Nudności ogółem/ 3-4 stopnia	bd	44 (77)/ 2 (4)	23 (51,1)/ 2 (4,4)	bd/2 (4)	11 (23)/ 2 (4,2)	7 (17)/ 0 (0)
Wymioty ogółem/ 3-4 stopnia	bd	32 (56)/ 0 (0)	12 (26,7)/ 3 (6,7)	bd	9 (18,8)/ 2 (4,2)	6 (15)/ 0 (0)
Zmęczenie ogółem/ 3-4 stopnia	bd	40 (70)/ 4 (7)	36 (80)/ 8 (17,8)	45 (90)/ 1 (2)	26 (54,2)/ 2 (4,2)	8 (20)/ 0 (0)

Badanie/Punkt końcowy	Loupakis 2013 (IV C) [10]	Masi 2010* (IV C) [11]	Naeim 2013 (IV C) [12]	Renouf 2012 (IV C) [13]	Vamvakas 2014 (IV C) [15]	Vrdoljak 2011 (IV C) [16]
Łysienie ogółem / 3-4 stopnia	bd	bd	bd	bd/1 (2)	bd	bd
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej ogółem / 3-4 stopnia	bd	39 (69)/ 2 (4)	18 (40)/ 2 (4,4)	bd	3 (6,3)/ 0 (0)	7 (17)/ 1 (2)
Niedokrwistość ogółem / 3-4 stopnia	bd	50 (88)/ 2 (4)	13 (28,9)/ 0 (0)	bd	38 (79,1)/ 0 (0,0)	14 (34)/ 0 (0)
Krwawienia ogółem / 3-4 stopnia	bd	18 (32)/ 0 (0)	1 (2,2)/ 1 (2,2)	bd	1 (2,1)/ 0 (0,0)	5 (12)/ 0 (0) krw. z nosa
Zaparcia ogółem / 3-4 stopnia	bd	bd	bd	bd	9 (18,8)/ 1 (2,1)	bd
Neutropenia ogółem / 3-4 stopnia	bd	50 (88) / 28 (50)	bd	bd/ 6 (12)	11 (23,0)/ 2 (4,2)	7 (17)/ 0 (0)
Trombocytopenia ogółem / 3-4 stopnia	bd	28 (50)/ 1 (2)	8 (17,8)/ 0 (0)	bd	18 (37,5)/ 0 (0,0)	17 (41)/ 0 (0)
Białkomocz ogółem / 3-4 stopnia	bd	bd	7 (15,6)/ 0 (0)	bd/ 1 (2)	bd	25 (61)/ 2 (5)
Ból głowy ogółem / 3-4 stopnia	bd	bd	5 (11,1)/ 0 (0)	bd	3 (6,3)/ 0 (0)	bd
Gorączka ogółem / 3-4 stopnia	bd	bd	bd	bd	2 (4,2)/ 0 (0)	14 (33)/ 3 (7)
Jadłowstręt ogółem / 3-4 stopnia	bd	bd	17 37,7)/ 2 (4,4)	bd/ 1 (2)	5 (10,4)/ 0 (0)	10 (24)/ 0 (0)
Epigastralgia ogółem / 3-4 stopnia	bd	bd	6 (13,3)/ 0 (0)	bd/ 1 (2)	bd	bd
Nadciśnienie ogółem / 3-4 stopnia	bd	20 (36) / 6 (11)	13 (28,9)/ 3 (6,7)	bd/ 3 (6)	3 (6,3)/ 1 (2,1)	23 (56)/ 3 (7)
Zakrzepica żył głębokich ogółem / 3-4 stopnia	bd	5 (9)/ 0 (0)	1 (2,2)/ 1 (2,2)	bd	0 (0,0)/ 0 (0,0)	5 (12)/ 0 (0)
Zespół erytrodysestezji dloniowo-podeszwy ogółem / 3-4 stopnia	bd	bd	30 (66,6)/ 6 (13,3)	40 (80)/ 7 (14)	1 (2,1)/ 0 (0)	80 / 7 (17)

*przedstawiono tylko AE pojawiające się w fazie indukcji terapii

7. PODSUMOWANIE WYNIKÓW PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH POŚWIĘCONYCH EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BEWACYZUMABU

Zgodnie z wytycznymi AOTM należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanej populacji, interwencji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych. Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library (The Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register);*
- *CRD (Center for Reviews and Dissemination).*

oraz bazy badań pierwotnych Medline przez PubMed, a także Embase.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono w dniach 17-24 lipca 2014 r.

Autorzy niniejszego raportu analizując odnalezione przeglądy systematyczne nie ograniczyli się do kryteriów włączenia/wykluczenia obowiązujących przy włączaniu publikacji do przeglądu, ze względu na fakt, iż w większości zidentyfikowanych przeglądów autorzy oceniali efektywność kliniczną bewacyzumabu niezależnie od rodzaju przyjętej chemioterapii. Dlatego też zdecydowano się przedstawić dane dla wszystkich odnalezionych przeglądów systematycznych poświęconych ocenie efektywności klinicznej bewacyzumabu w leczeniu raka jelita grubego w stadium zaawansowanym (niezależnie od linii leczenia), z zastrzeżeniem, iż tam gdzie to było możliwe podawano wyniki dla populacji pacjentów uprzednio nieleczonych (I linia leczenia).

Kryterium zawężającym był limit czasowy dotyczący daty opublikowania prac, nie włączono przeglądów opublikowanych przed 2009 rokiem, z uwagi na niewielki wkład informacyjny takich przeglądów jak również nie włączano przeglądów bazujących na danych pochodzących wyłącznie z innych niż randomizowanych badań klinicznych.

W wyniku systematycznego przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) zidentyfikowano 15 prac spełniających formalne wymogi (tj. kryteria Cook'a) stawiane przeglądom systematycznym, w których oceniano efektywność kliniczną bewacyzumabu w połączeniu z chemioterapią w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego. Spośród odnalezionych przeglądów systematycznych najbliższe pytania klinicznego jest praca *Petrelli 2013 [22]*, w której przedstawiono wyniki prac prezentujących efekty leczenia bewacyzumabem w skojarzeniu z FOLFIRI w omawianym wskazaniu.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki i wnioski płynące z najbardziej aktualnych przeglądów systematycznych odnalezionych w toku przeszukiwania baz informacji medycznych.

Tabela 33. Tabełaryczne zestawienie wyników najbardziej aktualnych (2009-2014) przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną bewacyzumabu w skojarzeniu z pochodnymi fluoropirymidyny w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																											
Cao 2009 [3]	<p>Cel: ocena efektywności klinicznej bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC)</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: Pubmed, Embase, Cochrane (I 2003- IX 2008)</p>	<p>Populacja: pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami:</p> <p><u>Upřednio nleczeni</u> (Kabbinavar 2003, Kabbinavar 2005, Hurwitz 2004, Saltz 2008)</p> <p>Kwalifikowani do terapii II rzutu (Giantonio 2007)</p> <p>Interwencja: B + CT;</p> <p>Komparatory: CT;</p> <p>Punkty końcowe: PFS, OS, ORR, zgony; określone AE (nadcisnienie, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, krwawienia, białkomocz, perforacje przewodu pokarmowego, biegunka oraz leukopenia)</p> <p>Metodyka: badania RCT</p>	<p>Włączone badania: 5 RCT, w których łącznie wzięło udział 3,103 pacjentów.</p> <p>Wyniki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="475 712 523 1003">Porównanie</th> <th data-bbox="475 398 523 712">HR/RR [95% CI]</th> <th data-bbox="475 138 523 398">Heterogeniczność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="523 712 579 1003">B + CT vs CT</td> <td data-bbox="523 398 579 712">Punkt końcowy: PFS 0,66 [0,56; 0,77]</td> <td data-bbox="523 138 579 398">random, p = 0,00</td> </tr> <tr> <td data-bbox="579 712 635 1003">B + CT vs CT</td> <td data-bbox="579 398 635 712">Punkt końcowy: OS 0,77 [0,67; 0,89]</td> <td data-bbox="579 138 635 398">random, p = 0,08</td> </tr> <tr> <td data-bbox="635 712 691 1003">B + CT vs CT</td> <td data-bbox="635 398 691 712">Punkt końcowy: ORR 1,50 [1,06; 2,10]</td> <td data-bbox="635 138 691 398">random, p = 0,00</td> </tr> <tr> <td data-bbox="691 712 746 1003">B + CT vs CT</td> <td data-bbox="691 398 746 712">Punkt końcowy: zgony (w okresie 60 dni) 0,82 [0,55; 1,23]</td> <td data-bbox="691 138 746 398">random</td> </tr> <tr> <td data-bbox="746 712 802 1003">B + CT vs CT</td> <td data-bbox="746 398 802 712">Punkt końcowy: AE prowadzące do wycofania leczenia 1,38 [1,14; 1,66]</td> <td data-bbox="746 138 802 398">random</td> </tr> <tr> <td data-bbox="802 712 858 1003">B + CT vs CT</td> <td data-bbox="802 398 858 712">Punkt końcowy: nadcisnienie (3-4 stopień) 1,79 [1,52; 2,11]</td> <td data-bbox="802 138 858 398">fixed, p > 0,1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="858 712 914 1003">B + CT vs CT</td> <td data-bbox="858 398 914 712">Punkt końcowy: zdarzenia zakrzepowe (3-4 stopień) 4,19 [2,76; 6,36]</td> <td data-bbox="858 138 914 398">fixed, p > 0,1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="914 712 970 1003">B + CT vs CT</td> <td data-bbox="914 398 970 712">Punkt końcowy: 1,75 [1,21; 2,53]</td> <td data-bbox="914 138 970 398">Fixed, p > 0,1</td> </tr> </tbody> </table>	Porównanie	HR/RR [95% CI]	Heterogeniczność	B + CT vs CT	Punkt końcowy: PFS 0,66 [0,56; 0,77]	random, p = 0,00	B + CT vs CT	Punkt końcowy: OS 0,77 [0,67; 0,89]	random, p = 0,08	B + CT vs CT	Punkt końcowy: ORR 1,50 [1,06; 2,10]	random, p = 0,00	B + CT vs CT	Punkt końcowy: zgony (w okresie 60 dni) 0,82 [0,55; 1,23]	random	B + CT vs CT	Punkt końcowy: AE prowadzące do wycofania leczenia 1,38 [1,14; 1,66]	random	B + CT vs CT	Punkt końcowy: nadcisnienie (3-4 stopień) 1,79 [1,52; 2,11]	fixed, p > 0,1	B + CT vs CT	Punkt końcowy: zdarzenia zakrzepowe (3-4 stopień) 4,19 [2,76; 6,36]	fixed, p > 0,1	B + CT vs CT	Punkt końcowy: 1,75 [1,21; 2,53]	Fixed, p > 0,1
Porównanie	HR/RR [95% CI]	Heterogeniczność																												
B + CT vs CT	Punkt końcowy: PFS 0,66 [0,56; 0,77]	random, p = 0,00																												
B + CT vs CT	Punkt końcowy: OS 0,77 [0,67; 0,89]	random, p = 0,08																												
B + CT vs CT	Punkt końcowy: ORR 1,50 [1,06; 2,10]	random, p = 0,00																												
B + CT vs CT	Punkt końcowy: zgony (w okresie 60 dni) 0,82 [0,55; 1,23]	random																												
B + CT vs CT	Punkt końcowy: AE prowadzące do wycofania leczenia 1,38 [1,14; 1,66]	random																												
B + CT vs CT	Punkt końcowy: nadcisnienie (3-4 stopień) 1,79 [1,52; 2,11]	fixed, p > 0,1																												
B + CT vs CT	Punkt końcowy: zdarzenia zakrzepowe (3-4 stopień) 4,19 [2,76; 6,36]	fixed, p > 0,1																												
B + CT vs CT	Punkt końcowy: 1,75 [1,21; 2,53]	Fixed, p > 0,1																												

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski															
			<p>Punkt końcowy: krwawienia (3-4 stopień)</p> <table border="1"> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>1,87 [1,10; 3,12]</td> <td>Fixed, p > 0,1</td> </tr> </table> <p>Punkt końcowy: perforacje przewodu pokarmowego (3-4 stopień)</p> <table border="1"> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>4,81 [1,52; 15,3]</td> <td>Fixed, p > 0,1</td> </tr> </table> <p>Punkt końcowy: białkomocz (3-4 stopień)</p> <table border="1"> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>2,61 [0,87; 7,78]</td> <td>Fixed, p > 0,1</td> </tr> </table> <p>Punkt końcowy: leukopenia (3-4 stopień)</p> <table border="1"> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>1,28 [0,96; 1,69]</td> <td>Fixed, p > 0,1</td> </tr> </table> <p>Punkt końcowy: biegunka (3-4 stopień nasilenia)</p> <table border="1"> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>1,26 [0,97; 1,63]</td> <td>Fixed, p > 0,1</td> </tr> </table> <p>Wnioski: Autorzy omawianego opracowania podają, iż dodanie bewacyzumabu do chemioterapii związane jest z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu wolnego od progresji, przeżycia całkowitego oraz odpowiedzi na leczenie. Działania niepożądane towarzyszące leczeniu są dobrze udokumentowane.</p>	B + CT vs CT	1,87 [1,10; 3,12]	Fixed, p > 0,1	B + CT vs CT	4,81 [1,52; 15,3]	Fixed, p > 0,1	B + CT vs CT	2,61 [0,87; 7,78]	Fixed, p > 0,1	B + CT vs CT	1,28 [0,96; 1,69]	Fixed, p > 0,1	B + CT vs CT	1,26 [0,97; 1,63]	Fixed, p > 0,1
B + CT vs CT	1,87 [1,10; 3,12]	Fixed, p > 0,1																
B + CT vs CT	4,81 [1,52; 15,3]	Fixed, p > 0,1																
B + CT vs CT	2,61 [0,87; 7,78]	Fixed, p > 0,1																
B + CT vs CT	1,28 [0,96; 1,69]	Fixed, p > 0,1																
B + CT vs CT	1,26 [0,97; 1,63]	Fixed, p > 0,1																
<p>Galfrascoli 2011 [7]</p>	<p>Cell: ocena efektywności klinicznej bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC)</p> <p>Synteza wyników: przegląd</p>	<p>Populacja: pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami:</p> <p><u>Upřednio nileczeni (Kabbinar 2003, Kabbinar 2005, Hurwitz 2004, Saltz 2008, Tebbut 2010)</u></p> <p><u>Kwalifikowani do terapii II rzutu</u></p>	<p>Włączone badania: 6 badań RCT, w których włączono łącznie 3,385 chorych.</p> <p>Wyniki:</p> <table border="1"> <tr> <td>Porównanie</td> <td>HR/RR [95% CI]</td> <td>Heterogeniczność</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: OS</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>0,80 [0,71; 0,91]</td> <td>fixed, I²=39%</td> </tr> </table>	Porównanie	HR/RR [95% CI]	Heterogeniczność	Punkt końcowy: OS			B + CT vs CT	0,80 [0,71; 0,91]	fixed, I ² =39%						
Porównanie	HR/RR [95% CI]	Heterogeniczność																
Punkt końcowy: OS																		
B + CT vs CT	0,80 [0,71; 0,91]	fixed, I ² =39%																

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p>systematyczny z metaanalizą; Źródła informacji: Pubmed, Medline, CancerLit, Embase, Cochrane (do III 2010) ASCO, ESMO, ECCO, WGI (do III 2010)</p>	<p>(Giantonio 2007) Interwencja: B + CT; Komparatory: CT; Punkty końcowe: PFS, OS, ORR, wybrane AE towarzyszące leczeniu bewacyzumabem Metodyka: badania RCT</p>	<p>Punkt końcowy: PFS B + CT vs CT 0,62 [0,52; 0,74] Random I²=73%</p> <p>Punkt końcowy: nadciśnienie (3-4 stopień) B + CT vs CT 4,27 [2,80; 6,51] bd</p> <p>Punkt końcowy: wylew niedokrwienny B + CT vs CT 1,57 [1,07; 2,32] bd</p> <p>Punkt końcowy: krwawienie ogółem B + CT vs CT 2,07 [1,19; 3,62] bd</p> <p>Punkt końcowy: krwawienie z przewodu pokarmowego ogółem B + CT vs CT 7,92 [1,00; 62,66] bd</p> <p>Punkt końcowy: perforacje przewodu pokarmowego ogółem B + CT vs CT 5,04 [1,72; 14,79] bd</p> <p>Punkt końcowy: nadciśnienie ogółem B + CT vs CT 2,98 [2,32; 3,84] bd</p> <p>Punkt końcowy: białkomocz ogółem B + CT vs CT 1,88 [1,19; 2,97] bd</p> <p>Punkt końcowy: rezygnacje z leczenia z powodu AE ogółem B + CT vs CT 1,22 [1,01; 1,49] bd</p> <p>Punkt końcowy: rezygnacje z leczenia z powodu AE (3-4 stopień) B + CT vs CT 1,21 [1,03; 1,43] bd</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski						
			<p>Nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic w częstości występowania następujących działań niepożądanych: krwawienie ogółem, biegunka ogółem oraz 3-4 stopień, leukopenia 3-4 stopień, białkomocz 3-4 stopień, zator płucny 3-4 stopień.</p> <p>Wnioski: Autorzy omawianego przeglądu podali, iż obserwowane efekty leczenia bewacyzumabem znacznie przewyższają ryzyko związane z toksycznością terapii.</p>						
<p>Heinemann 2010 [12]</p>	<p>Cel: ocena efektywności klinicznej bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie w porównaniu z samą chemioterapią w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC)</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny bez metaanalizy</p> <p>Źródła informacji: Pubmed, ASCO, ESMO</p>	<p>Populacja: pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami</p> <p>Interwencja: B + CT (IFL, FOLFIRI, CAPIRI);</p> <p>Komparatory: CT (IFL, FOLFIRI, CAPIRI);</p> <p>Punkty końcowe: PFS, OS, ORR,</p> <p>Metodyka: badania RCT, badania IV fazy, badania obserwacyjne</p>	<p>Włączone badania: 17 badań o różnej jakości i metodologii.</p> <p>Wnioski: Autorzy omawianego badania podają, iż dodanie bewacyzumabu do chemioterapii opartej na różnych schematach zawierających irynotekan stanowi efektywną opcję terapeutyczną wśród pacjentów z mCRC.</p>						
<p>Li 2011 [15]</p>	<p>Cel: ocena efektywności klinicznej bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w leczeniu I rzutu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC)</p>	<p>Populacja: pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami (uprzednio nieleczeni)</p> <p>Interwencja: B + CT</p> <p>Komparatory: CT</p>	<p>Włączone badania: 4 RCT (Kabbinnar 2003, Kabbinnar 2005, Hurwitz 2004, Saltz 2008).</p> <p>Wyniki:</p> <table border="1" data-bbox="708 1308 1394 1464"> <tr> <td data-bbox="708 1308 932 1464">Porównanie</td> <td data-bbox="932 1308 1043 1464">HR/OR [95% CI]</td> <td data-bbox="1043 1308 1394 1464">Heterogeniczność</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="708 1464 1394 1532">Punkt końcowy: OS</td> </tr> </table>	Porównanie	HR/OR [95% CI]	Heterogeniczność	Punkt końcowy: OS		
Porównanie	HR/OR [95% CI]	Heterogeniczność							
Punkt końcowy: OS									

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																					
	<p>Synthese wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: PubMed, Embase (do 2009)</p>	<p>Punkty końcowe: PFS, OS, RR, AE (3-4 stopnia)</p> <p>Metodyka: badania RCT</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="272 987 347 1070">B + CT vs CT</td> <td data-bbox="272 1070 347 1153">0,79 [0,61; 0,97]</td> <td data-bbox="272 1153 347 1236">Random, I²=70%</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="272 1236 347 1319">Punkt końcowy: PFS</td> </tr> <tr> <td data-bbox="272 1319 347 1402">B + CT vs CT</td> <td data-bbox="272 1402 347 1485">0,65 [0,42; 0,85]</td> <td data-bbox="272 1485 347 1568">Random, I²=88%</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="272 1568 347 1650">Punkt końcowy: odpowiedź na leczenie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="272 1650 347 1733">B + CT vs CT</td> <td data-bbox="272 1733 347 1816">1,32 [0,89; 1,98]</td> <td data-bbox="272 1816 347 1899">Random, I²=72%</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="272 1899 347 1982">Punkt końcowy: AE (3-4 stopnia)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="272 1982 347 2065">B + CT vs CT</td> <td data-bbox="272 2065 347 2148">1,12 [1,03; 1,21]</td> <td data-bbox="272 2148 347 2231">Random, I²=54%</td> </tr> </table> <p>Wnioski: Autorzy przeglądu wskazują, iż dodanie bewacyzumabu do chemioterapii wśród pacjentów uprzednio nieleczonych wydłuża ich przeżycie całkowite oraz czas wolny od progresji choroby bez wpływu na wydłużenie szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie. Częstość występowania AE w stopniu 3-4 jest znacznie wyższa wśród pacjentów leczonych bewacyzumabem. Autorzy podają, iż optymalną chemioterapią, z którą należy kojarzyć podanie bewacyzumabu są schemat XELIRI oraz FOLFOX-4.</p>	B + CT vs CT	0,79 [0,61; 0,97]	Random, I ² =70%	Punkt końcowy: PFS			B + CT vs CT	0,65 [0,42; 0,85]	Random, I ² =88%	Punkt końcowy: odpowiedź na leczenie			B + CT vs CT	1,32 [0,89; 1,98]	Random, I ² =72%	Punkt końcowy: AE (3-4 stopnia)			B + CT vs CT	1,12 [1,03; 1,21]	Random, I ² =54%
B + CT vs CT	0,79 [0,61; 0,97]	Random, I ² =70%																						
Punkt końcowy: PFS																								
B + CT vs CT	0,65 [0,42; 0,85]	Random, I ² =88%																						
Punkt końcowy: odpowiedź na leczenie																								
B + CT vs CT	1,32 [0,89; 1,98]	Random, I ² =72%																						
Punkt końcowy: AE (3-4 stopnia)																								
B + CT vs CT	1,12 [1,03; 1,21]	Random, I ² =54%																						

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																													
<p>Loupakis 2010 [16]</p>	<p>Cel: ocena efektywności klinicznej bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie w porównaniu z samą chemioterapią w <u>leczeniu I rzutu</u> pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC)</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: Pubmed, ASCO, ESMO, FECS (do III 2009)</p>	<p>Populacja: pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami (uprzednio nieleczeni)</p> <p>Interwencja: B + CT</p> <p>Komparatory: CT</p> <p>Punkty końcowe: PFS, OS, ORR, określone AE (nadcisnienie, krwawienia, białkomocz)</p> <p>Metodyka: badania RCT</p>	<p>Włączone badania: 5 RCT (Kabbinnar 2003, Kabbinnar 2005, Hurwitz 2004, Hurwitz 2005, Saltz 2008) w których łącznie wzięło udział 2,728 pacjentów.</p> <p>Wyniki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównanie</th> <th>HR/RR (95% CI)</th> <th>Heterogeniczność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: PFS</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>0,62 (0,48; 0,69)</td> <td>random</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: OS</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>0,78 (0,66; 0,94)</td> <td>fixed</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: ORR</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>1,16 (0,97; 1,38)</td> <td>fixed</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: PR</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>1,24 (1,06; 1,46)</td> <td>fixed</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: nadciśnienie</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>4,87 (3,12; 7,61)</td> <td>fixed</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: krwawienia</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>1,72 (0,96; 3,07)</td> <td>fixed</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: białkomocz</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>2,10 (0,64; 6,84)</td> <td>fixed</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wnioski: Autorzy przeglądu wskazują, iż dodanie bewacyzumabu do chemioterapii wśród pacjentów uprzednio nieleczonych wydłuża ich przeżycie</p>	Porównanie	HR/RR (95% CI)	Heterogeniczność	Punkt końcowy: PFS			B + CT vs CT	0,62 (0,48; 0,69)	random	Punkt końcowy: OS			B + CT vs CT	0,78 (0,66; 0,94)	fixed	Punkt końcowy: ORR			B + CT vs CT	1,16 (0,97; 1,38)	fixed	Punkt końcowy: PR			B + CT vs CT	1,24 (1,06; 1,46)	fixed	Punkt końcowy: nadciśnienie			B + CT vs CT	4,87 (3,12; 7,61)	fixed	Punkt końcowy: krwawienia			B + CT vs CT	1,72 (0,96; 3,07)	fixed	Punkt końcowy: białkomocz			B + CT vs CT	2,10 (0,64; 6,84)	fixed
Porównanie	HR/RR (95% CI)	Heterogeniczność																																														
Punkt końcowy: PFS																																																
B + CT vs CT	0,62 (0,48; 0,69)	random																																														
Punkt końcowy: OS																																																
B + CT vs CT	0,78 (0,66; 0,94)	fixed																																														
Punkt końcowy: ORR																																																
B + CT vs CT	1,16 (0,97; 1,38)	fixed																																														
Punkt końcowy: PR																																																
B + CT vs CT	1,24 (1,06; 1,46)	fixed																																														
Punkt końcowy: nadciśnienie																																																
B + CT vs CT	4,87 (3,12; 7,61)	fixed																																														
Punkt końcowy: krwawienia																																																
B + CT vs CT	1,72 (0,96; 3,07)	fixed																																														
Punkt końcowy: białkomocz																																																
B + CT vs CT	2,10 (0,64; 6,84)	fixed																																														

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																																
			<p>całkowite oraz czas wolny od progresji choroby. Pacjenci leczeni bewacyzumabem są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia nadciśnienia.</p>																																																
Lv 2013 [17]	<p>Cel: ocena efektywności klinicznej bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC)</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: PubMed, Cochrane Library (do III 2012)</p>	<p>Populacja: pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami poprzednio nieleczeni; kwalifikujący się do terapii II rzutu;</p> <p>Interwencja: B + CT</p> <p>Komparatory: CT</p> <p>Punkty końcowe: PFS, OS</p> <p>Metodyka: badania RCT</p>	<p>Włączone badania: 10 RCT, w których łącznie wzięło udział 1,366 pacjentów.</p> <p>Wyniki:</p> <table border="1" data-bbox="416 719 703 1942"> <thead> <tr> <th>Porównanie</th> <th>HR/OR [95% CI]</th> <th>Heterogeniczność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: OS</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>0,78 [0,70; 0,87]</td> <td>Random, I²=43,5%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: PFS</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>0,59 [0,51; 0,87]</td> <td>Random, I²=61,6%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: odpowiedź guza na leczenie</td> </tr> <tr> <td>B +CT vs CT</td> <td>1,79 [1,28; 2,50]</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: AE ogółem</td> </tr> <tr> <td>B +CT vs CT</td> <td>2,14 [1,71; 2,69]</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: nadciśnienie 3-4 stopnia</td> </tr> <tr> <td>B +CT vs CT</td> <td>5,68 [4,26; 7,57]</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: zdarzenia zakrzepowo-zatorowe3-4 stopnia</td> </tr> <tr> <td>B +CT vs CT</td> <td>1,56 [1,23; 1,97]</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: krwawienia 3-4 stopnia</td> </tr> <tr> <td>B +CT vs CT</td> <td>1,30 [0,68; 2,51]</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: białkomoc3-4 stopnia</td> </tr> </tbody> </table>	Porównanie	HR/OR [95% CI]	Heterogeniczność	Punkt końcowy: OS			B + CT vs CT	0,78 [0,70; 0,87]	Random, I ² =43,5%	Punkt końcowy: PFS			B + CT vs CT	0,59 [0,51; 0,87]	Random, I ² =61,6%	Punkt końcowy: odpowiedź guza na leczenie			B +CT vs CT	1,79 [1,28; 2,50]	bd	Punkt końcowy: AE ogółem			B +CT vs CT	2,14 [1,71; 2,69]	bd	Punkt końcowy: nadciśnienie 3-4 stopnia			B +CT vs CT	5,68 [4,26; 7,57]	bd	Punkt końcowy: zdarzenia zakrzepowo-zatorowe3-4 stopnia			B +CT vs CT	1,56 [1,23; 1,97]	bd	Punkt końcowy: krwawienia 3-4 stopnia			B +CT vs CT	1,30 [0,68; 2,51]	bd	Punkt końcowy: białkomoc3-4 stopnia		
Porównanie	HR/OR [95% CI]	Heterogeniczność																																																	
Punkt końcowy: OS																																																			
B + CT vs CT	0,78 [0,70; 0,87]	Random, I ² =43,5%																																																	
Punkt końcowy: PFS																																																			
B + CT vs CT	0,59 [0,51; 0,87]	Random, I ² =61,6%																																																	
Punkt końcowy: odpowiedź guza na leczenie																																																			
B +CT vs CT	1,79 [1,28; 2,50]	bd																																																	
Punkt końcowy: AE ogółem																																																			
B +CT vs CT	2,14 [1,71; 2,69]	bd																																																	
Punkt końcowy: nadciśnienie 3-4 stopnia																																																			
B +CT vs CT	5,68 [4,26; 7,57]	bd																																																	
Punkt końcowy: zdarzenia zakrzepowo-zatorowe3-4 stopnia																																																			
B +CT vs CT	1,56 [1,23; 1,97]	bd																																																	
Punkt końcowy: krwawienia 3-4 stopnia																																																			
B +CT vs CT	1,30 [0,68; 2,51]	bd																																																	
Punkt końcowy: białkomoc3-4 stopnia																																																			

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski															
			<table border="1"> <tr> <td data-bbox="272 1406 347 1512">B +CT vs CT</td> <td data-bbox="272 1512 347 1617">3,03 [1,73; 5,91]</td> <td data-bbox="272 1617 347 1722">bd</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="272 1722 347 1827">Punkt końcowy: perforacje w obrębie przewodu pokarmowego 3-4 stopnia</td> </tr> <tr> <td data-bbox="272 1827 347 1933">B +CT vs CT</td> <td data-bbox="272 1933 347 2038">2,55 [1,10; 5,91]</td> <td data-bbox="272 2038 347 2143">bd</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="272 2143 347 2240">Punkt końcowy: zmęczenie 3-4 stopnia</td> </tr> <tr> <td data-bbox="272 2248 347 2240">B +CT vs CT</td> <td data-bbox="272 2354 347 2240">1,31 [1,05; 1,65]</td> <td data-bbox="272 2459 347 2240">bd</td> </tr> </table>	B +CT vs CT	3,03 [1,73; 5,91]	bd	Punkt końcowy: perforacje w obrębie przewodu pokarmowego 3-4 stopnia			B +CT vs CT	2,55 [1,10; 5,91]	bd	Punkt końcowy: zmęczenie 3-4 stopnia			B +CT vs CT	1,31 [1,05; 1,65]	bd
B +CT vs CT	3,03 [1,73; 5,91]	bd																
Punkt końcowy: perforacje w obrębie przewodu pokarmowego 3-4 stopnia																		
B +CT vs CT	2,55 [1,10; 5,91]	bd																
Punkt końcowy: zmęczenie 3-4 stopnia																		
B +CT vs CT	1,31 [1,05; 1,65]	bd																
<p>Macedo 2012 [4, 18]</p>	<p>Cel: ocena efektywności klinicznej bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w <u>leczeniu I rzutu</u> pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC)</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: Medline, Embase,</p>	<p>Populacja: pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami (uprzednio nieleczeni)</p> <p>Interwencja: B + CT</p> <p>Komparatory: CT</p> <p>Punkty końcowe: PFS, OS, ORR, określone AE (naddcśnienie, krwawienia, białkomoc, perforacje, zdarzenia zakrzepowo-</p>	<p>Wnioski: Autorzy przeglądu wskazują, iż dodanie bewacyzumabu do chemioterapii wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego wydłuża ich przeżycie całkowite oraz czas wolny od progresji choroby jak również zwiększa szanse wystąpienia odpowiedzi na leczenie. Podanie bewacyzumabu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania AE ogółem oraz AE charakterystycznych dla bewacyzumabu tj. naddcśnienia, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, białkomoczu, perforacji w obrębie przewodu pokarmowego oraz zmęczenia.</p> <p>Włączone badania: 7 RCT (<i>Kabbinnar 2003, Kabbinnar 2005, Hurwitz 2004, Saltz 2008, Stathopoulos 2010, Tebutt, 2010, Itaca</i>) w których łącznie wzięło udział 3, 436 pacjentów.</p> <p>Wyniki:</p> <table border="1"> <tr> <td data-bbox="416 1406 491 1512">Porównanie</td> <td data-bbox="416 1512 491 1617">HR/RR (95% CI)</td> <td data-bbox="416 1617 491 1722">Heterogeniczność</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="416 1722 491 1827">Punkt końcowy: PFS</td> </tr> <tr> <td data-bbox="416 1827 491 1933">B + CT vs CT</td> <td data-bbox="416 1933 491 2038">0,68 [0,59; 0,78] (4)</td> <td data-bbox="416 2038 491 2143">Random, I²=67%</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="416 2143 491 2240">Punkt końcowy: OS</td> </tr> </table>	Porównanie	HR/RR (95% CI)	Heterogeniczność	Punkt końcowy: PFS			B + CT vs CT	0,68 [0,59; 0,78] (4)	Random, I ² =67%	Punkt końcowy: OS					
Porównanie	HR/RR (95% CI)	Heterogeniczność																
Punkt końcowy: PFS																		
B + CT vs CT	0,68 [0,59; 0,78] (4)	Random, I ² =67%																
Punkt końcowy: OS																		

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	Litacs, The Cochrane Library (od VIII 2002 do VI 2016), ASCO, ESMO - (od 2005 do 2013)	zatorowe) Metodyka: badania RCT	0,89 [0,78; 1,02] (4) Random, I ² =61% Punkt końcowy: ORR
			1,12 [0,94; 1,33] (18) fixed, I ² =35%
			Punkt końcowy: nadciśnienie ogółem
			7,80 [4,36; 13,94] (18) fixed, I ² =8%
			Punkt końcowy: nadciśnienie (3-5 stopnia)
			4,92 [2,16; 11,11] (18) fixed, I ² =0%
			Punkt końcowy: krwawienia ogółem
			1,78 [1,07; 2,95] (18) fixed, I ² =15%
			Punkt końcowy: perforacje w obrębie przewodu pokarmowego ogółem
			1,80 [0,78; 4,17] (18) fixed, I ² =0%
			Punkt końcowy: zdarzenia zakrzepowo-zatorowe ogółem
			1,30 [1,01; 1,67] (18) fixed, I ² =0%
			Punkt końcowy: białkomocz (3-5 stopień)
			5,57 [1,23; 25,32] (18) fixed, I ² =0%
			Punkt końcowy: przerwanie leczenia z powodu AE
			1,47 [1,19; 1,83] (18) fixed, I ² =20%
			Punkt końcowy: zgony (w okresie 60 dni)
			1,00 [0,61; 1,63] (18) fixed, I ² =9%

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Ni 2010 [21] (abstrakt)</p>	<p>Cel: ocena efektywności klinicznej bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w leczeniu I rzutu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC)</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: PubMed, Embase, The Cochrane Library, China Journal Full Text Database, Chinese Bio-medical literature database, Chinese scientific journals full text database (IX 2009)</p>	<p>Populacja: pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami (uprzednio nieleczeni)</p> <p>Interwencja: B + CT</p> <p>Komparatory: CT</p> <p>Punkty końcowe: ORR, określone AE (naddisnienie, krwawienia, białkomoczn perforacje, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe)</p> <p>Metodyka: badania RCT</p>	<p>Wnioski: Autorzy przeglądu wskazują, iż dodanie bewacyzumabu do chemioterapii wśród pacjentów uprzednio nieleczonych wydłuża ich przeżycie całkowite, oraz czas wolny od progresji choroby. Pacjenci leczeni bewacyzumabem są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia nadciśnienia w tym naddisnienia 3-5 stopnia, krwawienia, białkomoczu, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych jak również istotnie częściej rezygnują z leczenia z powodu AE.</p> <p>Włączone badania: 6 RCT, w których łącznie wzięło udział 2,646 pacjentów.</p>
Wyniki:			
Porównanie		RR/RB [95% CI]	Heterogeniczność
B + CT vs CT		Punkt końcowy: ORR 1,27 (1,00; 1,61)	bd
B + CT vs CT		Punkt końcowy: AE (3-4 stopnia)	
B + CT vs CT		Punkt końcowy: naddisnienie (3-4 stopnia)	
B + CT vs CT		Punkt końcowy: rezygnacje z badania z powodu AE	
B + CT vs CT		Punkt końcowy: perforacje w obrębie przewodu pokarmowego	
B + CT vs CT		Punkt końcowy: krwawienie (3-5 stopień)	

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																	
<p>Petrelli 2013 [22]</p>	<p>Cel: ocena efektywności bewacyzumabu podawanego w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w leczeniu pacjentów z rakiem jelita</p>	<p>Populacja: uprzednio nieleczeni pacjenci z rakiem jelita grubego; Interwencja: B + FOLFIRI</p>	<table border="1"> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>1,50 [0,87; 2,57]</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: zgon (w okresie 60 dni)</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>0,71 [0,45; 1,11]</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: leukopenia (3-5 stopień)</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>1,17 [0,97; 1,42]</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: zator płucny (3-5 stopień)</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>0,84 [0,46; 1,53]</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: białkomocz (3-5 stopień)</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>2,26 [0,69; 7,33]</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: biegunka (3-5 stopień)</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>1,18 [0,99; 1,41]</td> <td>bd</td> </tr> </table> <p>Wnioski: Autorzy przeglądu wskazują, iż dodanie bewacyzumabu do chemioterapii wśród pacjentów uprzednio nieleczonych wydłuża ich przeżycie całkowite, oraz czas wolny od progresji choroby jak również zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Pacjenci leczeni bewacyzumabem są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia nadciśnienia, rezygnacji z leczenia z powodu AE, perforacji w obrębie układu pokarmowego.</p> <p>Włączone badania: 29 badań, w których oceniano łącznie 3 502 chorych.</p> <p>Wyniki:</p>	B + CT vs CT	1,50 [0,87; 2,57]	bd	Punkt końcowy: zgon (w okresie 60 dni)			B + CT vs CT	0,71 [0,45; 1,11]	bd	Punkt końcowy: leukopenia (3-5 stopień)			B + CT vs CT	1,17 [0,97; 1,42]	bd	Punkt końcowy: zator płucny (3-5 stopień)			B + CT vs CT	0,84 [0,46; 1,53]	bd	Punkt końcowy: białkomocz (3-5 stopień)			B + CT vs CT	2,26 [0,69; 7,33]	bd	Punkt końcowy: biegunka (3-5 stopień)			B + CT vs CT	1,18 [0,99; 1,41]	bd
B + CT vs CT	1,50 [0,87; 2,57]	bd																																		
Punkt końcowy: zgon (w okresie 60 dni)																																				
B + CT vs CT	0,71 [0,45; 1,11]	bd																																		
Punkt końcowy: leukopenia (3-5 stopień)																																				
B + CT vs CT	1,17 [0,97; 1,42]	bd																																		
Punkt końcowy: zator płucny (3-5 stopień)																																				
B + CT vs CT	0,84 [0,46; 1,53]	bd																																		
Punkt końcowy: białkomocz (3-5 stopień)																																				
B + CT vs CT	2,26 [0,69; 7,33]	bd																																		
Punkt końcowy: biegunka (3-5 stopień)																																				
B + CT vs CT	1,18 [0,99; 1,41]	bd																																		

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p>grubego z przerzutami (populacja pacjentów zakwalifikowanych do I rzutu leczenia)</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: Pubmed (do X 2012) Embase (do X 2012)</p>	<p>Komparatory: brak</p> <p>Punkty końcowe: PFS, OS, ORR, AE</p> <p>Metodyka: badania RCT, nRCT prospektywne i retrospektywne badania z jedną grupą</p>	<p>Porównanie</p> <p>Mediana / odsetek (95% CI)*</p> <p>Heterogeniczność</p>
			<p>Punkt końcowy: PFS</p> <p>10,8 m-c [8,9; 12,8]</p> <p>bd</p>
			<p>Punkt końcowy: OS</p> <p>23,7 m-c [18,1; 31,6]</p> <p>bd</p>
			<p>Punkt końcowy: RR</p> <p>51,4% [38,0; 63,0]</p> <p>bd</p>
			<p>Punkt końcowy: Resekcja guzów wtórnych</p> <p>9,3%</p> <p>przerzuty do wątroby: 18%</p> <p>bd</p>
			<p>Punkt końcowy: nadciśnienie (3-4 stopnia)</p> <p>6,2%</p> <p>bd</p>
			<p>Punkt końcowy: białkomocz (3-4 stopnia)</p> <p>0,7%</p> <p>bd</p>
			<p>Punkt końcowy: krwawienie (3-4 stopnia)</p> <p>2,28%</p> <p>bd</p>
			<p>Punkt końcowy: zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (3-4 stopnia)</p> <p>8,9%</p> <p>bd</p>

*wyniki ważone wielkości próby

Wnioski: Autorzy przeglądu wskazują, iż dodanie bewacyzumabu do chemioterapii wśród pacjentów uprzednio nieleczonych pozwala na osiągnięcie

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																										
<p>Wang Ming 2014 [29]</p>	<p>Cel: ocena efektywności klinicznej bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w <u>leczeniu I rzutu</u> pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC)</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z meta analizą</p> <p>Źródła informacji: Pubmed, The Cochrane Library, Embase (do IV 2013)</p>	<p>Populacja: pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami (uprzednio nieleczeni)</p> <p>Interwencja: B + CT</p> <p>Komparatory: CT</p> <p>Punkty końcowe: OS, PFS, ORR, CR, PR, AE III/IV stopnia, zgony w okresie 60 dni, określone AE (nadciśnienie, krwawienia, biegunka, leukopenia, białkomocz perforacje, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, komplikacje w gojeniu się ran)</p> <p>Metodyka: badania RCT</p>	<p>przeżyła wolnego od progresji choroby wynoszącego 10,8 miesiąca, przeżyła całkowitego wynoszącego 23,7 miesiąca. Ryzyko wystąpienia nadciśnienia, białkomoczu, krwawienia oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w 3-4 stopniu nasilenia wynosi odpowiednio 6,2%, 0,7%, 2,28% oraz 8,9%.</p> <p>Włączone badania: 6 RCT (Kabbinaar 2003, Hurwitz 2004, Saltz 2008, Stathopoulos 2010, Tebutt, 2010, Guan 2011) w których łącznie wzięło udział 3, 066 pacjentów.</p> <p style="text-align: center;">Wyniki:</p> <table border="1" data-bbox="635 1420 708 1957"> <thead> <tr> <th>Porównanie</th> <th>RR/HR (95% CI)</th> <th>Heterogeniczność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Punkt końcowy: ORR</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>1,22 (1,01;1,46)</td> <td>58%</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Punkt końcowy: CR</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>1,98 (0,94; 4,14)</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Punkt końcowy: PR</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>1,26 (1,09;1,45)</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Punkt końcowy: OS</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>0,83 (0,70, 0,97)</td> <td>82%</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Punkt końcowy: PFS</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>0,60 (0,47, 0,77)</td> <td>55%</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Punkt końcowy: AE III/IV stopnia</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>1,56 (1,29-1,89)</td> <td>36%</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Punkt końcowy: zgony (60 dni)</td> </tr> </tbody> </table>	Porównanie	RR/HR (95% CI)	Heterogeniczność	Punkt końcowy: ORR			B + CT vs CT	1,22 (1,01;1,46)	58%	Punkt końcowy: CR			B + CT vs CT	1,98 (0,94; 4,14)	0%	Punkt końcowy: PR			B + CT vs CT	1,26 (1,09;1,45)	0%	Punkt końcowy: OS			B + CT vs CT	0,83 (0,70, 0,97)	82%	Punkt końcowy: PFS			B + CT vs CT	0,60 (0,47, 0,77)	55%	Punkt końcowy: AE III/IV stopnia			B + CT vs CT	1,56 (1,29-1,89)	36%	Punkt końcowy: zgony (60 dni)		
Porównanie	RR/HR (95% CI)	Heterogeniczność																																											
Punkt końcowy: ORR																																													
B + CT vs CT	1,22 (1,01;1,46)	58%																																											
Punkt końcowy: CR																																													
B + CT vs CT	1,98 (0,94; 4,14)	0%																																											
Punkt końcowy: PR																																													
B + CT vs CT	1,26 (1,09;1,45)	0%																																											
Punkt końcowy: OS																																													
B + CT vs CT	0,83 (0,70, 0,97)	82%																																											
Punkt końcowy: PFS																																													
B + CT vs CT	0,60 (0,47, 0,77)	55%																																											
Punkt końcowy: AE III/IV stopnia																																													
B + CT vs CT	1,56 (1,29-1,89)	36%																																											
Punkt końcowy: zgony (60 dni)																																													

Badanie

Metodyka

Kryteria selekcji

Wyniki i wnioski

B + CT vs CT	0,94 (0,59-1,50)	1%
Punkt końcowy: nadciśnienie (III/IV stopnia)		
B + CT vs CT	4,78 (2,89-7,91)	0%
Punkt końcowy: biegunka (III/IV stopnia)		
B + CT vs CT	1,33 (1,12-1,57)	0%
Punkt końcowy: leukopenia (III/IV stopnia)		
B + CT vs CT	1,36 (1,04-1,76)	0%
Punkt końcowy: białkomoc (III/IV stopnia)		
B + CT vs CT	2,62 (0,94-7,32)	0%
Punkt końcowy: krwawienia (III/IV stopnia)		
B + CT vs CT	1,25 (0,73-2,15)	0%
Punkt końcowy: zakrzepica		
B + CT vs CT	1,32 (0,93-1,88)	5%
Punkt końcowy: perforacje GI		
B + CT vs CT	3,41 (1,20-9,66)	0%
Punkt końcowy: zaburzenia gojenia się ran		
B + CT vs CT	0,49 (0,04-5,37)	nd

Wnioski: Autorzy przeglądu wskazują, iż dodanie bewacyzumabu do chemioterapii wśród pacjentów uprzednio nieleczonych wydłuża ich przeżycie całkowite oraz czas wolny od progresji choroby jak również zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Terapia

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																					
<p>Whyte 2012 (NICE) [2, 20, 31]</p>	<p>Cel: ocena efektywności bewacyzumabu podawanego w skojarzeniu ze schematem FOLFOX-4 lub XELOX w porównaniu z samą chemioterapią FOLFOX-4 lub XELOX w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (populacja pacjentów zakwalifikowanych do I oraz II rzutu)</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p>	<p>Populacja: pacjenci z rakiem jelita grubego; uprzednio nieleczeni (N016966) <u>kwalifikujący się do terapii II rzutu</u>; (<i>Giantonio 2007</i>) Interwencja: B + CT (FOLFOX-4 lub XELOX) Komparatory: FOLFOX-4, XELOX; Punkty końcowe: PFS, OS, Metodyka: badania RCT</p>	<p>z udziałem bewacyzumabu wiąże się istotnym wzrostem ryzyka wystąpieniem określonych działań niepożądanych tj. biegunki, nadciśnienia, białkomoczu, leukopenii jak również perforacji GI oraz zaburzeń w gojeniu się ran.</p> <p>Wiązane badania: 2 badania RCT. Przedstawiono wyniki tylko dla I linii leczenia.</p> <p>Wyniki:</p> <table border="1" data-bbox="421 792 715 1391"> <thead> <tr> <th>Porównanie</th> <th>HR (95% CI)</th> <th>Heterogeniczność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: PFS</td> </tr> <tr> <td>B + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4</td> <td>0,89 [0,74; 1,06]</td> <td>nd</td> </tr> <tr> <td>B + XELOX vs XELOX</td> <td>0,80 [0,66; 0,96]</td> <td>nd</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: OS</td> </tr> <tr> <td>B + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4</td> <td>0,94 [0,75; 1,16]</td> <td>nd</td> </tr> <tr> <td>B + XELOX vs XELOX</td> <td>0,84 [0,68; 1,04]</td> <td>nd</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wnioski: Nie odnotowano istotnej statystycznie korzyści w postaci wydłużenia mediany PFS lub OS dla pacjentów poddanych leczeniu z zastosowaniem bewacyzumabu w porównaniu z samą chemioterapią FOLFOX-4 lub XELOX.</p>	Porównanie	HR (95% CI)	Heterogeniczność	Punkt końcowy: PFS			B + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4	0,89 [0,74; 1,06]	nd	B + XELOX vs XELOX	0,80 [0,66; 0,96]	nd	Punkt końcowy: OS			B + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4	0,94 [0,75; 1,16]	nd	B + XELOX vs XELOX	0,84 [0,68; 1,04]	nd
Porównanie	HR (95% CI)	Heterogeniczność																						
Punkt końcowy: PFS																								
B + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4	0,89 [0,74; 1,06]	nd																						
B + XELOX vs XELOX	0,80 [0,66; 0,96]	nd																						
Punkt końcowy: OS																								
B + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4	0,94 [0,75; 1,16]	nd																						
B + XELOX vs XELOX	0,84 [0,68; 1,04]	nd																						
<p>Ubago 2011 [32] (abstrakt)</p>	<p>Cel: ocena efektywności klinicznej bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w leczeniu I rzutu</p>	<p>Populacja: pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami (uprzednio nieleczeni)</p>	<p>Wiązane badania: 2 RCT (bd).</p> <p>Wyniki:</p> <table border="1" data-bbox="715 725 991 1921"> <thead> <tr> <th>Porównanie</th> <th>HR/RR [95% CI]</th> <th>Heterogeniczność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Wnioski:</td> </tr> </tbody> </table>	Porównanie	HR/RR [95% CI]	Heterogeniczność	Wnioski:																	
Porównanie	HR/RR [95% CI]	Heterogeniczność																						
Wnioski:																								

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																		
	<p>pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC)</p> <p>Synthese wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: PubMed, Embase, The Cochrane, CRD, (do VI 2011)</p>	<p>Interwencja: B + CT</p> <p>Komparatory: CT</p> <p>Punkty końcowe: PFS, OS, ORR</p> <p>Metodyka: PS, metaanaliza, badania RCT</p>	<table border="1"> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Punkt końcowy: OS</td> </tr> <tr> <td>B + IFL vs IFL</td> <td>0,66 p<0,001</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Punkt końcowy: PFS</td> </tr> <tr> <td>B + IFL vs IFL</td> <td>0,54 p<0,001</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Punkt końcowy: OS/ORR</td> </tr> <tr> <td>B + FOLFOX/XELOX vs FOLFOX/XELOX</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Punkt końcowy: PFS</td> </tr> <tr> <td>B + FOLFOX/XELOX vs FOLFOX/XELOX</td> <td>0,83 [0,72; 0,95]</td> </tr> <tr> <td></td> <td>nd</td> </tr> </table> <p>Wnioski: Autorzy przeglądu wskazują, iż dodanie bewacyzumabu do chemioterapii IFL wśród pacjentów uprzednio nieleczonych wydłuża ich przeżycie całkowite oraz czas wolny od progresji choroby jak również zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Pacjenci leczeni bewacyzumabem w skojarzeniu z FOLFOX/XELOX w porównaniu z samą terapią FOLFOX/XELOX wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby bez wpływu zarówno na obiektywną odpowiedź na leczenie oraz przedłużenie życia chorych. Autorzy podkreślają, iż brak jest badań bezpośrednio porównujących B + FOLFIRI vs FOLFIRI.</p>	Punkt końcowy: OS		B + IFL vs IFL	0,66 p<0,001	Punkt końcowy: PFS		B + IFL vs IFL	0,54 p<0,001	Punkt końcowy: OS/ORR		B + FOLFOX/XELOX vs FOLFOX/XELOX	NS	Punkt końcowy: PFS		B + FOLFOX/XELOX vs FOLFOX/XELOX	0,83 [0,72; 0,95]		nd
Punkt końcowy: OS																					
B + IFL vs IFL	0,66 p<0,001																				
Punkt końcowy: PFS																					
B + IFL vs IFL	0,54 p<0,001																				
Punkt końcowy: OS/ORR																					
B + FOLFOX/XELOX vs FOLFOX/XELOX	NS																				
Punkt końcowy: PFS																					
B + FOLFOX/XELOX vs FOLFOX/XELOX	0,83 [0,72; 0,95]																				
	nd																				

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																																			
<p>Wagner 2009 [28] Cochrane Review*</p>	<p>Cel: ocena efektywności klinicznej bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią wśród pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC)</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: Medline, The Cochrane Clinical Trials Database, ESMO, ASCO, ECCO (do XI 2008)</p>	<p>Populacja: pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami</p> <p>uprzednio nieleczeni (Kabbinar 2003, Kabbinar 2005, Hurwitz 2004, Saltz 2008)</p> <p><u>II linia leczenia:</u> (Giantonio 2007)</p> <p>Interwencja: B + CT</p> <p>Komparatory: CT</p> <p>Punkty końcowe: PFS, OS, ORR</p> <p>Metodyka: badania RCT</p>	<p>Wiązane badania: 5 RCT, w których analizowano łącznie 3,103 pacjentów. Przedstawiono wyniki tylko dla I linii leczenia.</p> <p>Wyniki: Przedstawiono wyniki tylko dla I linii leczenia</p> <table border="1" data-bbox="399 1912 702 2067"> <thead> <tr> <th>Porównanie</th> <th>HR/RR [95% CI]</th> <th>Heterogeniczność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: OS</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>0,81 [0,73, 0,90]</td> <td>fixed, I²=49%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: PFS</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>0,61 [0,45, 0,83]</td> <td>random, I²=84%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: RR</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>1,41 [0,92, 2,15]</td> <td>random, I²=76%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: zgony (w okresie 60 dni)</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>0,70 [0,44, 1,11]</td> <td>fixed, I²=49%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: zgony związane z leczeniem</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>0,93 [0,55, 1,58]</td> <td>fixed, I²=0%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: Przerwanie leczenia z powodu AE</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>1,50 [1,21, 1,86]</td> <td>fixed, I²=6%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: AE (3-4 stopień)</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>1,65 [1,36, 2,00]</td> <td>fixed, I²=54%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: nadciśnienie (3-4 stopień)</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>4,86 [2,99; 7,90]</td> <td>fixed, I²=0%</td> </tr> </tbody> </table>	Porównanie	HR/RR [95% CI]	Heterogeniczność	Punkt końcowy: OS			B + CT vs CT	0,81 [0,73, 0,90]	fixed, I ² =49%	Punkt końcowy: PFS			B + CT vs CT	0,61 [0,45, 0,83]	random, I ² =84%	Punkt końcowy: RR			B + CT vs CT	1,41 [0,92, 2,15]	random, I ² =76%	Punkt końcowy: zgony (w okresie 60 dni)			B + CT vs CT	0,70 [0,44, 1,11]	fixed, I ² =49%	Punkt końcowy: zgony związane z leczeniem			B + CT vs CT	0,93 [0,55, 1,58]	fixed, I ² =0%	Punkt końcowy: Przerwanie leczenia z powodu AE			B + CT vs CT	1,50 [1,21, 1,86]	fixed, I ² =6%	Punkt końcowy: AE (3-4 stopień)			B + CT vs CT	1,65 [1,36, 2,00]	fixed, I ² =54%	Punkt końcowy: nadciśnienie (3-4 stopień)			B + CT vs CT	4,86 [2,99; 7,90]	fixed, I ² =0%
Porównanie	HR/RR [95% CI]	Heterogeniczność																																																				
Punkt końcowy: OS																																																						
B + CT vs CT	0,81 [0,73, 0,90]	fixed, I ² =49%																																																				
Punkt końcowy: PFS																																																						
B + CT vs CT	0,61 [0,45, 0,83]	random, I ² =84%																																																				
Punkt końcowy: RR																																																						
B + CT vs CT	1,41 [0,92, 2,15]	random, I ² =76%																																																				
Punkt końcowy: zgony (w okresie 60 dni)																																																						
B + CT vs CT	0,70 [0,44, 1,11]	fixed, I ² =49%																																																				
Punkt końcowy: zgony związane z leczeniem																																																						
B + CT vs CT	0,93 [0,55, 1,58]	fixed, I ² =0%																																																				
Punkt końcowy: Przerwanie leczenia z powodu AE																																																						
B + CT vs CT	1,50 [1,21, 1,86]	fixed, I ² =6%																																																				
Punkt końcowy: AE (3-4 stopień)																																																						
B + CT vs CT	1,65 [1,36, 2,00]	fixed, I ² =54%																																																				
Punkt końcowy: nadciśnienie (3-4 stopień)																																																						
B + CT vs CT	4,86 [2,99; 7,90]	fixed, I ² =0%																																																				

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																							
<p>Welch 2010 [30]</p>	<p>Cel: ocena efektywności klinicznej bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC)</p>	<p>Populacja: pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami <u>uprzednio nieleczeni</u> (Kabbinar 2003, Kabbinar 2005, Hurwitz 2004, Saltz 2008)</p>	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">Punkt końcowy: zdarzenia zakrzepowo-zatorowe(3-4 stopień)</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>1,07 [0,55, 2,08] fixed, I²=45%</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Punkt końcowy: zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (tętnicze) (3-4 stopień)</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>2,05 [1,14, 3,71] fixed, I²=0%</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Punkt końcowy: białkomocz (3-4 stopień)</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>2,27 [0,69, 7,40] fixed, I²=0%</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Punkt końcowy: krwawienia (3-4 stopień)</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>1,51 [0,87, 2,62] fixed, I²=0%</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Punkt końcowy: perforacje przewodu pokarmowego (3-4 stopień)</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>9,15 [1,69, 49,57] fixed, I²=0%</td> </tr> </table> <p>Wnioski: Przeprowadzona przez autorów przeglądu analiza statystyczna wskazuje, iż dodanie bewacyzumabu do chemioterapii wśród pacjentów uprzednio nieleczonych wydłużyła ich przeżycie całkowite, oraz czas wolny od progresji choroby. Zastosowane leczenie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wycofania z leczenia z powodu AE, wystąpienia nadciśnienia, perforacji w obrębie przewodu pokarmowego, zdarzeń zakrzepowych (tętnicznych).</p> <p>Wiązane badania: 5 RCT, w których analizowano łącznie 3,103 pacjentów. Przedstawiono wyniki tylko dla I linii leczenia.</p> <p style="text-align: center;">wyniki:</p> <table border="1"> <tr> <td>Porównanie</td> <td>HR/RR [95% CI]</td> <td>Heterogeniczność</td> </tr> </table>	Punkt końcowy: zdarzenia zakrzepowo-zatorowe(3-4 stopień)		B + CT vs CT	1,07 [0,55, 2,08] fixed, I ² =45%	Punkt końcowy: zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (tętnicze) (3-4 stopień)		B + CT vs CT	2,05 [1,14, 3,71] fixed, I ² =0%	Punkt końcowy: białkomocz (3-4 stopień)		B + CT vs CT	2,27 [0,69, 7,40] fixed, I ² =0%	Punkt końcowy: krwawienia (3-4 stopień)		B + CT vs CT	1,51 [0,87, 2,62] fixed, I ² =0%	Punkt końcowy: perforacje przewodu pokarmowego (3-4 stopień)		B + CT vs CT	9,15 [1,69, 49,57] fixed, I ² =0%	Porównanie	HR/RR [95% CI]	Heterogeniczność
Punkt końcowy: zdarzenia zakrzepowo-zatorowe(3-4 stopień)																										
B + CT vs CT	1,07 [0,55, 2,08] fixed, I ² =45%																									
Punkt końcowy: zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (tętnicze) (3-4 stopień)																										
B + CT vs CT	2,05 [1,14, 3,71] fixed, I ² =0%																									
Punkt końcowy: białkomocz (3-4 stopień)																										
B + CT vs CT	2,27 [0,69, 7,40] fixed, I ² =0%																									
Punkt końcowy: krwawienia (3-4 stopień)																										
B + CT vs CT	1,51 [0,87, 2,62] fixed, I ² =0%																									
Punkt końcowy: perforacje przewodu pokarmowego (3-4 stopień)																										
B + CT vs CT	9,15 [1,69, 49,57] fixed, I ² =0%																									
Porównanie	HR/RR [95% CI]	Heterogeniczność																								

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski												
	<p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: PubMed, Embase, The Cochrane Library (do 2008), ASCO (2002-2007)</p>	<p>II linia leczenia: (Giantonio 2007)</p> <p>Interwencja: B + CT</p> <p>Komparatory: CT</p> <p>Punkty końcowe: PFS, OS, ORR, AE</p> <p>Metodyka: badania RCT, metaanalizy</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="272 987 347 1070">B + CT vs CT</td> <td data-bbox="272 1070 347 1207">0,79 [0,65; 0,96]</td> <td data-bbox="272 987 347 1070">Punkt końcowy: OS</td> <td data-bbox="272 1070 347 1207">random, $I^2=55,4\%$</td> </tr> <tr> <td data-bbox="347 987 422 1070">B + CT vs CT</td> <td data-bbox="347 1070 422 1207">0,63 [0,43; 0,91]</td> <td data-bbox="347 987 422 1070">Punkt końcowy: PFS</td> <td data-bbox="347 1070 422 1207">random, $I^2=90,4\%$</td> </tr> <tr> <td data-bbox="422 987 497 1070">B + CT vs CT</td> <td data-bbox="422 1070 497 1207">1,24 [0,94; 1,64]</td> <td data-bbox="422 987 497 1070">Punkt końcowy: ORR</td> <td data-bbox="422 1070 497 1207">random, $I^2=77,1\%$</td> </tr> </table> <p>Wnioski: Przeprowadzona przez autorów przeglądu analiza statystyczna wskazuje, iż dodanie bewacyzumabu do chemioterapii wśród pacjentów uprzednio nieleczonych wydłuża ich przeżycie całkowite oraz czas wolny od progresji choroby bez wpływu na zwiększenie odsetka chorych, u których odnotowano wystąpienie objętywniej odpowiedzi na leczenie.</p>	B + CT vs CT	0,79 [0,65; 0,96]	Punkt końcowy: OS	random, $I^2=55,4\%$	B + CT vs CT	0,63 [0,43; 0,91]	Punkt końcowy: PFS	random, $I^2=90,4\%$	B + CT vs CT	1,24 [0,94; 1,64]	Punkt końcowy: ORR	random, $I^2=77,1\%$
B + CT vs CT	0,79 [0,65; 0,96]	Punkt końcowy: OS	random, $I^2=55,4\%$												
B + CT vs CT	0,63 [0,43; 0,91]	Punkt końcowy: PFS	random, $I^2=90,4\%$												
B + CT vs CT	1,24 [0,94; 1,64]	Punkt końcowy: ORR	random, $I^2=77,1\%$												

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski															
<p>W.X.QI 2014 [33]</p>	<p>Cel: Określenie, który z leków biologicznych (MoAbs; P, C lub B) dodanych do chemioterapii charakteryzuje się najlepszym wskaźnikiem całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR)</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: PubMed (od 2000 do 2013)</p>	<p>Populacja: pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami (uprzednio nieleczeni)</p> <p>Interwencja: MoAbs + CT</p> <p>Komparatory: CT</p> <p>Punkty końcowe: CR</p> <p>Metodyka: badania RCT</p>	<p>Włączone badania: 9 RCT, w których analizowano łącznie 3,790 pacjentów.</p> <p>Wyniki:</p> <table border="1" data-bbox="389 546 497 922"> <thead> <tr> <th>Porównanie</th> <th>OR [95% CI]</th> <th>Heterogeniczność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: CR</td> </tr> <tr> <td>MoAbs + CT vs CT</td> <td>1,96 (1,12; 3,46)</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>1,96 (1,05; 3,69)</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>C + CT vs CT</td> <td>1,94 (0,53; 7,19)</td> <td>bd</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wnioski: Przeprowadzona przez autorów przeglądu analiza statystyczna wskazuje, iż dodanie przeciwciał biologicznych w ramach I linii leczenia do chemioterapii wiąże się z istotnie częstszym uzyskaniem całkowitej odpowiedzi na leczenie w porównaniu z samą chemioterapią. Analiza w podgrupach ze względu na konkretny rodzaj przeciwciała wskazuje, iż jedynie bewacyzumab dodany do CT blisko dwukrotnie zwiększa szansę występowania odpowiedzi na leczenie w porównaniu z CT, podczas gdy dodanie cetuksymabu do CT pozostaje bez wpływu na raportowaną częstość całkowitej remisji choroby.</p>	Porównanie	OR [95% CI]	Heterogeniczność	Punkt końcowy: CR			MoAbs + CT vs CT	1,96 (1,12; 3,46)	0%	B + CT vs CT	1,96 (1,05; 3,69)	bd	C + CT vs CT	1,94 (0,53; 7,19)	bd
Porównanie	OR [95% CI]	Heterogeniczność																
Punkt końcowy: CR																		
MoAbs + CT vs CT	1,96 (1,12; 3,46)	0%																
B + CT vs CT	1,96 (1,05; 3,69)	bd																
C + CT vs CT	1,94 (0,53; 7,19)	bd																

*nie przedstawiono wyników dla watalanibu (n.interwencja)

8. DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

8.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest prezentacja pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji, tj. bewacyzumabu, poprzez identyfikację działań niepożądanych najczęściej występujących, poważnych, występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania leku Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego.

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem produktu Avastin® (bewacyzumab).

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku Avastin® [5], raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>), *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>].

Dodatkowo zdecydowano się na przedstawienie profilu bezpieczeństwa bewacyzumabu w oparciu o wyniki przeglądów systematycznych z metaanalizą dla szerszej niż wnioskowana populacja pacjentów tj. pacjentów onkologicznych przyjmujących bewacyzumab w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii. Taka praktyka jest akceptowalna i zalecana przez wytyczne AOTM.

8.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie danych zawartych w ChPL

W oparciu o dane z zakresu bezpieczeństwa związanego z zastosowaniem terapii bewacyzumabem dostępne w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [5] dokonano zestawienia działań niepożądanych (z uwzględnieniem częstości ich występowania), które zostały zgłoszone w trakcie przeprowadzonych badań jak również po wprowadzeniu leku na rynek.

W celu oszacowania częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Sumaryczny profil bezpieczeństwa leku Avastin® jest oparty na danych pochodzących od 3 500 pacjentów z różnymi nowotworami, w większości otrzymujących Avastin® w skojarzeniu z chemioterapią w ramach badań klinicznych.

Do najcięższych działań niepożądanych towarzyszących podaniu leku należały:

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

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

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

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

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

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

Poniżej wymieniono działania niepożądane występujące u pacjentów onkologicznych otrzymujących bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią według klasyfikacji układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania.

Tabela 34.
Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem **bewacyzumabu** [5]

Układ/narząd/działania niepożądane		Częstość w skali 3-5 NCI-CTC (≥2% różnica pomiędzy badanymi grupami, w ≥1 badaniu klinicznym)		Reakcje wszystkich stopni (≥10% różnica pomiędzy badanymi grupami, w ≥1 badaniu klinicznym)
		Bardzo często	Często	Bardzo często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Odwodnienie		X	
	Jadłowstręt			X
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia	X		
	Udar mózgu Omdlenia Senność Ból głowy		X	
	Ból głowy			X
	Zaburzenia smaku			X
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Nużności Wymioty	X		
	Perforacje jelit Niedrożność jelita Ból brzucha Zaburzenia żołądkowo-jelitowe Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej		X	
	Zaparcia Zapalenie jamy ustnej Krwotoki z odbytnicy			X
Zakażenie i zarażenia pasożytnicze	Posocznica Ropień Zakażenie		X	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia Małopłytkowość Neutropenia	X		
	Niedokrwistość		X	
Zaburzenia oka	Zaburzenia oka Zwiększone łzawienie			X
Zaburzenia serca	Zastoinowa niewydolność serca Tachykardia nadkomorowa		X	
Zaburzenia naczyniowe	Zakrzepica zatorowa (tętnicza)* Zakrzepica żył głębokich Krwotok		X	
	Nadciśnienie			X

Układ/narząd/działania niepożądane		Częstość w skali 3-5 NCI-CTC (≥2% różnica pomiędzy badanymi grupami, w ≥1 badaniu klinicznym)		Reakcje wszystkich stopni (≥10% różnica pomiędzy badanymi grupami, w ≥1 badaniu klinicznym)
		Bardzo często	Często	Bardzo często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zatorowość płucna Duszności Niedotlenienie Krwawienie z nosa		X	
	Duszności			X
	Krwawienie z nosa			X
	Nieżyt nosa			X
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zespół erytrodysestezji dłoniowo- podeszwowej		X	
	Złuszczające zapalenie skóry Sucha skóra Przebarwienia skóry			X
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	Oslabienie mięśni Bóle mięśniowe		X	
	Bóle stawowe			X
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Białkomocz Zakażenia dróg moczowych		X	
	Białkomocz			X
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie Zmęczenie	X		
	Ból Ospalność Zapalenie błon śluzowych		X	
	Gorączka Oslabienie Ból Zapalenie błon śluzowych			X

*zebrane zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, wliczając w to incydenty w obrębie naczyń mózgowych, zawał serca, przemijające napady niedokrwienne mózgu i inne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Tabela 35.

Zdarzenia niepożądane raportowane po wprowadzeniu bewacyzumabu na rynek [5]

Układ/narząd/działania niepożądane (SOC)	Reakcje (częstość*)
Zaburzenia naczyniowe	Encefalopatia nadciśnieniowa (bardzo rzadko) Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (rzadko)
Zaburzenia układu nerwowego	Zakrzepowa mikroangiopatia nerkowa, klinicznie objawiająca się proteinurią (częstość nie jest znana)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Perforacja przegrody nosa (częstość nie jest znana) Nadciśnienie płucne (częstość nie jest znana) Dysfonia (często)

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

8.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji umieszczonych na stronach FDA, EMA oraz URPL

W dniu 07.08.2013 r. przeprowadzono wyszukiwanie alertów/ powiadomień dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Avastin® na stronach internetowych następujących agencji zajmujących się m.in. monitorowaniem bezpieczeństwa leków:

- FDA (*Food and Drug Agency*) – sekcja *Drug Safety [safety alerts]*
- EMA (*European Medicine Agency*)
- URPL (*Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych*)

wpisując w okienko przeglądarki nazwę substancji czynnej.

Podczas weryfikacji danych, pominięto informacje dotyczące leczenia bewacyzumabem obrzęku płamki żółtej.

Odnalezione raporty/ alerty dotyczące bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu przedstawiono tabelarycznie poniżej.

Tabela 36.
Alerty dotyczące bezpieczeństwa stosowania Avastin®

Data publikacji informacji	Rodzaj zgłaszanego zdarzenia	Częstotliwość
URPL		
07.05.2007 [http://www.urpl.gov.pl/system/files/PL/Produkty_lecznicze/PIKomunikatyArch/Avastin_Final.pdf]	Populacja: 29 pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca (SCLC) Rodzaj AE: dwa potwierdzone przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych w postaci przetoki tchawiczo – przełykowej (jeden zakończony zgonem) Stopień nasilenia: ciężki (1 zakończył się zgonem) Źródło danych: badanie kliniczne II fazy	Częstość w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca określono na < 1%

Data publikacji informacji	Rodzaj zgłaszanego zdarzenia	Częstotliwość
URPL		
07.07.2008 [http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1138/original/Avastin_08082008.pdf?1283424777]	Populacja: pacjenci z rakiem nerki (RCC) leczenia B wraz z wysokimi dawkami sunitynibu Rodzaj AE: 5 przypadków mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej (MAHA) Stopień nasilenia: bd Źródło danych: badanie kliniczne I fazy	Nie podano
28.04.2010 [https://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1036/original/DDL_Avastin_hypersensitivity_wersja_1.0_28-Apr-2010.pdf?1283265864]	Populacja: pacjenci onkologiczni Rodzaj AE: reakcje nadwrażliwości podczas podania leku Stopień nasilenia: łagodne oraz umiarkowane Decyzja EMA informacja ta została dodana do CHPL leku Avastin®	Oszacowane ryzyko wystąpienia AE: 5%
30.11.2010 [http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1308/original/Komunikat_Avastin.dat.pdf?1291282124]	Populacja: pacjenci onkologiczni leczenia dodatkowo bisfosfonianami Rodzaj AE: 55 przypadków martwicy kości żuchwy Stopień nasilenia: bd Źródło danych: dane z rejestru ADVENT (populacja 800 000)	Bardzo rzadkie 1/10 000
15.05.2013 [http://www.urpl.gov.pl/pl-komunikaty-bezp/przypadki-martwiczego-zapalenia-powiezi-w-zwiazku-z-zastosowaniem-produktu-avastin-bewacyzumab]	Populacja: pacjenci onkologiczni Rodzaj AE: przypadki martwiczego zapalenia powięzi Stopień nasilenia: bd (część zakończona zgonem) Źródło danych: bd Decyzja EMA informacja ta została dodana do CHPL leku Avastin®	Nie podano
FDA		
07.2004 [http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm166896.htm]	Populacja: pacjenci onkologiczni Rodzaj AE: zdarzenia zakrzepowo- zatorowe w tym zawału mięśnia sercowego, wylew, przemijający atak niedokrwienny, dusznicy bolesnej Stopień nasilenia: ciężkie Źródło danych: bd	Oszacowane ryzyko wystąpienia AE: 5% Czynniki ryzyka: wiek powyżej 65 r.ż., wcześniejsze przypadki zdarzeń zakrzepowo-zatorowych
01.2005 http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm150721.htm	Populacja: pacjenci z rakiem jelita grubego Rodzaj AE: zdarzenia zakrzepowo- zatorowe w tym tętnicze (4,45% vs 1,9%), w tym mózgowie (1.9% vs. 0.5%) oraz sercowe (2.1% vs. 1.0%) Stopień nasilenia: bd Źródło danych: RCT	Bd Czynniki ryzyka: wiek powyżej 65 r.ż., wcześniejsze przypadki zdarzeń zakrzepowo-zatorowych
09.2006 [http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM153144.pdf]	Populacja: pacjenci onkologiczni Rodzaj AE: odwracalna tylna leukoencefalopatia Stopień nasilenia: bd Źródło danych: badania kliniczne/ badania post-marketingowe	Częstość w populacji określona na < 0,1%
04.2007 [http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM153953.pdf]	Populacja: 29 pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca (SCLC) Rodzaj AE: dwa potwierdzone przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych w postaci przetoki tchawiczo – przełykowej (jeden zakończony zgonem) Stopień nasilenia: ciężki (1 zakończył się zgonem)	Częstość w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca określona na < 1%

Data publikacji informacji	Rodzaj zgłaszanego zdarzenia	Częstotliwość
URPL		
	Źródło danych: badania kliniczne II fazy	
14.07.2008 [http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm126434.pdf]	Populacja: 25 pacjentów z guzami litymi leczeni B wraz z wysokimi dawkami sunitynibu Rodzaj AE: dwa mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej (MAHA) Stopień nasilenia: ciężkie Źródło danych: badania kliniczne (faza 1)	Nie podano
12.2013 [http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm275758.htm]	Populacja: pacjenci leczeni B z CT, u których wcześniej stwierdzono występowanie zakrzepicy zatorowej tętnic, cukrzycy oraz w wieku powyżej 65 roku życia są istotnie częściej narażeni na wystąpienie wymienionych AE Rodzaj AE: zakrzepica zatorowa tętnic, białkomocz Stopień nasilenia: bd Źródło danych: badania kliniczne	Nie podano
EMA		
01.06.2006 [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000582/WC500029264.pdf]	Populacja: pacjenci onkologiczni Rodzaj AE: odwracalna tylna leukoencefalopatia/encefalopatia nadciśnieniowa	Nie podano
24.07.2008 [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000582/WC500029264.pdf]	Populacja: pacjenci onkologiczni leczeni B wraz z wysokimi dawkami sunitynibu Rodzaj AE: przypadki mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej (MAHA) Stopień nasilenia: bd Źródło danych: badania kliniczne I fazy	Nie podano
18.11.2010 [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000582/WC500029264.pdf]	Populacja: pacjenci onkologiczni leczeni bisfosfonianami Rodzaj AE: przypadki martwicy kości żuchwy Stopień nasilenia: bd Źródło danych: baza Eudravigilance	Nie podano
23.06.2011 [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000582/WC500029264.pdf]	Populacja: pacjenci z rakiem jelita grubego (populacja kobiet przed menopauzą) Rodzaj AE: przypadki niewydolności jajników Stopień nasilenia: bd Źródło danych: badania kliniczne III fazy	Nie podano
21.02.2013 [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000582/WC500029264.pdf]	Populacja: pacjenci onkologiczni Rodzaj AE: przypadki komplikacji w gojeniu w tym nieszczelności zespolenia Stopień nasilenia: część zakończyła się zgonem pacjenta Źródło danych: bd	Nie podano
25.04.2013 [http://www.ema.europa.eu/docs/]	Populacja: pacjenci onkologiczni Rodzaj AE: przypadki martwiczego zapalenia	rzadko

Data publikacji informacji	Rodzaj zgłaszanego zdarzenia	Częstotliwość
URPL		
en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000582/WC500029264.pdf]	<p>powięzi</p> <p>Stopień nasilenia: część zakończyła się zgonem pacjenta</p> <p>Źródło danych: bd</p> <p>Zdarzenie to jest zazwyczaj wtórne do powikłanego gojenia ran, perforacji układu pokarmowego lub powstania przetoki. U chorych, u których wystąpiło martwicze zapalenie powięzi, należy przerwać terapię produktem Avastin® i wdrożyć niezwłocznie odpowiednie leczenie.</p>	
bd [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000582/WC500029264.pdf]	<p>Populacja: pacjenci onkologiczni, głównie z rakiem jelita grubego.</p> <p>Rodzaj AE: 88 przypadków wystąpienia reakcji anafilaktycznych</p> <p>Stopień nasilenia: ciężkie</p> <p>Źródło danych: baza EudraVigilance (2004-2008)</p>	<p>Nie podano 88 przypadków/130 000 leczonych</p>

8.4. Ocena bezpieczeństwa terapii bewacyzumabem w oparciu o dane dla szerszej populacji pacjentów onkologicznych

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu przeprowadzono analizując odnalezione publikacje przedstawiające wyniki metaanaliz randomizowanych prób klinicznych, porównujących bezpieczeństwo leczenia bewacyzumabu w skojarzeniu z CT w porównaniu do samej CT w populacji pacjentów onkologicznych, niezależnie od typu nowotworu. Opracowania te niespełniały predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy ze względu na szerszą niż określona w metodyce analizy populację pacjentów. Jednakże wytyczne AOTM [1], dopuszczają możliwość przedstawienia w ramach analizy bezpieczeństwa danych dla szerszej populacji chorych.

Wyniki zidentyfikowanych opracowań zostały przedstawione tabelarycznie poniżej.

Tabela 37.
Wyniki z najbardziej aktualnych opracowań wtórnych (2008–2014) oceniających bezpieczeństwo leczenia bewacyzumabem wśród pacjentów onkologicznych

Publikacja	Metodyka	Populacja	Wyniki i wnioski
<p>Ann 2010 [1]</p>	<p><u>Cel:</u> ocena ryzyka występowania podwyższonego ciśnienia krwi wśród pacjentów z nowotworami leczonych bewacyzumabem</p> <p><u>Synteza wyników:</u> przegląd systematyczny RCT (19) z metaanalizą</p> <p><u>Źródła informacji:</u> PubMed, Cochrane, Embase (do XI 2009), ASCO (2000 do XI 2009)</p>	<p><u>Populacja:</u> Populację pacjentów włączonych do badań stanowili chorzy z nowotworami (CRC, RCC, NSCLC, BC, mezotelioma, rak trzustki) N = 12,949</p>	<p><u>Wyniki:</u> Skumulowane całkowite ryzyko wystąpienia podwyższonego ciśnienia wśród chorych leczonych bewacyzumabem</p> <p>W populacji ogółem dla dawki 2,5 mg/kg tydz.</p> <p>RR_{95%CI} = 4,11 [2,49; 6,78][†]; fixed, I² = 35%</p> <p>dla dawki 5,0 mg/kg tydz.</p> <p>RR_{95%CI} = 7,17 [3,91; 13,13][†]; random I² = 44,8%</p> <p>W populacji chorych z CRC dla dawki 5,0 mg/kg tydz.</p> <p>RR_{95%CI} = 4,87 [1,32; 17,88], fixed, I² = 20,3%</p>
<p>Chen 2013 [4]</p>	<p><u>Cel:</u> ocena ryzyka występowania choroby niedokrwiennej serca wśród pacjentów z nowotworami leczonych bewacyzumabem</p> <p><u>Synteza wyników:</u> przegląd systematyczny badań (7) z metaanalizą</p> <p><u>Źródła informacji:</u> PubMed, Embase, Web of Science (do X 2012)</p>	<p><u>Populacja:</u> Populację pacjentów włączonych do badań stanowili chorzy z nowotworami (CRC, RCC, rak wątroby) N = 4,617</p>	<p><u>Wyniki:</u> Skumulowane całkowite ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca wśród chorych leczonych bewacyzumabem</p> <p>W populacji ogółem dla dawki 2,5 mg/kg tydz.</p> <p>RR_{95%CI} = 2,14 [1,09; 4,19][†]; fixed, I² = 12%</p> <p>dla dawki 5,0 mg/kg tydz.</p> <p>RR_{95%CI} = 4,81 [1,03; 22,42][†]; fixed, I² = 0%</p> <p>W populacji chorych z CRC RR_{95%CI} = 2,13 [1,11; 4,06], bd</p>

<p>Dai 2013 [6]</p>	<p>Cel: ocena bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu wśród pacjentów z mCRC</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny badań (15) z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: PubMed, Ovid, The Cochrane Library, Chinese Biomedicine Databases (do VIII 2013)</p>	<p>Populacja: Populację pacjentów włączonych do badań stanowiili chorzy z mCRC N= 6,937</p>	<p>Wyniki: AE 3-4 stopnia $RR_{95\%CI} = 1,07 [1,02; 1,12]$: random, $I^2 = 80\%$</p> <p>Nadciśnienie $RR_{95\%CI} = 3,06 [2,45; 3,83]$: fixed, $I^2 = 0\%$</p> <p>Białkomocz $RR_{95\%CI} = 1,47 [1,21; 1,77]$: fixed, $I^2 = 9\%$</p> <p>Krwawienia $RR_{95\%CI} = 2,21 [1,58; 3,09]$: fixed, $I^2 = 32\%$</p> <p>Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe $RR_{95\%CI} = 1,43 [1,21; 1,69]$: fixed, $I^2 = 26\%$</p> <p>Krwawienia/perforacje przewodu pokarmowego $RR_{95\%CI} = 2,12 [1,37; 3,27]$: fixed, $I^2 = 33\%$</p> <p>Biegunka $RR_{95\%CI} = 1,24 [1,09; 1,40]$: fixed, $I^2 = 19\%$</p> <p>Lekopenia $RR_{95\%CI} = 1,17 [0,98; 1,39]$: fixed, $I^2 = 0\%$</p> <p>Neutropenia $RR_{95\%CI} = 0,75 [0,26; 2,19]$: random, $I^2 = 91\%$</p> <p>Krwawienie z nosa $RR_{95\%CI} = 1,95 [0,58; 6,50]$: random, $I^2 = 83\%$</p> <p>Zgony (AE 5 stopnia) $RR_{95\%CI} = 0,95 [0,67; 1,35]$: fixed, $I^2 = 0\%$</p>
---------------------------------------	---	--	--

<p>Geiger-Gritsch 2010 [8]</p>	<p>Cel: ocena bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu wśród pacjentów z nowotworami</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny RCT (1.3) z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: Medline (do V 2008), Embase (do IX 2007), Web of Science (do VI 2007)</p>	<p>Populacja: Populację pacjentów włączonych do badań stanowili chorzy z nowotworami (mCRC, mRCC, NSCLC, mBC)</p>	<p>Wyniki: Skumulowane całkowite ryzyko wystąpienia AE w populacji ogółem: Poważne działania niepożądane (SAE) RR_{95%CI} = 1,10 [1,01; 1,19], random I2 = 72%</p> <p>Nadciśnienie RR_{95%CI} = 4,30 [2,97; 6,21] random, I2 = 54%</p> <p>Krwawienia z nosa RR_{95%CI} = 4,31 [2,85; 6,5] fixed I2 = 0%</p> <p>Zdarzenia sercowe RR_{95%CI} = 2,59 [0,89; 7,53] fixed I2 = 0%</p> <p>Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe RR_{95%CI} = 1,29 [1,09; 1,53] fixed I2 = 32%</p> <p>Krwawienia/perforacje w obrębie przewodu pokarmowego RR_{95%CI} = 4,76 [2,15; 10,49] fixed I2 = 0%</p> <p>Białkomoc RR_{95%CI} = 2,43 [1,61; 3,68], random I2 = 74%</p> <p>Trombocytopnia RR_{95%CI} = 1,87 [1,17; 2,97] fixed I2 = 30%</p> <p>Leukopenia RR_{95%CI} = 1,1,23 [1,04; 1,47] Fixed I2 = 0%</p> <p>Biegunka RR_{95%CI} = 1,27 [1,04; 1,55] random I2 = 57%</p> <p>Neutropenia RR_{95%CI} = 0,92 [0,39; 2,17] random I2 = 90%</p> <p>Zaburzenia gojenia się ran RR_{95%CI} = 1,29 [0,43; 3,84] fixed I2 = 0%</p> <p>Zgon z powodu AE (5 stopień) RR_{95%CI} = 1,33 [0,91; 1,95] fixed I2 = 32%</p> <p>Zmęczenie RR_{95%CI} = 1,27 [1,05; 1,53] fixed I2 = 6%</p>
---------------------------------------	--	--	---

<p>Hang 2011 [9]</p>	<p><u>Cel:</u> ocena ryzyka krwawienia w stopniu ≥ 3 wśród pacjentów z nowotworami leczonych bewaczumabem</p> <p><u>Synteza wyników:</u> przeegląd systematyczny RCT (22) z metaanalizą</p> <p><u>Źródła informacji:</u> PubMed, Cochrane, Embase (do XI 2009), ASCO (od 2000 do XI 2009)</p>	<p><u>Populacja:</u> Populację pacjentów włączonych do badań stanowili chorzy z nowotworami (CRC, RCC, NSCLC, mBC, rak trzustki) N = 14,277</p>	<p><u>Wyniki:</u> Skumulowane całkowite ryzyko krwawienia (≥ 3 stopień) W populacji ogółem RR_{95%CI} = 1,60 [1,19; 2,15], fixed I² = 9,8%</p> <p>W populacji chorych z CRC RR_{95%CI} = 1,23 [0,80;1,89], fixed I² = 15,2%</p>
<p>Hapani 2009 [10]</p>	<p><u>Cel:</u> ocena ryzyka wystąpienia perforacji żołądkowo - jelitowej wśród pacjentów z nowotworami leczonych bewaczumabem</p> <p><u>Synteza wyników:</u> przeegląd systematyczny RCT (17) z metaanalizą</p> <p><u>Źródła informacji:</u> PubMed, Web of Science (VII 2008), ASCO (od 2000 do VII 2008)</p>	<p><u>Populacja:</u> Populację pacjentów włączonych do badań stanowili chorzy z nowotworami (CRC, RCC, NSCLC, BC oraz rakiem trzustki) N = 12,294</p>	<p><u>Wyniki:</u> Skumulowane całkowite ryzyko wystąpienia perforacji żołądkowo-jelitowej wśród chorych leczonych bewaczumabem w populacji ogółem RR_{95%CI} = 2,14 [1,19; 3,85], random I² = <0,1</p> <p>W populacji chorych z CRC RR_{95%CI} = 3,10 [1,26; 7,63], I² = <0,1</p> <p>Efekt był zależny od dawki B, wykazano, iż dawka 2,5 mg/kg tygodzień nie przyczyniała się do istotnego zwiększenia ryzyka wystąpienia perforacji żołądkowo-jelitowej.</p>

<p>Hapani 2010 [11]</p>	<p>Cel: ocena ryzyka wystąpienia ciężkich przypadków krwawienia wśród pacjentów z nowotworami leczonych bewacyzumabem</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny RCT (20) z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: PubMed, Web of Science (do V 2009), ASCO (2000 do V 2009)</p>	<p>Populacja: Populację pacjentów włączonych do badań stanowili chorzy z nowotworami (CRC, RCC, NSCLC, BC, mesotelioma, rak trzustki) N = 12,617</p>	<p>Wyniki: Skumulowane całkowite ryzyko wystąpienia ciężkich krwawień wśród chorych leczonych bewacyzumabem</p> <p>W populacji ogółem $RR_{95\%CI} = 2,48 [1,93; 3,18]$, random I² = 53,2%</p> <p>W populacji chorych z CRC $RR_{95\%CI} = 1,45 [0,88; 2,38]$</p>
<p>Hang 2014 [9]</p>	<p>Cel: ocena ryzyka wystąpienia kończących się zgonem AE wśród pacjentów z nowotworami leczonych bewacyzumabem</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny RCT (34) z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: PubMed, Embase, The Cochrane Central Register of Controlled Trials (do VIII 2013) ASCo (do VIII 2013)</p>	<p>Populacja: Populację pacjentów włączonych do badań stanowili chorzy z nowotworami (CRC, RCC, NSCLC, BC, mesotelioma, rak trzustki, rak żołądka) N = 25,424</p>	<p>Wyniki: Skumulowane całkowite ryzyko zgonu w przebiegu AE wśród leczonych bewacyzumabem</p> <p>W populacji ogółem $RR_{95\%CI} = 1,29 [1,05; 1,57]$, fixed I² = 16%</p> <p>W populacji chorych z CRC $RR_{95\%CI} = 1,29 [0,84; 1,99]$, fixed I² = 0%</p>

<p>Naluri 2008 [19]</p>	<p>Cel: ocena ryzyka wystąpienia zakrzepicy żyłnej wśród pacjentów z nowotworami leczonych bewacyzumabem</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny RCT (15) z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: Pubmed, Embase, Web of Science (do I 2008), ASCO (2000 do I 2008)</p>	<p>Populacja: Populację pacjentów włączonych do badań stanowili chorzy z nowotworami (CRC, RCC, NSCLC, BC, mesotelioma, rak trzustki) N= 7,956</p>	<p>Wyniki: Skumulowane całkowite ryzyko zakrzepicy żyłnej wśród chorych leczonych bewacyzumabem</p> <p>W populacji ogółem RR_{95%CI} = 1,33 [1,13; 1,56], fixed, I²<0,1</p> <p>W populacji chorych z mCRC RR_{95%CI} = 1,19 [0,92; 1,55], I²= bd</p> <p>Skumulowane całkowite ryzyko zakrzepicy żyłnej w stopniu 3-4 wśród chorych leczonych bewacyzumabem</p> <p>W populacji ogółem RR_{95%CI} = 1,38 [1,12; 1,70], I²= bd</p> <p>W populacji chorych z mCRC RR_{95%CI} = 1,56 [1,12; 2,17], I²= bd</p> <p>Niekorzystny efekt obserwowano niezależnie od wielkości przyjętej dawki B (5 vs 2,5mg/kg tydz.)</p>
------------------------------------	---	---	---

<p>Ranpura 2010 [23]</p>	<p>Cel: ocena ryzyka wystąpienia naciśnienia w stopniu 3-4 wśród pacjentów z nowotworami leczonych bewacyzumabem</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny RCT (20) z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: Pubmed, Web of Science (do V 2009), ASCO (2000 do V 2009)</p>	<p>Populacja: Populację pacjentów włączonych do badań stanowili chorzy z nowotworami (CRC, RCC, NSCLC, BC, mesotelioma, rak trzustki) N = 12,569</p>	<p>Wyniki:</p> <p>Skumulowane ryzyko wystąpienia naciśnienia 3-4 stopnia nasilenia</p> <p>W populacji ogółem RR_{95%CI} = 5,28 [4,15; 6,71], fixed I² = 22,7%</p> <p>W populacji chorych z mCRC RR_{95%CI} = 5,24 [3,89; 7,05], I² = <0,001</p> <p>Niekorzystny efekt obserwowano niezależnie od wielkości przyjętej dawki B (5 vs 2,5mg/kg tydz.)</p>
<p>Ranpura 2010 [24]</p>	<p>Cel: ocena ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, udaru oraz zakrzepicy tętniczej wśród pacjentów leczonych bewacyzumabem</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny RCT (20) z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: Pubmed, Web of Science (do V 2009), ASCO (2000 do V 2009)</p>	<p>Populacja: Populację pacjentów włączonych do badań stanowili chorzy z nowotworami (CRC, RCC, NSCLC, BC, mesotelioma, rak sutka, rak trzustki) N = 12,617</p>	<p>Wyniki:</p> <p>Skumulowane ryzyko wystąpienia zakrzepicy tętniczej ogółem</p> <p>W populacji ogółem RR_{95%CI} = 2,08 [1,28; 3,40], fixed I² = 22,8%</p> <p>W populacji chorych z CRC RR_{95%CI} = 2,79 [1,42; 5,49] I² = bd</p> <p>Skumulowane ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca</p> <p>W populacji ogółem RR_{95%CI} = 2,14 [1,412; 4,08] I² < 0,001</p> <p>Skumulowane ryzyko wystąpienia udaru</p> <p>W populacji ogółem RR_{95%CI} = 1,37 [0,67; 2,79] I² < 0,001</p>

<p>Ranpura 2011 [25]</p>	<p><u>Cel:</u> ocena ryzyka wystąpienia zgonu wśród pacjentów z nowotworami leczonych bewacyzumabem</p> <p><u>Synteza wyników:</u> przegląd systematyczny RCT (16) z metaanalizą</p> <p><u>Źródła informacji:</u> PubMed, EMBASE (do X 2010), ASCO (do X 2010)</p>	<p><u>Populacja:</u> Populację pacjentów włączonych do badań stanowiłi chorzy z nowotworami (mCRC, RCC, NSCLC, rak trzustki, rak sutka, międzybłonniak opłucnej) N = 10,217</p>	<p><u>Wyniki:</u></p> <p>Ryzyko przedwczesnego zgonu w populacji ogółem $RR_{95\%CI} = 1,33 [1,02; 1,73]$, $I^2 = 26,67\%$</p> <p>w populacji pacjentów z mCRC $RR_{95\%CI} = 1,05 [0,63; 1,74]$, $I^2 = 26,67\%$, I^2 bd</p> <p>Efekt był zależny od dawki B, wykazano, iż dawka 2,5 mg/kg tydzień nie przyczyniała się do istotnego zwiększenia ryzyka zgonu $RR = [95\%CI: 0,82; 1,81]$, analizowano również wpływ samej CT dołączonej od terapii B, wykazano, iż chemioterapia oparta na pochodnych platyny oraz taksanach zwiększa ryzyko zgonu, podczas gdy dla pozostałych CT nie odnotowano takiego związku.</p>
-------------------------------------	--	---	--

<p>Schutz 2011 [27]</p>	<p><u>Cel:</u> ocena ryzyka wystąpienia toksyczności hematologicznej wśród pacjentów z nowotworami leczonych bewacyzumabem</p> <p><u>Synteza wyników:</u> przegląd systematyczny RCT (16) z metaanalizą</p> <p><u>Źródła informacji:</u> Medline (do IX 2009) ASCO (od 2004 do VII 2010)</p>	<p><u>Populacja:</u> Populację pacjentów włączonych do badań stanowili chorzy z nowotworami (CRC, RCC, NSCLC, PC, rak trzustki, rak sutka, mesotelioma) N= 15,263</p>	<p><u>Wyniki:</u> Skumulowane ryzyko wystąpienia anemii w populacji ogółem Anemia ogółem $RR_{95\%CI} = 0,81 [0,68; 0,96]$, fixed $I^2 = 0\%$ Anemia (3-4 stopnia) $RR_{95\%CI} = 0,73 [0,60; 0,89]$, fixed $I^2 = 6,3\%$ Neutropenia (ogółem) $RR_{95\%CI} = 1,15 [1,01; 1,30]$, fixed $I^2 = 0\%$ Neutropenia (3-4 stopnia) $RR_{95\%CI} = 1,08 [1,02; 1,13]$, fixed $I^2 = 29,2\%$ Trombocytopenia (ogółem) $RR_{95\%CI} = 1,22 [1,00; 1,48]$, fixed $I^2 = 0,1\%$ Trombocytopenia (3-4 stopnia) $RR_{95\%CI} = 1,10 [0,79; 1,54]$, random $I^2 = 45,5\%$ Neutropenia gorączkowa (3-4 stopnia) $RR_{95\%CI} = 1,31 [1,08; 1,58]$, fixed $I^2 = 0\%$</p>
------------------------------------	--	---	--

<p>Schutz 2011 [26]</p>	<p><u>Cel:</u> ocena ryzyka wystąpienia niedokrwienia tętniczego wśród pacjentów z nowotworami leczonych bewacyzumabem</p> <p><u>Synteza wyników:</u> przegląd systematyczny RCT (1.6) z metaanalizą</p> <p><u>Źródła informacji:</u> Medline, Web Of Science (do IX 2010), ASCO (od 2004 do VII 2010)</p>	<p><u>Populacja:</u> Populację pacjentów włączonych do badań stanowili chorzy z nowotworami (CRC, RCC, NSCLC, PC, rak trzustki, rak sutka, mesoteliooma) N= 13,026</p>	<p><u>Wyniki:</u></p> <p>Skumulowane ryzyko wystąpienia niedokrwienia tętniczego w populacji ogółem RR_{95%CI} = 1,46 [1,11; 1,93] fixed I² = 11,6%</p> <p>W populacji chorych z CRC RR_{95%CI} = 1,88 [1,29; 2,75] I2 = bd</p>
<p>Zuo 2014 [35]</p>	<p><u>Cel:</u> ocena ryzyka wystąpienia zdarzeń mózgowo-naczyniowych wśród pacjentów z nowotworami leczonych bewacyzumabem</p> <p><u>Synteza wyników:</u> przegląd systematyczny RCT (1.7) z metaanalizą</p> <p><u>Źródła informacji:</u> Pubmed (do II 2014), Web of Science, ASCO (od 2004 do XI 2013)</p>	<p><u>Populacja:</u> Populację pacjentów włączonych do badań stanowili chorzy z nowotworami (CRC, RCC, NSCLC, PC, rak trzustki, rak sutka, mesoteliooma, melanoma) N= 12,917</p>	<p><u>Wyniki:</u></p> <p>Skumulowane ryzyko wystąpienia zdarzeń mózgowo-naczyniowych w populacji ogółem RR_{95%CI} = 3,28 [1,97;5,48] fixed I² = 0%</p> <p>Niekorzystny efekt obserwowano jedynie w przypadku stosowania wyższych dawek bewacyzumabu (5 mg/kg/tydzień)</p> <p>Zdarzenia mózgowo-naczyniowe o charakterze niedokrwinnym RR_{95%CI} = 3,22 [1,71; 6,07], fixed I² = 0% Krwawienie mózgowie RR_{95%CI} = 3,09 [1,36; 6,99], fixed I² = 0%</p> <p>W populacji chorych z CRC RR_{95%CI} = 2, 28 [0,90; 5,73]</p> <p>W populacji chorych z mCRC RR_{95%CI} = 6,42 [1,16; 35,57]</p>

<p>W.X.Qi 2014 [34]</p>	<p>Cel: ocena ryzyka wystąpienia perforacji żołądkowo-jelitowej wśród pacjentów z nowotworami leczonych bewacyzumabem</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny RCT (33) z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: PubMed Web Of Science (do XII 2013), ASCO (od 2004 do XII 2013), clinicaltrials.gov</p>	<p>Populacja: Populację pacjentów włączonych do badań stanowili chorzy z nowotworami (CRC, RCC, NSCLC, PC, rak trzustki, rak sutka, mesotelioma, melanoma) N = 26 833</p>	<p>Wyniki: Skumulowane ryzyko wystąpienia perforacji żołądkowo-jelitowej w populacji ogółem $RR_{95\%CI} = 3,35 [2,35; 4,79]$ fixed $I^2 = 0\%$</p> <p>Skumulowane ryzyko wystąpienia perforacji żołądkowo-jelitowej (konczącej się zgonem) w populacji ogółem $RR_{95\%CI} = 3,08 [1,04; 9,08]$, fixed $I^2 = 0\%$</p> <p>Niekorzystny efekt obserwowano niezależnie od wielkości przyjętej dawki B (5 vs 2,5mg/kg tydz.)</p> <p>W populacji chorych z CRC $RR_{95\%CI} = 2,84 [1,43; 5,61]$</p>
------------------------------------	--	--	--

9. PODSUMOWANIE

Analiza porównawcza efektywności klinicznej bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFIRI w porównaniu z FOLFIRI w leczeniu I linii zaawansowanego raka jelita grubego – porównanie pośrednie

W ramach niniejszej analizy planowano włączyć randomizowane próby kliniczne, bezpośrednio porównujące leczenie skojarzone B + FOLFIRI w porównaniu z samą chemioterapią FOLFIRI w populacji pacjentów z mutacją genu z rodziny *Ras*.

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej przeprowadzonego niezależnie przez 2 osoby w dniach 17 – 24 lipiec 2014 r nie zidentyfikowano badań typu *head to head* porównujących bewacyzumab w skojarzeniu z schematem FOLFIRI vs FOLFIRI we wnioskowanej populacji.

Jednakże biorąc pod uwagę, iż istnieją dowody naukowe wskazujące, iż mutacja genu kodującego białko z rodziny *K-ras* nie jest czynnikiem predykcyjnym dla terapii bewacyzumabem tj. nie wpływa na uzyskiwane efekty leczenia, zatem można

uznać, iż, iż efekty leczenia B + FOLFIRI vs FOLFIRI w populacji pacjentów z mutacją genów z rodziny *Ras* nie będą odbiegać w sposób znaczny od wyników dla populacji ogólnej.

W obliczu braku badań klinicznych bezpośrednio porównujących efekty leczenia B + FOLFIRI vs FOLFIRI w populacji ogółem zgodnie z wytycznymi AOTM [1] podjęto próbę identyfikacji badań ze wspólnym komparatorem pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego.

[REDACTED]

Skuteczność

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Leczenie B + FOLFIRI w porównaniu do FOLFIRI nie prowadzi do istotnego statystycznie wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby. Obliczona metodą MTC

wartość hazardu względnego wynosi

[REDACTED]

Przeżycie całkowite (OS)

Dodanie bewacyzumabu do schematu FOLFIRI w sposób istotny statystycznie wydłuża przeżycie całkowite u pacjentów leczonych B + FOLFIRI

w porównaniu do samego FOLFIRI. Obliczona metodą MTC wartość hazardu względnego wynosi

[REDACTED]

1-roczone przeżycie

Dodanie bewacyzumabu do schematu FOLFIRI związane jest z uzyskaniem wyższych odsetków pacjentów przeżywających okres jednego roku w grupie pacjentów leczonych bewacyzumabem w

połączeniu ze schematem FOLFIRI porównaniu do samego FOLFIRI. Obliczona metodą MTC wartość ilorazu szans wynosi [REDACTED]

Obiektywna odpowiedź na leczenie

Nie wykazano, aby dodanie bewacyzumabu do schematu FOLFIRI w porównaniu z samym schematem FOLFIRI w sposób istotny statystycznie

zwiększało szansę na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Obliczona w wyniku MTC wartość ilorazu szans wynosi [REDACTED]

Całkowita odpowiedź na leczenie

Leczenie B + FOLFIRI w porównaniu do FOLFIRI nie prowadzi do istotnego statystycznie wzrostu szansy

wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie. Obliczona metodą MTC wartość ilorazu szans wynosi

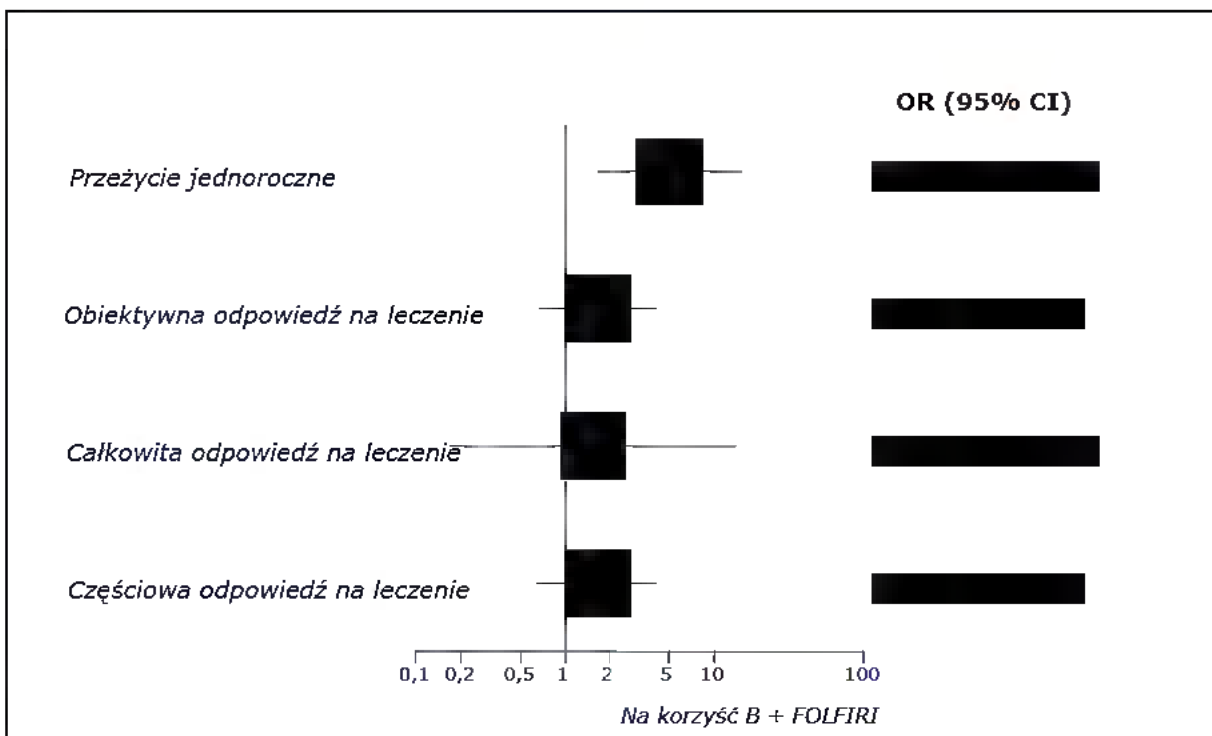
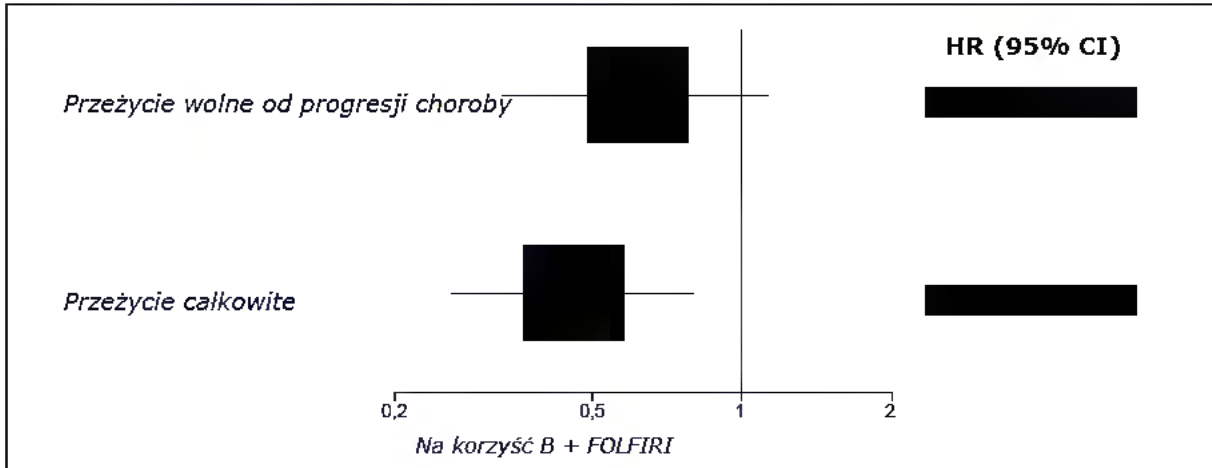
████████████████████

Częściowa odpowiedź na leczenie

Nie wykazano, aby dodanie bewacyzumabu do schematu FOLFIRI w porównaniu z samym schematem FOLFIRI w sposób istotny statystycznie

zwiększało szansę na uzyskanie częściowej odpowiedzi na leczenie. Obliczony metodą MTC iloraz szans wynosi

████████████████████



Bezpieczeństwo

Zgony w okresie pierwszych 60 dni badania

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie śmiertelności raportowanej w okresie 60 dni

od dnia rozpoczęcia badania pomiędzy pacjentami poddanymi terapii B + FOLFIRI a chorymi poddanymi

leczeniu samym FOLFIRI. Obliczony metodą MTC iloraz szans wystąpienia zgonu w okresie 60 dni od

dnia rozpoczęcia badania wynosi [REDACTED]

Wycofanie leczenia z powodu AE

Wykazano, iż dodanie bewacyzumabu do schematu FOLFIRI w porównaniu z samą chemioterapią nie zwiększa szansy wystąpienia toksyczności, będącej

przyczyną późniejszego wycofania leczenia. Wartość ilorazu szans wynosząca [REDACTED]

Nudności

Terapia B + FOLFIRI nie zwiększyła w sposób znamieny statystycznie szansy wystąpienia nudności

w porównaniu do leczenia schematem FOLFIRI. Obliczona wartość ilorazu szans wynosi [REDACTED]

Wymioty

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie szansy wystąpienia wymiotów pomiędzy pacjentami poddanymi terapii B + FOLFIRI a chorymi

poddanymi leczeniu samym FOLFIRI. Obliczony metodą MTC iloraz szans wystąpienia wymiotów wynosi [REDACTED]

Biegunka

Leczenie B + FOLFIRI w porównaniu do FOLFIRI nie prowadzi do istotnego statystycznie zwiększenia

szansy wystąpienia biegunki. Obliczona metodą MTC wartość ilorazu szans wynosi [REDACTED]

Neutropenia

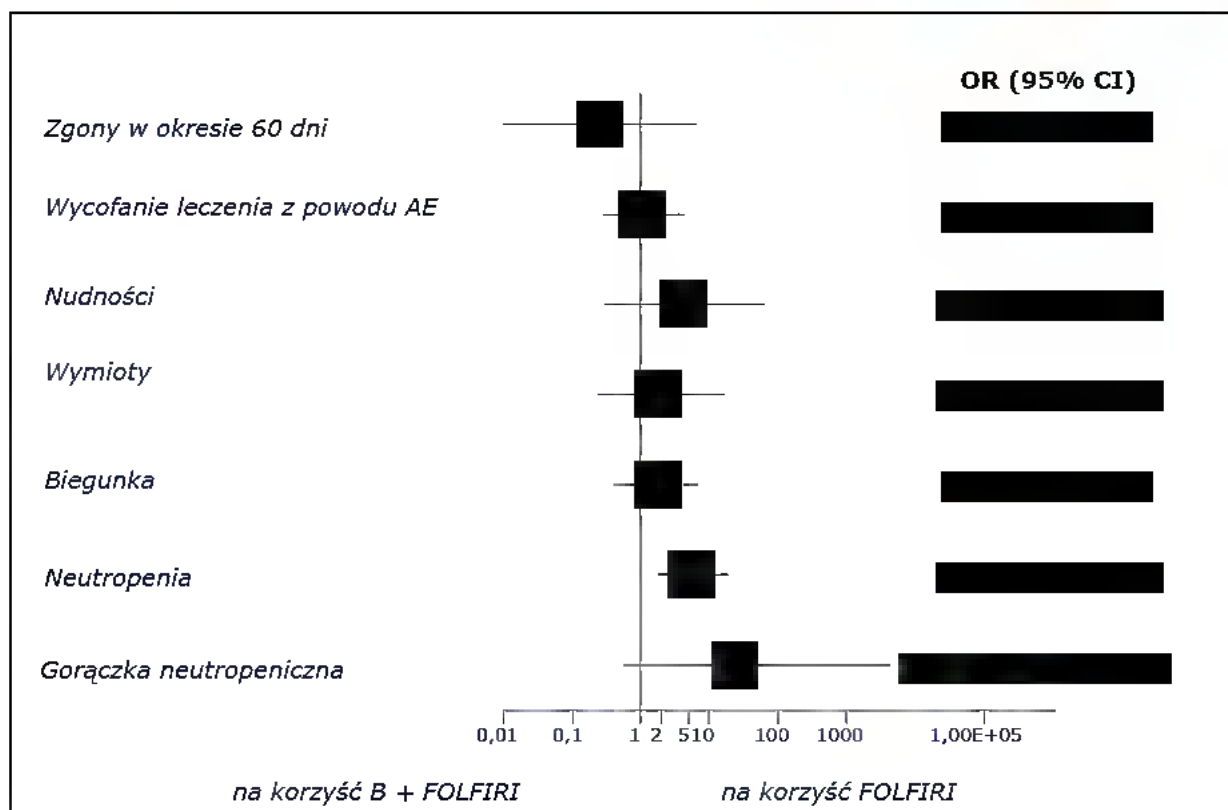
Dodanie bewacyzumabu do schematu FOLFIRI związane jest z istotnym statystycznie wzrostem szansy wystąpienia neutropenii w grupie pacjentów

leczonych bewacyzumabem w połączeniu ze schematem FOLFIRI porównaniu do samego FOLFIRI. Obliczona metodą MTC wartość ilorazu szans wynosi [REDACTED]

Gorączka neutropeniczna

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie szansy wystąpienia gorączki neutropenicznej pomiędzy pacjentami poddanymi

terapii B + FOLFIRI a chorymi poddanymi leczeniu samym FOLFIRI. Obliczony metodą MTC iloraz szans wystąpienia omawianego punktu końcowego wynosi [REDACTED]



Przegląd doniesień naukowych dotyczących efektywności klinicznej oraz praktycznej bewacyzumabu w omawianym wskazaniu

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznych wykonanego na potrzeby identyfikacji badań do porównania pośredniego zidentyfikowano łącznie 33 badań, w tym 13 randomizowanych badań klinicznych, 4 prospektywne badania obserwacyjne oraz 16 badań typu *single arm* spełniających kryteria włączenia opisane w metodyce w rozdziale poświęconym przeglądowi doniesień naukowych dotyczących efektywności klinicznej oraz praktycznej bewacyzumabu w omawianym wskazaniu.

Randomizowane próby kliniczne

Odnaleziono łącznie 8 badań typu RCT porównujących efektywność kliniczną bewacyzumabu dodanego do CT w porównaniu do samego CT. Cztery z 8 prac porównywały efekty leczenia bewacyzumbem dodanym do samej pochodnej fluoropirymidyny tj. FL (AVF0780, AVF2192) oraz kapecytabiny (AGITC MAX, AVEX) Pozostałe cztery prace oceniały efekty kliniczne

oraz bezpieczeństwo stosowania bewacyzumabu w połączeniu z pochodną fluoropirymidyny oraz irynotekaniem (AVF2107g, Hurwitz 2005, ARTIST) lub oksaliplatiną (NO16966).

Wyniki prac AVF0780, AVF2192 oraz AGITC MAX i AVEX jednoznacznie wskazują, iż bewacyzumab dodany do FL lub kapecytabiny pozwala na istotne statystycznie wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby jednakże bez wpływu na przeżycie całkowite. W badaniach (AVF2107g, ARTIST) wykazano, iż dodanie bewacyzumabu do schematu IFL wydłuża zarówno przeżycie całkowite jak również czas wolny od progresji choroby w porównaniu do grupy kontrolnej. W pracy NO16996 gdzie oceniano efekty dodania bewacyzumabu do schematów opartych na oksaliplatinie tj. FOLFOX-4/XELOX nie wykazano, aby dodanie B + CT wpłynęło na przeżycie całkowite pacjentów leczonych. Jedynie dodanie bewacyzumabu do schematu XELOX wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu

wolnego od progresji choroby w porównaniu z podaniem samego XELOX. Analizując bezpieczeństwo terapii we włączonych badaniach wykazano, iż leczenie bewacyzumabem częściej wiąże się z wystąpieniem przypadków nadciśnienia, biegunki, białkomoczu, krwawienia w 3-4 stopniu nasilenia oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Dodatkowo, zidentyfikowano łącznie cztery randomizowane badania kliniczne porównujące efektywność kliniczną bewacyzumabu dodanego do różnych schematów chemioterapii. W badaniu *BICC-C2*, w którym porównywano podanie bewacyzumabu z różnymi schematami chemioterapii opartymi na irynotekanie, wykazano, iż pacjenci z grupy leczonej B + FOLFIRI przeżywali średnio o 9 miesięcy dłużej w porównaniu do pacjentów z grupy B + mIFL. Mediana czasu wolnego od progresji choroby była zbliżona niezależnie od zastosowywanej terapii.

Porównując bezpieczeństwo obu terapii, wykazano, iż częstość występowania nadciśnienia jak również neutropenii w 3-4 stopniu nasilenia rozpoznawano istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów leczonych B + FOLFIRI.

Trzy prace *FNCLCC ACCORD 13/0503*, *Souglakos 2012*, *Pectasides 2012* porównywały dwa różne schematy leczenia z udziałem bewacyzumabu tj. B + FOLFIRI vs B + XELIRI. W żadnym z badań nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w zakresie zarówno przeżycia całkowitego pacjentów jak i również przeżycia wolnego od progresji choroby.

Porównując bezpieczeństwo terapii z udziałem bewacyzumabu tj. B + FOLFIRI vs B + XELIRI, wykazano, iż leczenie B + XELIRI wiąże się z częstszym występowaniem przypadków biegunki w 3-4 stopniu nasilenia.

Jedno badanie *AIO* w którym porównywano skuteczność kliniczną bewacyzumabu dodanego do dwóch różnych schematów tj.; B + XELIRI vs B + XELOX nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy zarówno analizując dane dotyczące przeżywalności chorych jak również porównując dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby.

W ramach oceny bezpieczeństwa wykazano, iż leczenie B + XELOX wiąże się z częstszym występowaniem przypadków neutropenii w 3-4 stopniu nasilenia oraz wycofania leczenia z powodu toksyczności terapii, podczas gdy podaniu B + mXELIRI istotnie częściej towarzyszyło wystąpienie biegunki i trombocytopenii w 3-4 stopniu nasilenia.

Badania obserwacyjne

Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, iż dodanie bewacyzumabu do CT w warunkach rzeczywistej praktyki pozwala na uzyskanie zbliżonych wartości median dla przeżycia wolnego od progresji choroby jak również przeżycia całkowitego do tych raportowanych w ramach badań klinicznych. Obserwowana siła efektu różni się w zależności od rodzaju dołączonej chemioterapii. Wyniki trzech najbardziej liczebnych badań wskazują, iż niezależnie od zastosowanego schematu chemioterapii dodanie bewacyzumabu do chemioterapii przynosi efekty kliniczne w postaci uzyskania mediany czasu wolnego od progresji wynoszącej od 9 do 11 miesięcy oraz mediany czasu przeżycia całkowitego sięgającej 2 lat, a najlepsze efekty leczenia obserwuje się łącząc bewacyzumab ze schematem FOLFIRI oraz FOLFOX-4. Wyniki poszczególnych badań w zakresie raportowanych działań niepożądanych są spójne. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi raportowanymi w ramach badań obserwacyjnych były: krwawienia, nadciśnienie, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe oraz perforacje przewodu pokarmowego.

Badania bez grupy kontrolnej

Wyniki 16 badań bez grupy kontrolnej wskazują, iż uzyskane efekty terapeutyczne są zależne od liczby interwencji wchodzącej w skład schematu chemioterapii. Niższe wartości zarówno mediany czasu przeżycia jak również mediany czasu wolnego od progresji choroby raportowano w badaniach, w których do bewacyzumabu dodano samą kapecytabinę, podczas gdy najlepsze efekty zdrowotne w postaci długiej mediany OS/PFS raportowano wśród pacjentów przyjmujących następujące interwencje B + FOLFIRI,

B + FOLFOX-4 oraz B + FOLFOXIRI. Profil bezpieczeństwa terapii nie różnił się od tego obserwowanego w ramach badań typu RCT.

10. WNIOSKI

10.1. Wnioski dla porównania B + FOLFIRI vs FOLFIRI

Mając na względzie iż, efekty leczenia bewacyzumabem obserwowane dla populacji ogółem (tj. bez względu na status genu *Ras*) są zbliżone do tych obserwowanych dla pacjentów, u których stwierdzono mutację, leczenie bewacyzumabem w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI wśród pacjentów kwalifikujących się do I linii terapii zaawansowanego raka jelita grubego z mutacją genów z rodziny *Ras* pozwala na uzyskanie znamiennej dłuższej mediany przeżycia całkowitego w porównaniu do samego podania FOLFIRI. Odsetek pacjentów, przeżywających jeden rok wśród chorych leczonych B + FOLFIRI jest również istotnie wyższy w porównaniu z odsetkiem obserwowanym wśród chorych przyjmujących FOLFIRI. Nie wykazano, aby dodanie bewacyzumabu do schematu FOLFIRI w porównaniu z samą terapią FOLFIRI wiązało się z wydłużeniem czasu wolnego od progresji choroby. Podobnie częstość występowania odpowiedzi guza na leczenie (w tym obiektywnej, całkowitej oraz częściowej odpowiedzi na leczenie) jest zbliżona niezależnie od zastosowanego leczenia.

Profil bezpieczeństwa ocenianych technologii jest zbliżony. Nie wykazało istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia: zgonów w okresie pierwszych 60 dni trwania badania, wycofania leczenia z powodu AE, nudności, wymiotów, biegunki oraz neutropenii gorączkowej ≥ 3 stopniu nasilenia. Natomiast w przypadku neutropenii ≥ 3 stopniu nasilenia wykazano, iż terapia skojarzona B + FOLFIRI zwiększa szansę wystąpienia analizowanego punktu końcowego w porównaniu z samym podaniem FOLFIRI.

10.2. Wnioski z przeglądu doniesień naukowych dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej bewacyzumabu

Analizując dane zaprezentowane w pracach opisanych w rozdziale przeglądowni doniesień naukowych poświęconym ocenie efektów leczenia bewacyzumabem w ramach I linii leczenia raka jelita grubego z przerzutami, w tym badań oceniających efektywność praktyczną, stwierdzono, iż dodanie bewacyzumabu do standardowej chemioterapii z udziałem pochodnych fluoropirymidyny oraz irynotekanu i/lub oksalipatyny pozwala na uzyskanie mediany czasu wolnego od progresji wynoszącej od 9-13 miesięcy, przy czym niższe wartości są bardziej charakterystyczne dla leczenia mniej agresywnego (kapecytabina, schemat FL), a wyższe dla terapii bardziej złożonych (FOLFIRI, FOLFOXIRI). Dodanie bewacyzumabu do CT pozwala na osiągnięcie przeżycia całkowitego wynoszącego nawet 2 lata. Co ważne, wielkość efektu leczenia obserwowana w ramach badań klinicznych jest zbieżna z tymi raportowanymi w badaniach obserwacyjnych. Analizując, dane dotyczące wpływu różnych CT podawanych z skojarzeniem z bewacyzumabem, najwięcej jest prac, gdzie terapię dodaną stanowi podanie FOLFIRI. Wydaje się, iż dodanie bewacyzumabu do schematu FOLFIRI pozwala na uzyskanie najdłuższych czasów zarówno przeżycia całkowitego jak i wolnego od progresji choroby.

Profil bezpieczeństwa bewacyzumabu jest dobrze udokumentowany. Podanie bewacyzumabu wiąże się z ryzykiem wystąpienia nadciśnienia, krwawienia, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, perforacji jak również komplikacji towarzyszących gojeniu się ran, jednakże jak już wspomniano są to dobrze udokumentowane działania niepożądane, dlatego decydując się na terapię zarówno pacjent jak i lekarz jest świadomy jej zagrożeń/ konsekwencji.

11. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego przeglądu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego.

Zgodnie z założeniami problemu decyzyjnego [4] analizowaną populację mają stanowić dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem jelita grubego z przerzutami kwalifikujący się do terapii I linii, u których stwierdzono mutację genów z rodziny *Ras*.

Wybrana powyżej populacja zawiera się w zarejestrowanym wskazaniu dla bewacyzumabu zaprezentowanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla Avastin® [5].

Informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego leku Avastin® [5] określają sposób dawkowania bewacyzumabu podawanego w skojarzeniu z pochodną fluoropirymidyny który wynosi odpowiednio 5,0 mg/kg lub 10 mg/kg masy ciała co dwa tygodnie jak i 7,5 mg/kg masy ciała lub 15 mg/kg masy ciała podawana co 3 tygodnie. W ramach leczenia I linii mCRC stosuje się dawkę niższą wynoszącą 5 mg/kg na cykl dwu tygodniowy lub 7,5 mg/kg masy ciała podawaną co 3 tygodnie. [6]

W ramach przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego wybrano komparator tj. schemat FOLFIRI.

W ramach przeglądu planowano włączyć najbardziej wiarygodne próby kliniczne tj. badania RCT bezpośrednio porównujące efekty leczenia interwencji ocenianej i komparatora.

W wyniku wyszukiwania nie udało się zidentyfikować randomizowanych prób klinicznych bezpośrednio porównujących efekty kliniczne bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFIRI vs FOLFIRI zarówno dla populacji wnioskowanej jak również dla populacji szerszej (bez względu na status genów *Ras*). Nie zidentyfikowano również innych prac o niższej wiarygodności, spełniających kryteria włączenia w zakresie populacji oraz interwencji/komparatora.

Przy założeniu, iż obecność mutacji *K-Ras* nie jest czynnikiem predykcyjnym dla leczenia bewacyzumabem oraz biorąc pod uwagę brak dowodów naukowych pozwalających ocenić czy dodanie bewacyzumabu do schematu FOLFIRI w porównaniu z samym FOLFIRI we wnioskowanej populacji wiąże się z uzyskaniem istotnych korzyści klinicznych uznano, iż efekty leczenia B + FOLFIRI vs FOLFIRI w populacji pacjentów z mutacją genów z rodziny *Ras* nie będą odbiegać w sposób znaczny od wyników dla populacji ogólnej.

W oblicznu brak badań *head to head* bezpośrednio porównujących efekty leczenia B + FOLFIRI vs FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów z mCRC, autorzy przeglądu zdecydowali o wykonaniu analizy pośredniej. Należy podkreślić, iż z samą metodą analizy pośredniej wiążą się ograniczenia interpretacyjne.

Analizując wiarygodność badań RCT włączonych do porównania pośredniego stwierdzono iż wszystkie prace charakteryzowały się umiarkowaną wiarygodnością mierzoną w skali Jadad, co związane było z faktem, iż większość prac, z wyjątkiem badania AVF2107g przeprowadzono

w schemacie otwartym. Należy jednak zaznaczyć, iż w przypadku badań prowadzonych w populacji pacjentów onkologicznych ze względów etycznych bardzo często nie stosuje się zaślepienia.

W większości włączonych do analizy prac było badaniami zaprojektowanymi w celu wykazania przewagi interwencji ocenianej nad kontrolą. (badania typu *superiority*).

Analizując zakres dowodów naukowych w oparciu których dokonano oceny efektów leczenia warto również wspomnieć, iż zdecydowano o wykluczeniu badań retrospektywnych, biorąc pod uwagę dużą dostępność innych, bardziej wiarygodnych danych. Analitycy uznali, iż nie ma konieczności włączania badań retrospektywnych.

Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Do analizy włączono wyłącznie publikacje medyczne w języku polskim, angielskim, niemieckim oraz francuskim (zgodnie z wytycznymi AOTM [1]). Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

Autorzy niniejszej analizy zarówno do głównej analizy jak i przeglądu nie włączyli publikacji dostępnych w postaci abstraktów, doniesień konferencyjnych, listów i komentarzy ze względu na brak możliwości przeprowadzenia oceny wiarygodności tego typu badań.

11.1. Ograniczenia wyników

Podczas tworzenia niniejszej analizy natrafiono na następujące ograniczenia, mogące lub mające swoje odzwierciedlenie w otrzymanych wynikach:

- W pracy *BICC-C* pomimo, iż autorzy publikacji *Fuchs 2007* podali, iż oceniali przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w rzeczywistości oceniali czas do progresji choroby (TTP). Pomimo istniejących różnic w definicjach pomiędzy PFS a TTP, dane te wykorzystano w porównaniu pośrednim.
- Kolejnym ograniczeniem w obrębie samego porównania B + FOLFIRI vs FOLFIRI jest brak możliwości statystycznego porównania bezpieczeństwa terapii, z uwzględnieniem AE, charakterystycznych dla leczenia bewacyzumabem, co związane jest z różnicą w obrębie definicji punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa w dodatkowych materiałach dla pracy *BICC-C* (terminologia MedDRA) oraz w pozostałych pracach (*AVF2107g*, *ARTIST* - terminologia NCI CTC) włączonych do porównania pośredniego.

12. DYSKUSJA

12.1. Wyszukiwanie

Wyszukiwanie przeprowadzono zgodnie z opisem przedstawionym w metodologii niniejszej analizy. Już na etapie projektowania strategii wyszukiwania zdecydowano o nienakładaniu dodatkowych limitów dotyczących interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano również ograniczeń dotyczących rodzaju publikacji, co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań obserwacyjnych zawierających dodatkowe informacje z zakresu efektywności praktycznej oraz bezpieczeństwa w długim okresie czasu. Poszukiwano również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”. W tym celu przeszukano rejestry badań klinicznych tj. www.clinicaltrial.gov.

Jak przedstawiono w metodyce w niniejszym przeglądzie obok analizy głównej, zdecydowano się również przedstawić inne dowody naukowe dla ocenianej interwencji.

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych przeprowadzonego niezależnie przez 2 osoby w dniach 17-24 lipca 2014 r. biorąc pod uwagę kryteria włączenia do **analizy głównej** nie odnaleziono żadnej randomizowanej próby klinicznej oceniającej efektywność kliniczną leku Avastin® w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w porównaniu z FOLFIRI we wnioskowanej populacji pacjentów jak również w populacji ogółem.

Odnaleziono natomiast próbę kliniczną (*AVF2107g, Hurwitz 2009*), w której oceniano efekty leczenia bewacyzumabem w połączeniu z schematem IFL, porównaniu z samym IFL. Wyniki tej pracy wskazują, iż dodanie bewacyzumabu do schematu IFL w porównaniu podaniem samego IFL związane jest z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do progresji choroby oraz znaczącym wydłużeniem przeżycia całkowitego w porównaniu z samą chemioterapią niezależnie od statusu genu *K-Ras*. (analiza retrospektywna). Należy podkreślić, iż w momencie ukazania się wyników badania *AVF2107g* leczenie zaawansowanego raka jelita grubego z zastosowaniem schematu IFL uznane zostało jako nowy standard terapeutyczny w mCRC. Ważne jest również, iż schemat IFL podobnie jak schemat FOLFIRI zawiera te same substancje tj. 5-fluorouracyl, leukoworynę oraz irynotekan.

Autorzy przeglądu w obliczu braku badań porównawczych oceniających efektywność kliniczną bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w porównaniu z FOLFIRI we wnioskowanej populacji pacjentów jak również w populacji ogółem oraz biorąc pod uwagę wyniki pracy *AVF2107g* wskazujące, iż mutacja genu kodującego białko *K-Ras* nie stanowi czynnika predykcyjnego odpowiedzi na leczenie w przypadku terapii z udziałem bewacyzumabu uznali, iż zasadne jest przedstawienie wyników leczenia dla populacji ogółem jako, iż nie będą one odbiegały od wyników dla populacji pacjentów z mutacją genu *K-Ras*.

W czasie weryfikacji opracowań wtórnych w ramach przeglądu odnaleziono jedno opracowanie kosztowe [REDAKTOWANE] w którym autorzy przeprowadzili porównanie pośrednie dla omawianego schematu leczenia tj. porównania B + FOLFIRI vs FOLFIRI wykorzystując wyniki z 3 randomizowanych prób klinicznych (*BICC-C, ARTIST, AVF2107g*).

Autorzy analizy wzorując się na metodologii wymienionej pracy zdecydowali się przeprowadzić własne porównanie pośrednie. W tym celu przeprowadzono niezależny przegląd randomizowanych prób klinicznych dotyczących efektywności klinicznej bewacyzumabu w omawianym wskazaniu. Dodatkowo zdecydowano się przedstawić wyniki badań innych niż RCT tj. prospektywnych badań obserwacyjnych jak również prospektywnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej spełniających kryteria opisane w metodologii niniejszej analizy.

Do rozdziału stanowiącego przegląd doniesień naukowych dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej bewacyzumabu włączono 33 prace, w tym 13 randomizowanych prób klinicznych, 4 prospektywne badania obserwacyjne oraz 16 badań typu *single arm*.

12.1. Wybór komparatora

Zgodnie z wytycznymi AOTM komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być „tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię”. Zatem podejmując decyzję odnośnie wyboru komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. [1]. Powyższe kryterium wyboru komparatora jest zgodne z Rozporządzeniem o wymaganiach minimalnych [2].

Zgodnie z zaleceniami postępowania diagnostyczno-terapeutycznych w nowotworach złośliwych z 2013 [7], wpływ wielolekowej chemioterapii zastosowanej w pierwszej linii na wydłużenie czasu przeżycia chorych jest mniej wyraźny, a zasadnicze znaczenie ma w tym przypadku przede wszystkim wykorzystanie terapii sekwencyjnej, obejmującej przynajmniej 2 rzuty leczenia. Stosowanie programu z irynotekaniem w pierwszej, a z oksaliplatyną w drugiej linii, lub odwrotnie, jest standardowym sposobem postępowania pozwalającym na uzyskanie mediany czasu przeżycia chorych wynoszącej około 21 miesięcy. Oksaliplatynę należy zawsze skojarzyć z fluoropirymidyną, natomiast w drugiej linii dopuszczalna jest monoterapia irynotekaniem. Chorzy w nieco gorszym stanie sprawności lub z przeciwwskazaniami do podania irynotekanu bądź oksaliplatyny mogą być leczeni fluorouracylem z folinianem wapniowym lub samą kapecytabiną. Taka opcja może też być preferowana u chorych, u których dynamika choroby jest niewielka, objawy skąpe, a radykalne leczenie chirurgiczne, niezależnie od odpowiedzi na chemioterapię, niemożliwe [7].

Podsumowując, biorąc pod uwagę następujące informacje: zalecenia aktualnych, polskich standardów leczenia dla analizowanej populacji pacjentów, praktykę kliniczną oraz opinię eksperta medycznego () za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji (bewacyzumab) rozpatrywany na etapie tworzenia analizy problemu decyzyjnego można uznać schemat FOLFIRI.

12.2. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację pacjentów stosujących lek w rutynowej praktyce klinicznej. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów.

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, leczenie bewacyzumabem będzie finansowane w ramach Programu Lekowego. Dobór pacjentów stosowany w przypadku leczenia w ramach Programu Lekowego jest ściśle kontrolowany poprzez określone kryteria włączenia/wykluczenia. Dlatego też w tym przypadku praktyka kliniczna będzie dotyczyła ściśle określonej grupy pacjentów. Biorąc pod uwagę, iż kryteria włączenia / wykluczenia pacjentów do Programu Lekowego w znacznym stopniu odpowiadają kryteriom włączenia/wykluczenia opisanym w badaniach klinicznych można przyjąć, iż w przypadku wprowadzenia leczenia bewacyzumabem efekty leczenia uzyskane w rzeczywistej praktyce klinicznej będą zbliżone do tych obserwowanych w warunkach kontrolowanych.

Populację badaną stanowią chorzy z zaawansowanym rakiem jelita grubego kwalifikujący się do leczenia I linii. Oceniając charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów w obrębie poszczególnych badań, można wnioskować, iż populacje wyjściowe analizowane są zbliżone pod względem większości cech demograficznych i klinicznych. Nieznaczne różnice dotyczące wieku pacjentów odnotowano w pracy *ARTIST*, gdzie włączono pacjentów młodszych oraz próbie klinicznej *AVF2107g*, którzy byli w lepszym stanie ogólnym.

Analizując interwencje stosowane w poszczególnych badaniach dopatrzone są pewnych niespójności. W badaniu *BICC-C* stosowano odmienny niż w badaniu *ARTIST* czy *AVF2107g* schemat IFL - mIFL. Modyfikacja ta nie dotyczy wielkości dawki poszczególnych interwencji przeliczonej na cykl 6 tygodniowy, lecz różnych odstępów czasowych pomiędzy poszczególnymi ich podaniami.

Analizowane badania charakteryzują się dość długim okresem obserwacji, który uznano za wystarczający do przeprowadzenia prawidłowej i wiarygodnej oceny efektywności badanej interwencji oraz uogólnienia otrzymanych wyników na populację generalną.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistemu związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania.

Wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu dokonali na podstawie obecnie obowiązujących wytycznych zarówno tych międzynarodowych jak również polskich oraz opinii eksperta medycznego z dziedziny onkologii [REDACTED] oraz biorąc pod uwagę fakt, iż w badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej stanowią one kluczowe punkty oceny dynamiki choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii.

We włączonych próbach klinicznych analizowano m.in. takie punkty końcowe jak: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, czas do progresji choroby oraz odpowiedź guza na leczenie, zgony, wycofanie leczenia z powodu AE; poważne działania niepożądane, klinicznie istotne

działania niepożądane ze szczególnym uwzględnieniem działań niepożądanych towarzyszących terapii bewacyzumabem.

Podsumowując, długość okresu leczenia, zastosowany schemat leczenia oraz liczebność badanych populacji pozwalają uznać, że uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji docelowej. Należy również podkreślić, iż w analizie uwzględniono również wyniki badań obserwacyjnych, tj. badań pozwalających na ocenę bardziej realnego efektu leczenia. Wielkość efektów klinicznych w badaniach obserwacyjnych jest bardzo zbliżona do tych otrzymywanych w ramach badań kontrolowanych, potwierdzając tym samym bardzo dobrą skuteczność praktyczną jak również akceptowalny profil bezpieczeństwa bewacyzumabu w skojarzeniu różnymi schematami chemioterapii wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego.

12.1. Wiarygodność wewnętrzna

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych wszystkie włączone do **analizy głównej** badania (*BICC-C, ARTIST, AVF2107g*) oznaczone były numerem II A co oznacza, że stanowiły poprawnie zaprojektowane kontrolne próby kliniczne z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach.

Publikacjom włączonym do analizy przyporządkowano odpowiednie współczynniki wiarygodności wykorzystując skalę Jadad (zgodnie z zasadami EBM). Wszystkie badania otrzymały 3 punkty na 5 możliwych do zdobycia, co oznacza iż charakteryzowały się one umiarkowaną wiarygodnością. Niska liczba punktów w skali Jadad wynika głównie z faktu, iż w większości prac nie zastosowania podwójnego zaślepienia, które to pozwala wyeliminować czynniki psychologiczne mogące mieć przełożenie na wyniki badania. Dodatkowo, w żadnej z prac włączonych do analizy głównej nie podano informacji dotyczącej utajnienia procesu randomizacji (*allocation concealment*).

Wszystkie z badań włączonych do analizy zostały zaprojektowane jako *superiority*.

Wyniki dotyczące skuteczności dla większości uwzględnionych w analizie badań (z wyjątkiem badania *ARTIST*) zostały przedstawione dla populacji ITT (*intention-to-treat*), czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji.

13.ANEKS

13.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Tabela 38
Strategia wyszukiwania w bazie CRD

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
1.	bevacizumab	203
2.	bevacizumab" [Supplementary Concept]	0
3.	avastin	38
4.	altuzan	0
5.	nsc704865	0
6.	Nsc 704865	0
7.	Genetech brand of bevacizumab	0
8.	OR: #1-7	206
9.	Tumor colorectal	0
10.	tumors colorectal	1
11.	Colorectal Cancers	31
12.	Cancers Colorectal	1
13.	Cancer Colorectal	20
14.	Colorectal Cancer	1013
15.	Colorectal Carcinomas	2
16.	Carcinomas, Colorectal	0
17.	Colorectal Carcinoma	49
18.	Carcinoma, Colorectal	0
19.	Tumor Colorectal	0
20.	Colorectal Tumor	4
21.	Colorectal Tumors	4
22.	Neoplasm Colorectal	2
23.	Colorectal Neoplasm	8
24.	"Colorectal Neoplasms"[Mesh]	987

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
25.	OR: #9-24	1256
26.	#8 AND #25	66

Data ostatniego wyszukiwania: 17.07.2014 r.

13.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Tabela 39
Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
1.	bevacizumab	9588
2.	„bevacizumab" [SupplementaryConcept]	6308
3.	avastin	9681
4.	altuzan	0
5.	„Nsc 704865“	6983
6.	nsc704865	0
7.	Genetechbrand of bevacizumab	9588
8.	OR: #1-7	16657
9.	Tumors colorectal	85263
10.	Tumor colorectal	87673
11.	Colorectal Cancers	157661
12.	Cancers Colorectal	85143
14.	Colorectal Cancer	167086
15.	Colorectal Carcinomas	156088
16.	Carcinomas Colorectal	30322
17.	Colorectal Carcinoma	157707
18.	Carcinoma Colorectal	157707
20.	Colorectal Tumor	159796
21.	Colorectal Tumors	157469
22.	Neoplasm, Colorectal	156088
23.	Colorectal Neoplasm	156088
24.	"Colorectal Neoplasms"[Mesh]	146427

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
25.	Colorectal cancer	167086
26.	Neoplasms colorectal	83135
27.	OR: #8-26	169057
28.	#8 AND #27	2235

Data wyszukiwania: 17.07.2014 r.

Tabela 40
Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
1.	bevacizumab	1132
2.	avastin	136
3.	altuzan	1
4.	nsc704865	0
5.	Nsc 704865	1
6.	Genetechbrand of bevacizumab	0
7.	OR: #1-6	1144
9.	Tumors colorectal	1705
10.	Colorectal Cancers	6336
11.	Cancers Colorectal	6336
12.	CancerColorectal	6336
13.	Colorectal Cancers	6336
14.	Colorectal Carcinomas	1207
15.	Carcinomas Colorectal	1207
16.	Colorectal Carcinoma	1207
17.	Carcinoma Colorectal	1207
18.	Tumor Colorectal	1705
19.	Colorectal Tumor	1705
20.	Colorectal Tumors	1705
21.	Neoplasm Colorectal	4527
22.	Colorectal Neoplasm	4527

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
23.	"Colorectal Neoplasms"[Mesh]	5304
24.	Colorectal cancer	6336
25.	neoplasms, colorectal	4527
26.	OR: #8-26	8210
27.	#7 AND #26	280

Data wyszukiwania: 17.07.2014 r.

Tabela 41
Strategia wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
1.	bevacizumab	32465
2.	bevacizumab" [SupplementaryConcept]	31803
3.	avastin	7633
4.	altuzan	13
5.	nsc704865	0
6.	Nsc 704865	5
7.	Genetechbrand of bevacizumab	0
8.	OR: #1-7	32491
9.	Tumors colorectal	23928
10.	„tumors colorectal”	63
11.	Colorectal Cancers	7512
12.	„Cancers Colorectal”	78
13.	„Cancer Colorectal”	1038
14.	„Colorectal Cancer”	99009
15.	Colorectal Carcinomas	8684
16.	Carcinomas Colorectal	8684
17.	„Colorectal Carcinoma”	109
18.	„Carcinoma Colorectal”	15855
19.	„Tumor Colorectal”	34
20.	Colorectal Tumor	16579

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
21.	„Colorectal Tumors”	3100
22.	Neoplasm Colorectal	130719
23.	Colorectal Neoplasm	130719
24.	"Colorectal tumor"[Mesh]	15589
25.	Colorectal cancer	109144
26.	„neoplasms colorectal”	17
27.	OR: #8-26	130719
28.	#8 AND #27	7 868

Data wyszukiwania: 24.07.2014 r.

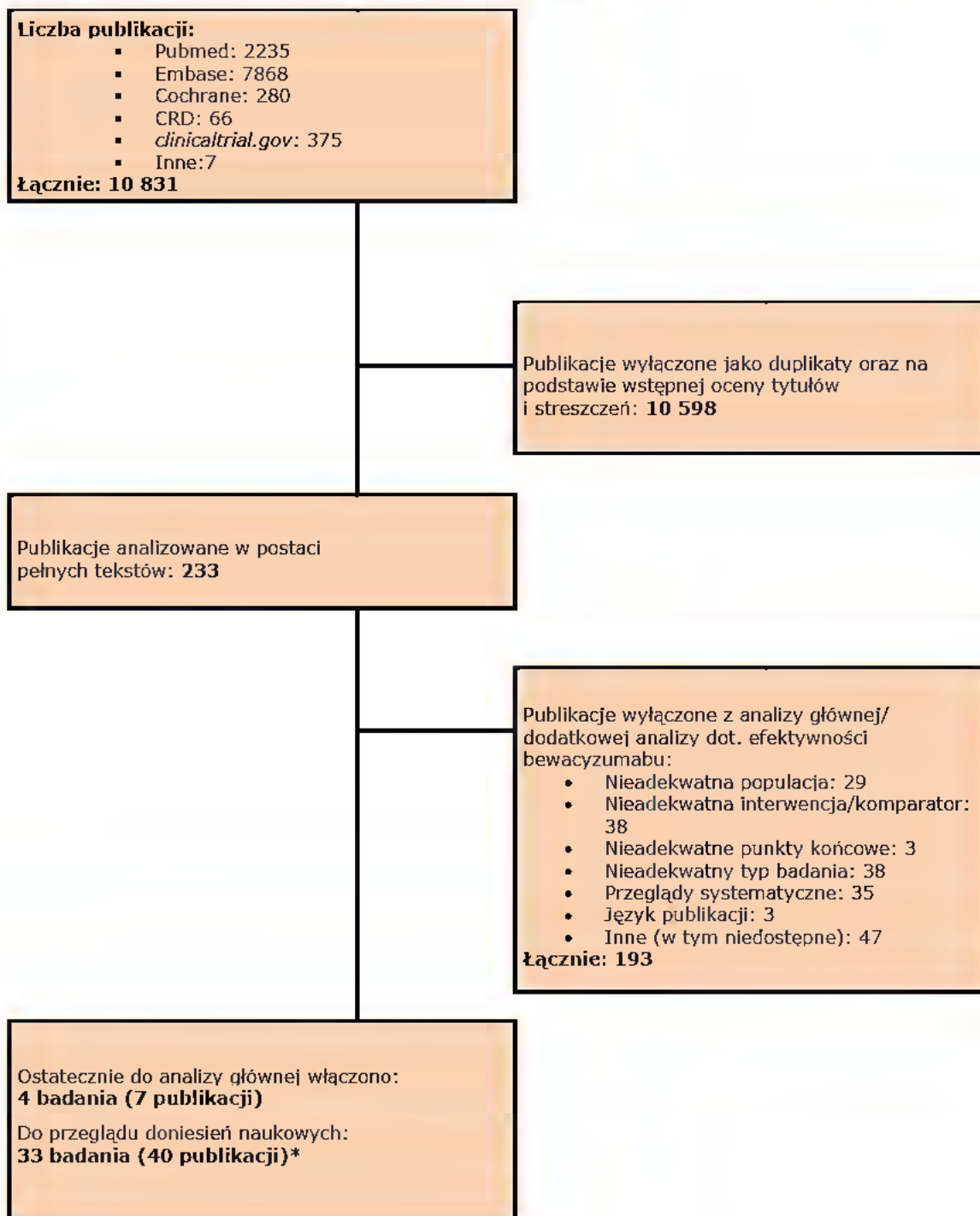
13.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych dla ocenianej interwencji przeszukano rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov). Wyszukiwanie przeprowadzono wg strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: „*bevacizumab*” AND „*colorectal cancer*”.

Podczas identyfikacji badań zastosowano kryteria włączenia/ wykluczenia dla głównej części analizy (interwencja dodana/komparator FOLFIRI). W wyniku przeszukiwania rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) przeprowadzonego dnia 28.07.2014 r. odnaleziono łącznie 375 badań, jednakże nie odnaleziono badania spełniającego kryteria włączenia do analizy głównej.

13.4. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 1.
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM)



*włączając badania wykorzystane w analizie głównej

13.5. Kryteria odpowiedzi na leczenie zgodnie z zaleceniami RECIST

Skala odpowiedzi na leczenie RECIST wersja 1.1 (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) jest przedstawiona w poniższej tabeli.

CR – odpowiedź całkowita – (ang. *complete response*) – ustąpienie wszystkich zidentyfikowanych ognisk nowotworowych; zmniejszenie wielkości wszystkich węzłów chłonnych poniżej 10 mm w osi krótkiej;

nie-CR/nie-PD – utrzymywanie się ognisk nowotworowych bez ewidentnej progresji;

PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*) - zwiększenie o przynajmniej 20% wymiarów ognisk ocenianych w stosunku do najmniejszej sumy osiągniętej w poprzednich pomiarach (bezwzględny wzrost sumy wymiarów musi wynosić co najmniej 5 mm) i/lub pojawienie się nowych ognisk nowotworowych;

PR – odpowiedź częściowa – (ang. *partial response*) - zmniejszenie o minimum 30% sumy wymiarów ognisk, określane w stosunku do wartości wyjściowej;

SD – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*) - sytuacja nie pozwalająca zakwalifikować się do PR ani PD, czyli zmniejszenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów mniej niż o 30% lub zwiększenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o mniej niż 20%.

Tabela 42
Kryteria odpowiedzi radiologicznej na leczenie (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST*)²

Odpowiedź ogólna	Ogniska oceniane (<i>target lesions</i>)	Ogniska dodatkowe (<i>non-target lesions</i>)	Nowe ogniska
CR	CR	CR	nie
PR	CR	nie-CR/nie-PD	nie
PR	CR	nie oceniono	nie
PR	PR	nie-PD lub nie wszystkie oceniono	nie
SD	SD	nie-PD lub nie wszystkie oceniono	nie
PD	PD	dowolna odpowiedź	tak lub nie

²Senkus-Konefka E. Nowe kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych. Zmodyfikowane zalecenia RECIST (wersja 1.1). *Medycyna Praktyczna Onkologia* 2009/03.

13.6. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu

13.6.1. Opis skali arkuszy wykorzystanych do oceny jakości badań

Tabela 43.
Opis arkusza skali *Jadad* [11]

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1/0
MAX	5

Tabela 44.
Opis skali *NICE* [12]

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie przeprowadzono w więcej niż jednym ośrodku?	Tak: 1/ Nie: 0
Czy hipoteza badawcza / cel badania jest jasno sprecyzowany?	Tak: 1/ Nie: 0
Czy kryteria włączenia/ wykluczenia pacjentów są jasno sprecyzowane?	Tak: 1/ Nie: 0
Czy analizowane w badaniu punkty końcowe zostały jasno zdefiniowane?	Tak: 1/ Nie: 0
Czy dane były poprawnie analizowane?	Tak: 1/ Nie: 0
Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani „kolejno”?	Tak: 1/ Nie: 0
Czy w sposób jasny zaprezentowano wyniki badania?	Tak: 1/ Nie: 0
Czy w badaniu przedstawiono wyniki w podziale na subpopulacje (ze względu na wiek, stan	Tak: 1/ Nie: 0

sprawność itp.)?	
MAX	8

13.6.2. Ocena wiarygodności badań

Tabela 45.
Ocena wiarygodności badań (AVF0780, AVF2192, AGITG MAX, AVEX)

Pytanie	AVF0780	AVF2192	AGITG MAX	AVEX
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1	1	1	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0	1	1	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była prawidłowa?	0	0	0	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1	0	0	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1	0	0	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była prawidłowa?	0	0	0	0
Czy podano informacje o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	0	0	1	1
MAX	2	3	3	3

Tabela 46.
Ocena wiarygodności badań (BICC-C, ARTIST, AVF2107g)

Pytanie	BICC-C	ARTIST	AVF2107g	Hurwitz 2005
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1	1	1	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1	1	1	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była prawidłowa?	0	0	0	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0	0	0	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0	0	0	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była prawidłowa?	0	0	0	0
Czy podano informacje o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1	1	0	1
MAX	4	3	3	3

Tabela 47.
Ocena wiarygodności badań (N016996, ACCORD 13/0503, AIO, Souglakos 2012, Pectasides 2012)

Pytanie	N016996	FNCLCC ACCORD 13/0503	AIO	Souglakos 2012	Pectasides 2012
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1	1	1	1	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1	0	1	0	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była prawidłowa?	0	0	0	0	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	0	0	0	0	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0	0	0	0	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0	0	0	0	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1	1	1	1	1
MAX	3	2	3	2	3

Tabela 48.
Ocena w skali NICE badań bez grupy kontrolnej – część I

Pytanie	AIOKRK 0105	Doi 2010	BECA 2010	BECOX 2014	Becouarn 2014	Emmanouilides 2007	Garcia-Alfonso 2010	Hong 2014
Czy badanie przeprowadzono w więcej niż jednym ośrodku?	1	1	1	1	1	1	0	1
Czy hipoteza badawcza / cel badania jest jasno sprecyzowany?	1	1	1	1	1	1	1	1
Czy kryteria włączenia / wykluczenia pacjentów są jasno sprecyzowane?	1	1	1	1	1	1	1	1
Czy analizowane w badaniu punkty końcowe zostały jasno zdefiniowane?	1	1	1	1	1	1	1	1
Czy dane były poprawnie analizowane?	1	1	1	1	1	1	1	1
Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani „kolejno”?	0	0	0	0	0	0	0	0
Czy w sposób jasny zaprezentowano wyniki badania?	1	1	1	1	1	1	1	1
Czy w badaniu przedstawiono wyniki w podziale na subpopulacje (ze względu na wiek, stan sprawności itp.)?	0	0	0	1	1	1	1	0
MAX	6	6	6	7	7	7	6	6

Tabela 49.
Ocena w skali NICE badań bez grupy kontrolnej – część II

Pytanie	JACCRO CC-3	Kopetz 2010	Loupakis 2013	Masi 2010	Naeim 2013	Renouf 2012	Vamvakas 2014	Vrdoljak 2011
Czy badanie przeprowadzono w więcej niż jednym ośrodku?	1	1	1	1	1	0	1	0
Czy hipoteza badawcza / cel badania jest jasno sprecyzowany?	1	1	1	1	1	1	1	1
Czy kryteria włączenia / wykluczenia pacjentów są jasno sprecyzowane?	1	1	1	1	1	1	1	1
Czy analizowane w badaniu punkty końcowe zostały jasno zdefiniowane?	1	1	1	1	1	1	1	1
Czy dane były poprawnie analizowane?	1	1	1	1	1	1	1	1
Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani „kolejno”?	0	0	0	0	0	0	0	0
Czy w sposób jasny zaprezentowano wyniki badania?	1	1	1	1	1	1	1	1
Czy w badaniu przedstawiono wyniki w podziale na subpopulacje (ze względu na wiek, stan sprawności itp.)?	0	0	1	1	0	0	0	0
MAX	6	6	7	7	6	5	6	5

13.7. Charakterystyka badań włączonych do rozdziału poświęconego dodatkowej ocenie efektywności bewacyzumabu w leczeniu I linii zaawansowanego raka jelita grubego

13.7.1. Charakterystyka randomizowanych prób klinicznych

Tabela 50.
Charakterystyka badań RCT - część 1

Badanie	AVF0780	AVF2192	AGITG MAX
Ocena w skali Jadał	2	3	3
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (n=36) Stany Zjednoczone	wieloośrodkowe (n= 60) USA, Australia, Nowa Zelandia	wieloośrodkowe (n=43) UK, Nowa Zelandia, Australia
Opis randomizacji	Brak (ze stratyfikacją ze względu na wcześniejsze zastosowanie FU w ramach leczenia adjuwantowego, wcześniejsze radioterapię miejscową oraz ośrodek prowadzący badanie)	Brak (ze stratyfikacją ze względu na wiek, status ECOG oraz dawkę kapecytabiny oraz ośrodek prowadzący badanie)	IVRS (randomizacja dynamiczna) 1:1
Zaślepienie	brak (badanie typu <i>single blind</i>)	brak (badanie otwarte)	brak (badanie typu <i>single blind</i>)
Hipoteza badawcza	nie podano	<i>superiority</i>	<i>superiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	OS, TTP, ORR, progresja choroby, zgony, wycofanie z badania z powodu AE, AE, (w tym 3-4 stopnia), gorączka, ból głowy, wysypka, krwotok z nosa, dreszcze, krwawienie (w tym z przewodu pokarmowego), nadciśnienie, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (zakrzepica tętnicza oraz żylna), białkomoc, zespół nerczycowy, biegunka, leukopenia, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, ból brzuszny, spadek masy ciała, zakażenia (infekcje)	OS, PFS, ORR, CR, PR, czas trwania objektywnej odpowiedzi na leczenie, zgony, QOL, AE prowadzące do zgonu, zgony (w okresie 60 dni), wycofanie z badania z powodu AE, AE, (w tym 3-4 stopnia), krwawienie (3-4 stopnia), nadciśnienie (ogółem oraz 3-4 stopnia), zdarzenia zakrzepowo zatorowe ogółem oraz zator płucny, zakrzepica tętnicza, zakrzepowe zapalenie żył, białkomoc ogółem (w stopniu 2 oraz 3), biegunka (3-4 stopnia), leukopenia (3-4 stopnia), perforacja przewodu pokarmowego	OS, PFS, ORR, QOL, zgony, AE, inne terapie po progresji choroby, zgony w okresie 60 dni, AE prowadzące do zgonu, biegunka, zapalenie śluzówki jamy ustnej, wymioty, nudności, zmęczenie, gorączka neutropeniiczna, infekcje (nie zw. z neutropenią), neutropenia, wysoki poziom bilirubiny, białkomoc, nadciśnienie, zator/zdarzenie zakrzepowo-zatorowe, perforacja jelit, krwawienie, trombocytopenia, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, zespół hemolityczno-mocznicowy

Badanie	AVF0780	AVF2192	AGITG MAX
Populacja ITT	tak	tak	(wszystkie AE oceniano w podziale na ogółem oraz w stopniu 3-4)
Informacje o utracie pacjentów z badania	nie	nie	tak tak B + kapecytabina/ kapecytabina: 0,6% / 1,3%
Źródła finansowania	Genetech Inc	Genetech Inc	Australian Gastro-Intestinal Trials Group, Roche Products Pty Ltd (Australia and UK), NHMRC clinical trials center Cancer Institute New South Wales
Publikacje do badania	[11,12]	[14]	[23, 18, 19]
Identyfikator badania	brak	NCT00109226	NCT00294359

Tabela 51.
Charakterystyka badań RCT - część 2

Badanie	AVEX	Hurwitz 2005	N016996
Ocena w skali Jadad	3	3	3
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (n=40) Austria, Kanada, Węgry, Włochy, Meksyk, Polska, Słowenia, UK, Hiszpania, Pd. Korea	wieloośrodkowe	wieloośrodkowe
Opis randomizacji	IVRS (1:1) (ze stratyfikacją ze względu na stan sprawności ogólnej wg ECOG oraz ośrodek prowadzący badanie)	Randomizacja z użyciem systemu IVRS (randomizacja czynnikowa)	Randomizacja dynamiczna, czynnikowa ze stratyfikacją pacjentów
Zaślepienie	brak (badanie otwarte)	tak	brak (badanie otwarte)

Badanie	AVEX	Hurwitz 2005	N016996
Hipoteza badawcza	superiority	superiority	superiority
Oceniane w badaniu punkty końcowe	OS, PFS, ORR, CR, PD, PR, SD, zgony, AE, SAE, AE ≥ 3 stopnia, AE (5 stopnia) AE prowadzące do modyfikacji dawki, AE prowadzące do przerwania leczenia, biegunka, zapalenie śluzówki jamy ustnej, wymioty, nudności, zmęczenie, astenia, neutropenia, białkomoc, nadciśnienie, zator/zdarzenie zakrzepowe, perforacja jelit, krwawienie, wrzód, zmęczenie, erytrodysestezja dłoniowo-podeszwowa, zastoinowa niewydolność serca, RPLS, komplikacje w gojeniu się ran	OS, PFS, ORR, CR, PR, czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, zgony, wycofanie z leczenia z powodu AE, AE 3-4 stopnia, AE prowadzące do hospitalizacji, nadciśnienie, leukopenia, krwawienie z nosa, łysienie, suchość skóry, zaburzenia pigmentacji, krwawienie, zdarzenia zakrzepowe, zakrzepowe zapalenie żył, zator płucny, zdarzenia zakrzepowe (tętnicze), biegunka, perforacje przewodów pokarmowego, białkomoc, neutropenia, neutropenia gorączkowa	OS, PFS, ORR, TTF, czas trwania odpowiedzi na leczenie, AE ogółem, AE 3-4 stopnia, AE związane z leczeniem bewacyzumabem, zgony, wycofanie z leczenia ogółem, wycofanie z powodu AE, nudności, wymioty, biegunka, neutropenia, trombocytopenia, zmęczenie, parestezje, zapalenie żołądka, zaparcia, gorączka, zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej, ból brzuszny, neuropatia obwodowa, astenia, zakrzepica żył, nadciśnienie, krwawienie, perforacje przewodów pokarmowego, zdarzenia zakrzepowe (tętnicze oraz żyłne), komplikacje w gojeniu się ran, białkomoc, przetoka (wrzód), neuropatia czuciowa, infekcje/infestacje, perforacje przewodów pokarmowego, zdarzenia związane z układem krwionośnym/limfatycznym
Populacja ITT	tak	tak	nie
Utrata z badania	tak B+kapecytabina/kapecytabina: 0%/0%	Nie (analiza ITT)	1(0,3%) pacjent z grupy FOLFOX-4 nie przyjął leczenia oraz nie podpisał zgody na udział w badaniu
Źródła finansowania	Hoffmann-La Roche	Genetech Inc	Roche
Publikacje do badania	[3]	[5]	[1, 2]
Identyfikator badania	NCT00484939	brak	brak

Tabela 52.
Charakterystyka badań RCT – część 3

Badanie	FNCLCC ACCORD 13/0503	AIO	Souglakos 2012	Pectasides 2012
Ocena w skali Jadad	2	3	2	3
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (n=15), Francja	Wieloośrodkowe (n=53), Niemcy	Wieloośrodkowe (n=23), Grecja	Wieloośrodkowe
Metodyka	Opis randomizacji	Randomizacja centralna, ze stratyfikacją pacjentów	Randomizacja ze stratyfikacją pacjentów	Randomizacja centralna, ze stratyfikacją pacjentów
	Zaślepienie	tak	brak (badanie otwarte)	brak (badanie otwarte)
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy	superiority	superiority
Oceniane w badaniu punkty końcowe	OS, PFS, czas trwania odpowiedzi na leczenie, ORR, CR, PR, SD, jednoroczne/dwuletnie OS, jednoroczny PFS, QOL, AE 3-4 stopnia, zgony, SAE, wycofanie leczenia z powodu AE, neutropenia, leukopenia, gorączka neutropeniczna, anemia, biegunka, wymioty, nudności, ból brzuszny, jadowstręt, zespół erytrodysestezji dloniowo-podeszwy, infekcje (bez/z towarzyszącą neutropenią), zakrzepica żylna, nadciśnienie, białkomocz, udar mózgu, zaparcia, nadciśnienie, perforacje przewodu pokarmowego, przetoka, krwawienie z przewodu pokarmowego, zator płucny, zakrzepica żylna	PFS, 6 m-c PFS, OS, ORR, CR, PR, SD, lecnicza metastazektomia, biegunka, neuropatia czuciowa, zespół erytrodysestezji dloniowo-podeszwy, neutropenia, trombotycopenia, wymioty, nudności, niedrożność jelit, zator/zakrzepica, nadciśnienie, niewydolność serca (niedokrwienność), krwawienie z przewodu pokarmowego, zator płucny, zakrzepica żylna, zaburzenia gojenia się ran, zgony, wycofanie leczenia z powodu AE, przetoka jelitowa	PFS, OS, ORR, CR, PR, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, SD, PD, lecnicza metastazektomia, neutropenia, anemia, trombotycopenia, łysienie, nudności, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zmęczenie, krwawienie, zespół erytrodysestezji dloniowo-podeszwy, neutropenia, gorączkowa, SAE, nadciśnienie, perforacje jelita, biegunka, zgony	PFS, OS, ORR, CR, PR, SD, PD, 2-letnie OS oraz PFS, neutropenia, biegunka, wymioty, zator płucny, anemia, leukopenia, neutropenia gorączkowa, trombotycopenia, infekcje, gorączka, zmęczenie, jadowstręt, nudności, biegunka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, inne AE, czkawka, zmiana tonu głosu, podwyższony poziom ASPAT/ALAT, zespół erytrodysestezji dloniowo-podeszwy, reakcje alergiczne, nadciśnienie, zakrzepica, zator płucny, krwawienie, zaburzenia elektrolitów, omdlenie, zaburzenia sercowe, zdarzenia metaboliczne, zgony związane z leczeniem, zespół chollinergiczny
Populacja ITT	tak	tak	tak	nie
Utrata pacjentów z badania	Nie (ITT)	Nie (ITT)	Nie (ITT)	B+XELIRI/B+FOLFIRI – 30,1%/19,7% (nie oceniano)

Bewacyzumab (Avastin®) w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI w leczeniu pierwszej linii raka jelita grubego (raka okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami - analiza efektywności klinicznej

	FNCLCC ACCORD 13/0503	AIO	Souglakos 2012	Pectasides 2012
Źródła finansowania	Roche, Pfizer, Chugai	Roche pHarma AG, Sanofi Aventis	Brak danych	Brak danych
Publikacje do badania	[10]	[15]	[16]	[17]
Identyfikator badania	NTC00423696	brak	NCT00469443	ACTRN12610000270011

Tabela 53.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań RCT- część 1

Badanie		AVF0780	AVF2192	AGITG MAX
Kryteria włączenia				
Histologicznie potwierdzony mCRC	+	+	+	+
Choroba mierzalna (co najmniej jeden guz wtórny mierzalny wg ECOG/RECIST)	+	+	+	+ (lub guz niemierzalny/ nieresekcyjny)
Brak kwalifikacji do leczenia z udziałem irinotekanu/ oksaliplatyny	-	+	+	- (kwalifikujący się do monoterapii kapecytabiną)
ECOG: ≤ 2	ECOG: ≤ 1	ECOG: 1-2*	+	+
Wiek ≥ 18 lat	+	Wiek ≥ 65 lat*	+	+
Oczekiwana długość życia 3 miesiące	+	-	+	+
Poziom albuminy ≤ 3,5 g/dl	-	+*	-	-
Wcześniejsza radioterapia okolicy brzusznej lub/i odcinka odbytniczego	-	+*	-	-
Prawidłowy obraz krwi oraz szpiku	+	-	+	+
Prawidłowe wskaźniki czynności nerek oraz wątroby	+	-	+	+
Zgoda na udział w badaniu	+	+	+	+
Kryteria wykluczenia				
Wcześniejsza chemioterapia (z wyjątkiem leczenia uzupełniającego, zastosowanego, co najmniej 6 m-c przed włączeniem do badania)	+	+	+	+
Wcześniejsze leczenie antagonistą receptora VEGF	-	-	-	-

Badanie	AVF0780	AVF2192	AGITG MAX
Choroby sercowo-naczyniowe o istotnym znaczeniu klinicznym	+	-	+ (niestabilne nadciśnienie, arytmie, zdarzenia mózgowo naczyniowe występujące na 12 m-c przed włączeniem do badania)
Stwierdzone w wywiadzie jak i obecne stosowanie leków przeciwkrzepliwych (w tym m.in. aspiryny lub NSAID)	+	+	+
Zaburzenia krzepnięcia krwi	-	-	+ (w okresie ostatnich trzech miesięcy)
Przebyte poważne interwencje chirurgiczne poważne urazy w okresie 28 dni poprzedzającym włączenie do badania	+	+	+ (jak również konieczność niezwłocznego leczenia operacyjnego w trakcie badania)
Poważne problemy z leczeniem się ran lub wrzody lub złamania kości	+	+	+
Ciąża i/lub laktacja	+	+	-
Stwierdzone w wywiadzie przerzuty do CSN	-	-	+
Inne nowotwory	-	-	+ (, z wyjątkiem całkowicie włączonych przypadków z remisją wynoszącą, co najmniej 2 lata)
Białkomocz	-	+	+ (>2g/24 h)

* jedno z powyższych kryteriów

Tabela 54.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań RCT- część 2

Badanie		AVEX	Hurwitz 2005	N016996
Kryteria włączenia				
Histologicznie potwierdzony mCRC		+	+	+
Choroba mierzalna (co najmniej jeden guz wtórny mierzalny wg ECOG/RECIST)		+	+	+
ECOG: ≤1		ECOG: 0-2	+	+
Wiek ≥ 18 lat		Wiek ≥ 70 lat	+	+
Oczekiwana długość życia 3 miesiące		+	+	+
Prawidłowy obraz krwi oraz szpiku		-	+	+
Prawidłowe wskaźniki czynności nerek oraz wątroby		-	+	+
Zgoda na udział w badaniu		+	+	+
Kryteria wykluczenia				
Wcześniejsza chemioterapia (z wyjątkiem leczenia uzupełniającego, zastosowanego, co najmniej 6 m-c przed włączeniem do badania)		+	+	+
Wcześniejsze leczenie z udziałem inhibitorów topoisomerazy-1, antagonistów receptora VEGF, EGFR		+	-	-
Poważna choroba serca		+	+	+
Stwierdzona w wywiadzie neuropatia czuciowa			-	-
Stwierdzone w wywiadzie jak i obecne stosowanie leków przeciwkrzepliwych (w tym m.in. aspiryny lub NSAID)		+	+	+
Zaburzenia krzepnięcia krwi		-	-	-

Badanie	AVEX	Hurwitz 2005	N016996
Przebyte poważne interwencje chirurgiczne poważne urazy w okresie 28 dni poprzedzającym włączenie do badania	-	+	+
Poważne problemy z leczeniem się ran lub wrzody lub załamania kości	-	-	+
Ciąża i/lub laktacja	-		+
Stwierdzone w wywiadzie przerzuty do CSN	+	+	+
Inne nowotwory, z wyjątkiem raka skóry oraz raka jajnika <i>in situ</i>	+	-	-
Białkomoc	+	-	+

Tabela 55.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań RCT – część 3

Badanie	FNCLCC ACCORD 13/0503	AIO	Souglakos 2012	Pectasides 2012
Kryteria włączenia				
Histologicznie potwierdzony mCRC	+	+	+	+
Choroba mierzalna	+	+	+	+
ECOG: ≤2	+	+	+	+
Wiek ≥ 18 lat	+	+	+	+
Oczekiwana długość życia 3 miesiące	-	+	-	-
Prawidłowy obraz krwi oraz szpiku	+	+	+	+
Prawidłowe wskaźniki czynności nerek oraz wątroby	+	+	+	+

Badanie	FNCLCC ACCORD 13/0503	AIO	Souglakos 2012	Pectasides 2012
Brak toczącej się infekcji, brak innych nowotworów z wyjątkiem raka skóry oraz macicy <i>in situ</i>	-	-	+	-
Zgoda na udział w badaniu	+	+	+	+
Kryteria wykluczenia				
Wcześniejsza chemioterapia (inna niż w ramach leczenia uzupełniającego) lub radioterapia	-	+	+	+
Poważna choroba serca	Niekontrolowane nadciśnienie	+	(nadciśnienie, udar, przewlekła biegunka, zawał mięśnia sercowego)	-
Stwierdzone w wywiadzie jak i obecne stosowanie leków przeciwkrzepliwych (w tym m.in. aspiryny lub NSAID)	+	+	+	-
Zaburzenia krzepnięcia krwi	+	-	-	-
Przebyte poważne interwencje chirurgiczne poważne urazy w okresie 28 dni poprzedzającym włączenie do badania	+	+	+	+
Poważne problemy z leczeniem się ran lub wrzody lub załamania kości	+	+	-	-
Ciąża i/lub laktacja	-	+	-	-
Stwierdzone w wywiadzie przerzuty do CSN	+	+	+	-
Białkomoc ≥ 500 mg /24h	-	+	+	-

Tabela 56.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do RCT- część 1

Parametr	AVF0780			AVF2192			AGITG MAX	
	B + FL	FL	B + FL	B + FL	FL	B + kapecytabina	kapecytabina	
N	35	36	104	105	156	157	156	
Wiek, lata średnia (zakres)	64 (54-69)	63 (54-72)	71,3	70,7	67 (32-85)	67 (32-85)	69 (37-86)	
Płeć K/M, %	51/49	25/75	44/56	49/51	35/65	35/65	37/63	
Rasa								
Biała	bd	bd	83,0	85,0	bd	bd	bd	
Czarna			10,0	7,0				
Inna			8,0	9,0				
ECOG, %								
0	60	61	29	28	58	58	58	
1	40	39	64	67	34	34	38	
2	0,0	0,0	8,0	6,0	8,0	8,0	4,0	
Pierwotne umiejscowienie nowotworu, %								
Kątnica			0,0	0,0	12	12	8,0	
Okrężnica			82	80	64	64	60	
Odbytnica			18	20	18	18	26	
Inne niesklasyfikowane	bd	bd	0,0	0,0	5,0	5,0	4,0	
Liczba miejsc przerzutowania, %								
1	57	64	1: 39	1: 31	bd	bd	bd	
2	26	28	>1: 62	>1: 70				
≥3	17	8						
Miejsce przerzutowania, %								
Wątroba	83	69	bd	bd	bd	bd	bd	
Płuca	40	22						
Płuca/wątroba	26	11						
Wcześniejsze leczenie, %								

Parametr	AVF0780		AVF2192			AGITG MAX	
	B + FL	FL	B + FL	FL	B + kapecytabina	kapecytabina	
Radioterapia							
Leczenie adjuwantowe	14	14	15	14	15	12	
Wycięcie guza	14	22	19	21	28	22	
	80	97	bd	bd	bd	bd	
Resekcja guza pierwotnego, %							
Tak	bd	bd	bd	bd	81	79	
Resekcja jakiegokolwiek przerzutu, %							
Tak	bd	bd	bd	bd	8,0	13	

Tabela 57. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań RCT – część 2

Parametr	AVEX				Hurwitz 2005				N016696 *	
	B + kapecytabina	kapecytabina	B + FL	IFL	B+FOLFOX4	FOLFOX4	B + XELOX	XELOX		
N	140	140	110	100	350	351	350	350		
Wiek, mediana	76 (70-87)	77 (70-87)	59,7 [^]	60,3 [^]	60 (19-82)	60 (26-83)	61 (18-86)	61 (18-83)		
Płeć K/M (%)	40/60	40/60	37,3/62,7	37/63	41/59	47/53	39/61	41/59		
Rasa, %										
Biała	84,0	85,0	81,8	87,0	bd	bd	bd	bd		
Czarna	bd	bd	12,7	8,0	bd	bd	bd	bd		
Inna	16,0	15,0	5,4	5,0	bd	bd	bd	bd		

Parametr	AVEX		Hurwitz 2005				N016696 *		
	B + kapecytabina	kapecytabina	B + FL	IFL	B+FOLFOX4	FOLFOX4	B + XELOX	XELOX	
ECOG, %									
0	50	43	55,5	45,0	57	60	59	59	
1	41	48	43,6	55,0	43	40	41	41	
2	7,0	8,0	0,9	0,0	0,0	0,0	<1	0,0	
Umiejscowienie nowotworu, %									
Okrężnica	0,0	0,0	70	75	64	66	67	67	
Odbytnica	58	54	30	25	28	27	23	25	
Oba narządy	31	25	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
	0,0	0,0							
	Oba narządy: 11		Oba narządy: 19						
Liczba miejsc przerzutowania %									
1			bd	bd	43	41	38	44	
2	bd	bd	bd	bd	38	35	35	32	
3					13	19	18	17	
≥4					6,0	6,0	9,0	7,0	
Wcześniejsze leczenie adjuwantowe, %									
Tak	63	68	bd	bd	76	24	22	26	
Nie	36	41	bd	bd	75	76	78	74	
	bd	bd							

Parametr	AVEX		Hurwitz 2005			N016696 *		
	B + kapecytabina	kapecytabina	B + FL	IFL	B+FOLFOX4	FOLFOX4	B + XELOX	XELOX
Prawidłowy poziom albuminy %								
Tak	12	6,0	bd	bd	58	58	55	57
Nie	32	19			42	42	45	43
	74	64						
	bd	bd						

*w badaniu analizowano tylko dane dla następujących ramion: B + FOLFOX, FOLFOX oraz B + XELOX, XELOX, ^ średnia (SD)

Tabela 58.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań RCT – część 3

Parametr	FNCLCC ACCORD 13/0503		AIO		Souglakos 2012		Pectasides 2012	
	B + FOLFIRI	B + XELIRI	B + mXELIRI	B + XELOX	B + FOLFIRI	B + XELIRI	B + FOLFIRI	B + XELIRI
N	73	72	120	127	167	166	142	143
Wiek, mediana (zakres)	61 (24-73)	61 (38-74)	64,5 (30-82)	64,0 (27-84)	66 (33-80)	67 (26-80)	66 (32-80)	66 (22-84)
Płeć K/M, %	52/48	36/64	33/67	34/66	38/62	34/66	35/65	45/55

Parametr	FNCLCC ACCORD 13/0503		AIO		Souglakos 2012		Pectasides 2012	
	B + FOLFIRI	B + XELIRI	B + mXELIRI	B + XELOX	B + FOLFIRI	B + XELIRI	B + FOLFIRI	B + XELIRI
Rasa, %								
Biała	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Czarna								
Inna								
ECOG, %								
0	0-1: 90	0-1: 92	52	52	31	30	66	64
1			46	45	66	68	28	26
2	2: 10	2: 8	2,0	3,0	3,0	2,0	4,0	8,0
Umiejscowienie nowotworu, %								
Okrężnica	79	65	64	60	74	80	60	68
Odbytnica	21	35	36	40	26	20	31	25
Liczba miejsc przerzutowania %								
1	1:44	1:46	bd	bd	1:49	1:49	bd	bd
2	≥2:56	≥2:54			≥2:51	≥2:51		
Wcześniejsze l. adjuwantowe, %								
Tak	bd	bd	21	23	34	33	19	19
nie			79	77	66	67	79	80
Prawidłowy poziom albuminy %								
Tak	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Nie								

Tabela 59.
Charakterystyka interwencji w badaniach RCT

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia	Czas trwania leczenia
AVF0780	B + FL	B: 5 mg/kg FU: 500 mg/m ² LV: 500 mg/m ²	B: i.v. wlew 90 min co 2 tyg. FU: i.v. bolus co tydz. LV: i.v. (2h) co tydz.	Czas trwania cyklu: 6 tygodni	Leczenie FL kontynuowano przez 6 pierwszych tygodni spośród 8 tygodniowego cyklu B: co 2 tygodnie
	FL	PLC: FU: 500 mg/m ² LV: 500 mg/m ²	PLC: i.v. co 2 tyg. FU: i.v. bolus co tydz. LV: i.v. (2h) co tydz.		
AVF2192	B + FL	B: 5 mg/kg FU: 500 mg/m ² LV: 500 mg/m ²	B: i.v. wlew 90 min co 2 tyg. FU: i.v. bolus co tydz. LV: i.v. (2h) co tydz.	Czas trwania cyklu: 6 tygodni	Leczenie FL kontynuowano przez 6 pierwszych tygodni spośród 8 tygodniowego cyklu B: co 2 tygodnie
	FL	PLC: FU: 500 mg/m ² LV: 500 mg/m ²	PLC: i.v. co 2 tyg. FU: i.v. bolus co tydz. LV: i.v. (2h) co tydz.		
AGITG MAX	B + kapecytabina	B: 7,5 mg/kg kapecytabina: 1,25 g/m ² BID	B: i.v. 1 dnia cyklu kapecytabina: p.o. 1-14 dnia cyklu	Czas trwania cyklu: 3 tygodnie	Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby
	kapecytabina	kapecytabina: 1,25 g/m ² BID	Kapecytabina: p.o. 1-14 dnia cyklu		
AVEX	B + kapecytabina	B: 7,5 mg/kg kapecytabina: 1,00 g/m ² BID	B: i.v. 1 dnia cyklu kapecytabina: p.o. 1-14 dnia cyklu	Czas trwania cyklu: 3 tygodnie	Do wystąpienia progresji, nieakceptowanej toksyczności lub wycofania zgody na dalsze leczenie
	kapecytabina	kapecytabina: 1,00 g/m ² BID	Kapecytabina: p.o. 1-14 dnia cyklu		
Hurwitz 2005	B + FL	B: 5 mg/kg 5-FU: 500 mg/m ² LV2: 500 mg/m ²	B: i.v. co 2 tyg. 5-FU: i.v. bolus co tydz. przez 6 tyg. LV2: i.v. bolus co 8 tygodni	Czas trwania cyklu: 6 tygodni	Do wystąpienia progresji, nieakceptowanej toksyczności
	IFL	IRI: 125 mg/m ² 5-FU: 500 mg/m ² LV2: 20 mg/m ²	PLC: IRI: i.v. bolus co tydz. przez 4 tyg. 5-FU: i.v. bolus co tydz. przez 4 tyg. LV2: i.v. bolus co tydz. przez 4 tyg.		

N016696	B + FOLFOX-4	B: 5 mg/kg FU: 500 mg/m ² OXA: 500 mg/m ²	B: i.v. wlew 30-90 min co 2 tyg. FU: i.v. bolus co tydz. OXA: i.v. (2h) co tydz.	Czas trwania cyklu: 2 tygodnie	Do czasu wystąpienia PD, lub przez 48 tygodni
	FOLFOX-4	PLC: FU: 500 mg/m ² OXA: 500 mg/m ²	PLC: FU: i.v. bolus co tydz. OXA: i.v. (2h) co tydz.		
	B + XELOX	B: 7,5 mg/kg KAP: 1000 mg/m ² bid OXA: 130 mg/m ²	B: i.v. wlew 30-90 min co 2 tyg. KAP: p.o. BID przez 2 tygodnie OXA: i.v. (2h) dzień 1	Czas trwania cyklu: 3 tygodnie	
	XELOX	PLC: KAP: 1000 mg/m ² bid OXA: 130 mg/m ²	PLC: KAP: p.o. BID przez 2 tyg. OXA: i.v. (2h) dzień 1		
FNCLCC ACCORD 13/0503	B + FOLFIRI	B: 5 mg/kg IRI: 180 mg/m ² LV: 400 mg/m ² 5-FU: 2,400 mg/m ² 5-FU: 400 mg/m ²	B: i.v. co 2 tyg. IRI: i.v. przez 90 minut LV: i.v. wlew przez 2 h 5-FU: i.v. wlew ciągły przez 46h 5-FU: i.v. bolus	Czas trwania cyklu: 2 tygodnie	Po 6 miesiącach leczenia i braku progresji choroby leczenie kontynuowano podając pacjentom obu grup sam bewacyzumab (7,5 mg/kg co 21 dni) do momentu wystąpienia progresji choroby
	B + XELIRI	B: 7,5 mg/kg IRI: 200 mg/m ² KAP: 1000 mg/m ²	B: i.v. wlew trwający 90 minut co 3 tyg. IRI: i.v. przez 90 minut dzień 1 KAP: p.o. BID w dniach 1-14		
AIO	B + mXELIRI	B: 7,5 mg/kg IRI: 200 mg/m ² KAP: 800 mg/m ²	B: i.v. wlew trwający 90 minut co 3 tyg. IRI: i.v. przez 90 minut dzień 1 KAP: p.o. BID w dniach 1-14	Czas trwania cyklu: 3 tygodnie	Do wystąpienia progresji, nieakceptowanej toksyczności, pogorszenia stanu ogólnego pacjenta (ECOG: >2), wycofania zgony na dalsze leczenie. Pacjenci, którzy poddani zostali opcji usunięcia guzów wtórnych również zostali wycofani z leczenia
	B + XELOX	B: 7,5 mg/kg KAP: 1000 mg/m ² OXA: 130 mg/m ²	B: i.v. wlew trwający 90 minut co 3 tyg. KAP: p.o. BID w dniach 1-14 OXA: i.v. (2h) dzień 1		
Souglakos 2012	B + FOLFIRI	B: 5 mg/kg IRI: 180 mg/m ² LV: 200 mg/m ² 5-FU: 2,400 mg/m ² 5-FU: 400 mg/m ²	B: i.v. co 2 tyg. IRI: i.v. przez 90 minut LV: i.v. w dniu 1 oraz 2 5-FU: i.v. wlew ciągły przez 46h 5-FU: i.v. bolus	Czas trwania cyklu: 2 tygodnie	Do wystąpienia progresji, nieakceptowanej toksyczności lub wycofania zgody na dalsze leczenie

Pectasides 2012	B + XELIRI	B: 7,5 mg/kg IRI: 250 mg/m ² KAP: 1000 mg/m ²	B: i.v. wlew trwający 90 minut co 3 tyg. IRI: i.v. przez 90 minut dzień 1 KAP: p.o. BID w dniach 1-14	Czas trwania cyklu: 3 tygodnie	
	B + FOLFIRI	B: 5 mg/kg IRI: 180 mg/m ² LV: 200 mg/m ² 5-FU: 2,400 mg/m ² 5-FU: 400 mg/m ²	B: i.v. co 2 tyg. w dniu 1 IRI: i.v. w dniu 1 LV: i.v. we wlewie 22 h w dniu 1 5-FU: i.v. wlew ciągły przez 46h co 2 tyg. 5-FU: i.v. bolus w dniu 1	Czas trwania cyklu: 2 tygodnie łącznie podano 6 cykli	bd
	B + XELIRI	B: 7,5 mg/kg IRI: 240 mg/m ² KAP: 1000 mg/m ²	B: i.v. wlew trwający 90 minut co 3 tyg. IRI: i.v. przez 90 minut dzień 1 KAP: p.o. BID w dniach 1-14	Czas trwania cyklu: 2 tygodnie łącznie podano 6 cykli	

13.7.2. Badania obserwacyjne

Tabela 60.

Charakterystyka badań obserwacyjnych

Badanie	ARIES	AVIRI	BEAT	BRITE
Opis badania	Prospektywne, kohortowe	Prospektywne, IV fazy	Prospektywne, obserwacyjne	Prospektywne, obserwacyjne
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (n=248) Stany Zjednoczone	wieloośrodkowe (n=31) Włochy, Kanada, Hiszpania, Australia, Chiny	wieloośrodkowe (n=376) Cały Świat z wyj. Stanów Zjednoczonych	wieloośrodkowe (n=248) Stany Zjednoczone
Oceniane punkty końcowe	PFS, OS, PD, CR, PR, zgony, 1-roczone przeżycie, AE, AE prowadzące do wycofania leczenia, AE związane z przewodem pokarmowego, nadciśnienie, krwawienie (3-4 stopnia), VTE, ATE, trudności w gojeniu się ran, komplikacje pozabiegowe	PFS, OS, PD, CR, PR, kontrola choroby, mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie, zgony, AE, AE prowadzące do wycofania leczenia, AE związane z leczeniem B, perforacje przewodu pokarmowego, nadciśnienie, krwawienie (3-4 stopnia), VTE, ATE, trudności w gojeniu się ran, neutropenia, nudności, biegunka, wysienie, wirzód/przetoka	PFS, OS, zgony, AE, AE prowadzące do wycofania leczenia, AE związane z leczeniem B, perforacje przewodu pokarmowego, nadciśnienie, krwawienie (3-4 stopnia), ATE, trudności w gojeniu się ran, białkomoc	PFS, OS, 1-roczone przeżycie, zgony, AE, SAE, AE prowadzące do wycofania leczenia, AE związane z leczeniem B, perforacje przewodu pokarmowego, nadciśnienie, krwawienie (3-4 stopnia), ATE, trudności w gojeniu się ran, białkomoc

Badanie	ARIES	AVIRI	BEAT	BRITE
Źródła finansowania	Genetech Inc	Hoffman La-Roche Ltd	Hoffman La-Roche Ltd	Genetech Inc
Utrata z badania	nie	nie	nie	utrata z okresu obserwacji: 8% wycofanie z badania: 4%
Publikacje do badania	[1, 2]	[4]	[5]	[3]
Identyfikator badania	NCT00388206	brak	brak	brak

Tabela 61.
Kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badań obserwacyjnych

Badanie	ARIES	AVIRI	BEAT	BRITE
Histologicznie potwierdzony mCRC (nawracający lub nowozdiagnozowany)	+	+	+	+
Kwalifikacja do terapii B	+	-	-	+
ECOG: ≤1	-	+	+	-
Wiek ≥ 18 lat	-	+	+	-
Oczekiwana długość życia 3 miesiące	-	-	+	-
Prawidłowy obraz z krwi oraz szpiku	-	+	+	-
Prawidłowe wskaźniki czynności nerek oraz wątroby	-	+	+	-
Zgoda na udział w badaniu	+	+	+	+
Wcześniejsza chemioterapia w stadium rozszianym	+	+	+	-
Podanie w ramach leczenia adjuwantowego IFL lub B	-	+	-	-
Przebyte poważne interwencje chirurgiczne poważne urazy w okresie 28 dni poprzedzającym włączenie do badania	-	+	+	-
Inne nowotwory	-	-	+	-
Chorzy z niekontrolowanym nadciśnieniem, chorobą układu krążenia, skazą krwotoczną, koagulopatią	-	-	+	-

Badanie	ARIES		AVIRI		BEAT		BRITE	
Stosowanie leków przeciwkrzepliwych oraz antykoagulantów	-	-	+	+	+	+	-	-

Tabela 62. Charakterystyka pacjentów w włączonych badaniach obserwacyjnych

Badanie	ARIES				BRITE *				BEAT*			
	B+FOLFOX	B+FOLFIRI	B+FOLFIRI	AVIRI	B+FOLFOX/B+FOLFIRI B+IFL/B+FL/B+XELOX	1093	189	132	94	503	B+FOLFOX	B+XELOX
N	968	243	209								552	346
Wiek, lata mediana (zakres)	61 (18-88)	62 (29-88)	62 (31-82)		63,6 (22,5-95,1)					59 (25-82)	59 (21-85)	60(30-84)
pleć K/M, %	42,7/57,3	44,4/53,6	40/60		44,3/55,7					39/61	40/60	43/57
Rasa, %												
Biała	80,0	79,4	92		81,4					bd	bd	bd
Czarna	12,0	16,9	0,0		11,6							
Inna (w tym azjaci)	7,0	3,7	8		7,0							
ECOG, %												
0	48,8	50,6	62		42,9					65	69	43
I	42,9	40,7	38		42,2					35	31	57
≥2	7,2	7,4	0,0		7,0					0,0	0,0	0,0
nieznany	1,1	1,2	0,0		7,9					0,0	0,0	0,0
Pierwotne umiejscowienie nowotworu, %												
Okrężnica	74,3	75,3	67,9		79,4					65	61	60
Odbytnica	35,3	24,7	21,5		20,4					28	26	26
nieznany	0,4	0,0	10,5**		0,0					7	13	14
Wcześniejsze leczenie adjuwantowe, %												

Badanie	ARIES		AVIRI		BRITE *		BEAT*	
	B+FOLFOX	B+FOLFIRI	B+FOLFOX	B+FOLFIRI	B+IFL/B+FL/B+XELOX	B+FOLFIRI	B+FOLFOX	B+XELOX
Tak	16	53,5	30		37,6	44	36	35
Nie	84	46,5	70		62,4	56	64	65
Resekcja guza pierwotnego, %								
Tak	77,2	39,1	bd		84,4	86	87	82
Nie	22,8	60,9			15,6	14	13	18
Choroby współtowarzyszące, %								
choroby ukł. krążenia	20,6	23,9			bd	bd	bd	bd
cukrzyca typu II	14,5	21,8		bd	12,4	11	8	12
wrzody żołądka	bd	bd			2,9	6	5	5
nadciśnienie	bd	bd			42,7	33	31	33

* w badaniach oceniano dodatkowe ramiona niespełniające kryteriów włączenia; ** guz umiejscowiony zarówno w odbytnicy jak również okrężnicy

Tabela 63. Charakterystyka interwencji we włączonych badaniach obserwacyjnych

Badanie	ARIES		AVIRI		BRITE		BEAT	
	B+FOLFOX	B + FOLFIRI	B + FOLFIRI	B + FOLFIRI	B+FOLFOX/B+FOLFIRI B+IFL/B+FL/B+XELOX/	B+FOLFIRI	B+FOLFOX	B+XELOX
Schemat dawkowania	bd	bd	B; i.v. 5,0mg/kg co 2 tyg. F: i.v. 400 mg/m ² bolus FU: i.v. 2400 mg/m ² wlew 46 h IRI: i.v. 180 mg/m ² LV: i.v. 400 mg/m ²		bd	B: i.v. 5 mg/kg przez 90 minut w 1 dniu cyklu	B: i.v. 5 mg/kg przez 90 minut w 1 dniu cyklu	B: i.v. 7,5 mg/kg przez 90 minut w 1 dniu cyklu
Długość cyklu	bd	bd	2 tygodnie	2 tygodnie	bd	2 tygodnie	2 tygodnie	3 tygodnie

Badanie	ARIES		AVIRI		BRITe		BEAT	
	B+FOLFOX	B + FOLFIRI	B + FOLFIRI	B+ FOLFIRI B+IFL/B+FL/B+XELOX/	B+FOLFOX/B+FOLFIRI	B+FOLFIRI	B+FOLFOX	B+XELOX
Czas trwania leczenia	bd	bd	bd	min 6 cykli, do progresji choroby, nieakceptowanej toksyczności lub zgonu	bd	bd	bd	bd
Czas trwania leczenia B	4,9 m-c	4,4 m-c	9,0 m-c	5,4 m-c	Czas ekspozycji na B: 260 dni (14-933)			
Czas trwania leczenia CT	6,1 m-c	6,0 m-c	6, 4 - 6,5 m-c	bd	bd	bd	bd	bd

13.7.3. Prospektywne badania bez grupy kontrolnej

Tabela 64.
Charakterystyka badań bez grupy kontrolnej – część 1.

Badanie	AIO KRK 0105	Doi 2010	BECA 2010	Becouarn 2014	BECCOX 2014	Emmanouilides 2007	Garcia-Alfonso 2010	Hong 2014	
Opis badania	Prospektywne badanie II fazy, bez grupy kontrolnej	Prospektywne badanie II fazy, bez grupy kontrolnej	Prospektywne badanie II fazy, bez grupy kontrolnej	Prospektywne badanie II fazy, bez grupy kontrolnej	Prospektywne badanie II fazy, bez grupy kontrolnej	Prospektywne badanie II fazy, bez grupy kontrolnej	Prospektywne badanie II fazy, bez grupy kontrolnej	Prospektywne badanie II fazy, bez grupy kontrolnej	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (bd), Niemcy	wieloośrodkowe (n=11) Japonia	Brak danych	Wieloośrodkowe (n = 5), Francja	Wieloośrodkowe (n = 15), Hiszpania	Wieloośrodkowe (bd)	Jednoośrodkowe (bd) Hiszpania	Wieloośrodkowe (n = 6), Korea	
Oceniane punkty końcowe	PFS, OS, ORR, CR, PR, SD, PD, 1-roczone przeżycie, wycofanie z leczenia z powodu AE, jadłowstręt, krwawienia, odwodnienie, wymioty, nudności, infekcje (<i>Herpes Zoster</i>), podniesiony ASPAT/ALAT, neuropatia obwodowa, zgony, zmęczenie, HFS, biegunka, cysty, zespół erytrodysestezji dloniowo-podeszwowej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, nudności, wymioty, jadłowstręt, perforacje przewodów pokarmowego, krwawienia, nadciśnienie, zdarzenia	PFS, OS, ORR, CR, PR, SD, PD, wycofanie z leczenia z powodu AE, jadłowstręt, krwawienia, odwodnienie, wymioty, nudności, infekcje (<i>Herpes Zoster</i>), podniesiony ASPAT/ALAT, neuropatia obwodowa, zgony, zmęczenie, HFS, biegunka, cysty, zespół erytrodysestezji dloniowo-podeszwowej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, nudności, wymioty, jadłowstręt, perforacje przewodów pokarmowego, krwawienia, nadciśnienie, zdarzenia	PFS, OS, ORR, CR, PR, SD, PD, AE związane z leczeniem, zespół erytrodysestezji dloniowo-podeszwowej, biegunka, astenia, ból, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, nadciśnienie (tętnicze), jadłowstręt, wymioty, anemii, zapalenie żołądka, astenia, perforacje GI, zakrzepica żył głębokich, neuropatia, ból brzuszny, krwawienie, wysienie	PFS, OS, ORR, CR, resekcja guzów wtórnych wycofanie z leczenia z powodu AE, SAE, zgony, neuropatia, gorączkowa, anemii, trombocytopenia, nudności, wymioty, biegunka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, nadciśnienie, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, żołądka, ból brzuszny, anoreksja, hyporeksja, zespół erytrodysestezji dloniowo-podeszwowej, nadciśnienie, zakrzepica żył głębokich, białkomocz, krwawienie, wysienie	TTP, OS, ORR, CR, PR, SD, PD, zgony, wycofania z leczenia z powodu AE, SAE, neuropatia, trombocytopenia, anemii, biegunka, wymioty, nudności, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, nadciśnienie, żołądka, ból brzuszny, anoreksja, hyporeksja, zespół erytrodysestezji dloniowo-podeszwowej, astenia, neurotoksyczność neuropatia, krwawienia,	TTP, OS, ORR, CR, SD, PD, metastazektomia, wznowa choroby, neuropatia, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, niedokrwienie serca, neuropatia gorączkowa, anemii, trombocytopenia, nudności, wymioty, biegunka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, nadciśnienie, żołądka, ból brzuszny, anoreksja, hyporeksja, zespół erytrodysestezji dloniowo-podeszwowej, nadciśnienie, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, żołądka, ból brzuszny, anoreksja, hyporeksja, zespół erytrodysestezji dloniowo-podeszwowej, nadciśnienie, zakrzepica żył głębokich, białkomocz, krwawienie, wysienie	PFS, OS, ORR, PR, resekcja guzów wtórnych, biegunka, zgony, astenia, nudności, wymioty, wysienie, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, anemii, zespół erytrodysestezji dloniowo-podeszwowej, nadciśnienie, zaparcia, neuropatia, jadłowstręt, ból głowy, gorączka, ból brzuszny, nadciśnienie, zakrzepica, zator płuc, hiperbilirubinemia, poziom cytokin	PFS, OS, ORR, PR, resekcja guzów wtórnych, biegunka, zgony, astenia, nudności, wymioty, wysienie, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, anemii, zespół erytrodysestezji dloniowo-podeszwowej, nadciśnienie, zaparcia, neuropatia, jadłowstręt, ból głowy, gorączka, ból brzuszny, nadciśnienie, zakrzepica, zator płuc, hiperbilirubinemia, poziom cytokin	PFS, OS, CR, PR, ORR, SD, PD, zgony, neuropatia, trombocytopenia, anemii, nudności, wymioty, biegunka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, nadciśnienie, żołądka, zespół erytrodysestezji dloniowo-podeszwowej, nadciśnienie, zaparcia, neuropatia, białkomocz, krwawienie, perforacja jelit, zdarzenia sercowe, neuropatia obwodowa, zdarzenia zakrzepowe

Badanie	AIO KRK 0105	Doi 2010	BECA 2010	Becouarn 2014	BECOX 2014	Emmanouilides 2007	Garcia-Alfonso 2010	Hong 2014
	zakrzepowe, zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej	krwawienia z nosa, białkomoc, trombocytopenia, zator płucny, zakrzepica żył	nosa, zgony		białkomoc, nadciśnienie, ATE, dusznica, zdarzenie niedokrwienne	krwawienia z przewodu pokarmowego, zgony, nadciśnienie, białkomoc, krwawienie z nosa		
Źródła finansowania	Roche	Chugai pharmaceutical co. Ltd oraz Yakult honsha Co, Ltc	Hoffman La Roche	Pfizer Laboratories, France	Roche Pharma	Cretan Association for Biomedical Research (CABR)	Roche Pharma	Korea Healthcare Technology Project, Ministry of Health and Welfare (A102065, A070001)
Utrata z badania	8 (10%) pacjentów przerwało leczenie z powodu toksyczności, 5 (6%) wycofało zgodę, 2 (3%) z powodu naruszenia zasad protokołu	1 (1,7%) pacjent	1 (1,7%) chory przerwał badanie z powodu AE, 5 (8,5%) zmarło przed oceną efektów leczenia	3 (4,8%) chorych nie zostało wziętych pod uwagę przy ocenie efektów leczenia z powodu utraty z badania/naruszenia protokołu	1 (1,4) nie otrzymał leczenia	Brak danych	Brak danych	Brak danych
Publikacje do badania	[14]	[1]	[3]	[2]	[4]	[5]	[6]	[7]
Identyfikator badania	Eudra 2005-001919-21	Brak danych	Brak danych	NCT00467142	NCT01067053	Brak danych	Brak danych	Brak danych

Tabela 65.
Charakterystyka badań bez grupy kontrolnej – część 2

Badanie	JACCRO CC-3	Kopetz 2010	Loupakis 2013	Masi 2010	Naeim 2013	Renouf 2012	Vamvakas 2014	Vrdoljak 2011
Opis badania	Prospektywne badanie II fazy, bez grupy kontrolnej	Prospektywne badanie II fazy, bez grupy kontrolnej	Prospektywne badanie II fazy, bez grupy kontrolnej	Prospektywne badanie II fazy, bez grupy kontrolnej	Prospektywne badanie II fazy, bez grupy kontrolnej	Prospektywne badanie II fazy, bez grupy kontrolnej	Prospektywne badanie II fazy, bez grupy kontrolnej	Prospektywne badanie II fazy, bez grupy kontrolnej
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (bd), Japonia	Brak danych	wieloośrodkowe (n=35) Włochy	Brak danych	Wieloośrodkowe (bd), USA	Jednoośrodkowe (n=1), Kanada	Wieloośrodkowe (n=11), Grecja	Jednoośrodkowe (n=1), Chorwacja
Oceniane punkty końcowe	PFS, OS, TTF, PR, PD, ORR, CR, PR, SD, 1 roczne przeżycie, 2 letnie przeżycie, zgony, SAE, AE, wycofanie z powodu AE, leukopenia, neutropenia, anemia, trombocytopenia, gorączka, neutropeniczna, jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka, zapalenie błony śluzowej żołądka, nieprawidłowy poziom ASPAT/ALAT, hiperbilirubinemia, zespół erytrodysestazji dloniowo-podeszawowej, wysienie	Brak danych	PFS, OS, ORR, CR, PR, SD, PD, neutropenia, nadciśnienie, zakrzepica żył, zmęczenie, biegunka, wymioty, gorączka, neutropeniczna, wysienie, krwawienie/krwotok z nosa, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka, zaparcia, jadłowstręt, perforacja jelita, zaburzenia gojenia się ran	PFS, OS, RR, CR, PR, SD, PD, zgony, wymioty, nudności, biegunka, zapalenie żołądka, neurotoksyczność, astenia, trombocytopenia, anemia, neutropenia, gorączka, nadciśnienie, krwawienie, zakrzepica żył głębokich, zdarzenia zatorowe tętnicze	PFS, OS, RR, CR, PR, SD, PD, DC, anemia, trombocytopenia, leukopenia, zmęczenie, nudności, zapalenie śluzówki, jadłowstręt, neuropatia czuciowa, ból brzuszny, nadciśnienie, wymioty, sucha skóra, wysypka, biegunka, odwodnienie, krwawienie z nosa, utrata masy ciała, ból głowy, zaburzenia pamięci, obrzęk kończyn, zawroty głowy, wzduęcia, zdarzenia mózgowo-naczyniowe,	PFS, OS, ORR, CR, PR, SD, PD, kontrola choroby, lecznicza metastazaktomi, zmęczenie, zespół erytrodysestazji dloniowo-podeszawowej, biegunka, nadciśnienie, wymioty, nudności, odwodnienie, zakrzepica, ból brzuszny, wysienie, jadłowstręt, biegunka, hipokaliemia, hiponatremia, hipofosfatemia, zmiany w poziomie bilirubiny, zatorowość jelit	PFS, OS, ORR, CR, PR, SD, PD, 1,2 letnie przeżycie, zgony, neutropenia, leukopenia, anemia, trombocytopenia, nudności, wymioty, biegunka, zapalenie błony śluzowej żołądka, zaparcia, ból brzuszny, ból w klatce piersiowej, neurotoksyczność, napady, ból głowy, reakcje alergiczne, astenia, anoreksja, toksyczność skórna, gorączka, krwawienia, nadciśnienie,	PFS, OS, ORR, CR, PR, SD, PD, AE związane z leczeniem, zespół erytrodysestazji dloniowo-podeszawowej, nadciśnienie, tętnicze, białkomocz, hiperbilirubinemia, AE związane z leczeniem 3-4 stopnia, zakrzepica żył głębokich, gorączka, biegunka, zapalenie żołądka, zawal m. sercowego, perforacja jelita, zgony, neutropenia, trombocytopenia, utrata apetytu, zapalenie błony śluzowej żołądka,

Badanie	JACCRO CC-3	Kopetz 2010	Loupakis 2013	Masi 2010	Naeim 2013	Renouf 2012	Vamvakas 2014	Vrdoljak 2011
					zakrzepica żył, dyspepsja, krwawienie przewodu pokarmowego, niedociśnienie, zawal mięśnia sercowego, niewydolność wątroby, niewydolność nerek, zaparcia		zdarzenia zakrzepowe	krwawienia z nosa, zmiany w obrębie paznokci, łzawienie
Źródła finansowania	Japan Clinical Cancer Research Organization	Genentech oraz Grants No. NIH CA090810	Azienda Ospedaliero, Universitaria Pisana	ARCO Foundation, Roche, Gono	Genentech	Hoffman La Roche	Hellenic Oncology Research Group	Roche
Utrata z badania	1 (2,5%) wycofał zgodę na udział w badaniu przed przyjęciem leczenia	1 (2%) chory utrata z okresu obserwacji, 1 (2%) chory przerwał badanie z powodu AE	brak danych	nie	5 (10%) pacjentów wycofało zgodę na udział w badaniu	3 (6%) pacjentów nie oceniano w ramach oceny odpowiedzi na leczenie	1 (2%) pacjentów nie oceniano w ramach oceny odpowiedzi na leczenie	1 (2,4%) pacjent nie został wzięty pod uwagę przy ocenie skuteczności
Publikacje do badania	[8]	[9]	[10]	[11]	[12]	[13]	[15]	[16]
Identyfikator badania	Brak danych	NCT00354978	NCT01363739	Brak danych	Brak danych	Brak danych	NCT01024504	Brak danych

Tabela 66.
Kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badań bez grupy kontrolnej – część 1

Badanie	AIO KRK 0105	Doi 2010	BECA 2010	Becouam 2014	BECOX 2014	Emmanouilides 2007	García-Alfonso 2010	Hong 2014
Kryteria włączenia								
Histologicznie potwierdzony mCRC (nawracający lub nowozdiagnozowany)	+	+	+	+	+	+	+	+
Choroba mierzalna wg kryteriów RECIST	+	+	+	+	+	+	+	+
Kwalifikacja do terapii B	-	-	-	-	-	-	-	-
Brak kwalifikacji do terapii z udziałem oksaliplatyny/irynotekanu	-	-	+	-	-	-	-	-
ECOG: ≤1	ECOG:0-2	+	ECOG:0-2	ECOG: 0-2	+	ECOG: 0-2	+	ECOG: 0-2
Wiek ≥ 18 lat	+	20-74 lata	wiek ≥70 lat	+	wiek ≥70 lat	+	+	18-75 lat
Oczekiwana długość życia ≥3 m-c	-	+	+	-	-	+	-	+
Prawidłowy obraz krwi oraz szpiku	+	+	+	+	+	+	+	+
Prawidłowe wskaźniki czynności nerek oraz wątroby	+	+	+	+	+	+	+	+
Zgoda na udział w badaniu	+	+	+	+	+	+	+	+
Kryteria wykluczenia								

Badanie	AIO KRK 0105	Doi 2010	BECA 2010	Becouarn 2014	BECOX 2014	Emmanouilides 2007	Garcia-Afonso 2010	Hong 2014
Wcześniejsza chemioterapia w stadium rozszanym	+	+	+	+	+	+	+	+
Podanie w ramach leczenia adjuwantowego z irynotekanem lub 8	-	-	+	+	+	-	-	+
Stwierdzona w wywiadzie nadwrażliwość na pochodne fluoropiryminy	-	-	-	+	-	-	-	-
Inne nowotwory	+	(z wyjątkiem raka skóry lub raka jajnika <i>in situ</i>)	-	+	-	+	+	-
Choroby psychiczne / neurologiczne mogące mieć wpływ na <i>compliance</i> leczenia	-	-	-	-	-	-	+	-
Chorzy z niestabilnym nadciśnieniem, chorobą układu krążenia, skazą krwotoczną, koagulopatią	+	(klinicznie istotna choroba serca)	+	+	+	+	+	+
Stwierdzone w wywiadzie jak i obecne stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych (w tym m.in. aspiryny lub NSAID)	-	+	+	-	+	+	-	-
Zaburzenia krzepnięcia krwi	-	+	-	-	+	+	+	-

Badanie	AIO KRK 0105	Doi 2010	BECA 2010	Becouarn 2014	BECOX 2014	Emmanouilides 2007	Garcia-Afonso 2010	Hong 2014
Przebyte poważne interwencje chirurgiczne poważne urazy w okresie 28 dni poprzedzającym włączenie do badania	+	+	+	+	-	+	-	+
Poważne problemy z leczeniem się ran lub wrzody lub załamania kości	-	+	+	+	-	-	+	+
Ciąża i/lub laktacja	-	-	-	+	-	+	-	-
Stwierdzone w wywiadzie przerzuty do CSN	+	+	+	-	+	+	+	+
Białkomoc	-	+	+	-	-	+	+	-

Tabela 67.
Kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badań bez grupy kontrolnej – część 2

Badanie	JACCRO CC-3	Kopetz 2010	Loupakis 2013	Masi 2010	Naeim 2013	Renouf 2012	Vamvakas 2014	Vrdoljak 2011
Kryteria włączenia								
Histologicznie potwierdzony mCRC (nawracający lub nowozdiagnozowany)	+	+	+	+	+	+	+	+
Choroba mierzalna wg kryteriów RECIST	+	+	+	+	+	+	+	+
Kwalifikacja do terapii B	-	-	-	-	-	-	-	-
Brak kwalifikacji do terapii z udziałem oksaliplatyny/irinotekanu	-	-	-	-	-	-	-	-
ECOG: ≤1	+	+	-	ECOG: 0-2	ECOG: 0-2 Wiek 70 lat ECOG: 0-1	ECOG: 0-2	ECOG: 0-2	ECOG: 0-2
Wiek ≥ 18 lat	20-74 lata	+	+	18-75 lat	+	+	wiek ≥ 70 lat	wiek ≥ 70 lat
Oczekiwana długość życia ≥3 m-c	-	-	-	-	+	-	+	+
Prawidłowy obraz krwi oraz szpiku	+	+	+	+	+	+	+	+
Prawidłowe wskaźniki czynności nerek oraz wątroby	+	+	+	+	+	+	+	+
Zgoda na udział w badaniu	+	+	+	+	+	+	+	+
Kryteria wykluczenia								
Wcześniejsza chemioterapia w stadium rozsiały	+	+	-	+	-	+	+	+

Badanie	JACCRO CC-3	Kopetz 2010	Loupakis 2013	Masi 2010	Naeim 2013	Renouf 2012	Vamvakas 2014	Vrdoljak 2011
Podanie w ramach leczenia adjuwantowego z irynotekanem lub 8	-	-	-	-	-	-	+	-
Stwierdzona w wywiadzie nadwrażliwość na pochodne fluoropiryminy	+	-	-	-	-	-	-	+
Inne nowotwory	-	-	-	-	-	+	-	+ (w okresie ostatnich 5 lat z wyj. raka jajnika <i>in situ</i> i raka skóry)
Choroby psychiczne / neurologiczne mogące mieć wpływ na <i>compliance</i> leczenia	Infekcje	-	-	-	-	-	-	+
Chorzy z niestabilnym nadciśnieniem, chorobą układu krążenia, skazą krwotoczną, koagulopatią	-	-	-	+ (oraz tocząca się infekcja, zapaleniem jelit)	+	+ (nadcisnienie, krwawienie z przewodu pokarmowego, zator)	+	+
Stwierdzone w wywiadzie jak i obecne stosowanie leków przeciwniezapalnych (w tym m.in. aspiryny lub NSAID)	-	-	-	-	-	-	+	-
Zaburzenia krzepnięcia krwi	-	-	-	+	+	-	-	-
Przebyte poważne interwencje chirurgiczne poważne urazy w okresie 28 dni poprzedzającym włączenie do badania	-	-	-	+	-	-	-	+

Badanie	JACCRO CC-3	Kopetz 2010	Loupakis 2013	Masi 2010	Naeim 2013	Renouf 2012	Vamvakas 2014	Vrdoljak 2011
Poważne problemy z leczeniem się ran lub wrzody lub załamania kości	-	-	-	-	-	-	-	-
Ciąża i/lub laktacja	+	-	-	-	-	-	-	-
Stwierdzone w wywiadzie przerzuty do CSN	-	-	-	-	+	+	+	+
Białkomoc		-	-	+	-	+	-	-

Tabela 68.
Charakterystyka populacji w badaniach bez grupy kontrolnej – część 1.

Cecha	AIO KRK 0105	Doi 2010	BECA 2010	Becouarn 2014	BECOX 2014	Emmanouilides 2007	Garcia- Alfonso 2010	Hong 2014
N	78	58	59	62	68	53	46	49
Wiek, lata średnia (zakres)	70 (49-86)	57 (33-74)	75 (73-79)	67,9* (60,4; 75,4)	75,6* (70,5; 85,4)	65 (18-78)	64 (39-80)	57* (31-70)
Płeć K/M, %	49/51	31/69	42/58	59,7/40,3	35/65	43,4/56,6	54/46	39/61
Rasa, %								
Biała	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Czarna								
Inna								
ECOG, %								
0	38	86	44	32,3	47	49	15	75
1	52	14	53	62,9	53	37,7	83	25
2	10	0,0	3,0	4,8	0,0	13,2	2,0	0,0
Pierwotne umiejscowienie nowotworu, %								
Okrężnica	68	53	63	84	60	67,9	bd	59
Odbytnica	32	47	25	14,5	28	32,1		41
Oba	0,0	0,0	12	bd	12	0,0		bd

Cecha	AIO KRK 0105	Doi 2010	BECA 2010	Becouam 2014	BECOX 2014	Emmanouilides 2007	Garcia-Alfonso 2010	Hong 2014
Liczba miejsc przerzutowania, %								
1	1: 42	43	54	12,9	1 lub 2:18	26,4	43,5	37
2	>1: 58	36	37	19,3	3 lub 4:28	56,5	43,5	37
≥3		20	9,0	66,1	≥5: 54	17,0	13,0	26
Miejsce przerzutowania, %								
Wątroba	80	78	85	87,1		64,2	65	71
Płuca	bd	48	46	45,2		34	39	37
Inne	bd	9,0	24	22,5	bd	bd	bd	17
Węzły chłonne	bd	bd	bd	25,8	bd	32	bd	41
				Lokalne: 27,4		lokalne: 20,7		
Wcześniejsze leczenie adjuwantowe, %								
Radioterapia	15	łącznie:14	2,0	12,9	3,0	11,3	30	12
Chemioterapia	23		12	27,4	7,0	24,5	26	22
Radio+ chemioterapia	bd		7,0	bd	3,0	bd	bd	bd
				resekcja: 80,6		resekcja: 73,6		
Choroby współtowarzyszące, %								
nadciśnienie	ogółem: 81	bd	61	bd	bd	bd	bd	bd
choroba serca			5					
cukrzyca typu II			-					

* mediana

Tabela 69. Charakterystyka populacji w badaniach bez grupy kontrolnej – część 2

Cecha	JACCRO CC-03	Kopetz 2010	Loupakis 2013	Masi 2010	Naeim 2013	Renouf 2012	Vamvakas 2014	Vrdoljak 2011
N	39	43	241	57	45	50	48	41
Wiek, lata średnia (zakres)	65* (33-74)	57 (26-78)	≤65: 64,6 >65: 35,4	61 (34-75)	77,1 (8,1)	58 (35-72)	76* (70-86)	75 (70-83)
Płeć K/M, %	38,5/ 61,5	41/59	40,5/59,5	40/60	60/40	40/60	50/50	44/56

Cecha	JACCRO CC-03	Kopetz 2010	Loupakis 2013	Masi 2010	Naeim 2013	Renouf 2012	Vamvakas 2014	Vrdoljak 2011
Rasa, %								
Biała	bd	74	bd	bd	80	bd	bd	bd
Czarna		10			6,7			
Inna		14			13,3			
ECOG, %								
0	92,3	42	0: 84,2	68	0,0	86	22,9	61
1	7,7	56	1-2: 15,8	26	37,8	14	68,8	37
2	0,0	2		5	62,2	0,0	8,3	2,0
Pierwotne umiejscowienie nowotworu, %								
Okrężnica	46,1	bd	67,7	72	86,6	66		76
Odbytnica	53,9		28,8	28	13,4	32	bd	15
Oba	0,0		3,3	0,0	0,0	2		10
Liczba miejsc przerzutowania, %								
1	61,5	bd	45,8	bd	bd	bd	45,8	56
2	33,3		> 1: 54,2				29,2	37
≥3	5,1						22,9	7,0
Miejsce przerzutowania, %								
Wątroba	56,4	bd	32	53	73,3	bd	75,0	78
Płuca	30,8		bd	bd	42,2	bd	35,4	39
Inne	15,4		bd	47	bd		23,0	bd
Wcześniejsze leczenie adjuwantowe, %								
Radioterapia	bd	bd	bd	tak: 9	8,9	bd	8,3	7,0
Chemioterapia				nie:91	22,2		18,8	5,0
Radio+ chemioterapia			78,5		88,9		75,0	bd
Choroby współtowarzyszące, %								
nadciśnienie	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	49
choroba serca								bd
cukrzyca typu II								22

*Średnia; ** mediana

Tabela 70.
Charakterystyka interwencji zastosowanej w badaniach bez grupy kontrolnej

Badanie	Interwencja	Dawkowanie
AIO KRK 0105	B + kapecytabina	B: i.v. 7,5 mg/kg dnia 1 przez 90 minut Kapecytabina: p.o. 1250 mg/m ² BID przez pierwsze 2 tyg. Długość cyklu: 3 tygodnie
Doi 2010	B + XELOX	B: i.v. 7,5 mg/kg dnia 1 przez 90 minut Kapecytabina: p.o. 1000 mg/m ² BID OXA: i.v. 130 mg/m ² 2h we wlewie Długość cyklu: 3 tygodnie
BECA 2010*	B + kapecytabina	B: i.v. 7,5 mg/kg dnia 1 przez 90 minut Kapecytabina: p.o. 1250 mg/m ² BID przez pierwsze 2 tyg. Długość cyklu: 3 tygodnie
Becouarn 2014	B + mFOLFIRI	B: i.v. 5,0 mg/kg w dniu 1 przez 90 minut FU: i.v. 400 mg/m ² bolus FU: i.v. 2400 mg/m ² we wlewie 46 h IRI: i.v. 180 mg/m ² przez 90 minut LV: i.v. 400 mg/m ² Długość cyklu: 2 tyg
BECOX 2014	B + mXELOX	B: i.v. 7,5 mg/kg dnia 1 przez 90 minut w 1 dniu cyklu Kapecytabina: p.o. 1000 mg/m ² BID w dniach 1-14 OXA: i.v. 130 mg/m ² 2h we wlewie w 1 dniu cyklu Długość cyklu: 3 tygodnie
Emmanouilides 2007	B + FOLFOX	FU: i.v. 400 mg/m ² bolus 1 tydz., oraz 600 mg/m ² jako 22h wlew, w 1, 2 dniu cyklu B: i.v. 5 mg/kg w dniu 1 wlew 2 h co 2 tyg.1 cykl, OXA: i.v. 85mg/m ² (2h) co tydz. LV: 200 mg/m ² (2 h) co tydz. Długość cyklu: 2 tygodnie
Garcia-Alfonso 2010	B + XELIRI	B: i.v. 5,0 mg/kg dnia 1 przez 90 minut Kapecytabina: 1000 mg/m ² BID w dniach 2-8 IRI: i.v. 175 mg/m ² 30 min w 1 dniu Długość cyklu: 2 tygodnie

Badanie	Interwencja	Dawkowanie
Hong 2014	B + XELOX	B; i.v. 7,5 mg/kg dniu 1, przez 90 minut Kapecytabina: p.o. 1000 mg/m ² BID OXA: i.v. 130 mg/m ² 2h we wlewie Długość cyklu: 3 tygodnie
JACCRO CC-03	B + FOLFIRI	B; i.v. 5,0mg/kg w dniu 1 przez 90 minut FU: i.v. 400 mg/m ² bolus FU: i.v. 2400 mg/m ² we wlewie 46 h IRI: i.v. 150 mg/m ² LV: i.v. 200 mg/m ² Długość cyklu: 2 tygodnie
Kopetz 2010	B + FOLFIRI	B; i.v. 5,0mg/kg w dniu 1 przez 90 minut FU: i.v. 400 mg/m ² bolus FU: i.v. 2400 mg/m ² we wlewie 46 h IRI: i.v. 180 mg/m ² LV: i.v. 400 mg/m ² Długość cyklu: 2 tygodnie
Loupakis 2013	B + FOLFIRI	B; i.v. 5,0mg/kg w dniu 1 przez 90 minut FU: i.v. 400 mg/m ² bolus FU: i.v. 2400 mg/m ² we wlewie 46 h IRI: i.v. 165 mg/m ² LV: i.v. 200 mg/m ² Długość cyklu: 2 tygodnie
Masi 2012	B + FOLFOXIRI	B; i.v. 5,0 mg/kg w dniu 1, przez 90 minut IRI: i.v. 165 mg/ m ² dzień 1 przez 1h OXA: i.v. 85 mg/ m ² dzień 1 przez 2h LV: i.v. 200 mg/ m ² dzień 1 przez 2h FU: 3,200 mg/m ² 48 h we wlewie Długość cyklu: 2 tygodnie
Naeim 2013	B + kapecytabina	B; i.v. 7,5 mg/kg dniu 1, przez 90 minut Kapecytabina: p.o. 1000 mg/m ² BID przez pierwsze 2 tyg. Długość cyklu: 3 tygodnie
Renouf 2012	B + XELIRI	B; i.v. 7,5 mg/kg dniu 1, przez 90 minut Kapecytabina: 1000 mg/m ² BID przez 2 tyg. IRI: i.v. 200 mg/m ² 30 min w 1 dniu Długość cyklu: 3 tygodnie

Bewacyzumab (Avastin®) w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI w leczeniu pionowej linii raka jelita grubego (raka okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami - analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja	Dawkowanie
Vamvakas 2014	B + mXELOX	B: i.v. 5 mg/kg dnia 1 przez 60-90 minut Kapecytabina: p.o. 750 mg/m ² BID w dniach 1-7 OXA: i.v. 85 mg/m ² 2h we wlewie trwającym 240 minut w dniu 1 Długość cyklu: 3 tygodnie
Vrdoljak 2011	B + kapecytabina	B: i.v. 7,5 mg/kg dnia 1 przez 90 minut Kapecytabina: p.o. 1000 mg/m ² BID przez pierwsze 2 tyg. Długość cyklu: 3 tygodnie

*wśród pacjentów z klirensiem kreatyniny wynoszącym 30-50 ml/min dawka kapecytabiny wynosiła 950 mg/m² BID

13.8. Ocena heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego

Heterogeniczność kliniczna

Populacja włączona do poszczególnych prac wydaje się być zbliżona. We wszystkich próbach klinicznych zastosowano niemal identyczne kryteria włączenia tj. potwierdzony histologicznie mCRC, choroba mierzalna, wiek ≥ 18 lat, stan sprawności ogólnej wg ECOG: 0-1, brak wcześniejszej chemioterapii (z wyjątkiem leczenia adjuwantowego zakończonego na 12 miesięcy przed włączeniem do badania) jak również prawidłowe wskaźniki pracy wątroby i nerek. Analizując charakterystyki wyjściowe pacjentów w poszczególnych badaniach nie dopatrzonego się znacznych rozbieżności. Mediana wieku pacjentów wynosiła ok. 60 lat z wyjątkiem badania *ARTIST*, gdzie włączono pacjentów młodszych.

Analizując interwencje stosowane w poszczególnych badaniach dopatrzonego się pewnych niespójności, które mogą wpływać na ostateczne wyniki porównania pośredniego. W badaniu *BICC-C* stosowano odmienny niż w badaniu *ARTIST* czy *AVF2107g* schemat IFL - mIFL. Modyfikacja ta nie dotyczy wielkości dawki poszczególnych interwencji przeliczonej na cykl 6 tygodniowy, lecz różnych odstępów czasowych pomiędzy poszczególnymi ich podaniami. W celu wyjaśnienia wpływu niniejszej modyfikacji dotyczącej schematu IFL na ewentualne różnice w skuteczności w porównaniu z schematem IFL z badań *ARTIST* oraz *AVF2107g* zasięgnięto opinii eksperta medycznego [REDACTED]. W jej opinii oba schematy tj. IFL oraz mIFL są równoważne pod względem skuteczności. Ponadto, w leczeniu onkologicznym trudno założyć niezmiennosc stosowanego leczenia w obliczu częstych działań niepożądanych, które niejako wymuszają zmianę dawki jak również odstępów czasowych przyjmowanych interwencji wchodzących w skład schematu. Dlatego, też mimo różnic w zakresie schematów (IFL vs mIFL), uznano, iż przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione.

Heterogeniczność metodologiczna

Wszystkie włączone do porównania pośredniego badania były randomizowanymi próbami klinicznymi, przeprowadzonymi w wielu ośrodkach, które uzyskały 3 punkty w skali Jadad na 5 możliwych do zdobycia, świadcząc o ich umiarkowanej wiarygodności wewnętrznej. Autorzy 2 badań przedstawili je jako otwarte, podczas gdy w pracy *AVF2107g* badanie opisano jako podwójnie zaślepienie. W badaniu *BICC-C* zastosowano randomizację czynnikową ze stratyfikacją, w pracy *ARTIST* randomizację dynamiczną, centralną, podczas gdy w badaniu *AVF2107g* losowego przydziału pacjentów do grupy dokonano przy zastosowaniu randomizacji dynamicznej. W żadnej z prac nie podano informacji dotyczącej utajnienia kodu randomizacji (*allocation concealment*).

Wyniki dla większości uwzględnionych w analizie badań (z wyjątkiem badania *ARTIST*) wyniki dotyczące skuteczności zostały przedstawione dla populacji ITT (*intention-to-treat*), czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji.

Po przeanalizowaniu definicji analizowanych punktów końcowych dopatrzone się pewnej rozbieżności w zakresie definicji PFS w badaniu *BICC-C*, gdzie autorzy publikacji opisują iż, oceniając przeżycie wolne od progresji choroby definiowane jako czas do udokumentowanej progresji choroby, podczas gdy w pozostałych pracach definicja PFS zakłada, iż jest to czas do udokumentowanej progresji choroby lub zgonu pacjenta. Trudno jest bazując na końcowych wynikach badania ustalić, jaki wpływ na wyniki ma zaistniała rozbieżność. Pomimo tego zdecydowano się wykorzystać wyniki w zakresie PFS z badania *BICC-C* do porównania pośredniego.

Podsumowując, mając na uwadze niewielkie rozbieżności pomiędzy badaniami włączonymi do porównania pośredniego uznano, że przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione.

13.9. Formularze ekstrakcji danych

13.9.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTM:.....					
Populacja		Interwencja			Punkty końcowe
Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	

13.9.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

<p>Uwagi dotyczące badania:</p> <p><u>Typ badania:</u></p> <p><u>Maskowanie:</u></p> <p><u>Sposób randomizacji:</u></p> <p><u>Analiza „intention-to-treat”:</u></p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u></p> <p><u>Kontekst:</u></p> <p><u>Informacja o sponsorze:</u></p>
--

Publikacje:

13.9.3. Wyniki - formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):.....
Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

13.9.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana interwencja			Komparator			Istotność statystyczna różnicy (p)
		N	n	%	N	n	%	

14. PIŚMIENNICTWO

14.1. Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009, wprowadzone zarządzeniem prezesa AOTM z dnia 4.01.2010.
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 Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.
3. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from www.cochrane-handbook.org, 2011.
4. Gomułka-Piłat A., Pieniążek I., ██████████, Walczak J. Bewacyzumab (Avastin®) w skojarzeniu z chemioterapią schematem FOLFIRI w leczeniu pierwszej linii raka jelita grubego (raka okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami- analiza problemu decyzyjnego, Kraków 2014.
5. Charakterystyka produktu leczniczego Avastin®(http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf)
6. Proponowany program lekowy bewacyzumab: leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20). *Praca nieopublikowana*
7. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 Tom I. Pod redakcją Krzakowski M., Warzocha K., i inni; str. 179-209.
██
██
██
██
9. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896-900.
10. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. British Medical Journal 2004;328:1490-1494.
11. Jadad AR, Moore RA, Carroll D I in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Controlled Clin Trials 1996; 17: 1-12.
12. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf (stan na 05.09.2013)

13. Wells GA, Shea B., O'Connell D. i in., The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (stan na 05.09.2013)
14. Indirect evidence: indirect treatment comparisons in meta-analysis, March 2009 (www.cadth.ca).
15. Deeks Jon, Higgins J. Standard statistical algorithms in Cochrane reviews. Version 5: kwiecień 2005.
16. Ades AE, Sculpher M, Sutton A, Abrams K, Cooper N, Welton N, Lu G; *Bayesian methods for evidence synthesis in cost-effectiveness analysis*. Pharmacoeconomics 2006;24(1):1-19.
17. Woodworth G, *Biostatistics: A Bayesian Introduction*, Wiley 2004
18. Deeks J, Higgins J, *Statistical algorithms in Review Manager* Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration, 2010
19. <http://www.mrcbsucam.ac.uk/bugs/winbugs/contents.shtml>
20. Bucher HC i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons In meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 1997; 50 (6).

14.2. Rola mutacji genów K-Ras w raku jelita grubego

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009, wprowadzone zarządzeniem prezesa AOTM z dnia 4.01.2010.
2. Lee EK, Revil C, Ngoh CA, Lister J, Kwon JM, Park MH et al.: Clinical and cost effectiveness of bevacizumab + FOLFIRI combination versus FOLFIRI alone as first-line treatment of metastatic colorectal cancer in South Korea. Clin Ther 2012, 34: 1408-1419.
3. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W et al.: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. The New England journal of medicine 2004, 350: 2335-2342.
4. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M et al.: Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. J Clin Oncol 2007, 25: 4779-4786.
5. Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J: Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Updated results from the BICC-C study. Journal of Clinical Oncology 2008, 26: 689-690.
6. Guan ZZ, Xu JM, Luo RC, Feng FY, Wang LW, Shen L et al.: Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy in chinese patients with metastatic colorectal cancer: A randomized phase iii trial. Chin J Cancer 2011, 30: 682-689.
7. Bartczak M., Sałagacka S., Mirowski M, Balcerzak E, Status genu K-Ras jako czynnik prognostyczny i predykcyjny w raku jelita grubego, Nowotwory Journal of Oncology, 2010 60(2): 147-156.
8. Prevalence of KRAS, BRAF, NRAS, PIK3CA, and PTEN alterations in colorectal cancer: Analysis of a large international cohort of 7186 patients, 2014 ASCO, GCS 2014; A 399.
9. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2009 Apr 2;360(14):1408-17.

10. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol.* 2010 Nov 1;28(31):4697-705.
11. Schmoll HJ., Van Cutsem E., Stein A., ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making, *Annals of Oncology* 2012; 23(10): 2479-2516.
12. NCCN Clinical practice guidelines in oncology ver.3.2013 Colon Cancer.
13. NCCN Clinical practice guidelines in oncology ver.4.2013 Rectal Cancer.
14. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok Tom I Potemski P., Polkowski W. Nowotwory układu pokarmowego, Herman R., Reguła J., Pałucki J., Polkowski W., Potemski P., Polska Unia Onkologii str. 178-209.
15. Price TJ, Hardingham JE, Lee CK, et al. Impact of KRAS and BRAF Gene Mutation Status on Outcomes From the Phase III AGITG MAX Trial of Capecitabine Alone or in Combination With Bevacizumab and Mitomycin in Advanced Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Jul 1;29(19):2675-82.
16. Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360(6):563-572.
17. Hurwitz H.I., Yi J., Ince W. et al. The clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-ras mutation status: analysis of a phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. *Oncologist.* 2009 Jan; 14(1):22-8.
18. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D et al.: A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009, 27: 672-680.
19. Petrelli F, Coiu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. KRAS as prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab: a pooled analysis of 12 published trials. *Med Oncol.* 2013;30(3):650. doi: 10.1007/s12032-013-0650-4.
20. Ince WL, Jubb AM, Holden SN., et al. Association of k-ras, b-raf, and p53 status with the treatment effect of bevacizumab. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Jul 6;97(13):981-9.
21. Arrington AK, Heinrich EL, Lee W, et al. Prognostic and Predictive Roles of KRAS Mutation in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci.* 2012 Sep 5;13(10):12153-68. doi:10.3390/ijms131012153.
22. Reinacher-Schick AC., Arnold D., Kubicka S., et al. Impact of KRAS status on survival in patients (pts.) with metastatic colorectal cancer (mCRC) undergoing bevacizumab (bev) containing chemotherapy regimen- Analysis of the AIO Colorectal Cancer Study Group, ESMO 2010 A3577

14.3. Badania włączone do analizy głównej

14.3.1. Bewacyzumab w skojarzeniu z schematem FOLFIRI vs FOLFIRI

23. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M et al.: Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007, 25: 4779-4786.
24. Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J: Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Updated results from the BICC-C study. *Journal of Clinical Oncology* 2008, 26: 689-690.
25. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00101686> - dane z badania BICC-C
26. Guan ZZ, Xu JM, Luo RC, Feng FY, Wang LW, Shen L et al.: Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy in chinese patients with metastatic colorectal cancer:A randomized phase iii artist trial. *Chin J Cancer* 2011, 30: 682-689 .
27. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W et al.: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *The New England journal of medicine* 2004, 350: 2335-2342.
28. Raport FDA. Centre for drug evaluation and research. Approval package for: application number STN-125085/0. Medical Review(s). February 25, 2004. Part I.
29. Raport FDA. Centre for drug evaluation and research. Approval package for: application number STN-125085/0. Medical Review(s). February 25, 2004. Part II.

14.4. Przegląd doniesień naukowych dotyczących efektywności klinicznej oraz praktycznej bewacyzumabu w analizowanej populacji

14.4.1. Badania RCT

1. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R et al.: XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. *Br J Cancer* 2011, 105: 58-64.
2. Saltz LB, Clarke S, Diaz RE, Scheithauer W, Figer A, Wong R et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008; 26:2013-2019.
3. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB, Jonker D, Osborne S, Andre N, Waterkamp D, Saunders MP; AVEX study investigators. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously ntreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Oct;14(11):1077-85. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70154-2. Epub 2013 Sep 10.
4. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W et al.: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *The New England journal of medicine* 2004, 350: 2335-2342.
5. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Holmgren E et al.: Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: An active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2005, 23: 3502-3508.

6. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbiński R, Ganju V, Jeffery M et al.: Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007, 25: 4779-4786.
7. Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J: Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Updated results from the BICC-C study. *Journal of Clinical Oncology* 2008, 26: 689-690.
8. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00101686> - dane z badania BICC-C
9. Guan ZZ, Xu JM, Luo RC, Feng FY, Wang LW, Shen L et al.: Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy in chinese patients with metastatic colorectal cancer: A randomized phase iii trial. *Chin J Cancer* 2011, 30: 682-689.
10. Ducreux M, Adenis A, Pignon JP, François E, Chauffert B, Ichanté JL, Boucher E, Ychou M, Pierga JY, Montoto-Grillot C, Conroy T. Efficacy and safety of bevacizumab-based combination regimens in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: final results from a randomised phase II study of bevacizumab plus 5-fluorouracil, leucovorin plus irinotecan versus bevacizumab plus capecitabine plus irinotecan (FNCLCC ACCORD 13/0503 study). *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1236-45.
11. Kabbinnavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G et al.: Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003, 21: 60-65.
12. Raport FDA. Centre for drug evaluation and research. Approval package for: application number STN-125085/0. Medical Review(s). February 25, 2004. Part I.
13. Raport FDA. Centre for drug evaluation and research. Approval package for: application number STN-125085/0. Medical Review(s). February 25, 2004. Part II.
14. Kabbinnavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR et al.: Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase II trial. *Journal of Clinical Oncology* 2005, 23: 3697-3705.
15. Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, Kubicka S, Freier W, Dietrich G, Geißler M, Hegewisch-Becker S, Tannapfel A, Pohl M, Hinke A, Schmoll HJ, Graeven U. Capecitabine/irinotecan or capecitabine/oxaliplatin in combination with bevacizumab is effective and safe as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: a randomized phase II study of the AIO colorectal study group. *Ann Oncol*. 2013 Jun;24(6):1580-7.
16. Souglakos J, Ziras N, Kakolyris S, Boukovinas I, Kentepozidis N, Makrantonakis P et al. Randomised phase-II trial of CAPIRI (capecitabine, irinotecan) plus bevacizumab vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, irinotecan) plus bevacizumab as first-line treatment of patients with unresectable/metastatic colorectal cancer (mCRC). *Br J Cancer* 2012; 106(3):453-459.
17. Pectasides D, Papaxoinis G, Kalogeras KT, Eleftheraki AG, Xanthakis I, Makatsoris T et al.: XELIRI-bevacizumab versus FOLFIRI-bevacizumab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group phase III trial with collateral biomarker analysis. *BMC Cancer* 2012, 12: 271.
18. Tebbutt NC, Wilson K, GebSKI VJ, Cummins MM, Zannino D, van Hazel GA et al. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group randomized phase III MAX study. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28(19):3191-3198.

19. Tebbutt NC, Murphy F, Zannino D, Wilson K, Cummins MM, Abdi E et al. Risk of arterial thromboembolic events in patients with advanced colorectal cancer receiving bevacizumab. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2011; 22:1834-1838.

14.4.2. Badania obserwacyjne

1. Bendell JC, Bekaii-Saab TS, Cohn AL, Hurwitz HI, Kozloff M, Tezcan H et al.: Treatment patterns and clinical outcomes in patients with metastatic colorectal cancer initially treated with FOLFOX-bevacizumab or FOLFIRI-bevacizumab: results from ARIES, a bevacizumab observational cohort study. *Oncologist* 2012, 17: 1486-1495.
2. H.I.Hurwitz, T.S.Bekaii-Saab, J.C.Bendell, A.L.Cohn, M.Kozloff, N.Roach, Y.Mun, S.Fish, E.D.Flick, and A.Grothey. "Safety and effectiveness of bevacizumab treatment for metastatic colorectal cancer: final results from the Avastin((R)) Registry - Investigation of Effectiveness and Safety (ARIES) observational cohort study." *Clin.Oncol.(R.Coll.Radiol.)* 26, no. 6(June 2014):323-32.
3. Kozloff M, Yood MU, Berlin J, Flynn PJ, Kabbinavar FF, Purdie DM et al.: Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: The BRITe observational cohort study. *Oncologist* 2009, 14: 862-870.
4. Sobrero A, Ackland S, Clarke S, Perez-Carrion R, Chiara S, Gapski J et al.: Phase IV study of bevacizumab in combination with infusional fluorouracil, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) in First-line metastatic colorectal cancer. *Oncology* 2009, 77: 113-119
5. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, Kretschmar A, Michael M, DiBartolomeo M et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: The BEAT study. *Annals of Oncology* 2009; 20(11):1842-1847.

14.4.3. Badania bez grupy kontrolnej

1. Doi T, Boku N, Kato K, Komatsu Y, Yamaguchi K, Muro K et al.: Phase I/II study of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) plus bevacizumab as first-line therapy in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2010, 40: 913-920.
2. Y.Becouarn, L.Cany, M.Pulido, R.Beyssac, P.Texereau, M.Le, V, D.Bechade, R.Brunet, S.Aitouferoukh, C.Lalet, S.Mathoulin-Pelissier, M.Fonck, and J.Robert. "FOLFIRI(R) and bevacizumab in first-line treatment for colorectal cancer patients: safety, efficacy and genetic polymorphisms." *BMC.Res.Notes* 7,(2014):260.
3. Feliu J, Safont MJ, Salud A, Losa F, Garcia-Giron C, Bosch C et al.: Capecitabine and bevacizumab as first-line treatment in elderly patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2010, 102: 1468-1473.
4. J.Feliu, A.Salud, M.J.Safont, C.Garcia-Giron, J.Aparicio, R.Vera, O.Serra, E.Casado, M.Jorge, P.Escudero, C.Bosch, U.Bohn, R.Perez-Carrion, A.Carmona, V.Martinez-Marin, and J.Maurel. "First-line bevacizumab and capecitabine-oxaliplatin in elderly patients with mCRC: GEMCAD phase II BECOX study." *British Journal of Cancer* 111, no. 2(July 2014):241-48.
5. Emmanouilides C., Sfakiotaki G., Androulakis N. Front-line bevacizumab in combination with oxaliplatin, leucovorin and 5-fluorouracil (FOLFOX) in patients with metastatic colorectal cancer: a multicenter phase II study. *BMC Cancer*. 2007 May; 7:91.

6. Garcia-Alfonso P, Muoz-Martin AJ, Alvarez-Suarez S, Jerez-Gilarranz Y, Riesco-Martinez M, Khosravi P et al.: Bevacizumab in combination with biweekly capecitabine and irinotecan, as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2010, 103: 1524-1528
7. Y.S.Hong, S.S.Lee, K.P.Kim, J.L.Lee, Y.K.Kang, S.J.Shin, J.B.Ahn, K.H.Jung, S.A.Im, T.Y.Kim, J.H.Kim, Y.S.Park, and T.W.Kim. "A phase II study of bevacizumab, oxaliplatin, and capecitabine in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a prospective, multicenter trial of the Korean Cancer Study Group." *Am.J.Clin.Oncol.* 37, no. 1(February 2014):19-23.
8. Kochi M, Akiyama Y, Aoki T, Hagiwara K, Takahashi T, Hironaka K, Teranishi F, Osuka F, Takeuchi M, Fujii M, Nakajima T. FOLFIRI plus bevacizumab as a first-line treatment for Japanese patients with metastatic colorectal cancer: a JACCRO CC-03 multicenter phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013 Sep 22. [Epub ahead of print]
9. Kopetz S, Hoff PM, Morris JS, Wolff RA, Eng C, Glover KY et al.: Phase II trial of infusional fluorouracil, irinotecan, and bevacizumab for metastatic colorectal cancer: Efficacy and circulating angiogenic biomarkers associated with therapeutic resistance. *Journal of Clinical Oncology* 2010, 28: 453-459.
10. Loupakis F, Cremolini C, Yang D, Salvatore L, Zhang W.. Prospective Validation of Candidate SNPs of VEGF/VEGFR Pathway in Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated with First-Line FOLFIRI Plus bevacizumab *PLoS ONE* (2013) 8:7 Article Number: e66774.
11. Masi G, Loupakis F, Salvatore L, Fornaro L, Cremolini C, Cupini S, et al. Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: A phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(9):845-852.
12. Naeim A., Ward PR, Wang HJ, Dichmann R et al. A phase II trial of frontline capecitabine and bevacizumab in poor performance status and/or elderly patients with metastatic colorectal cancer., *Journal of Geriatric Oncology* 1 October 2013 (volume 4 issue 4 Pages 302-309 DOI: 10.1016/j.jgo.2013.05.001)
13. Renouf DJ, Welch S, Moore MJ, Krzyzanowska MK, Knox J, Feld R et al. A phase II study of capecitabine, irinotecan, and bevacizumab in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 2012; 69(5):1339-1344.
14. Stein A, Kretzschmar A, Behringer D, Wolff T, Zimber J, Hegewisch-Becker S,; Capecitabine and bevacizumab for non-resectable metastatic colorectal cancer patients: final results from phase II AIO KRK 0105 trial; *BMC Cancer.* 2013 Oct 4;13(1):454. [Epub ahead of print]
15. L.Vamvakas, A.Matikas, A.Karampeazis, D.Hatzidaki, S.Kakolyris, C.Christophylakis, I.Boukovinas, A.Polyzos, V.Georgoulas, and J.Souglakos. "Capecitabine in combination with oxaliplatin and bevacizumab (AXELOX) as 1st line treatment for fit and vulnerable elderly patients (aged >70 years) with metastatic colorectal cancer (mCRC): a multicenter phase II study of the Hellenic Oncology Research Group (HORG)." *BMC.Cancer* 14,(2014):277.
16. Vrdoljak E, Omrcen T, Boban M, Hrabar A. Phase II study of bevacizumab in combination with capecitabine as first-line treatment in elderly patients with metastatic colorectal cancer. *Anti-Cancer Drugs* 2011; 22(2):191-197.

14.5. Przeglądy systematyczne dotyczące efektywności klinicznej bewacyzumabu w ramach leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego

1. An MM, Zou Z, Shen H, Liu P, Chen ML, Cao YB et al.: Incidence and risk of significantly raised blood pressure in cancer patients treated with bevacizumab: An updated meta-analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2010, 66: 813-821 .
2. Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine for the treatment of metastatic colorectal cancer (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2010.
3. Cao Y, Tan A, Gao F, Liu L, Liao C, Mo Z: A meta-analysis of randomized controlled trials comparing chemotherapy plus bevacizumab with chemotherapy alone in metastatic colorectal cancer. *International Journal of Colorectal Disease* 2009, 24(6): 677-685.
4. Chen XL, Lei YH, Liu CF, Yang QF, Zuo PY, Liu CY et al. Angiogenesis Inhibitor Bevacizumab Increases the Risk of Ischemic Heart Disease Associated with Chemotherapy: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2013;8(6).
5. Y.-X.Chen, Q.Yang, J.-J.Kuang, S.-Y.Chen, Y.Weil, Z.-M.Jiang, and D.-R.Xie. "Efficacy of adding bevacizumab in the first-line chemotherapy of metastatic colorectal cancer: Evidence from seven randomized clinical trials." *Gastroenterology Research and Practice* 2014,(2014).
6. Dai F, Shu L, Bian Y, Wang Z, Yang Z, Chu W, Gao S. Safety of Bevacizumab in Treating Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of All Randomized Clinical Trials. *Clin Drug Investig.* 2013 Aug 27. [Epub ahead of print]
7. Galfrascoli E, Piva S, Cinquini M, Rossi A, Verde N, Bramati A et al.: Risk/benefit profile of bevacizumab in metastatic colon cancer: a systematic review and meta-analysis (Structured abstract). *Digestive and Liver Disease* 2011, 43: 286-294.
8. Geiger-Gritsch S, Stollenwerk B, Miksad R, Guba B, Wild C, Siebert U: Safety of bevacizumab in patients with advanced cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist* 2010, 15: 1179-1191.
9. Hang XF, Xu WS, Wang JX, Wang L, Xin HG, Zhang RQ et al.: Risk of high-grade bleeding in patients with cancer treated with bevacizumab: A meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2011, 67: 613-623.
10. Hapani S, Chu D, Wu S: Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2009, 10: 559-568.
11. Hapani S, Sher A, Chu D, Wu S: Increased risk of serious hemorrhage with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Oncology* 2010, 79(1-2): 27-38.
12. Heinemann V, Hoff PM: Bevacizumab plus irinotecan-based regimens in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Oncology* 2010, 79: 118-128.
13. Hompes D, Ruers T: Review: Incidence and clinical significance of Bevacizumab-related non-surgical and surgical serious adverse events in metastatic colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2011, 37: 737-746.
14. H.Huang, Y.Zheng, J.Zhu, J.Zhang, H.Chen, and X.Chen. "An updated meta-analysis of fatal adverse events caused by bevacizumab therapy in cancer patients." *PLoS ONE* 9, no. 3(2014).

15. Li S, Chi P: Optimizing the efficacy of first-line chemotherapy plus bevacizumab in metastatic colorectal cancer: analysis of multiple methods. *Biodrugs* 2011, 25(1): 43-50.
16. Loupakis F, Bria E, Vaccaro V, Cuppone F, Milella M, Carlini P, et al. Magnitude of benefit of the addition of bevacizumab to first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research* 2010;29:58.
17. Lv C, Wu S, Zheng D, Wu Y, Yao D, Yu X. The Efficacy of Additional Bevacizumab to Cytotoxic Chemotherapy Regimens for the Treatment of Colorectal Cancer: An Updated Meta-Analysis for Randomized Trials. *Cancer Biother Radiopharm* 2013.
18. Macedo LT, da Costa Lima AB, Sasse AD. Addition of bevacizumab to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis, with emphasis on chemotherapy subgroups. *BMC Cancer* 2012;12.
19. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300(19):2277-2285.
20. National Institute for Health and Clinical Excellence. Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine for the treatment of metastatic colorectal cancer. Report. 2010.
21. Ni TG, Guan QL, Wang N, Gao C, Zhou X, Yang HT. Bevacizumab plus chemotherapy as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: a systematic review of the efficacy and safety. *Tumor* 2010;30(3):232-238.
22. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, Maspero F et al. FOLFIRI-Bevacizumab As First-Line Chemotherapy in 3500 Patients With Advanced Colorectal Cancer: A Pooled Analysis of 29 Published Trials. *Clin Colorectal Cancer* 2013.
23. Ranpura V, Pulipati B, Chu D, Zhu X, Wu S. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *American Journal of Hypertension* 2010; 23(5):460-468.
24. Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *ActaOncologica* 2010; 49(3):287-297.
25. Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305(5):487-494.
26. Schutz FAB, Je Y, Azzi GR, Nguyen PL, Choueiri TK. Bevacizumab increases the risk of arterial ischemia: A large study in cancer patients with a focus on different subgroup outcomes. *Annals of Oncology* 2011; 22(6):1404-1412
27. Schutz FA, Jardim DL, Je Y, Choueiri TK. Haematologic toxicities associated with the addition of bevacizumab in cancer patients. *European Journal of Cancer* 2011; 47(8):1161-1174
28. Wagner AD, Arnold D, Grothey AA, Haerting J, Unverzagt S. Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD005392.
29. M.Wang, X.Zheng, X.Ruan, B.Ye, L.Cai, F.Lin, J.Tu, F.Jiang, and S.Li. "Efficacy and safety of first-line chemotherapy plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis." *Chinese Medical Journal* 127(3),(2014):538-46.

30. Welch S, Spithoff K, Rumble RB, Maroun J, Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Bevacizumab combined with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: a systematic review. *Annals of Oncology* 2010; 21(6):1152-1162.
31. Whyte S, Pandor A, Stevenson M. Bevacizumab for metastatic colorectal cancer: A NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics* 2012; 30(12):1119-1132
32. Ubago R, Castillo MA, Flores S, Beltran C. Bevacizumab in combination with chemotherapy for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Value Health* 2011; 14(7):A435.
33. W.X.Qi, Z.Shen, L.N.Tang, and Y.Yao. "Does the addition of targeted biological agents to first-line chemotherapy for advanced colorectal cancer increase complete response? A systematic review and meta-analysis." *Colorectal Disease*(April 2014).
34. W.-X.Qi, Z.Shen, L.-N.Tang, and Y.Yao. "Bevacizumab increases the risk of gastrointestinal perforation in cancer patients: a meta-analysis with a focus on different subgroups." *European Journal of Clinical Pharmacology*(2014).
35. P.-Y.Zuo, X.-L.Chen, Y.-W.Liu, C.-L.Xiao, and C.-Y.Liu. "Increased risk of cerebrovascular events in patients with cancer treated with bevacizumab: A meta-analysis." *PLoS ONE* 9, no. 7(2014).

14.6. Badania wykluczone

14.6.1. Nieadekwatna populacja

1. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Osterlund P, Greil R, Van CE et al.: Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013, 14: 29-37.
2. Besse B, Lasserre SF, Compton P, Huang J, Augustus S, Rohr UP: Bevacizumab safety in patients with central nervous system metastases. *Clin Cancer Res* 2010, 16: 269-278.
3. Cartwright TH, Yim YM, Yu E, Chung H, Halm M, Forsyth M: Survival outcomes of bevacizumab beyond progression in metastatic colorectal cancer patients treated in US community oncology. *Clin Colorectal Cancer* 2012, 11: 238-246.
4. Diaz-Rubio E, Gomez-Espana A, Massuti B, Sastre J, Reboredo M, Manzano JL et al.: Role of Kras status in patients with metastatic colorectal cancer receiving first-line chemotherapy plus bevacizumab: a TTD group cooperative study. *PLoS One* 2012, 7: e47345.
5. Diaz-Rubio E, Pietrantonio F, de BF: Continuing single-agent bevacizumab as maintenance therapy after induction XELOX (or FOLFOX) plus bevacizumab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2012, 17: 1426-1428 .
6. Diaz-Rubio E, Gomez-Espana A, Massuti B, Sastre J, Abad A, Valladares M et al.: First-line XELOX plus bevacizumab followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the phase III MACRO TTD study. *Oncologist* 2012, 17: 15-25.
7. V.Formica, V.Cereda, M.G.di Bari, I.Grenga, M.Tesauro, P.Raffaele, P.Ferroni, F.Guadagni, and M.Roselli. "Peripheral CD45RO, PD-1, and TLR4 expression in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab, fluorouracil, and irinotecan (FOLFIRI-B)." *Medical Oncology* 30, no. 4(December 2013):743.

8. Garcia EDR, Gomez A, Yuste A, Puente J, Lopez-Lopez C, Safont MJ et al.: Role of kras status in patients with metastatic colorectal cancer receiving first-line chemotherapy plus bevacizumab - A TTD Spanish group cooperative study. *European Journal of Cancer* 2011, 47: S391-S392 .
9. Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, Dong W, Sargent D, Hedrick E et al.: Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRITe). *J Clin Oncol* 2008, 26: 5326-5334.
10. Hedrick E., Hurwitz H., Sarkar S. et al. Post-progression therapy (PPT) effect on survival in AVF2107, a phase III trial of bevacizumab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) *Journal of Clinical Oncology*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), 2004: 3517.
11. Hong YS, Lee J, Kim KP, Lee JL, Park YS, Park JO et al.: Multicenter phase II study of second-line bevacizumab plus doublet combination chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer progressed after upfront bevacizumab plus doublet combination chemotherapy. *Invest New Drugs* 2013, 31: 183-191.
12. Jubb A.M., Hurwitz H.I., Bai W. et al. Impact of vascular endothelial growth factor-A expression, thrombospondin-2 expression, and microvessel density on the treatment effect of bevacizumab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Jan; 24(2):217-27.
13. Kabbinnavar FF, Flynn PJ, Kozloff M, Ashby MA, Sing A, Barr CE et al.: Gastrointestinal perforation associated with bevacizumab use in metastatic colorectal cancer: Results from a large treatment observational cohort study. *European Journal of Cancer* 2012, 48: 1126-1132.
14. Kozloff MF, Berlin J, Flynn PJ, Kabbinnavar F, Ashby M, Dong W et al.: Clinical outcomes in elderly patients with metastatic colorectal cancer receiving bevacizumab and chemotherapy: Results from the BRITe observational cohort study. *Oncology* 2010, 78: 329-339.
15. Madajewicz S, Waterhouse DM, Ritch PS, Khan MQ, Higby DJ, Leichman CG, et al. Multicenter, randomized phase II trial of bevacizumab plus folinic acid, fluorouracil, gemcitabine (FFG) versus bevacizumab plus folinic acid, fluorouracil, oxaliplatin (FOLFOX4) as first-line therapy for patients with advanced colorectal cancer. *Invest New Drugs* 2012 Apr;30(2):772-778.
16. Merla A, Goel S. Novel drugs targeting the epidermal growth factor receptor and its downstream pathways in the treatment of colorectal cancer: a systematic review. *Chemother Res Pract* 2012;2012:387172.
17. Moehler M, Sprinzl MF, Abdelfattah M, Schimanski CC, Adami B, Godderz W, et al. Capecitabine and irinotecan with and without bevacizumab for advanced colorectal cancer patients. *World journal of gastroenterology : WJG* 2009;15:449-456.
18. Nasti G, Piccirillo MC, Izzo F, Ottaiano A, Albino V, Delrio P et al. Neoadjuvant FOLFIRI+bevacizumab in patients with resectable liver metastases from colorectal cancer: A phase 2 trial. *Br J Cancer* 2013;108(8):1566-1570.
19. Neugut AI, Becker DJ, Insel BJ, Hershman DL. Uptake of oxaliplatin and bevacizumab for treatment of node-positive and metastatic colon cancer. *J Oncol Pract* 2012;8(3):156-163.
20. Nogue M, Salud A, Vicente P, Arrivi A, Roca JM, Losa F, et al. Addition of bevacizumab to XELOX induction therapy plus concomitant capecitabine-based chemoradiotherapy in magnetic resonance imaging-defined poor-prognosis locally advanced rectal cancer: the AVACROSS study. *Oncologist* 2011;16(5):614-620.

21. Polite B.N., Sing A., Sargent D.J. et al. Exploring racial differences in outcome and treatment for metastatic colorectal cancer: results from a large prospective observational cohort study (BRITe). *Cancer*. 2012 Feb 15;118(4):1083-90.
22. Popov I, Tarabar D, Jovanovic D, Kovcin V, Radic S, Micev M, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in combination with oxaliplatin, irinotecan and fluoropyrimidine-based therapy in advanced colorectal cancer. *Arch Oncol* 2007;15(1-2):10-14.
23. Price TJ, Zannino D, Wilson K, Simes RJ, Cassidy J, van Hazel GA et al. Bevacizumab is equally effective and no more toxic in elderly patients with advanced colorectal cancer: A subgroup analysis from the AGITG MAX trial: An international randomised controlled trial of capecitabine, bevacizumab and mitomycin C. *Annals of Oncology* 2012; 23(6):1531-1536.
24. de Gramont A, Van Cutsem E. Investigating the potential of bevacizumab in other indications: Metastatic renal cell, non-small cell lung, pancreatic and breast cancer. *Oncology* 2005; 69 (SUPPL. 3):46-56.
25. Rosati G, Avallone A, Aprile G, Butera A, Reggiardo G, Bilancia D. XELOX and bevacizumab followed by single-agent bevacizumab as maintenance therapy as first-line treatment in elderly patients with advanced colorectal cancer: the boxe study. *Cancer ChemotherPharmacol* 2013; 71(1):257-264.
26. Rubbia-Brandt L, Lauwers GY, Wang H, Majno PE, Tanabe K, Zhu AX et al. Sinusoidal obstruction syndrome and nodular regenerative hyperplasia are frequent oxaliplatin-associated liver lesions and partially prevented by bevacizumab in patients with hepatic colorectal metastasis. *Histopathology* 2010; 56(4):430-439.
27. Wong R, Cunningham D, Barbachano Y, Saffery C, Valle J, Hickish T et al.: A multicentre study of capecitabine, oxaliplatin plus bevacizumab as perioperative treatment of patients with poor-risk colorectal liver-only metastases not selected for upfront resection. *Ann Oncol* 2011, 22: 2042-2048.
28. Wolff RA, Fuchs M, Di Bartolomeo M, Hossain AM, Stoffregen C, Nicol S et al.: A double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 2 study of maintenance enzastaurin with 5-fluorouracil/leucovorin plus bevacizumab after first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2012, 118: 4132-4138.
29. Sastre J, Maestro ML, Gomez-Espana A, Rivera F, Valladares M, Massuti B et al. Circulating tumor cell count is a prognostic factor in metastatic colorectal cancer patients receiving first-line chemotherapy plus bevacizumab: a Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors study. *Oncologist* 2012; 17(7):947-955.

14.6.2. Nieadekwatna interwencja/ komparator

1. CALGB/SWOG C80405: A phase III trial of FOLFIRI or FOLFOX with bevacizumab or cetuximab or both for untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006, 4: 452-453.
2. Capecitabine (Xeloda) for colorectal cancer - metastatic, first and second line (in combination with oxiplatin with or without bevacizumab): horizon scanning technology briefing (Project record). *Health Technology Assessment Database* 2009.

3. Berlin J, Bendell JC, Hart LL, Firdaus I, Gore I, Hermann RC et al.: A randomized phase II trial of vismodegib versus placebo with FOLFOX or FOLFIRI and bevacizumab in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2013, 19: 258-267.
4. Bertolini F, Malavasi N, Scarabelli L, Flocchi F, Bagni B, Del GC et al.: FOLFOX6 and bevacizumab in non-optimally resectable liver metastases from colorectal cancer. *Br J Cancer* 2011, 104: 1079-1084.
5. Bruera G., Santomaggio A., Cannita K. et al. "Poker" association of weekly alternating 5-fluorouracil, irinotecan, **bevacizumab** and oxaliplatin (FIR-B/FOX) in first line treatment of metastatic colorectal cancer: a phase II study. *BMC Cancer* 2010 Oct; 10:567.
6. Comella P, Massidda B, Natale D, Putzu C, Sandomenico C, Filippelli G et al.: Efficacy and tolerability of biweekly bevacizumab, irinotecan, folinic acid and fluorouracil intravenous bolus (BIFF regimen) in patients with metastatic colorectal cancer: The southern Italy cooperative oncology group experience. *Clin Colorectal Cancer* 2011, 10: 42-47.
7. Dotan E, Meropol NJ, Burtness B, Denlinger CS, Lee J, Mintzer D et al.: A phase II study of capecitabine, oxaliplatin, and cetuximab with or without bevacizumab as frontline therapy for metastatic colorectal cancer. A Fox Chase extramural research study. *J Gastrointest Cancer* 2012, 43: 562-569.
8. Figueras J, Lopez-Ben S, Alsina M, Soriano J, Hernandez-Yague X, Albiol M et al. Preoperative treatment with bevacizumab in combination with chemotherapy in patients with unresectable metastatic colorectal carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2013;15(6):460-466.
9. A.Fourrier-Reglat, D.Smith, M.Rouyer, J.Benichou, R.Guimbaud, Y.Becouarn, O.Bernard, P.Noize, N.Moore, and A.Ravaud. "Survival outcomes of bevacizumab in first-line metastatic colorectal cancer in a real-life setting: results of the ETNA cohort." *Targeted Oncology*(2013):1-9.
10. Giantonio BJ, Levy DE, O'Dwyer PJ, Meropol NJ, Catalano PJ, Benson III AB: A phase II study of high-dose bevacizumab in combination with irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin, as initial therapy for advanced colorectal cancer: Results from the eastern cooperative oncology group study E2200. *Annals of Oncology* 2006, 17: 1399-1403.
11. Giessen C, Laubender RP, Ankerst DP, Stintzing S, Modest DP, Mansmann U et al.: Progression-free survival as a surrogate endpoint for median overall survival in metastatic colorectal cancer: Literature-based analysis from 50 randomized first-line trials. *Clin Cancer Res* 2013, 19: 225-235.
12. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D et al.: A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009, 27: 672-680.
13. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL et al.: Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008, 26: 3523-3529.
14. Hurwitz H, Mitchell EP, Cartwright T, Kwok A, Hu S, McKenna E et al.: A Randomized, phase II trial of standard triweekly compared with dose-dense biweekly capecitabine plus oxaliplatin plus bevacizumab as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: XELOX-A-DVS (dense versus standard). *Oncologist* 2012, 17: 937-946.

15. Lam VWT, Spiro C, Laurence JM, Johnston E, Hollands MJ, Pleass HCC et al.: A systematic review of clinical response and survival outcomes of downsizing systemic chemotherapy and rescue liver surgery in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *Annals of Surgical Oncology* 2012, 19: 1292-1301.
16. Lee KD, Chen HH, Wang HM, Tsao CJ, Hsu TC, Chiu CF et al. An open-label safety study of first-line bevacizumab in combination with standard chemotherapy in Chinese patients with metastatic colorectal cancer treated in an expanded access program in Taiwan. *Oncology (Switzerland)* 2013;84(5):299-304.
17. Maeda A, Kaneoka Y, Takayama Y, Isogai M. Modified folfox6 and bevacizumab as neoadjuvant chemotherapy for patients with potentially curable bilobar liver metastases from colorectal cancer . *HPB* 2012;14:402.
18. T.Matsumoto, T.Nishina, M.Mizuta, A.Tsuji, R.Watanabe, I.Takahashi, Y.Watanabe, T.Moriwaki, T.Maeba, and I.Hyodo. "Phase II study of first-line chemotherapy with uracil-tegafur plus oral leucovorin in elderly ((greater-than or equal to)75 years) Japanese patients with metastatic colorectal cancer: SGOSG-CR0501 study." *International Journal of Clinical Oncology*(2014):1-6.
19. Meyerhardt JA, Stuart K, Fuchs CS, Zhu AX, Earle CC, Bhargava P, et al. Phase II study of FOLFOX, bevacizumab and erlotinib as first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2007 Jul;18(7):1185-1189.
20. Mima K, Beppu T, Chikamoto A, Miyamoto Y, Nakagawa S, Kuroki H, Okabe H, Hayashi H, Sakamoto Y, Watanabe M, Kikuchi K, Baba H., Hepatic resection combined with radiofrequency ablation for initially unresectable colorectal liver metastases after effective chemotherapy is a safe procedure with a low incidence of local recurrence., *Int J Clin Oncol.* 2013 Oct;18(5):847-55. doi: 10.1007/s10147-012-0471-z. Epub 2012 Sep 1.
21. Nie F, Shen J, Tong JL, Xu XT, Zhu MM, Ran ZH. Meta-analysis: The efficacy and safety of monoclonal antibody targeted to epidermal growth factor receptor in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Digestive Diseases* 2009;10(4):247-257.
22. Ocean AJ, Polite B, Christos P, Horvath L, Hamilton A, Matulich D, et al. Cetuximab is associated with excessive toxicity when combined with bevacizumab Plus mFOLFOX6 in metastatic colorectal carcinoma. *Clin Colorectal Cancer* 2010 Dec;9(5):290-296.
23. Okita NT, Esaki T, Baba E, Sakai D, Tokunaga S, Takiuchi H, et al. A multicenter phase II study of the stop-and-go modified FOLFOX6 with bevacizumab for first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *Invest New Drugs* 2012 Oct;30(5):2026-2031.
24. Petrelli F, Cabiddu M, Borgonovo K, Barni S. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Annals of Oncology* 2012;23(7):1672-1679.
25. Puthillath A, Mashtare J, Wilding G, Khushalani N, Steinbrenner L, Ross ME et al.: A phase II study of first-line biweekly capecitabine and bevacizumab in elderly patients with metastatic colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009, 71: 242-248
26. Robinson SM, Wilson CH, Burt AD, Manas DM, White SA. Chemotherapy-Associated Liver Injury in Patients with Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Surgical Oncology* 2012;1-13.

27. Ronzoni M., Manzoni M., Mariucci S. et al. Circulating endothelial cells and endothelial progenitors as predictive markers of clinical response to bevacizumab-based first-line treatment in advanced colorectal cancer patients. *Ann Oncol.* 2010 Dec; 21(12):2382-9.
28. Saif MW, Merritt J, Robbins J, Stewart J, Schupp J. Phase III multicenter randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of CoFactor/5-fluorouracil/bevacizumab versus leucovorin/5-fluorouracil/bevacizumab as initial treatment for metastatic colorectal carcinoma. *Clinical colorectal cancer* 2006; 6:229-234.
29. Saltz L, Badarinath S, Dakhil S, Bienvenu B, Harker WG, Birchfield G et al. Phase III trial of cetuximab, bevacizumab, and 5-fluorouracil/leucovorin vs. FOLFOX-bevacizumab in colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2012; 11(2):101-111.
30. Schmoll HJ, Cunningham D, Sobrero A, Karapetis CS, Rougier P, Koski SL et al. Cediranib with mFOLFOX6 versus bevacizumab with mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with advanced colorectal cancer: a double-blind, randomized phase III study (HORIZON III). *Journal of clinical oncology* 2012; 30(29):3588-3595.
31. Sehgal R., Lembersky B.C., Rajasenan K.K. et al. A phase I/II study of capecitabine given on a week on/week off schedule combined with bevacizumab and oxaliplatin for patients with untreated advanced colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2011 Jun; 10(2):117-20.
32. Song X, Long SR, Barber B, Kassed CA, Healey M, Jones C et al. Systematic review on infusion reactions associated with chemotherapies and monoclonal antibodies for metastatic colorectal cancer. *CurrClinPharmacol* 2012; 7(1):56-65.
33. Spigel DR, Greco FA, Waterhouse D, Shipley D, Lane CM, Vazquez ER et al. Phase II trial of FOLFOX6, bevacizumab, and cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *ClinAdvHematolOncol* 2010; 8(7):480-5, 498. .
34. Stathopoulos GP, Batziou C, Trafalis D, Koutantos J, Batzios S, Stathopoulos J et al. Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab: a phase III study. *Oncology* 2010; 78(5-6):376-381.
35. Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360(6):563-572.
36. Wong NS, Fernando NH, Nixon AB, Cushman S, Aklilu M, Bendell JC et al.: A phase II study of capecitabine, oxaliplatin, bevacizumab and cetuximab in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Anticancer Res* 2011, 31: 255-261.
37. Wong NS, Fernando NH, Bendell JC, Morse MA, Blobe GC, Honeycutt W et al.: A phase II study of oxaliplatin, dose-intense capecitabine, and high-dose bevacizumab in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2011, 10: 210-216.
38. Yamada Y, Yamaguchi T, Matsumoto H, Ichikawa Y, Goto A, Kato K et al.: Phase II study of oral S-1 with irinotecan and bevacizumab (SIRB) as first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *Invest New Drugs* 2012, 30: 1690-1696.

14.6.3. Nieadekwatne punkty końcowe

39. Hansen TF, Christensen RD, Andersen RF, Spindler KLG, Johnsson A, Jakobsen A: The predictive value of single nucleotide polymorphisms in the VEGF system to the efficacy of first-line treatment

with bevacizumab plus chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer Results from the Nordic ACT trial. *International Journal of Colorectal Disease* 2012, 27: 715-720.

40. Luo W, Liao WJ, Ma L, Huang YT, Shi M, Wen Q, et al. Dynamic monitoring the TCR CDR3 spectratypes in patients with metastatic CRC treated with a combination of bevacizumab, irinotecan, fluorouracil, and leucovorin. *Cancer Immunol Immunother* 2010;59(2):247-256.
41. Zhi J, Chen E, Major P, Burns I, Robinson B, McKendrick J et al.: A multicenter, randomized, open-label study to assess the steady-state pharmacokinetics of bevacizumab given with either XELOX or FOLFOX-4 in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 2011, 68: 1199-1206.

14.6.4. Nieadekwatny typ badania

1. Akun E, Okutur K, Seber S, Korkmaz T, Aydin K, Bozkurt M et al.: Safety and tolerability of first-line bevacizumab in metastatic colorectal cancer. *J B U ON* 2012, 17: 669-676.
2. Anwikar SR, Bandekar MS, Patel TK, Patel PB, Kshirsagar NA: Tetany: Possible adverse effect of bevacizumab. *Indian J Cancer* 2011, 48: 31-33.
3. Ardavanis A, Kountourakis P, Mantzaris I, Malliou S, Doufexis D, Sykoutri D et al.: Bevacizumab added to the irinotecan and capecitabine combination for advanced colorectal cancer: a well-tolerated, active and convenient regimen. *Anticancer Res* 2008, 28: 3087-3092.
4. Bensalem A., Ayadi L., Benlakhlef L. et al. Bevacizumab chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2010, 21(Suppl.6): 14.
5. Bege T, Lelong B, Viret F, Turrini O, Guiramand J, Topart D et al.: Bevacizumab-related surgical site complication despite primary tumor resection in colorectal cancer patients. *Annals of Surgical Oncology* 2009, 16: 856-860
6. Bir A, Tan W, Wilding GE, Lombardo J, Fakih MG: 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin plus bevacizumab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer: a single-institute study. *Oncology* 2007, 72: 4-9
7. Boisen MK, Johansen JS, Dehlendorff C, Larsen JS, Osterlind K, Hansen J, Nielsen SE, Pfeiffer P, Tarpgaard LS, Holländer NH, Keldsen N, Hansen TF, Jensen BB, Jensen BV. Primary tumor location and bevacizumab effectiveness in patients with metastatic colorectal cancer, *Ann Oncol.* 2013 Oct;24(10):2554-9. doi: 10.1093/annonc/mdt253. Epub 2013 Jul 17.
8. Bonifazi M, Rossi M, Moja L, Scigliano VD, Franchi M, la Vecchia C et al.: Bevacizumab in clinical practice: Prescribing appropriateness relative to national indications and safety. *Oncologist* 2012, 17: 117-124.
9. Budai B, Nagy T, Lang I, Hitre E: The use of high dose d,l-leucovorin in first-line bevacizumab+mFOLFIRI treatment of patients with metastatic colorectal cancer may enhance the antiangiogenic effect of bevacizumab. *Angiogenesis* 2013, 16: 113-121.
10. Cen P, Liu C, Du XL: Comparison of toxicity profiles of fluorouracil versus oxaliplatin regimens in a large population-based cohort of elderly patients with colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2012, 23: 1503-1511.

11. Cetin B, Kaplan MA, Berk V, Tufan G, Benekli M, Isikdogan A et al.: Bevacizumab-containing chemotherapy is safe in patients with unresectable metastatic colorectal cancer and a synchronous asymptomatic primary tumor. *Jpn J Clin Oncol* 2012, 43: 28-32.
12. Cvetanovic A, Vrbic S, Filipovic S, Pejcić I, Milenkovic D, Milenković N, Zivkovic N. Safety and efficacy of addition of bevacizumab to oxaliplatin-based preoperative chemotherapy in colorectal cancer with liver metastasis- a single institution experience. *J BUON*. 2013 Jul-Sep;18(3):641-6.
13. Degirmenci M, Karaca B, Gorumlu G, Durusoy R, Demir Piskin G, Bozkurt MT et al.: Efficacy and safety of bevacizumab plus capecitabine and irinotecan regimen for metastatic colorectal cancer. *Med Oncol* 2010, 27: 585-591.
14. Dohn LH, Jensen BV, Larsen FO: Short time infusion of bevacizumab in combination with 5FU-based chemotherapy as first-line therapy in a non-selective patient group with metastatic colorectal cancer. *Acta Oncologica* 2010, 49: 395-396.
15. Dranitsaris G, Edwards S, Edwards J, Leblanc M, Abbott R: Bevacizumab in combination with FOLFIRI chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: An assessment of safety and efficacy in the province of Newfoundland and Labrador. *Curr Oncol* 2010, 17: 12-16.
16. Fortner BV, Schwartzberg LS, Stepanski EJ, Houts AC: Symptom burden for patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line FOLFOX or FOLFIRI with and without bevacizumab in the community setting. *Supportive Cancer Ther* 2007, 4: 233-240.
17. Grothey A: Adding cetuximab to a standard chemotherapy regimen containing bevacizumab in first-line therapy for colorectal cancer decreases efficacy: Results from the CAIRO2 trial. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2009, 5: 65-66.
18. Hurwitz H.I., Yi J., Ince W. et al. The clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-ras mutation status: analysis of a phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. *Oncologist*. 2009 Jan; 14(1):22-8.
19. Meyerhardt JA, Li L, Sanoff HK, Carpenter IV W, Schrag D. Effectiveness of bevacizumab with first-line combination chemotherapy for medicare patients with stage IV colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30(6):608-615.
20. J.P.Metges, M.A.Lebot, R.Faroux, et al. "Evaluation in usual practice of the bevacizumab-FOLFIRI combination for the first-line treatment of patients with unresectable metastatic colorectal cancer treated in 2006: Focus on resected patients and oncogeriatrics: AVASTIN OUEST cohort of the Observatory of Cancer of the Brittany and Pays de la Loire Areas (Observatoire dedie au Cancer Bretagne/Pays de la Loire)." *Oncologie* 16, no. 5(2014):267-76.
21. Miyazawa T, Ebe K, Koide N, Fujita N. Complete response of isolated para-aortic lymph node recurrence from rectosigmoid cancer treated by chemoradiation therapy with capecitabine/oxaliplatin plus bevacizumab: A case report. *Case Rep Oncol* 2012;5(2):216-221.
22. Nikolic I, Pavin S, Kukic B, Bogdanovic B, Ilic M, Majđevac I, et al. Bevacizumab in neoadjuvant treatment of patients with liver metastases from colorectal carcinoma. *Arch Oncol* 2010;18(3):75-78.
23. Osterlund P, Soveri LM, Isoniemi H, Poussa T, Alanko T, Bono P. Hypertension and overall survival in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab-containing chemotherapy. *Br J Cancer* 2011;104(4):599-604

24. P.Osterlund, R.Peltonen, T.Alanko, P.Bono, and H.Isoniemi. "A single-institution experience with bevacizumab in the treatment of metastatic colorectal cancer and in conjunction with liver resection." *OncoTargets and Therapy* 7,(2014):1177-84.
25. Price T.J., Hardingham J.E., Lee C.K. et al. Impact of KRAS and BRAF Gene Mutation Status on Outcomes From the Phase III AGITG MAX Trial of Capecitabine Alone or in Combination With Bevacizumab and Mitomycin in Advanced Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29(19):2675-82.
26. Ramiscal JA, Jatoi A. Bevacizumab-induced nasal septal perforation: incidence of symptomatic, confirmed event(s) in colorectal cancer patients. *Acta oncologica*2011; 50(4):578-581.
27. Renouf DJ, Lim HJ, Speers C, Villa D, Gill S, Blanke CD et al. Survival for metastatic colorectal cancer in the bevacizumab era: A population-based analysis. *Clin Colorectal Cancer* 2011; 10(2):97-101.
28. Ribero D, Wang H, Donadon M, Zorzi D, Thomas MB, Eng C et al. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer* 2007; 110(12):2761-2767.
29. Shankaran V, Mummy D, Koepl L, Blough D, Yim YM, Yu E et al. Adverse Events Associated With Bevacizumab and Chemotherapy in Older Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2012.
30. H.Soeda, H.Shimodaira, M.Watanabe, T.Suzuki, M.Gamo, M.Takahashi, K.Komine, S.Kato, and C.Ishioka. "KRAS mutation in patients with metastatic colorectal cancer does not preclude benefit from oxaliplatin-or irinotecan-based treatment." *Molecular and Clinical Oncology* 2, no. 3(2014):356-62.
31. Stintzing S, Fischer von weikersthal L, Decker T, Vehling-Kaiser U, Jager E, Heintges T et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer-subgroup analysis of patients with KRAS: Mutated tumours in the randomised German AIO study KRK-0306. *Annals of Oncology* 2012; 23(7):1693-1699.
32. Taugourdeau-Raymond S, Rouby F, Default A, Jean-Pastor MJ. Bevacizumab-induced serious side-effects: A review of the French pharmacovigilance database. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2012; 68(7):1103-1107.
33. Taugourdeau S, Rouby F, Poggi B, Default A, Jean-Pastor M. Bevacizumab adverse effects leading to morbidity and mortality: The French Pharmacovigilance database's analysis. *FundamClinPharmacol* 2011; 25:40-41.
34. Tsai HT, Risks of congestive heart failure and cardiomyopathy associated with bevacizumab use in colorectal cancer chemotherapy patients: A population-based study.
35. Tsai HT, Marshall JL, Weiss SR, Huang CY, Warren JL, Freedman AN et al. Bevacizumab use and risk of cardiovascular adverse events among elderly patients with colorectal cancer receiving chemotherapy: a population-based study. *Ann Oncol* 2013;24(6):1574-1579.
36. Uygun K, Bilici A, Kaya S, Oven Ustaalioglu BB, Yildiz R, Temiz S et al. XELIRI plus bevacizumab compared with FOLFIRI plus bevacizumab as first-line setting in patients with metastatic colorectal cancer: experiences at two-institutions. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(4):2283-2288.
37. Yildiz R, Benekli M, Ozkan M, Alkis N, Berk V, Kaplan MA et al.: Bevacizumab every 4 weeks is as effective as every 2 weeks in combination with biweekly FOLFIRI in metastatic colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012, 138: 1845-1852.

38. Yokomizo H, Yoshimatsu K, Otani T, Osawa G, Nakayama M, Matsumoto A, Yano Y, Okayama S, Naritaka Y. Practical use of capecitabine plus oxaliplatin (CAPEOX) with bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer that cannot expect conversion therapy. *Hepatogastroenterology*. 2013 Sep 12. doi: 10.5754/hge13331. [Epub ahead of print]

14.6.5. Nieadekwatny język publikacji

39. Yoshida Y, Hasegawa J, Nishimura J, Hirota M, Kim YK, Nezu R: Clinical significance of bolus 5-fluorouracil for recurrent or metastatic colorectal cancer treated with FOLFOX + bevacizumab therapy. *Jpn J Cancer Chemother* 2011, 38: 1293-1296.
40. W.Wang and J.Xiao. "Efficacy of bevacizumab plus bi-weekly chemotherapy in 45 patients with metastatic colorectal cancer." *Tumor* 33, no. 10(2013):914-18+934.
41. D.Zheng, C.Lu, Y.-L.Wu, and S.-D.Wu. "Advances in bevacizumab combining with FOLFIRI regimen in treatment of metastatic colorectal cancer." *Tumor* 33, no. 6(2013):571-74.

14.6.6. Inne (w tym protokoły badań, analizy kosztowe, komentarze etc)

1. J.Cai, H.Ma, F.Huang, D.Zhu, J.Bi, Y.Ke, and T.Zhang. "Correlation of bevacizumab-induced hypertension and outcomes of metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab: A systematic review and meta-analysis." *World Journal of Surgical Oncology* 11,(2013).
2. L.I.Faruque, M.Lin, M.Battistella, N.Wiebe, T.Reiman, B.Hemmelgarn, C.Thomas, and M.Tonelli. "Systematic review of the risk of adverse outcomes associated with vascular endothelial growth factor inhibitors for the treatment of cancer." *PLoS ONE* 9, no. 7(2014).
3. M.Frank, A.Lange, A.Prenzler, M.Kirstein, A.Vogel, and S.J.M.Graf von der. "A systematic review of the cost-effectiveness of monoclonal antibodies for metastatic colorectal cancer." *Onkologie* 36,(2013):119.
4. Grothey E, Chu E: The clinical efficacy of FOLFIRI and bevacizumab in combination as first-line therapy of metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2007, 6: 621-624.
5. Lee EK, Revil C, Ngoh CA, Lister J, Kwon JM, Park MH et al.: Clinical and cost effectiveness of bevacizumab + FOLFIRI combination versus FOLFIRI alone as first-line treatment of metastatic colorectal cancer in South Korea. *Clin Ther* 2012, 34: 1408-1419.
6. A.Lange, A.Prenzler, M.Frank, M.Kirstein, A.Vogel, and J.M.von der Schulenburg. "A systematic review of cost-effectiveness of monoclonal antibodies for metastatic colorectal cancer." *European Journal of Cancer* 50, no. 1(January 2014):40-49.
7. A.Messori, M.Conti, V.Fadda, D.Maratea, and S.Trippoli. "Meta-regression of treatments for metastatic colorectal cancer: Quantifying incremental benefit from 2000 to 2012." *World J.Clin.Oncol.* 5, no. 2(May 2014):191-93.
8. F.Petrelli, A.Coinu, M.Cabiddu, M.Ghilardi, and S.Barni. "KRAS as prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab: A pooled analysis of 12 published trials." *Medical Oncology* 30, no. 3(2013).
9. National Institute for Health and Clinical Excellence. Bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. Report. 2007.

10. NHSC. Bevacizumab (Avastin) for first-line treatment of metastatic colorectal cancer - horizon scanning review. Report. 2004.
11. Oba K, Matsuoka M, Satoh T, Muro K, Oriuchi N, Sakamoto J, et al. Multicentre phase II study of XELOX with bevacizumab in late-stage elderly patients with unresectable advanced/recurrent colorectal cancer: an ASCA study. *Jpn J Clin Oncol* 2011 Jan;41(1):134-138.
12. P.Osterlund, R.Peltonen, T.Alanko, P.Bono, and H.Isoniemi. "A single-institution experience with bevacizumab in the treatment of metastatic colorectal cancer and in conjunction with liver resection." *OncoTargets and Therapy* 7,(2014):1177-84.
13. Rafailidis P, I, Kakisi OK, Vardakas K, Falagas ME. Infectious complications of monoclonal antibodies used in cancer therapy: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Cancer* 2007; 109(11):2182-2189.
14. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber HP, Miller K, Kabbinavar F et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(16):1232-1239.
15. Stein A, Glocksztin G, Wienke A, Arnold D, Edelman T, Hildebrandt B et al. Treatment with bevacizumab and FOLFOXIRI in patients with advanced colorectal cancer: presentation of two novel trials (CHARTA and PERIMAX) and review of the literature. *BMC Cancer* 2012; 12.
16. Thornton AD, Ravn P, Winslet M, Chester K. Angiogenesis inhibition with bevacizumab and the surgical management of colorectal cancer. *The British journal of surgery* 2006; 93(12):1456-1463.
17. Tyagi P, Grothey A. Commentary on a phase III trial of bevacizumab plus XELOX or FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NO16966 trial. *Clin Colorectal Cancer* 2006; 6(4):261-264.
18. W.-X.Qi, Y.-J.Sun, L.-N.Tang, Z.Shen, and Y.Yao. "Risk of gastrointestinal perforation in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: A systematic review and meta-analysis." *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 89, no. 3(2014):394-403.

14.6.7.Przegląd niesystematyczny /inne opracowania wtórne

19. Adams RB, Aloia TA, Loyer E, Pawlik TM, Taouli B, Vauthey JN: Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: Expert consensus statement. *HPB* 2013, 15: 91-103.
20. Aggarwal S, Segal J. Systematic review of anti-VEGF therapies for metastatic colorectal cancer. *Value Health* 2013;16(3):A128.
21. Axelrod RC: The significance of progression-free survival as a clinical end point in oncology. *Drug Benefit Trends* 2010, 22: 39-45.
22. Cassidy J, Saltz LB, Giantonio BJ, Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Rohr UP: Effect of bevacizumab in older patients with metastatic colorectal cancer: pooled analysis of four randomized studies. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010, 136: 737-743.
23. Choti M.A. Bevacizumab in combination with irinotecan plus fluorouracil plus leucovorin chemotherapy prolongs survival but increases adverse events in people with metastatic colorectal cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2004; 30(8):715-720.

24. Fallowfield LJ, Fleissig A: The value of progression-free survival to patients with advanced-stage cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2012, 9: 41-47.
25. Fakih M: Recent advances in first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Colorectal Cancer* 2012, 1: 111-114.
26. Hompes D, Ruers T: Review: Incidence and clinical significance of Bevacizumab-related non-surgical and surgical serious adverse events in metastatic colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2011, 37: 737-746.
27. Hurwitz H, Kabbinavar F: Bevacizumab combined with standard fluoropyrimidine-based chemotherapy regimens to treat colorectal cancer. *Oncology* 2005, 69 Suppl 3: 17-24.
28. Hurwitz HI, Douglas PS, Middleton JP, Sledge GW, Johnson DH, Reardon DA et al. Analysis of early hypertension and clinical outcome with bevacizumab: Results from seven phase III studies. *Oncologist* 2013;18(3):273-280.
29. Hurwitz HI, Tebbutt NC, Kabbinavar F, Giantonio BJ, Guan ZZ, Mitchell L et al. Efficacy and Safety of Bevacizumab in Metastatic Colorectal Cancer: Pooled Analysis From Seven Randomized Controlled Trials. *Oncologist* 2013.
30. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S: Combined analysis of efficacy: The addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2005, 23: 3706-3712.
31. Kabbinavar FF, Wallace JF, Holmgren E, Yi J, Cella D, Yost KJ et al.: Health-related quality of life impact of bevacizumab when combined with irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin or 5-fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2008, 13: 1021-1029.
32. Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Yi J, Sarkar S, Rosen O: Addition of bevacizumab to fluorouracil-based first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Pooled analysis of cohorts of older patients from two randomized clinical trials. *Journal of Clinical Oncology* 2009, 27: 199-205.
33. Loupakis F, Bocci G, Pasqualetti G, Fornaro L, Salvatore L, Cremolini C, et al. Targeting vascular endothelial growth factor pathway in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: state-of-the-art and future perspectives in clinical and molecular selection of patients. *Curr Cancer Drug Targets* 2010 Feb;10(1):37-45.
34. McCormack PL, Kearn SJ. Bevacizumab: a review of its use in metastatic colorectal cancer. *Drugs* 2008;68(4):487-506.
35. Okines A, Puerto OD, Cunningham D, Chau I, Van CE, Saltz L, et al. Surgery with curative-intent in patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer First BEAT and the randomised phase-III N016966 trial. *Br J Cancer* 2009 Oct 6;101(7):1033-1038.
36. Popov I, Milicevic M, Radosevic-Jelic L. The addition of bevacizumab to fluoropyrimidine, irinotecan and oxaliplatin-based therapy improves survival for patients with metastatic colorectal cancer (CRC): combined analysis of efficacy. *Acta Chir Iugosl* 2008;55(4):11-16.
37. Qiu H, He W, Guo G, Chen X, Wang F, Zhou F et al. The pooled analysis of efficacy and safety profiles of bevacizumab in Chinese cancer patients. *Chin Ger J ClinOncol* 2011; 10(11):621-625.
38. Song X, Zhao Z, Barber B, Gregory C, Schutt D, Gao S. Characterizing medical care by disease phase in metastatic colorectal cancer. *J Oncol Pract.* 2011 May;7(3 Suppl):25s-30s.

39. Strickler JH, Hurwitz HI. Bevacizumab-based therapies in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2012; 17(4):513-524.
40. Tol J, Punt CJ. Monoclonal antibodies in the treatment of metastatic colorectal cancer: a review. *ClinTher* 2010; 32(3):437-453.

14.7. Badania niedostępne

41. Cui F, Chen JZ, Wan C, Chen B, Luo RC, Zheng H: [Clinical research of bevacizumab in combination with irinotecan, fluorouracil and leucovorin for advanced metastatic colorectal cancer]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2009, 12: 374-377
42. Hosoda K, Aoki M, Kido H, Natsu K, Tamura H, Kojima M et al.: Investigation of FOLFIRI/FOLFOX ((plus or minus) bevacizumab) therapy for patients with metastatic colorectal cancer in our hospital. *Jpn J Cancer Chemother* 2010, 37: 841-845.
43. Kocakova I, Kocak I, Svoboda M, Nemecek R, Rehak Z, Standara M: Bevacizumab in combination with capecitabine and irinotecan (XELIRi) in treatment of metastatic colorectal cancer. *Klin Onkol* 2009, 22: 73-76.
44. Lin L, Xu JM, Wang Y, Ge FJ, Liu LJ, Zhao CH et al.: [Evaluation of bevacizumab combined with irinotecan-based regimen as the first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2010, 32: 786-790.
45. Sato A, Doi T, Boku N, Kato K, Komatsu Y, Yamaguchi K et al. [Phase I / II study of XELOX plus bevacizumab in Japanese patients with metastatic colorectal cancer(JO19380)]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2011; 38(4):561-569.
46. Wu X.N., Zhao Y.B., Wu J.Y., et al. [Efficacy and safety of bevacizumab plus capecitabine for metastatic colorectal cancer]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2010 Aug;32(4):417-20.
47. Zhu C, Li D, Xiong F, Zhu Y, Song L, Tao M: Clinical observation on bevacizumab combined with FOLFIRI for metastatic colorectal cancer. *Chin J Clin Oncol* 2012, 39: 1437-1439.

15.SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka prac włączonych do porównania pośredniego (BICC-C2, ARTIST, AVF2107g, BICC-C1)	35
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań (BICC-C2, ARTIST, AVF2107g, BICC - C1) 37	
Tabela 3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego (BICC-C2, ARTIST, AVF2107g, BICC-C1).....	39
Tabela 4. Charakterystyka interwencji (BICC-C2, ARTIST, AVF2107g, BICC-C1).....	41
Tabela 5. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych we włączonych do porównania pośredniego badaniach (BICC-C2, ARTIST, AVF2107g, BICC-C1).....	42
Tabela 6. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); wynik porównania pośredniego; B + FOLFIRI vs FOLFIRI.....	43
Tabela 7. Przeżycie całkowite(OS); wynik porównania pośredniego; B + FOLFIRI vs FOLFIRI	43
Tabela 8. Przeżycie 1-roczone, wynik porównania pośredniego; B + FOLFIRI vs FOLFIRI	44
Tabela 9. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR); wynik porównania pośredniego; B + FOLFIRI vs FOLFIRI.....	45
Tabela 10.Całkowita odpowiedź na leczenie (CR); wynik porównania pośredniego; B + FOLFIRI vs FOLFIRI 46	
Tabela 11.Częściowa odpowiedź na leczenie (PR); wynik porównania pośredniego; B + FOLFIRI vs FOLFIRI 46	
Tabela 12. Zgon w okresie 60 dni od rozpoczęcia badania; wynik porównania pośredniego; B + FOLFIRI vs FOLFIRI.....	48
Tabela 13.Wycofanie leczenia z powodu AE; wynik porównania pośredniego; B + FOLFIRI vs FOLFIRI 48	
Tabela 14. Nudności w ≥ 3 stopniu nasilenia; wynik porównania pośredniego; B + FOLFIRI vs FOLFIRI 49	
Tabela 15. Wymioty w ≥ 3 stopniu nasilenia; wynik porównania pośredniego; B + FOLFIRI vs FOLFIRI 49	
Tabela 16. Biegunka w ≥ 3 stopniu nasilenia; wynik porównania pośredniego; B + FOLFIRI vs FOLFIRI 50	
Tabela 17. Neutropenia w ≥ 3 stopniu nasilenia; wynik porównania pośredniego; B + FOLFIRI vs FOLFIRI 51	
Tabela 18. Gorączka neutropeniczna w ≥ 3 stopniu nasilenia; wynik porównania pośredniego; B + FOLFIRI vs FOLFIRI.....	51
Tabela 19. Zestawienie danych dotyczących bezpieczeństwa osobno dla ramion; B + FOLFIRI vs FOLFIRI na podstawie badania BICC-C (wg. klasyfikacji MedDRA).....	52
Tabela 20. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej w badaniach porównujących B + CT vs CT.....	57
Tabela 21. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej w badaniach porównujących B + CT vs CT.....	58
Tabela 22. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach porównujących B + CT vs CT	61
Tabela 23. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach porównujących B + CT vs CT	63
Tabela 24. Wyniki dotyczące skuteczności dla porównania B + CT vs B + CT	67

Tabela 25. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania B+ CT vs B + CT.....	69
Tabela 26. Wyniki badania obserwacyjnego ARIES [1, 2] (III B)	72
Tabela 27. Wyniki badania obserwacyjnego AVIRI [4] (IV C)	74
Tabela 28. Wyniki badania obserwacyjnego BEAT [5] (III B).....	76
Tabela 29. Wyniki badania obserwacyjnego BRITE [5] (III B)	78
Tabela 30. Wyniki badań klinicznych bez grupy kontrolnej.....	82
Tabela 31. Wyniki badań klinicznych bez grupy kontrolnej.....	84
Tabela 32. Wyniki badań klinicznych bez grupy kontrolnej.....	86
Tabela 33. Tabelaryczne zestawienie wyników najbardziej aktualnych (2009–2014) przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną bewacyzumabu w skojarzeniu z pochodnymi fluoropirymidyny w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego	90
Tabela 34. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem bewacyzumabu [5].....	112
Tabela 35. Zdarzenia niepożądane raportowane po wprowadzeniu bewacyzumabu na rynek [5]	114
Tabela 36. Alerty dotyczące bezpieczeństwa stosowania Avastin®	114
Tabela 37. Wyniki z najbardziej aktualnych opracowań wtórnych (2008–2014) oceniających bezpieczeństwo leczenia bewacyzumabem wśród pacjentów onkologicznych.....	118
Tabela 38 Strategia wyszukiwania w bazie CRD	143
Tabela 39 Strategia wyszukiwania w bazie PubMed	144
Tabela 40 Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane	145
Tabela 41 Strategia wyszukiwania w bazie Embase	146
Tabela 42 Kryteria odpowiedzi radiologicznej na leczenie (<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST</i>)	149
Tabela 43. Opis arkusza skali Jadad [11]	150
Tabela 44. Opis skali NICE [12].....	150
Tabela 45. Ocena wiarygodności badań (<i>AVF0780, AVF2192, AGITG MAX, AVEX</i>).....	151
Tabela 46. Ocena wiarygodności badań (<i>BICC-C, ARTIST, AVF2107g</i>).....	151
Tabela 47. Ocena wiarygodności badań (<i>NO16996, ACCORD 13/0503, AIO, Souglakos 2012, Pectsidies 2012</i>).....	152
Tabela 48. Ocena w skali NICE badań bez grupy kontrolnej – część I.....	153
Tabela 49. Ocena w skali NICE badań bez grupy kontrolnej – część II	154
Tabela 50. Charakterystyka badań RCT – część 1.....	155
Tabela 51. Charakterystyka badań RCT – część 2.....	156
Tabela 52. Charakterystyka badań RCT – część 3	158
Tabela 53. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań RCT- część 1.....	160
Tabela 54. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań RCT- część 2.....	162
Tabela 55. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań RCT – część 3.....	163
Tabela 56. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do RCT- część 1.....	165
Tabela 57. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań RCT – część 2.....	166
Tabela 58. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań RCT – część 3.....	168
Tabela 59. Charakterystyka interwencji w badaniach RCT.....	170
Tabela 60. Charakterystyka badań obserwacyjnych	172

Tabela 61. Kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badań obserwacyjnych	174
Tabela 62. Charakterystyka pacjentów w włączonych badaniach obserwacyjnych	175
Tabela 63. Charakterystyka interwencji we włączonych badaniach obserwacyjnych.....	176
Tabela 64. Charakterystyka badań bez grupy kontrolnej – część 1.....	178
Tabela 65. Charakterystyka badań bez grupy kontrolnej – część 2.....	180
Tabela 66. Kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badań bez grupy kontrolnej – część 1	182
Tabela 67. Kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badań bez grupy kontrolnej – część 2	185
Tabela 68. Charakterystyka populacji w badaniach bez grupy kontrolnej – część 1	187
Tabela 69. Charakterystyka populacji w badaniach bez grupy kontrolnej – część 2	188
Tabela 70. Charakterystyka interwencji zastosowanej w badaniach bez grupy kontrolnej	190

16.SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM)	148
--	------------