

Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego

Analiza kliniczna



Warszawa 2017

Autorzy raportu:

[REDAKTOR] – HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

Wkład pracy:

- [REDAKTOR]: koncepcja raportu, wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza jakościowa i ilościowa, formułowanie wniosków;
- [REDAKTOR]: wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań,
- [REDAKTOR]: koncepcja raportu, wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, kontrola ekstrakcji danych, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;
- [REDAKTOR]: koncepcja raportu, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków.

Adres do korespondencji:

[REDAKTOR]
[REDAKTOR]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Servier Polska Sp. z o.o.
ul. Jana Kazimierza 10
01-248 Warszawa
Tel.: + 48 22 594 90 00

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDAKTOR]
Dyrektor ds. Medycznych
Servier Polska Sp. z o.o.
ul. Jana Kazimierza 10
01-248 Warszawa
Tel.: + 48 22 594 91 70
E-mail: [REDAKTOR]

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	5
SKRÓTY I AKRONIMY	9
STRESZCZENIE	11
1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	18
2 CEL ANALIZY	19
3 METODYKA	21
3.1 Strategia wyszukiwania badań	21
3.2 Kryteria kwalifikacji badań	22
3.3 Strategia ekstrakcji danych	23
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań	23
3.5 Metody syntezy danych	24
4 WYNIKI	26
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych	26
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych	27
4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego	29
4.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań	32
4.2.3 Opis populacji	34
4.2.4 Opis punktów końcowych	38
4.2.5 Heterogeniczność badań	39
4.2.6 Skuteczność	40
4.2.6.1 Przeżycie całkowite	41
4.2.6.2 Przeżycie bez progresji	48
4.2.6.3 Odpowiedź na leczenie	53
4.2.6.4 Pogorszenie statusu ECOG	60
4.2.6.5 Czas do niepowodzenia leczenia	60
4.2.6.6 Terapie stosowane po zakończeniu leczenia	61
4.2.7 Bezpieczeństwo	62
4.2.7.1 Zdarzenia niepożądane ogółem	62
4.2.7.2 Ciężkie zdarzenia niepożądane	62
4.2.7.3 Zgon	63

4.2.7.4	Zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia	65
4.2.7.5	Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane	65
4.2.7.6	Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych	73
4.2.7.7	Inne zdarzenia niepożądane	81
4.2.7.8	Zmiany w dawkowaniu triflurydyny/typiracylu	85
4.2.8	Informacje o efektywności praktycznej i bezpieczeństwie triflurydyny/typiracylu pochodzące z doniesień o niższym poziomie wiarygodności	85
4.2.8.1	Metodologia i ocena jakości zakwalifikowanych badań	85
4.2.8.2	Opis populacji	88
4.2.8.3	Skuteczność	90
4.2.8.4	Bezpieczeństwo	91
5	OGRANICZENIA ANALIZY	95
6	DYSKUSJA	97
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody	97
6.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych	98
6.2.1	Skuteczność	98
6.2.1.1	Przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji	98
6.2.1.2	Odpowiedź na leczenie	101
6.2.1.3	Pogorszenie statusu ECOG	101
6.2.1.4	Analiza skuteczności w subpopulacjach	102
6.2.2	Bezpieczeństwo	102
6.2.3	Efektywność praktyczna i dane dot. bezpieczeństwa w rzeczywistej praktyce klinicznej	104
6.3	Terapia u schyłku życia	104
6.4	Wyniki innych analiz	105
6.4.1	Badania wtórne	105
6.4.2	Informacje na temat bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA	105
7	WNIOSKI	108
8	ANEKS	109
8.1	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności triflurydyny/typiracylu w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 01.03.2017	109
8.2	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności triflurydyny/typiracylu w bazie EMBASE na dzień 01.03.2017	110

8.3 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności triflurydyny/typiracylu w bazie Cochrane na dzień 01.03.2017	111
8.4 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	112
8.5 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.....	114
8.6 Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE	115
8.7 Ocena jakości badań obserwacyjnych wg skali NOS – badanie kohortowe	116
8.8 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).	118
8.9 Zestawienie badań wtórnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej dotyczących triflurydyny/typiracylu	123
8.10 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych wraz z powodem odrzucenia	124
8.11 Zestawienie badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej	125
8.12 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia.....	126
8.13 RECIST.....	128
8.14 ECOG.....	130
8.15 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).....	131
SPIS TABEL	132
SPIS RYCIN	134
PIŚMIENNICTWO	136

SKRÓTY I AKRONIMY

AlAT	aminotransferaza alaninowa
ALP	fosfataza alkaliczna
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
b.d.	brak danych
BID	dwa razy dziennie
BSC	najlepsza terapia podtrzymująca (ang. <i>best supportive care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i>)
DCR	wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>)
ECOG	skala sprawności wg <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D	kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem EQ-5D
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HR	iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HUI3	kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem Health Utility Index (H
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
IQR	rozstęp kwartylny (ang. <i>interquartile range</i>)
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NOS	ang. <i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>)

OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	przeżycie bez progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i>)
RCT	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomised controlled trial</i>)
RD	bezwzględna różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RECIST	kryteria odpowiedzi na leczenie (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>risk ratio</i>)
SD	stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i>)
SF-6D	kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem SF-6D
TAS-102	triflurydyna/typiracyl
T/T	triflurydyna/typiracyl
TTF	czas do niepowodzenia leczenia (ang. <i>time to treatment failure</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

STRESZCZENIE

Tło kliniczne

Rak jelita grubego to nowotwór pochodzenia nabłonkowego, który zgodnie z międzynarodową klasyfikacją chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 obejmuje raka okrężnicy (C18), raka zgięcia esico-odbytniczego (C19), raka odbytnicy (C20) oraz raka odbytu i kanału odbytu (C21). Rak odbytu i kanału odbytu leczy się inaczej niż pozostałe typy raka jelita grubego – głównie chirurgicznie i stosując radioterapię/chemioradioterapię. Populacja docelowa obejmuje pacjentów ze wskazaniami ICD-10 C18-C20. Rak jelita grubego jest trzecim najczęściej rozpoznawanym rakiem wśród mężczyzn oraz drugim wśród kobiet, z liczbą przypadków szacowaną na 1,4 mln oraz prawie 700 tys. zgonów w 2012 roku na świecie. W momencie diagnozy ok. 20% pacjentów znajduje się już w przerzutowym stadium choroby, przy czym szacuje się, iż w Polsce odsetek ten jest wyższy i wynosi ok. 33%.

W Polsce leczenie chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego opiera się w pierwszej kolejności na schematach zawierających fluorouracyl i irynotekan/oksalipłatyne, a dalej terapii ukierunkowanej z zastosowaniem bewacyzumabu oraz leków z grupy anty-EGFR (cetuksymab, panitumumab). W przypadku pacjentów, którzy wykorzystali wymienione schematy leczenia, nie ma ustalonego standardu dalszego postępowania, zaś rokowanie jest niekorzystne. W części przypadków próbuje się stosować różne mniej standardowe schematy chemioterapii, ale takie postępowanie nie ma oparcia o dowody EBM i nie jest na ogół efektywne. W niektórych ośrodkach w Polsce pacjentom w tej fazie choroby proponuje się kwalifikację do prób klinicznych. Od kwietnia 2016 roku w Europie zarejestrowany jest nowy lek – Lonsurf (triflurydyna/typiracyl). Preparat Lonsurf, jako proponowana opcja terapeutyczna, stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów, którzy wykorzystali wszystkie dostępne do tej pory możliwości leczenia. Produkt Lonsurf jest złożony z przeciwnowotworowego analogu nukleozydowego tymidyny, triflurydyny, oraz z inhibitora fosforylasy tymidynowej (TPazy), typiracylu. Po wychwycie w komórkach rakowych, triflurydyna jest fosforylowana przez kinazę tymidynową, następnie metabolizowana w komórkach do substratu kwasu deoksyrybonukleinowego DNA i wbudowana bezpośrednio w DNA, tym samym zaburzając funkcję DNA, aby zapobiec proliferacji komórek. W badaniach nieklinicznych skojarzenie triflurydyny i typiracylu wykazywało przeciwnowotworową aktywność przeciw liniom komórek raka jelita grubego zarówno wrażliwych jak i opornych na 5-fluorouracyl (5-FU).

Produkt leczniczy Lonsurf jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, uprzednio leczonych lub u których nie rozważa się zastosowania innych dostępnych metod leczenia, tj. chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksalipłatinie i irynotekanie, terapii z zastosowaniem leków anty-VEGF oraz leków anty-EGFR. Lek jest zarejestrowany w Japonii, oraz przez FDA i EMA.

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2016 roku (ESMO, ang. *European Society of Medical Oncology*) terapia triflurydyną/typiracylem rekomendowana jest w przypadku pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy uprzednio leczeni byli schematami zawierającymi fluoropirymidyny, oksaliplatynę, irynotekan, bewacyzumab oraz leki z grupy anty-EGFR.

Według ekspertów NICE terapia triflurydyną/typiracylem jako trzecia lub kolejna linia leczenia przerzutowego raka jelita grubego spełnia kryteria terapii u schyłku życia (ang. *end of life criteria*), to znaczy terapii o udowodnionym korzystnym wpływie na przeżycie całkowite (wydłużenie OS o co najmniej 3 miesiące), przeznaczonych dla małej populacji pacjentów z krótką szacowaną długością życia.

Cel opracowania

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w wyżej opisanym wskazaniu.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego w bazach danych MEDLINE, EMBASE, Cochrane oraz na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. W celu analizy skuteczności i bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, do analizy kwalifikowano pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne i rejestry pacjentów, które dotyczyły >20 pacjentów przyjmujących T/T. Jakość badań randomizowanych włączonych do przeglądu oceniano przy użyciu procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook* oraz skali Jadad. Jakość badań jednoramiennych oceniano wg skali NICE, natomiast badań obserwacyjnych z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*).

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych Oceny Technologii Medycznych (HTA) AOTMiT z 2016 r. oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i włączono do analizy 2 randomizowane, kontrolowane placebo, badania kliniczne triflurydyny/typiracylu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego: RE COURSE i Yoshino 2012. Badania były poprawnie zaprojektowanymi próbami klinicznymi, przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby, charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego i uzyskały maksymalną punktację w skali Jadad.

W obu badaniach dokonano randomizowanego porównania skuteczności i bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu z placebo. Ponadto wszyscy pacjenci w obu ramionach badań przyjmowali „w tle” najlepszą terapię podtrzymującą.

W badaniach zakwalifikowanych do analizy oceniano takie punkty końcowe jak:

- przeżycie całkowite,
- przeżycie bez progresji,
- obiektywna odpowiedź na leczenie,
- wskaźnik kontroli choroby,
- zdarzenia niepożądane.

Dodatkowo na potrzeby oceny efektywności praktycznej oraz bezpieczeństwa w rzeczywistej praktyce klinicznej do analizy zakwalifikowano 6 badań obserwacyjnych, w których pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego leczeni byli triflurydyną/typiracylem: 1 retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną (Masuishi 2016) oraz 5 badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej: Yoshino 2016 (prospektywne), Arita 2016, Hamauchi 2016, Kimura 2016, Kotani 2016 (retrospektywne).

W wyniku wyszukiwania badań wtórnych nie zidentyfikowano opublikowanych przeglądów systematycznych oraz metaanaliz dotyczących triflurydyny/typiracylu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Skuteczność

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniach RECOURSE i Yoshino 2012 było przeżycie całkowite. Zarówno analiza OS badania RECOURSE, przeprowadzona jak planowano, po wystąpieniu 72% (N=574) zdarzeń, jak i finalna analiza OS, dotycząca 89% (N=712) zdarzeń, wykazały klinicznie znaczącą oraz statystycznie istotną korzyść dotyczącą przeżycia po podaniu triflurydyny/typiracylu w porównaniu do placebo. W finalnej analizie przeżycia w badaniu RECOURSE mediana przeżycia całkowitego wynosiła 7,2 miesiąca (95% CI: 6,6; 7,8) w grupie triflurydyny/typiracylu i 5,2 (95% CI: 4,6; 5,9) w grupie placebo (HR=0,69; 95% CI: 0,59; 0,81; p<0,001). Podobną korzyść wykazano w badaniu Yoshino 2012, w którym mediana OS wynosiła 9,0 miesięcy wśród pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem i 6,6 miesiąca w grupie placebo (HR=0,63; 95% CI: 0,45; 0,87; p=0,0066).

Metaanaliza danych z obu badań wykazała istotną przewagę T/T nad placebo pod względem poprawy przeżycia całkowitego u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (HR=0,68; 95% CI: 0,59; 0,78; p<0,001).

Przeżycie bez progresji oceniano w obu badaniach włączonych do analizy klinicznej. W badaniu RECOURSE mediana przeżycia bez progresji wynosiła 2,0 miesiące (95% CI: 1,9; 2,1) w grupie pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem oraz 1,7 miesiąca (95% CI: 1,7; 1,8) w grupie placebo (HR=0,48; 95% CI: 0,41; 0,57; p<0,001). W badaniu Yoshino

2012 mediana PFS wynosiła 2,0 miesiące (95% CI: 1,9; 2,8) w grupie T/T i 1,0 miesiąc (95% CI: 1,0; 1,0) w grupie placebo (HR=0,41; 95% CI: 0,28; 0,59; $p<0,001$). Metaanaliza danych z obu badań wykazała istotny wpływ stosowania triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo na wydłużenie przeżycia bez progresji (HR=0,47; 95% CI: 0,40; 0,54; $p<0,001$).

Przedstawione powyżej dane dotyczące przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji pochodzą z analizy przy użyciu testu log-rank i modelu proporcjonalnych hazardów Coxa, zdefiniowanej w protokołach badań klinicznych i zwyczajowo przedstawianej jako pierwszoplanowa na potrzeby oceny przez agencje rejestracyjne. Analiza farmakoekonomiczna opiera się natomiast na wynikach z modelu parametrycznego, który pozwala na ekstrapolację danych poza horyzont obserwacji. Wyniki analizy parametrycznej będącej podstawą modelu ocenianego przez NICE wskazują, iż przeżycie całkowite w grupie pacjentów leczonych triflurydynam/typiracylem było średnio o 40% dłuższe niż w grupie placebo (różnica 3,2 miesiąca),

Odpowiedź na leczenie oceniano w badaniu RECURSE oraz Yoshino 2012 za pomocą kryteriów RECIST. Mając na uwadze, iż celem leczenia w przypadku pacjentów z zaawansowanym przerzutowym rakiem jelita grubego, u których wykorzystano dostępne schematy terapeutyczne, jest zapobieganie progresji choroby, wydaje się, iż odpowiednim punktem końcowym do oceny odpowiedzi na leczenie jest wskaźnik kontroli choroby. W obu badaniach oceniano wskaźnik kontroli choroby (DCR), zdefiniowany jako udział pacjentów z najlepszą odpowiedzią, określoną jako całkowita/częściowa odpowiedź lub stabilizacja choroby z oceną co najmniej 6 tygodni po randomizacji. Kontrolę choroby stwierdzono w przypadku 44% pacjentów przyjmujących T/T z badania RECURSE i 43% pacjentów z tej grupy z badania Yoshino 2012 oraz u odpowiednio 16% i 11% pacjentów z grupy placebo. Metaanaliza danych wykazała istotną przewagę triflurydyny/typiracylu nad placebo pod względem prawdopodobieństwa osiągnięcia tego punktu końcowego (RR=2,89; 95% CI: 2,19; 3,80; $p<0,001$).

Stabilizację choroby zaobserwowano u 42% pacjentów przyjmujących T/T z badania RECURSE i 43% pacjentów z tej grupy z badania Yoshino 2012 oraz u odpowiednio 16% i 11% pacjentów z grupy placebo. Metaanaliza danych wskazała na istotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia stabilizacji choroby u pacjentów przyjmujących T/T w porównaniu z placebo (RR=2,85; 95% CI: 2,15; 3,77; $p<0,001$).

Stwierdzono brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy pacjentami przyjmującym triflurydynam/typiracyl a pacjentami z grupy placebo pod względem obiektywnej odpowiedzi na leczenie ($p=0,18$). Brak istotności statystycznej dla różnicy pod względem tego punktu końcowego pomiędzy analizowanymi grupami, pomimo ewidentnej różnicy numerycznej, wynikał z bardzo małej liczby pacjentów osiągających odpowiedź na leczenie w obu ramionach badań (9/614 pacjentów z grupy T/T i 1/315 pacjentów z gr.

placebo), co z kolei związane jest z skrajnie zaawansowanym stadium choroby u pacjentów włączonych do badań.

W badaniach triflurydyny/typiracylu nie analizowano wpływu terapii na jakość życia związaną ze zdrowiem. W badaniu RECURSE analizowano natomiast czas do pogorszenia statusu ECOG z 0 lub 1 do ≥ 2 . Według skali ECOG stopnie sprawności 0 i 1 oznaczają odpowiednio: sprawność prawidłową oraz obecność objawów choroby z możliwością chodzenia i wykonywania lekkiej pracy, natomiast stopień sprawności 2 oznacza, iż chory nie jest zdolny do pracy i spędza w łóżku około połowę dnia. Co za tym idzie pogorszenie statusu ECOG z 0 lub 1 do ≥ 2 oznacza istotny spadek sprawności pacjenta. Na podstawie zmian statusu ECOG można pośrednio wnioskować o zmianach jakości życia. Wykazano istotną przewagę T/T nad placebo pod względem wydłużenia mediany czasu do pogorszenia statusu ECOG. Mediana czasu do pogorszenia statusu ECOG wynosiła odpowiednio 5,7 miesiąca oraz 4,0 miesiące (HR=0,66; 95% CI: 0,56; 0,78; $p<0,001$). Pogorszenie statusu ECOG do ≥ 2 stwierdzono u 72% pacjentów z grupy T/T oraz 81% pacjentów z grupy placebo ($p=0,004$).

Analizy skuteczności triflurydyny/typiracylu dotyczące przeżycia całkowitego, przeżycia bez progresji i odpowiedzi na leczenie w subpopulacjach pacjentów w zależności od: statusu KRAS, czasu od diagnozy pierwszego przerzutu, geograficznego regionu pochodzenia, płci, wieku, statusu ECOG, pierwotnego ogniska choroby, oporności na fluoropirymidynę, stosowania regorafenibu, liczby wcześniejszych linii leczenia oraz liczby miejsc zajętych przerzutami, wykazały stały efekt działania triflurydyny/typiracylu niezależnie od charakterystyki populacji.

Bezpieczeństwo

Występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem w badaniu RECURSE stwierdzono u 98% pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem oraz 93% pacjentów z grupy placebo. Wykazano, iż ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w tym zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia ciężkości było istotnie większe w grupie T/T w porównaniu z placebo (odpowiednio RR=1,05; 95% CI: 1,02; 1,09; $p=0,002$ oraz RR=1,34; 95% CI: 1,18; 1,53; $p<0,001$). Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach były łatwe do zarządzania m.in poprzez zmiany w dawkowaniu leku. Zaprzeszczenie leczenia z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 4% chorych w grupie T/T i 2% chorych w grupie placebo, co wskazuje na dobrą tolerancję T/T.

Analiza bezpieczeństwa wykazała brak istotnych różnic pomiędzy triflurydyną/typiracylem a placebo pod względem:

- ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ($p>0,05$),
- ryzyka wystąpienia zgonu związanego z leczeniem ($p>0,05$),
- ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z leczenia, w tym związanych oraz nie związanych z leczeniem ($p>0,05$).

Wykazano tendencję w kierunku mniejszego ryzyka wystąpienia zgonu z powodu progresji choroby wśród pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem w porównaniu z placebo (RR=0,45; 95% CI: 0,18; 1,10; p=0,08).

W badaniach RECURSE i Yoshino 2012 analizowano występowanie hematologicznych zdarzeń niepożądanych tj. neutropenii, leukopenii, anemii, trombocytopenii i limfopenii. Stwierdzono istotnie większe ryzyko wystąpienia każdego z wymienionych zdarzeń w populacji pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem w porównaniu z placebo (p<0,005). Były to głównie zdarzenia o niewielkim nasileniu – gorączka neutropeniczna wystąpiła u 4% chorych, 9% chorych wymagało podania czynników wzrostu granulocytów. Zaobserwowano również znamienne większe ryzyko wystąpienia neutropenii, leukopenii, anemii i trombocytopenii w 3. lub wyższym stopniu ciężkości w grupie pacjentów przyjmujących T/T w porównaniu z placebo (p<0,05). Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic pomiędzy grupą T/T a placebo pod względem ryzyka wystąpienia limfopenii ≥ 3 . stopnia ciężkości (p>0,05).

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: nudności, wymioty, zmniejszenie apetytu, zmęczenie, biegunka, ból brzucha, gorączka, astenia, anoreksja. Stwierdzono istotnie większe ryzyko występowania nudności, wymiotów, zmniejszenia apetytu, zmęczenia, biegunki, astenii i anoreksji w dowolnym stopniu ciężkości wśród pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem w porównaniu z placebo (p<0,05) oraz brak istotnej różnicy pomiędzy badanymi grupami pod względem ryzyka wystąpienia bólu brzucha i gorączki w dowolnym stopniu ciężkości (p>0,05). Należy mieć na uwadze, iż większość z wymienionych zdarzeń miała charakter łagodny lub umiarkowany. Wykazano brak istotnej różnicy pomiędzy triflurydyną/typiracylem a placebo pod względem ryzyka wystąpienia nudności, wymiotów, zmniejszenia apetytu, zmęczenia, bólu brzucha, gorączki, astenii i anoreksji w 3. lub wyższym stopniu ciężkości (p>0,05). Stwierdzono istotnie większe ryzyko wystąpienia biegunki co najmniej 3. stopnia ciężkości (p=0,01).

W ramach oceny bezpieczeństwa leku przedstawiono także dane post-marketingowe, analizowane przez FDA, pochodzące z raportu PADER (ang. *Periodic Safety Adverse Drug Experience Report*). [REDACTED]

Efektywność praktyczna i dane dot. bezpieczeństwa z rzeczywistej praktyki klinicznej

Do analizy zakwalifikowano 6 badań obserwacyjnych, w których pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego leczeni byli triflurydyną/typiracylem: 1 retrospektywne ba-

danie obserwacyjne z grupą kontrolną (Masuishi 2016) oraz 5 badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej: Yoshino 2016 (prospektywne), Arita 2016, Hamauchi 2016, Kimura 2016, Kotani 2016 (retrospektywne). W badaniach oceniano zarówno skuteczność T/T (OS, PFS, odpowiedź na leczenie), jak i bezpieczeństwo terapii.

Mediana przeżycia całkowitego pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem była zróżnicowana pomiędzy badaniami i wynosiła od 5,3 do 7,6 miesiąca (w randomizowanym badaniu RECOURSE mediana OS w grupie triflurydyny/typiracylu wynosiła 7,2 miesiąca; 95% CI: 6,6; 7,8). Mediana przeżycia bez progresji w badaniach obserwacyjnych wynosiła od 2 do 2,5 miesiąca i była zgodna z medianą PFS w badaniach randomizowanych. Również wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie były zgodne z wynikami uzyskanymi w badaniach RECOURSE i Yoshino 2012.

Profil bezpieczeństwa, w tym zdarzeń hematologicznych z badań obserwacyjnych był zgodny z profilem z badań randomizowanych. W badaniach obserwacyjnych stwierdzono jedynie większe odsetki pacjentów, u których wystąpiła anemia, w tym o stopniu ciężkości ≥ 3 . Do najczęściej raportowanych zdarzeń niehematologicznych należały nudności, anoreksja, zmęczenie, biegunka, a także podwyższone poziomy enzymów wątrobowych.

Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku wyszukiwania badań wtórnych nie zidentyfikowano opublikowanych przeglądów systematycznych oraz metaanaliz dotyczących triflurydyny/typiracylu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego.

Wnioski

Przeprowadzona analiza wykazała, iż stosowanie triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo istotnie wydłuża przeżycie całkowite oraz przeżycie bez progresji choroby u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego. Stosowanie T/T wiąże się także z poprawą wskaźnika kontroli choroby oraz większą szansą osiągnięcia stabilizacji choroby.

W badaniach triflurydyny/typiracylu nie analizowano wpływu terapii na jakość życia związaną ze zdrowiem, natomiast badano wpływ stosowanej terapii na czas do pogorszenia statusu ECOG z 0 lub 1 do ≥ 2 . Na podstawie zmian statusu ECOG można pośrednio wnioskować o zmianach jakości życia. Wykazano, iż T/T istotnie wydłuża medianę czasu do pogorszenia statusu ECOG.

Wyniki uzyskane w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują na przewagę terapii triflurydyną/typiracylem nad najlepszą terapią podtrzymująca pod względem skuteczności i bezpieczeństwa. Triflurydyna/typiracyl jako proponowana opcja terapeutyczna stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów i zapewni dostępność terapii dla chorych, u których wykorzystano wszystkie dostępne standardowe schematy terapeutyczne.

1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych wraz z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument – Analiza problemu decyzyjnego.¹

2 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego wśród pacjentów, którzy otrzymali wcześniej inne dostępne leczenie, w tym chemioterapię fluoropirymidynami, oksaliplatyną i irynotekaniem oraz terapię inhibitorami VEGF i inhibitorami EGFR, bądź też nie kwalifikują się do tego typu leczenia. Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICOS.

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICOS

Pacjenci	Pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy otrzymali wcześniej inne dostępne leczenie, w tym chemioterapię fluoropirymidynami, oksaliplatyną i irynotekaniem oraz terapię inhibitorami VEGF i inhibitorami EGFR, bądź też nie kwalifikują się do tego typu leczenia.
Interwencja	triflurydyna/typiracyl (dawkowanie zgodnie z ChPL Lonsurf)
Komparator	najlepsza terapia podtrzymująca (BSC)
Miary efektów	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie całkowite (OS), - przeżycie bez progresji (PFS), - obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), - wskaźnik kontroli choroby (DCR). Ocena bezpieczeństwa na podstawie raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych
Typ badań	Efektywność eksperymentalna - prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych Efektywność praktyczna – pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne z wskazaniem rejestracyjnym triflurydyny/typiracylu, ujętym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Lonsurf.²

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), w dawkowaniu zgodnym z ChPL, u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego. Szczegółowe informacje dotyczące preparatu Lonsurf (tj. mechanizm działania, dawkowanie, sposób podania, przeciwwskazania, działania niepożądane) przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego.¹

Wyboru komparatorów dla analizowanej terapii dokonano w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe

towe wytyczne postępowania klinicznego.¹ W związku z tym, iż triflurydyna/typiracyl mogą być stosowane u pacjentów po wykorzystaniu wszystkich dostępnych opcji terapeutycznych, jako komparator przyjęto najlepszą dostępną terapię podtrzymującą (BSC). Należy zwrócić uwagę, iż w badaniach klinicznych triflurydyny/typiracylu zakwalifikowanych do niniejszej analizy wszyscy pacjenci otrzymywali BSC. Placebo w badaniach służyło jedynie do zaślepienia ocenianej interwencji, a więc ramie badań triflurydyny/typiracylu, w którym pacjenci przyjmowali placebo można traktować jako odpowiadające najlepszej dostępnej terapii podtrzymującej.

Ocenianymi punktami końcowymi w analizie klinicznej są efekty stosowania T/T u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, w tym:

- przeżycie całkowite,
- przeżycie bez progresji,
- obiektywna odpowiedź na leczenie,
- wskaźnik kontroli choroby,
- zdarzenia niepożądane.

3 METODYKA

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych triflurydyny/typiracylu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego.

3.1 Strategia wyszukiwania badań

W dniu 01.03.2017 przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (przebiegów systematycznych i metaanaliz) dotyczących triflurydyny/typiracylu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego:

- MEDLINE (PubMed),
- EMBASE (Embase. com),
- Cochrane Library.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przebiegów systematycznych i metaanaliz:

- Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews),
- bazy danych prowadzone przez *Center for Reviews and Dissemination* w Yorku [*Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*, *Health Technology Assessment (HTA) Database*, *Ongoing Reviews Database*].
- bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:
 - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
 - *National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme* (<http://www.hta.ac.uk/>),
 - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
 - HAS/ANAES (*Haute Autorité de Santé*),
 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).

Wnioski płynące z wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,

- rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials: <http://www.controlled-trials.com/>),
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDACTED], a następnie sprawdzona przez drugiego [REDACTED]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1, 8.2, 8.3). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDACTED]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwóch autorów [REDACTED].

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria włączenia, wymienione w poniższej tabeli (Tab. 2).

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu kwalifikowano kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych. Ponadto w celu analizy skuteczności i bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, do analizy kwalifikowano pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne i rejestry pacjentów, które dotyczyły >20 pacjentów przyjmujących T/T.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy otrzymali wcześniej inne dostępne leczenie, w tym chemioterapię fluoropirymidynami, oksaliplatyną i irynotekanem oraz terapię inhibitorami VEGF i inhibitorami EGFR, bądź też nie kwalifikują się do tego typu leczenia	niespełnienie kryteriów włączenia
Interwencja	triflurydyna/typiracyl (dawkowanie zgodnie z ChPL Lonsurf)	niespełnienie kryteriów włączenia
Komparatory	najlepsza terapia podtrzymująca (BSC)	niespełnienie kryteriów włączenia
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> - przeżycie całkowite (OS), - przeżycie bez progresji (PFS), - obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), - wskaźnik kontroli choroby (DCR) 	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	- zdarzenia niepożądane	
Typ badań	prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych badania dotyczące efektywności praktycznej (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów) dotyczące >20 pacjentów	badania kliniczne bez randomizacji, badania obserwacyjne, opisy przypadków, serie przypadków dotyczące ≤20 pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem artykuły przeglądowe i poglądowe
Stan publikacji	badania opublikowane w formie pełnotekstowej, doniesienia konferencyjne dotyczące wyników z przedłużonej analizy przeżycia z randomizowanych badań klinicznych	badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy), raporty badań klinicznych, listy do redakcji
Inne kryteria	publikacje w języku angielskim, polskim	publikacje w językach innych niż angielski, polski

3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza – (aneks 8.8) przez jednego z autorów opracowania [REDAKTOR], a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza [REDAKTOR] pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook* oraz skali Jadad (patrz aneks 8.4).^{3,34} Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (*ITT, ACA, PP*),
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority*).

Jakość badań jednoramiennych oceniano wg skali NICE, natomiast badań obserwacyjnych z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*).^{4,35}

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM z 2016 roku (Tab. 3).

Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera

dla zmiennych dychotomicznych. Brak ww. danych liczbowych w raporcie świadczy o braku takich danych w publikacji źródłowej i braku możliwości ich wyliczenia przez autorów przeglądu systematycznego.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano ryzyko względne (*relative risk, RR*) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference, RD*).

W odniesieniu do zmiennych typu *time to event* w analizie skuteczności przedstawiano wyniki opublikowane w postaci ilorazu ryzyka (HR, ang. *hazard ratio*), wraz z 95% przedziałem ufności.

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym, przeprowadzano metaanalizę skuteczności lub bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu zgodnie z zaleceniami QUOROM.⁵ Wykorzystywano program RevMan wersja 5.2 oraz StatsDirect 2.8.0.

Do oceny heterogeniczności danych wykorzystywano statystykę I^2 lub Q Cochran. Z założenia stosowano model z efektami stałymi (*fixed effect*). W sytuacji, gdy porównywane badania charakteryzowałyby się dużą heterogenicznością ($I^2 > 50\%$ lub CochranQ $p < 0,1$), stosowano model z efektami losowymi (*random effect*).

Do dodatkowych obliczeń statystycznych wykorzystano program RevMan wersja 5.2 oraz Microsoft Excel 2013.

4 WYNIKI

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku wyszukiwania badań wtórnych nie zidentyfikowano opublikowanych przeglądów systematycznych oraz metaanaliz dotyczących triflurydyny/typiracylu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego.

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań pierwotnych triflurydyny/typiracylu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDAKTOR]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby [REDAKTOR].

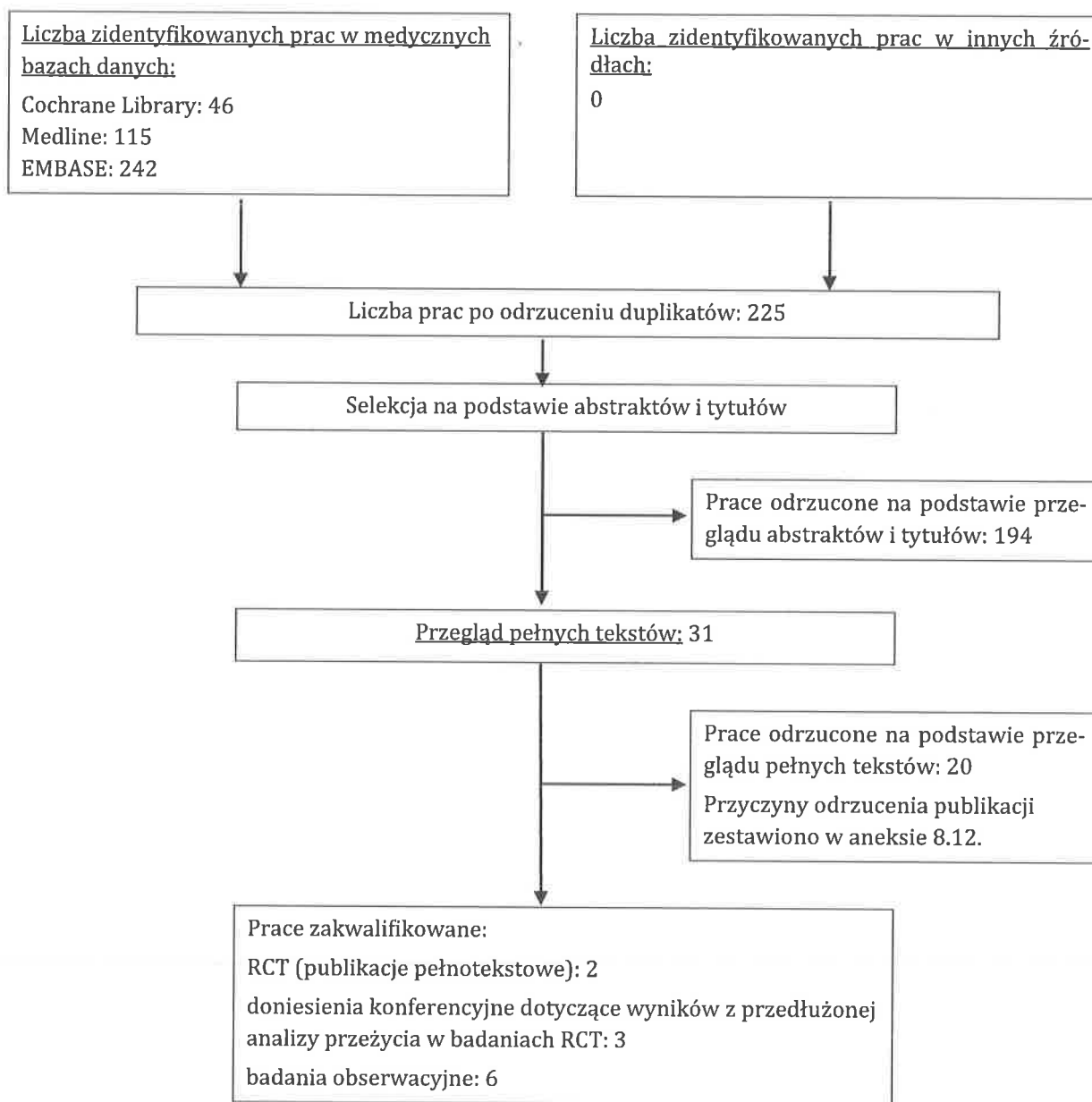
Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych ilustruje Ryc. 1.

Do dnia 01.03.2017 zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 2 randomizowane badania kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego (badania II i III fazy). Ponadto do analizy zakwalifikowano trzy publikacje w formie doniesień konferencyjnych, w których przedstawiono zaktualizowane wyniki dotyczące przeżycia całkowitego z badania III fazy.

Dodatkowo na potrzeby oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa w rzeczywistej praktyce klinicznej do analizy zakwalifikowano 6 badań obserwacyjnych.

Wykaz publikacji zakwalifikowanych do analizy przedstawiono w aneksie 8.11, natomiast badania niezakwalifikowane wraz z powodem odrzucenia przedstawiono w aneksie 8.12.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego (diagram PRISMA⁶)



4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu włączono 2 randomizowane badania kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, spełniające predefiniowane kryteria kwalifikacji: RECOURSE^{7,8,9} i Yoshino 2012^{10,11}.

Charakterystykę badań zakwalifikowanych do analizy przedstawiono w Tab. 4.

Badania RECOURSE i Yoshino 2012 zostały przeprowadzone w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy otrzymywali uprzednio co najmniej 2 linie leczenia standardową chemioterapią, w tym terapiami zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatynę, irynotekan, a w badaniu RECOURSE także bewacyzumab i cetuksymab lub panitumumab (w przypadku pacjentów z dzikim typem genu KRAS).

W badaniach zakwalifikowanych do analizy dawkowanie triflurydyny/typiracylu było zgodne z ChPL Lonsurf - 35 mg/m² powierzchni ciała podawane doustnie dwa razy na dobę od 1. do 5. dnia oraz od 8. do 12. dnia każdego 28-dniowego cyklu. Protokoły badań zakładały możliwość redukcja dawki leku w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

W obu badaniach w wyniku randomizacji pacjentów przydzielano do 2 grup: triflurydyna/typiracyl + najlepsza terapia podtrzymująca (BSC, ang. *best supportive care*) oraz placebo + BSC. W protokole badań założono brak możliwości *crossover* pomiędzy grupami pacjentów. W badaniu RECOURSE podano, iż pacjenci nie mogli przyjmować innych terapii przeciwnowotworowych, w tym chemioterapii, terapii hormonalnej lub immunoterapii.

W badaniu RECOURSE stan pacjentów oceniano co 2 tygodnie w trakcie leczenia, a następnie co 8 tygodni od chwili zakończenia terapii do momentu zgonu lub dnia zbierania danych. Radiologiczną ocenę nowotworu przeprowadzano co 8 tygodni. Do oceny odpowiedzi na leczenie wykorzystano kryteria RECIST v. 1.1. (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*; aneks 8.13). Leczenie kontynuowano do momentu stwierdzenia progresji choroby, pojawienia się ciężkich zdarzeń niepożądanych, rezygnacji z badania, zgonu lub decyzji lekarza o zaprzestaniu leczenia.

W badaniu Yoshino 2012 stan pacjentów oceniano co 2 tygodnie. Diagnostykę obrazową wykonywano w 4, 8 i 12 tygodniu po rozpoczęciu leczenia, a następnie co 8 tygodni. Jeżeli leczenie zakończono z innego powodu niż progresja choroby, diagnostykę obrazową przeprowadzano zgodnie z planem do czasu progresji. Leczenie kontynuowano do momentu stwierdzenia progresji choroby, nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub wycofania zgody na udział w badaniu.

Informacje o pacjentach, którzy nie ukończyli leczenia przedstawiono w Tab. 5 i Tab. 6.

Tab. 4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w leczeniu przerzutowego raka jelit grubego

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Metoda badania
RECOURSE ^{7,8,9}	wieloośrodkowe, międzynarodowe (Australia, Europa, Japonia, USA)	800	mediana czasu obserwacji 11,8 miesiąca	pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy otrzymywali uprzednio co najmniej 2 standardowe chemioterapie, w tym zawierające fluoropirymidynę, oksaliplatinę, irynotekan, bewacyzumab i (w przypadku pacjentów z dzikim typem genu KRAS) cetuksymab lub panitumumab	triflurydyna/typiracyl 35 mg/m ² BID + BSC (N=534)	placebo BID + BSC (N=266)	RCT, DB, Faza III
Yoshino 2012 ^{10,11}	wieloośrodkowe, Japonia	172	mediana czasu obserwacji 11,3 miesiąca	pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy otrzymywali uprzednio co najmniej 2 standardowe chemioterapie i byli oporni lub nie tolerowali leczenia fluoropirymidyną, irynotekaniem i oksaliplatiną	triflurydyna/typiracyl 35 mg/m ² BID + BSC (N=113)	placebo BID + BSC (N=57)	RCT, DB, Faza II

Tab. 5 Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia/badania z badania RECOURSE

Powód przerwania leczenia/przerwania udziału w badaniu	Pacjenci randomizowani (N=800)	
	T/T (N=534)	Placebo (N=266)
Przerwane leczenie, N(%)	496 (93)	263 (>99)
Progresja radiologiczna	416 (78)	222 (84)
Progresja kliniczna	33 (6)	31 (12)
Zdarzenie niepożądane/ciężkie zdarzenie niepożądane	19 (4)	4 (2)
Zgon	7 (1)	4 (2)
Wycofanie zgody	12 (2)	1 (<1)
Inny	9 (2)	1 (<1)
Przerwany udział w badaniu, N(%)	371 (69)	214 (80)
Zgon	367 (69)	211 (79)
Utrata z obserwacji	3 (<1)	3 (1)
Odmowa pacjenta	1 (<1)	0

Tab. 6 Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia z badania Yoshino 2012

Powód przerwania leczenia	Pacjenci randomizowani (N=172)*	
	T/T (N=113)	Placebo (N=57)
Przerwanie leczenia, N(%)	109 (94)	57 (100)
Progresja	99 (88)	56 (98)
Zdarzenia niepożądane	4 (4)	1 (2)
Decyzja lekarza	1 (<1)	0
Naruszenie protokołu badania	1 (<1)**	0
Inne	4 (4)	0

*1 pacjent przydzielony w wyniku randomizacji do grupy T/T nie otrzymał leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z wcześniejszą chemioterapią; 1 pacjent przydzielony do grupy placebo nie otrzymał leczenia z powodu wystąpienia zatorowości płucnej; wymienienie pacjenci zostali wykluczeni z analiz skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu;

**pacjent w czasie trwania leczenia T/T przyjmował niedozwolone leki, w związku z tym został wykluczony z analizy skuteczności leku

4.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r., przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w *Cochrane Handbook*.¹² W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd wykonania), błąd detekcji, błąd utraty, błąd raportowania. Dodatkowo jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego oceniono za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.. Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów.

Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego oraz oceny jakości badań wg skali Jadad przedstawiono w Tab. 7 i Tab. 8. Oba badania włączone do analizy charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego, były poprawnie zaprojektowanymi kontrolowanymi próbami klinicznymi z randomizacją i uzyskały maksymalną ocenę w skali Jadad. W obu badaniach stwierdzono podobieństwo grup w momencie randomizacji (z wyjątkiem odsetka pacjentów z badania Yoshino 2012, którym podawano chemioterapię uzupełniającą - większy odsetek pacjentów z gr. T/T niż placebo otrzymywał chemioterapię uzupełniającą - 48% vs 26%). Wyniki obu badań analizowano w populacji ITT.

Tab. 7 Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w randomizowanych badaniach klinicznych triflurydyny/typiracylu włączonych do analizy

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
RECOURSE	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Yoshino 2012	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

Tab. 8. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad		Podobieństwo grup w momencie randomizacji			Typ analizy	Udział sponsora
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podobieństwo grup w momencie randomizacji		
RECOURSE	randomizacja centralna typu <i>biased-coin</i> ze stratyfikacją w oparciu o status genu KRAS, czas od zdiagnozowania pierwszego przeżutu, geograficzny region pochodzenia	2	2	1	5	IIA	ITT	Taiho Oncology-Taiho Pharmaceutical
Yoshino 2012	randomizacja centralna metodą minimalizacji w oparciu o status ECOG	2	2	1	5	IIA	ITT	Taiho Pharmaceutical

4.2.3 Opis populacji

Do badań RECOURSE i Yoshino 2012 kwalifikowano pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy uprzednio stosowali co najmniej 2 schematy standardowych chemioterapii, które obejmowały fluoropirymidynę, oksaliplatynę i irynotekan, w badaniu RECOURSE także bewacyzumab, a u pacjentów z dzikim typem genu KRAS cetuksymab lub panitumumab. Do badania RECOURSE włączano chorych ze stopniem sprawności 0 – 1 wg ECOG, a do badania Yoshino 2012 ze stopniem sprawności 0 – 2 wg ECOG (skala ECOG przedstawiona w aneksie 8.14).

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia z badań RECOURSE i Yoshino 2012 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 9. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z poszczególnych badań klinicznych dotyczących triflurydyny/typiracylu

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
RECOURSE	<ul style="list-style-type: none"> - potwierdzony biopsją gruczolakorak okrężnicy lub odbytu; - stosowanie uprzednio co najmniej 2 schematów standardowych chemioterapii, które mogły obejmować także chemioterapię uzupełniającą, jeżeli nawrót choroby nastąpił w ciągu 6 miesięcy od ostatniego podania terapii, jeżeli progresja choroby nastąpiła w ciągu 3 miesięcy od ostatniego podania terapii lub jeżeli wystąpiły klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane ze standardową chemioterapią, które wykluczały ponowne podanie leku; - stosowane uprzednio chemioterapie musiały obejmować następujące leki: fluoropirymidynę, oksaliplatynę, irynotekan, bewacyzumab, a u pacjentów z dzikim typem genu KRAS także cetuksymab lub panitumumab; - znany status genu KRAS; - status ECOG 0-1; - odpowiednie funkcje nerek, wątroby i szpiku kostnego 	<ul style="list-style-type: none"> - wiek < 18 lat
Yoshino 2012	<ul style="list-style-type: none"> - histologicznie lub cytologicznie potwierdzony, nieresekcyjny, przerzutowy gruczolakorak jelita grubego; - stosowanie uprzednio co najmniej 2 schematów standardowych chemioterapii; - oporność lub brak tolerancji na leczenie fluoropirymidyną, irynotekanem i oksaliplatyną; - możliwość oceny zmian wg kryteriów RECIST v.1.0; - status ECOG 0-2; - odpowiednie funkcje nerek, wątroby i szpiku kostnego; 	<ul style="list-style-type: none"> - wiek < 20 lat; - poważne choroby współistniejące

Mediana wieku chorych w badaniu RECURSE i Yoshino 2012 była podobna i wynosiła 62-63 lata. Większość pacjentów stanowili mężczyźni. Do badania RECURSE włączono głównie pacjentów rasy białej (57,5%) oraz azjatyckiej (34,7%), natomiast do badania Yoshino 2012 jedynie pacjentów rasy azjatyckiej.

Dziki typ genu KRAS stwierdzono u 49% pacjentów z badania RECURSE oraz 53% pacjentów z badania Yoshino 2012.

W obydwu badaniach u ponad 80% pacjentów stosowano wcześniej 3 lub więcej linii leczenia, a wszyscy pacjenci przyjmowali chemioterapie oparte o fluoropirymidynę, oksaliplatynę i irynotekan. W badaniu RECURSE wszyscy pacjenci (z wyjątkiem 1 z gr. placebo, co stanowi mniej niż 1% badanej populacji) przyjmowali bewacyzumab, natomiast w badaniu Yoshino 2012 bewacyzumab przyjmowało wcześniej 80% chorych. Leki z grupy przeciwciał anti-EGFR przyjmowali prawie wszyscy pacjenci z dzikim typem genu KRAS w badaniu RECURSE (z wyjątkiem 1 pacjenta z grupy T/T i 1 z grupy placebo) oraz 46 (91%) pacjentów z dzikim typem genu KRAS z gr. T/T i 23 (96%) pacjentów z gr. placebo w badaniu Yoshino 2012.

Porównanie charakterystyki pacjentów z badań włączonych do analizy przedstawiono w Tab. 10.

W badaniu RECURSE pacjenci z grupy T/T otrzymywali badany lek przez średnio 12,7 tyg. (SD 12,0; mediana 6,7; min 0,1; max 78,0), natomiast pacjenci z grupy placebo 6,8 tyg. (SD 6,1; mediana 5,7; min 0,1; max 63,7). Pacjenci przypisani do T/T otrzymali 89% planowanych dawek leku w czasie trwania badania, a średnia intensywność dawki wynosiła 155,1 (SD 20,0) mg/m² na tydzień. W grupie placebo pacjenci otrzymali 94% planowanych dawek, a średnia intensywność dawki wynosiła 165,3 (SD 16,5) mg/m² na tydzień. Pacjenci z grupy placebo otrzymywali leczenie przez krótszy okres czasu, jednak adherencja była nieco wyższa.

W badaniu Yoshino 2012 średnia intensywność dawki T/T wynosiła 147 mg/m² na tydzień, a względna intensywność 85,7%.

Tab. 10 Porównanie charakterystyki pacjentów z badań włączonych do opracowania

Analizowana cecha	RECURSE		Yoshino 2012	
	T/T (N=534)	Placebo (N=266)	T/T (N=112)	Placebo (N=57)
Wiek, mediana (zakres)	63 (27-82)	63 (27-82)	63 (28-80)	62 (39-79)
Płeć, n (%)				
męska	326 (61)	165 (62)	64 (57)	28 (49)
żeńską	208 (39)	101 (38)	48 (43)	29 (51)
Rasa, n (%)				
biała	306 (57)	155 (58)	0	0

Analizowana cecha	RECOURSE		Yoshino 2012	
	T/T (N=534)	Placebo (N=266)	T/T (N=112)	Placebo (N=57)
azjatycka	184 (34)	94 (35)	112 (100)*	57 (100)*
czarna	4 (<1)	5 (2)	0	0
Status ECOG, n (%)				
0	301 (56)	147 (55)	72 (64)	35 (61)
1	233 (44)	119 (45)	37 (33)	21 (37)
2	0	0	3 (3)	1 (2)
Pierwotne ognisko choroby, n (%)				
okreźnica	338 (63)	161 (61)	63 (56)	36 (63)
odbytnica	196 (37)	105 (39)	49 (44)	21 (37)
Mutacja KRAS, n (%)				
nie	262 (49)	131 (49)	54 (55)^	24 (48)^
tak	272 (51)	135 (51)	45 (45)^	25 (52)^
Czas od rozpoznania przerzutów, n (%)				
< 18 miesięcy	111 (21)	55 (21)	-	-
≥ 18 miesięcy	423 (79)	211 (79)	-	-
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)				
2	95 (18)	45 (17)	17 (15)	13 (23)
3	119 (22)	54 (20)	95 (85)†	44 (77)†
≥ 4	320 (60)	167 (63)		
Wcześniejsze stosowane leki, n (%)				
fluoropirymidyna	534 (100)	266 (100)	112 (100)	57 (100)
irynotekan	534 (100)	266 (100)	112 (100)	57 (100)
oksaliplatyna	534 (100)	266 (100)	112 (100)	57 (100)
bewacyzumab	534 (100)	265 (>99)	87 (78)	47 (82)
przeciwciało anty-EGFR	278 (52)	144 (54)	71 (63)#	36 (63)#
regorafenib	91 (17)	53 (20)		
Oporność na fluoropirymidynę, n (%)				
jako składowa dowolnej wcześniejszej linii leczenia	524 (98)	268 (>99)	-	-
w momencie ostatniej ekspozycji	497 (93)	240 (90)	-	-
jako składowa ostatniej linii leczenia, przed włączeniem do badania	311 (58)	144 (54)	-	-
Chemioterapia uzupełniająca	-	-	54 (48)	15 (26)

Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Analiza kliniczna.

Analizowana cecha	RECOURSE		Yoshino 2012	
	T/T (N=534)	Placebo (N=266)	T/T (N=112)	Placebo (N=57)
Rejon objęty przerzutami				
wątroba	-	-	65 (58)	38 (67)
płuca	-	-	87 (78)	44 (77)
węzły chłonne	-	-	48 (43)	23 (40)
otrzewna	-	-	11 (10)	17 (30)
*do badania włączano jedynie Japończyków; ^ status mutacji KRAS określano u 99 pacjentów z grupy T/T (88%) oraz u 50 pacjentów z grupy placebo (88%); † ≥ 3 linie leczenia; # cetuksymab				

4.2.4 Opis punktów końcowych

Zarówno w badaniu RECOURSE, jak i Yoshino 2012 pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*). Ponadto w obu badaniach oceniano przeżycie bez progresji (PFS, ang. *progression-free survival*), obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *objective response rate*), wskaźnik kontroli choroby (DCR, ang. *disease control rate*) oraz występowanie zdarzeń niepożądanych. W badaniu Yoshino 2012 jako drugorzędowy punkt końcowy zdefiniowano także czas trwania odpowiedzi na leczenie oraz czas do niepowodzenia leczenia (TTF, ang. *time to treatment failure*). Odpowiedź na leczenie w badaniach oceniano w oparciu o kryteria RECIST. W badaniu RECOURSE zastosowano kryteria RECIST v. 1.1., a w Yoshino 2012 – RECIST v. 1.0. Kryteria odpowiedzi RECIST oraz różnice pomiędzy wymienionymi wersjami przedstawiono w aneksie 8.13.

Porównanie punktów końcowych w badaniach RECOURSE i Yoshino 2012 przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 11. Porównanie punktów końcowych badań włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
RECOURSE	<ul style="list-style-type: none"> - przeżycie całkowite (OS) - czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny 	<ul style="list-style-type: none"> - przeżycie bez progresji (PFS) - czas od randomizacji do pierwszej radiologicznie potwierdzonej progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny; - odpowiedź na leczenie (ORR) – całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie; - wskaźnik kontroli choroby (DCR) - udział pacjentów z najlepszą odpowiedzią określoną jako całkowita/częściowa odpowiedź lub stabilizacja choroby z oceną co najmniej 6 tygodni po randomizacji; - bezpieczeństwo
Yoshino 2012	<ul style="list-style-type: none"> - przeżycie całkowite (OS) - czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny lub daty ostatniej obserwacji 	<ul style="list-style-type: none"> - przeżycie bez progresji (PFS) - czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny; - odpowiedź na leczenie (ORR); - wskaźnik kontroli choroby (DCR) - całkowita lub częściowa odpowiedź oraz stabilna choroba co najmniej 6 tygodni po rozpoczęciu leczenia; - czas trwania odpowiedzi na leczenie - czas pomiędzy osiągnięciem całkowitej/częściowej odpowiedzi a progresją choroby; - czas do niepowodzenia leczenia (TTF) - czas pomiędzy randomizacją a przerwaniem leczenia, progresją lub zgonem z dowolnej przyczyny; - bezpieczeństwo

4.2.5 Heterogeniczność badań

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016 przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy należy określić stopień i przyczyny niejednorodności wyników badań. Ocenę heterogeniczności przeprowadzono zgodnie z metodyką opisaną w wytycznych *Cochrane Collaboration*.

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności:

- heterogeniczność metodologiczna, wynikająca z projektu badania,
- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych,
- heterogeniczność statystyczna – zmienność w wynikach leczenia, wynikająca z heterogeniczności metodologicznej lub klinicznej.

Ze względu na występowanie heterogeniczności opracowano metodę ilościowego szacowania niespójności pomiędzy badaniami. Przydatną statystyką oceny heterogeniczności jest statystyka I^2 :

$$I^2 = \frac{Q - df}{Q} \times 100\%$$

gdzie: Q – statystyka chi-kwadrat, df – liczba stopni swobody.

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration*, progi dotyczące interpretacji wartości I^2 mogą być mylące, gdyż znaczenie zmienności zależy od kilku czynników. Interpretacja wyników I^2 jest następująca:

- od 0% do 40%: może nie mieć znaczenia,
- od 30% do 60%: może reprezentować umiarkowaną różnorodność,
- od 50% do 90%: może reprezentować znaczącą różnorodność,
- od 75% do 100%: znacząca heterogeniczność.

W niniejszej analizie klinicznej przyjęto próg $I^2=50\%$. Jeżeli wartość I^2 była większa niż 50% metaanalizę wyników wykonywano przy użyciu modelu efektów losowych.

Do analizy zakwalifikowano 2 randomizowane badania kliniczne: RECOURSE i Yoshino 2012. W obu badaniach komparatorem dla triflurydyny/typiracylu było placebo. Ponadto wszyscy pacjenci otrzymywali najlepszą terapię podtrzymującą (BSC). Do badania RECOURSE zakwalifikowano 800 pacjentów, natomiast do badania Yoshino 2012 – 172 pacjentów. Oba badania włączone do analizy charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego, były poprawnie zaprojektowanymi kontrolowanymi próbami klinicznymi z randomizacją, przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby.

W obu badaniach dawkowanie triflurydyny/typiracylu było zgodne z ChPL Lonsurf - 35 mg/m² powierzchni ciała podawane doustnie dwa razy na dobę od 1. do 5. dnia oraz od

8. do 12. dnia każdego 28-dniowego cyklu. Protokoły badań zakładały możliwość redukcji dawki leku w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Do badania RECOURSE włączono głównie pacjentów rasy białej (57,5%) oraz azjatyckiej (34,7%), natomiast do badania Yoshino 2012 jedynie pacjentów rasy azjatyckiej. Analiza w subpopulacjach (pacjenci pochodzący z Japonii vs pacjenci pochodzący z Europy, USA i Australii) przeprowadzona w badaniu RECOURSE wykazała brak wpływu rasy na skuteczność leczenia triflurydyną/typiracylem (rozdział 4.2.6.1.2 i 4.2.6.2.2). Wykazano również brak różnic pomiędzy pacjentami pochodzącym z Japonii, Europy oraz USA pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych, w tym o 3. stopniu ciężkości, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz hospitalizacji.¹⁹

Badania różniły się pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów. Do badań RECOURSE i Yoshino 2012 kwalifikowano pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy uprzednio stosowali co najmniej 2 schematy standardowych chemioterapii, które obejmowały fluoropirymidynę, oksaliplatynę i irynotekan, a w badaniu RECOURSE także bewacyzumab oraz u pacjentów z dzikim typem genu KRAS - cetuksymab lub panitumumab. Charakterystyka populacji wskazuje jednak, że także w badaniu Yoshino 2012 większość pacjentów przyjmowała uprzednio bewacyzumab, a część pacjentów także cetuksymab.

Do badania RECOURSE włączano chorych ze stopniem sprawności 0 – 1 wg ECOG, a do badania Yoshino 2012 ze stopniem sprawności 0 – 2 wg ECOG, jednak zgodnie z charakterystyką populacji w badaniu Yoshino 2012 jedynie ok. 2% pacjentów charakteryzowało się 2. stopniem sprawności wg ECOG.

W obu badaniach pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie całkowite, natomiast drugorzędowymi punktami końcowymi było przeżycie bez progresji, odpowiedź na leczenie oraz wskaźnik kontroli choroby.

Mediana czasu obserwacji w obu badaniach była zbliżona i wynosiła 11,8 oraz 11,3 miesiąca odpowiednio w badaniu RECOURSE i Yoshino 2012.

Przedstawiona ocena heterogeniczności badań wskazuje na brak istotnych różnic pod względem metodyki badań, stosowanych interwencji, charakterystyki populacji (z wyjątkiem rasy pacjentów, jednak wykazano brak wpływu tego czynnika na skuteczność i bezpieczeństwo triflurydyny/typiracylu) i ocenianych punktów końcowych. W związku z tym w niniejszej analizie klinicznej wyniki z badań RECOURSE i Yoshino 2012 analizowano łącznie, a w sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym, przeprowadzano metaanalizę skuteczności lub bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu.

4.2.6 Skuteczność

Skuteczność terapii triflurydyną/typiracylem w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego oceniano na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych:

RECOURSE i Yoshino 2012. W obu badaniach komparatorem dla triflurydyny/typiracylu było placebo. Ponadto wszyscy pacjenci otrzymywali najlepszą terapię podtrzymującą (BSC).

4.2.6.1 Przeżycie całkowite

4.2.6.1.1 Populacja całkowita

Przeżycie całkowite było pierwszorzędownym punktem końcowym zarówno w badaniu RECOURSE, jak i Yoshino 2012. Szczegółowe wyniki z badań dotyczące OS przedstawiono w Tab. 12.

W badaniu RECOURSE liczba zdarzeń (zgonów) wymagana do przeprowadzenia pierwotnej analizy skuteczności wynosiła 571. W momencie osiągnięcia tego założenia mediana czasu obserwacji wynosiła 11,8 miesiąca. W grupie T/T stwierdzono zgon u 364 pacjentów (68%), a w grupie placebo u 210 pacjentów (79%). Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 7,1 miesiąca (95% CI: 6,5; 7,8) w grupie triflurydyny/typiracylu oraz 5,3 (95% CI: 4,6; 6,0) w grupie placebo. Stwierdzono redukcję ryzyka zgonu o 32% wśród pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego leczonych triflurydyną/typiracylem w porównaniu z placebo (HR=0,68; 95% CI: 0,58; 0,81; $p < 0,0001$; Ryc. 2). Współczynnik rocznego przeżycia wynosił 26,6% (95% CI: 22,3; 31,1) oraz 17,6% (95% CI: 12,7; 23,1) odpowiednio w grupie T/T i placebo, natomiast współczynnik półrocznego przeżycia odpowiednio 58% i 44%.

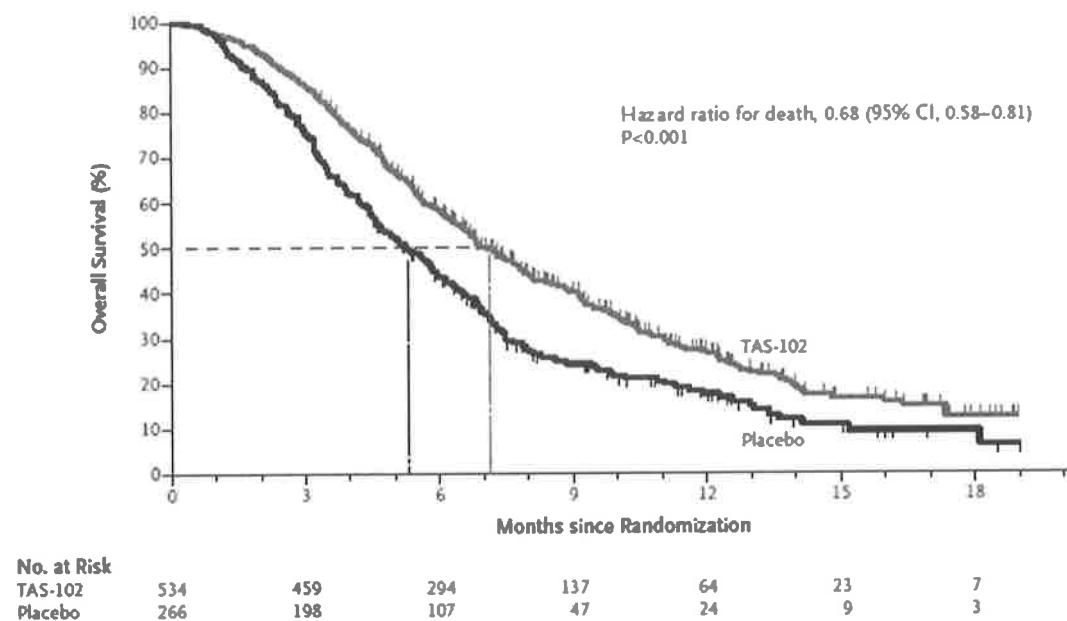
Ponadto, w badaniu RECOURSE przeprowadzono aktualizację analizy przeżycia całkowitego. W momencie odcięcia danych odnotowano śmierć 89% pacjentów (nastąpiło dodatkowe 138 zdarzeń po pierwotnej analizie OS). Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 7,2 miesiąca (95% CI: 6,6; 7,8) i 5,2 (95% CI: 4,6; 5,9) odpowiednio w grupie T/T i placebo (HR=0,69; 95% CI: 0,59; 0,81; $p < 0,001$), a współczynnik rocznego przeżycia wynosił 27,1% (95% CI: 23,3; 30,9) oraz 16,6% (95% CI: 12,4; 21,4).^{8,9}

W momencie analizy przeżycia całkowitego w badaniu Yoshino 2012 (mediana czasu obserwacji równa 11,3 miesiąca) stwierdzono 123 zgony – 75 (67%) w grupie T/T oraz 48 (84%) w grupie placebo. Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 9,0 miesięcy (95% CI: 7,3; 11,3) wśród pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem i 6,6 miesiąca (95% CI: 4,9; 8,0) w grupie placebo. Zaobserwowano zmniejszenie ryzyka zgonu o 44% w grupie T/T w porównaniu z placebo (HR=0,56; 95% CI: 0,39; 0,81; $p = 0,0011$; Ryc. 3). W badaniu przeprowadzono aktualizację analizy przeżycia całkowitego. W momencie odcięcia danych stwierdzono śmierć 167 pacjentów (98,8%, mediana czasu obserwacji wynosiła 57,5 miesiąca). Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 9,0 miesięcy w grupie T/T oraz 6,6 miesiąca w grupie placebo (HR=0,63; 95% CI: 0,45; 0,87; $p = 0,0066$).¹¹

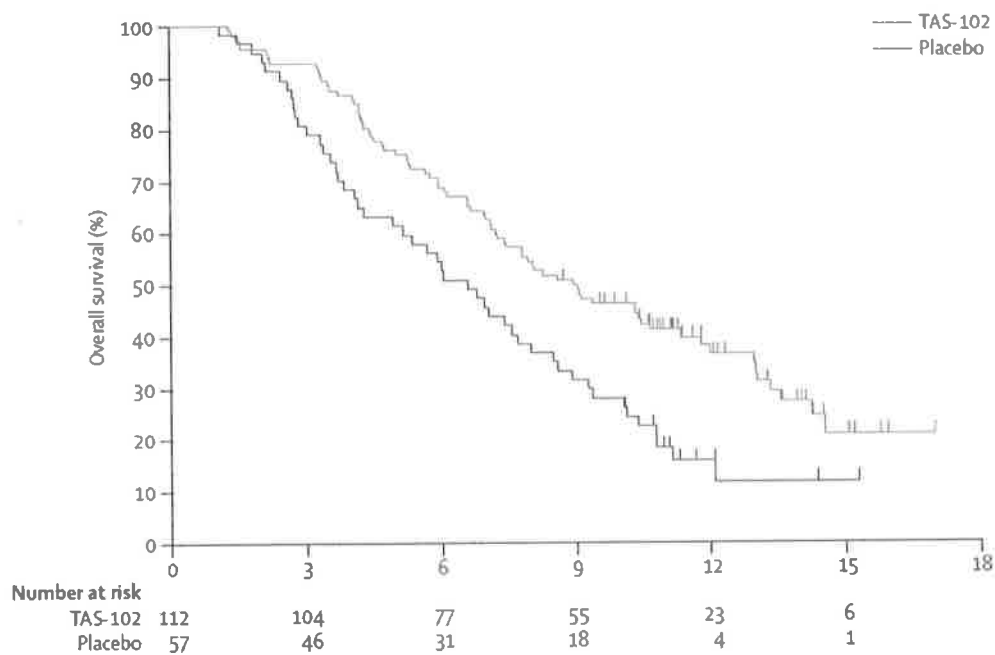
Przedstawione wyniki pochodzą z analizy przy użyciu testu log-rank i modelu proporcjonalnego hazardu Coxa, zdefiniowanej w protokołach badań klinicznych. Natomiast w dyskusji (rozdział 6.2.1.1) przedstawiono dodatkowo wyniki dotyczące przeżycia cał-

kowitego oraz przeżycia bez progresji uzyskane w ramach analizy parametrycznej przeżycia, które posłużą do obliczeń w modelu farmakoekonomicznym.

Ryc. 2 Pierwotna analiza przeżycia całkowitego z badania RECURSE



Ryc. 3 Pierwotna analiza przeżycia całkowitego z badania Yoshino 2012



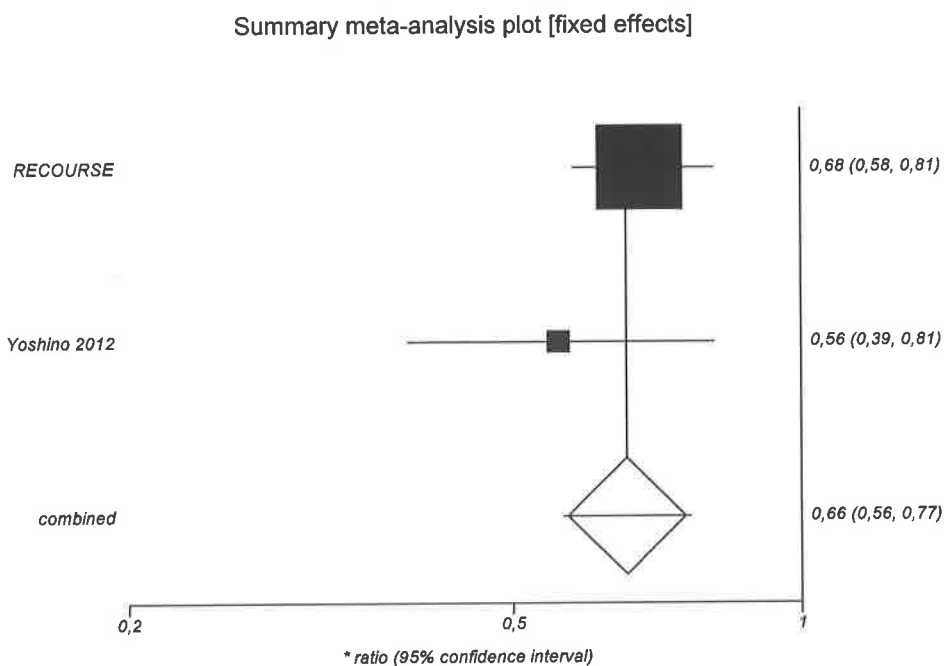
Tab. 12 Porównanie skuteczności triflurydyny/typiracylu z placebo: przeżycie całkowite (OS)

Parametr	RECOURSE – analiza pierwotna		RECOURSE – zaktualizowana analiza ^{8,9}		Yoshino 2012 – analiza pierwotna		Yoshino 2012 – zaktualizowana analiza ¹¹	
	T/T (N=534)	placebo (N=266)	T/T (N=534)	placebo (N=266)	T/T (N=112)	placebo (N=57)	T/T (N=112)	placebo (N=57)
zgony, n/N (%)	364/534 (68%)	210/266 (79%)	712/800 (89%)		75/112 (67%)	48/57 (84%)	167/169 (98,8%)	
Mediana OS (95% CI), m-ce	7,1 (6,5; 7,8)	5,3 (4,6; 6,0)	7,2 (6,6; 7,8)	5,2 (4,6; 5,9)	9,0 (7,3; 11,3)	6,6 (4,9; 8,0)	9,0	6,6
HR (95% CI) p-value	0,68 (0,58; 0,81) p<0,001		0,69 (0,59; 0,81) p<0,001		0,56 (0,39; 0,81) p=0,0011		0,63 (0,45; 0,87) p=0,0066	
roczne przeżycie (95% CI), %	26,6 (22,2; 31,1)*	17,6 (12,7; 23,1)*	27,1 (23,3; 30,9)	16,6 (12,4; 21,4)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

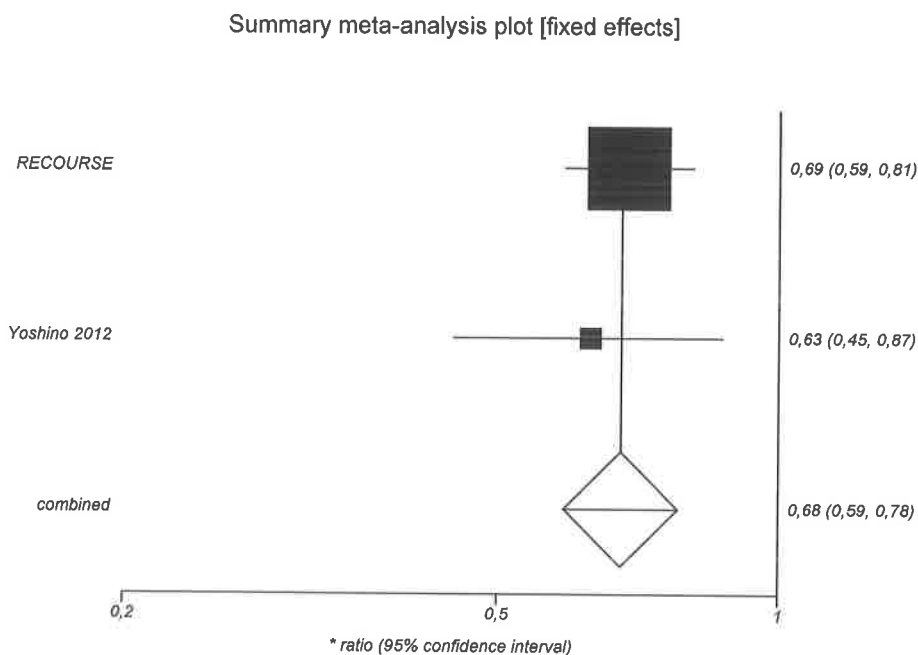
*dane zaczerpnięte ze zaktualizowanej analizy OS⁸, brak informacji o 95% CI w bazowej publikacji badania RECOURSE

Na podstawie pierwotnych danych z badania Yoshino 2012 i RECOURSE oraz zaktualizowanych analiz przeżycia z obu badań przeprowadzono metaanalizy danych dotyczących przeżycia całkowitego wśród pacjentów leczonych triflurydyną typiracylem w porównaniu z placebo. Metaanaliza danych wykazała istotną przewagę T/T nad placebo pod względem poprawy przeżycia całkowitego u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego zarówno w przypadku analizy pierwotnej, jak i analizy danych zaktualizowanych (odpowiednio HR=0,66; 95% CI: 0,56; 0,77; p<0,001; Ryc. 4 oraz HR=0,68; 95% CI: 0,59; 0,78; p<0,001; Ryc. 5).

Ryc. 4 Metaanaliza skuteczności triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: przeżycie całkowite, analiza pierwotna - HR (95% CI); CochranQ p=0,3436



Ryc. 5 Metaanaliza skuteczności triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: przeżycie całkowite, analiza zaktualizowana – HR (95% CI); CochranQ p=0,6259



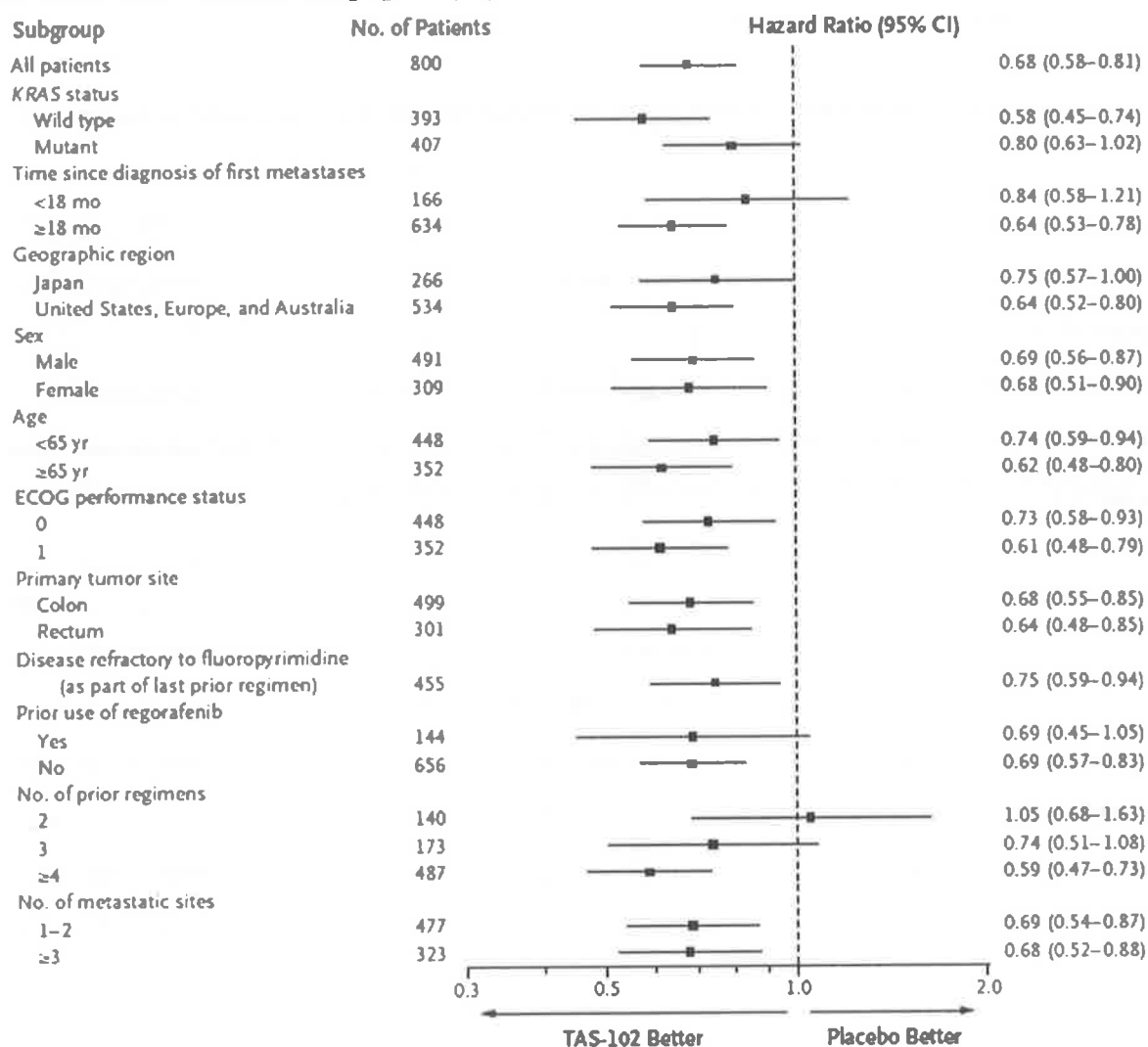
4.2.6.1.2 Analiza subpopulacji

W badaniu RECURSE przeprowadzono analizę przeżycia całkowitego w subpopulacjach w zależności od: statusu KRAS, czasu od diagnozy pierwszego przerzutu, geograficznego regionu pochodzenia, płci, wieku, statusu ECOG, pierwotnego ogniska choroby, oporności na fluoropirymidynę, stosowania regorafenibu, liczby wcześniejszych linii leczenia oraz liczby miejsc zajętych przerzutami.

Wyniki analizy przeżycia całkowitego były zgodne w większości subpopulacji, w tym w grupach zdefiniowanych na podstawie czynników ujętych w stratyfikacji (status KRAS, czas od zdiagnozowania pierwszego przerzutu i geograficzny region pochodzenia; Ryc. 6). Tylko w jednym przypadku – subpopulacja pacjentów, którzy uprzednio przyjmowali 2 linie leczenia, wartość HR dla przeżycia całkowitego była większa niż 1 (HR=1,05; 95% CI: 0,68; 1,63), jednak wynik nie był istotny statystycznie.

W wieloczynnikowej analizie regresji Coxa żaden z czynników ujętych w analizie subpopulacji nie został zidentyfikowany jako czynnik predykcyjny skuteczności leku (p-value >0,2). Natomiast trzy czynniki zostały określone jako prognostyczne: czas od zdiagnozowania pierwszego przerzutu, status ECOG oraz liczba obszarów zajętych przerzutami. Efekt T/T na przeżycie całkowite po uwzględnieniu tych czynników pozostał stały – HR=0,69 (95% CI: 0,58; 0,81).

Ryc. 6 Metaanaliza skuteczności triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: przeżycie całkowite – analiza subpopulacji (RECOURSE)

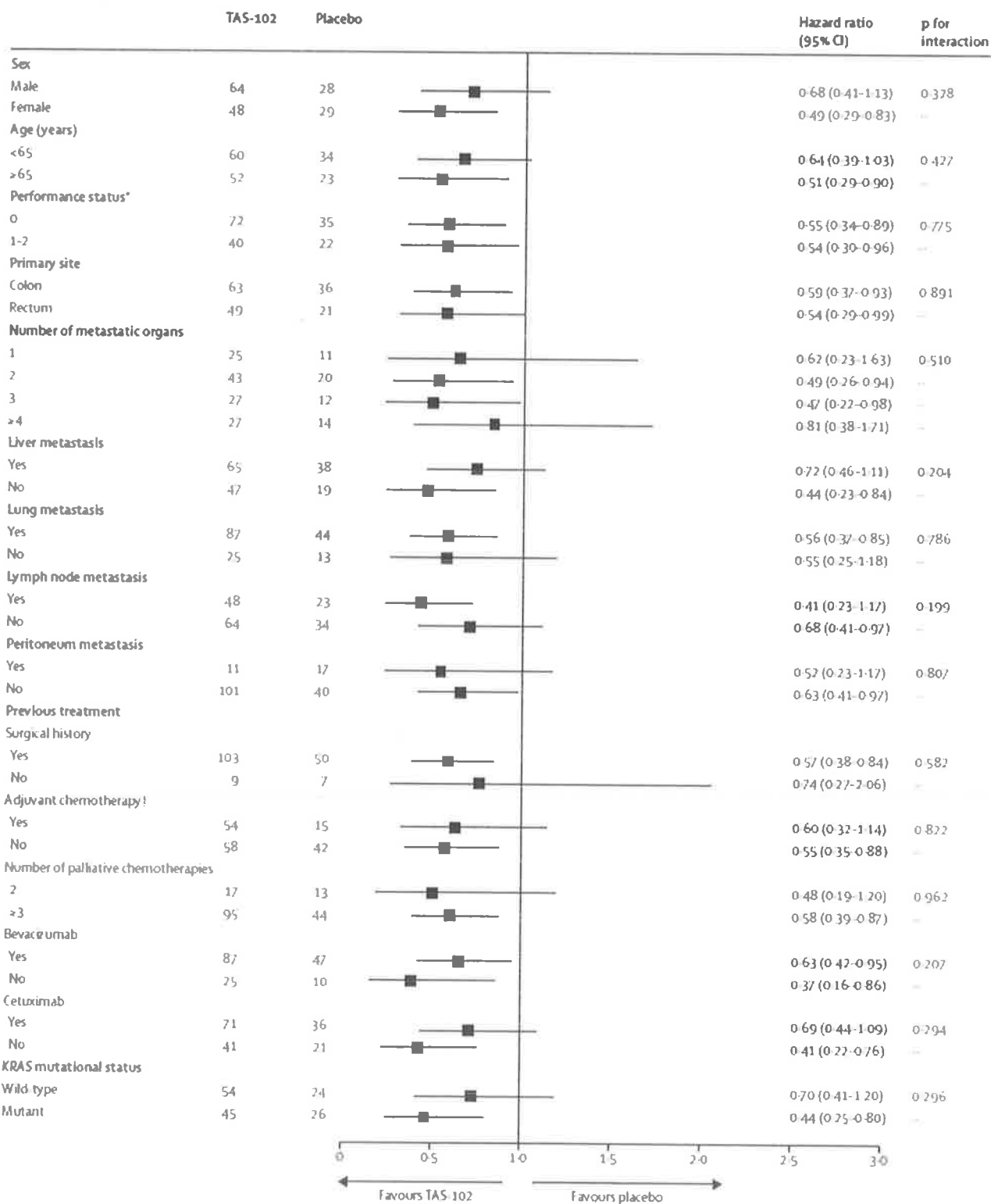


Również w badaniu Yoshino 2012 efekt stosowania triflurydyny/typiracylu na przeżycie całkowite był podobny w zdefiniowanych subpopulacjach w zależności od płci, wieku, statusu ECOG, pierwotnego ogniska choroby, liczby miejsc zajętych przerzutami, występowania przerzutów w wątrobie, płucach, węzłach chłonnych i otrzewnej, wcześniej stosowanego leczenia oraz statusu KRAS (jednak nie zawsze był istotny statystycznie, co mogło wynikać z niewielkiej liczby pacjentów w niektórych subpopulacjach, Ryc. 7).

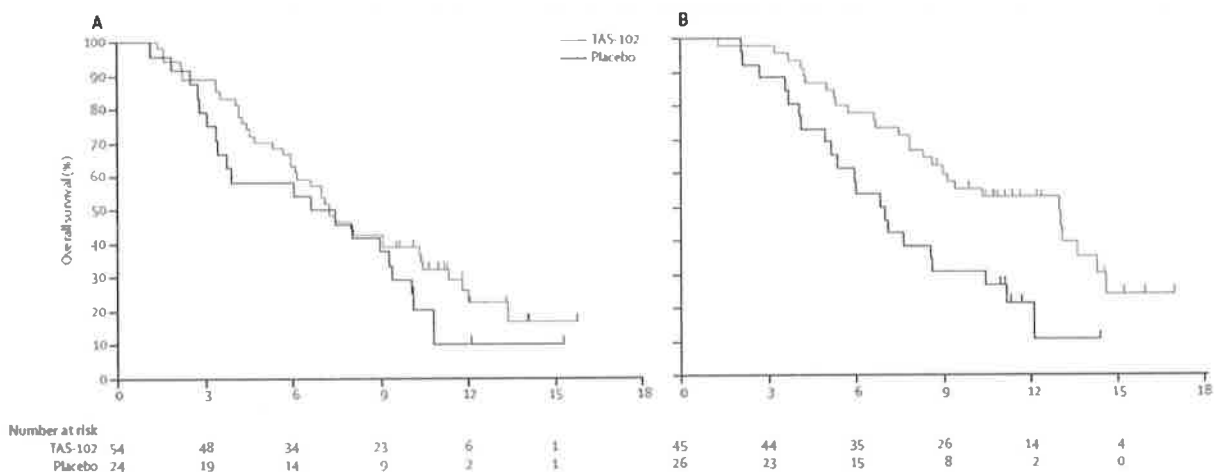
W badaniu Yoshino 2012 analizowano szczegółowo skuteczność T/T w zależności od statusu KRAS. Mediana OS wśród pacjentów z dzikim typem genu KRAS wynosiła 7,2 miesiąca (95% CI: 6,1; 10,3) oraz 7,0 miesiące (95% CI: 3,4; 9,4) odpowiednio w grupie T/T i placebo ($p=0,191$). Mediana przeżycia całkowitego wśród pacjentów z mutacją genu KRAS wynosiła 13,0 miesiące (95% CI: 8,6; 14,3) oraz 6,9 miesiąca (95% CI: 5,2; 8,6) odpowiednio w grupie T/T i placebo ($p=0,0056$). Nie stwierdzono jednak, aby różnica efektów pomiędzy pacjentami z dzikim typem i mutacją w genie KRAS była istotna

statystycznie ($p=0,296$). Na Ryc. 8 przedstawiono analizę przeżycia całkowitego pacjentów w zależności od statusu genu KRAS.

Ryc. 7 Metaanaliza skuteczności triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: przeżycie całkowite – analiza subpopulacji (Yoshino 2012)



Ryc. 8 Analiza przeżycia całkowitego w populacji pacjentów z dzikim typem genu KRAS (A) oraz z mutacją w genie KRAS (B) z badania Yoshino 2012



4.2.6.2 Przeżycie bez progresji

4.2.6.2.1 Populacja całkowita

Przeżycie bez progresji zdefiniowane jako czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny oceniano w obu badaniach włączonych do analizy klinicznej. Szczegółowe wyniki analizy przedstawiono w Tab. 13.

W badaniu RECURSE mediana przeżycia bez progresji wynosiła 2,0 miesiące (95% CI: 1,9; 2,1) w grupie pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem oraz 1,7 miesiąca (95% CI: 1,7; 1,8) w grupie placebo. Iloraz ryzyka dla progresji choroby (T/T vs placebo) wynosił 0,48 (95% CI: 0,41; 0,57; $p < 0,001$; Ryc. 9).

Przeżycie bez progresji w badaniu Yoshino 2012 oceniane było przez niezależną komisję oraz przez badaczy. Mediana przeżycia bez progresji w ocenie niezależnej komisji wynosiła 2,0 miesiące (95% CI: 1,9; 2,8) w grupie T/T i 1,0 miesiąc (95% CI: 1,0; 1,0) w grupie placebo (HR=0,41; 95% CI: 0,28; 0,59; $p < 0,001$; Ryc. 10). W ocenie badaczy mediana przeżycia bez progresji w grupie T/T była wyższa i wynosiła 2,7 miesiąca (95% CI: 1,9; 3,2), a w grupie placebo była zgodna z oceną komisji (HR=0,35; 95% CI: 0,25; 0,50; $p < 0,001$).

W badaniu RECURSE odnotowano mniejszą różnicę w medianach PFS w grupie T/T w porównaniu z placebo niż w badaniu Yoshino 2012 (0,3 miesiąca vs 1 miesiąc), co wynika z harmonogramu radiologicznej oceny progresji choroby. W badaniu RECURSE radiologiczna ocena progresji choroby zaplanowana została dopiero po 8 tygodniach od rozpoczęcia terapii oraz co kolejne 8 tygodni, natomiast w badaniu Yoshino 2012 radiologiczną ocenę progresji choroby wykonywano po 4, 8 12 i każdych kolejnych 8 tygodniach terapii. W związku z tym na wykresie PFS w badaniu RECURSE (Ryc. 9), pomiędzy rozpoczęciem terapii a 8 tyg. leczenia, krzywe Kaplana-Meiera dla T/T i placebo są do siebie bardzo zbliżone, a rozchodzą się dopiero po 8 tyg. terapii. Natomiast w badaniu Yoshino 2012 (Ryc. 10) krzywe dla T/T i placebo są do siebie zbliżone w okresie od roz-

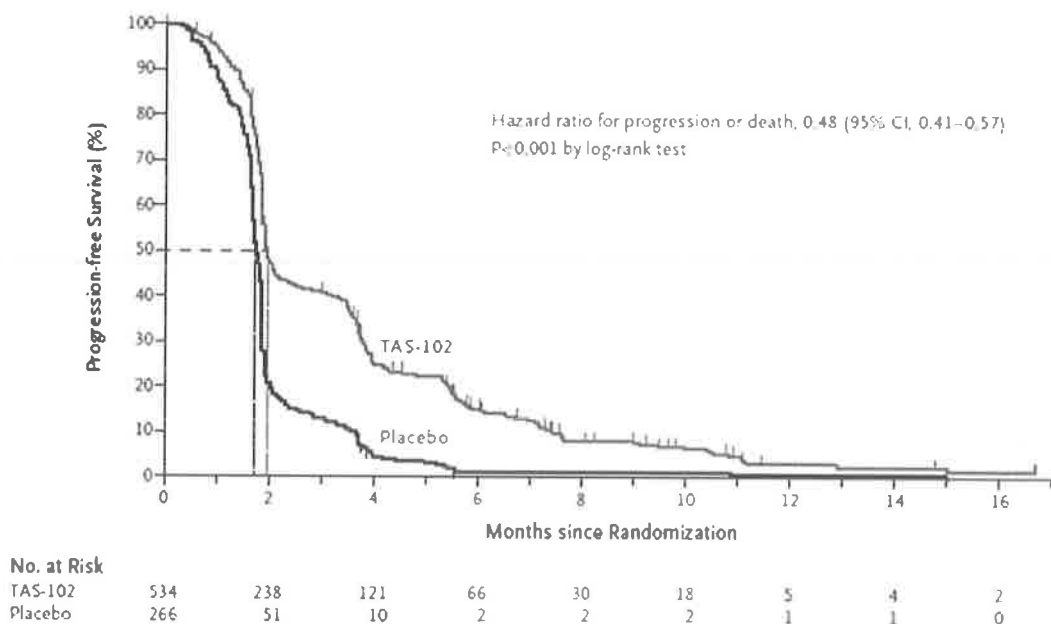
poczęcie leczenia do 4 tyg. terapii, a następnie się rozchodzą. Z opisanych różnic w harmonogramie oceny PFS wynika różnica median PFS w obu badaniach.

Na podstawie wyników badania RECOURSE i Yoshino 2012 przeprowadzono metaanalizę, która wykazała istotny dodatni wpływ stosowania triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo na przeżycie bez progresji (HR=0,47; 95% CI: 0,40; 0,54; p<0,001; Ryc. 11).

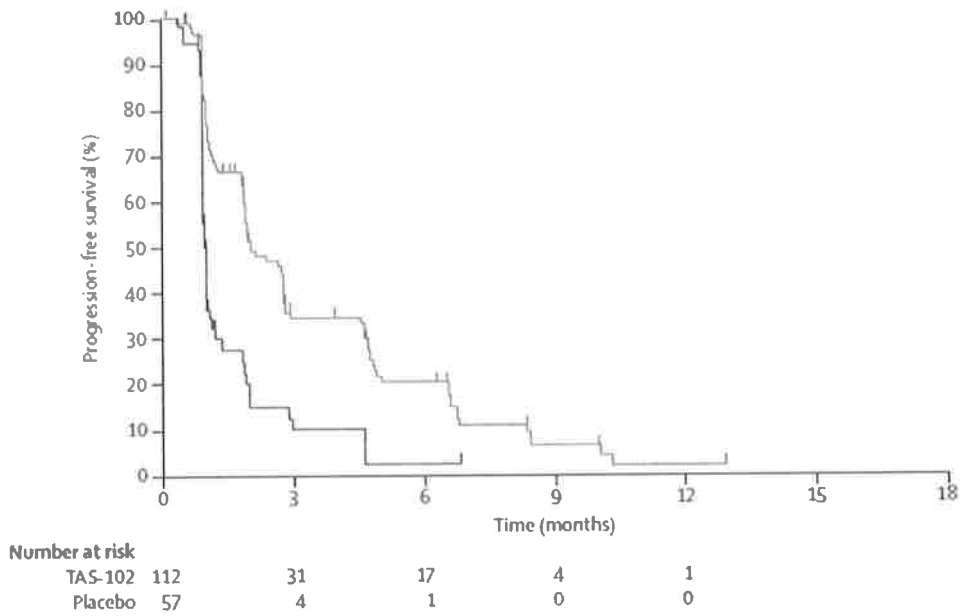
Tab. 13 Porównanie skuteczności triflurydyny/typiracylu z placebo: przeżycie bez progresji (PFS)

Badanie	Triflurydyna/typiracyl				Placebo				p	HR (95% CI)
	n	N	%	mediana (95% CI)	n	N	%	mediana (95% CI)		
RECOURSE	472	534	88	2,0 (1,9; 2,1)	251	266	94	1,7 (1,7; 1,8)	0,007	0,48 (0,41; 0,57) p<0,001
Yoshino 2012 (ocena niezależnej komisji)	b.d.	112	b.d.	2,0 (1,9; 2,8)	b.d.	57	b.d.	1,0 (1,0; 1,0)	-	0,41 (0,28; 0,59) p<0,001
Yoshino 2012 (ocena badaczy)	b.d.	112	b.d.	2,7 (1,9; 3,2)	b.d.	57	b.d.	1,0 (1,0; 1,0)	-	0,35 (0,25; 0,50) p<0,001

Ryc. 9 Analiza przeżycia bez progresji z badania RECOURSE

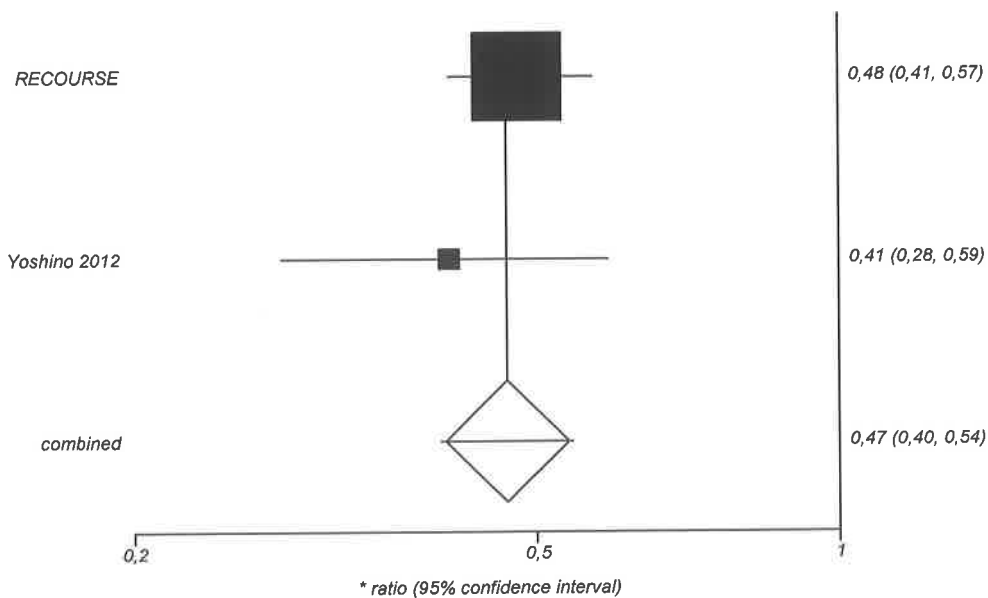


Ryc. 10 Analiza przeżycia bez progresji z badania Yoshino 2012



Ryc. 11 Metaanaliza skuteczności triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: przeżycie bez progresji – HR (95% CI); CochranQ p=0,4483

Summary meta-analysis plot [fixed effects]



4.2.6.2.2 Analiza subpopulacji

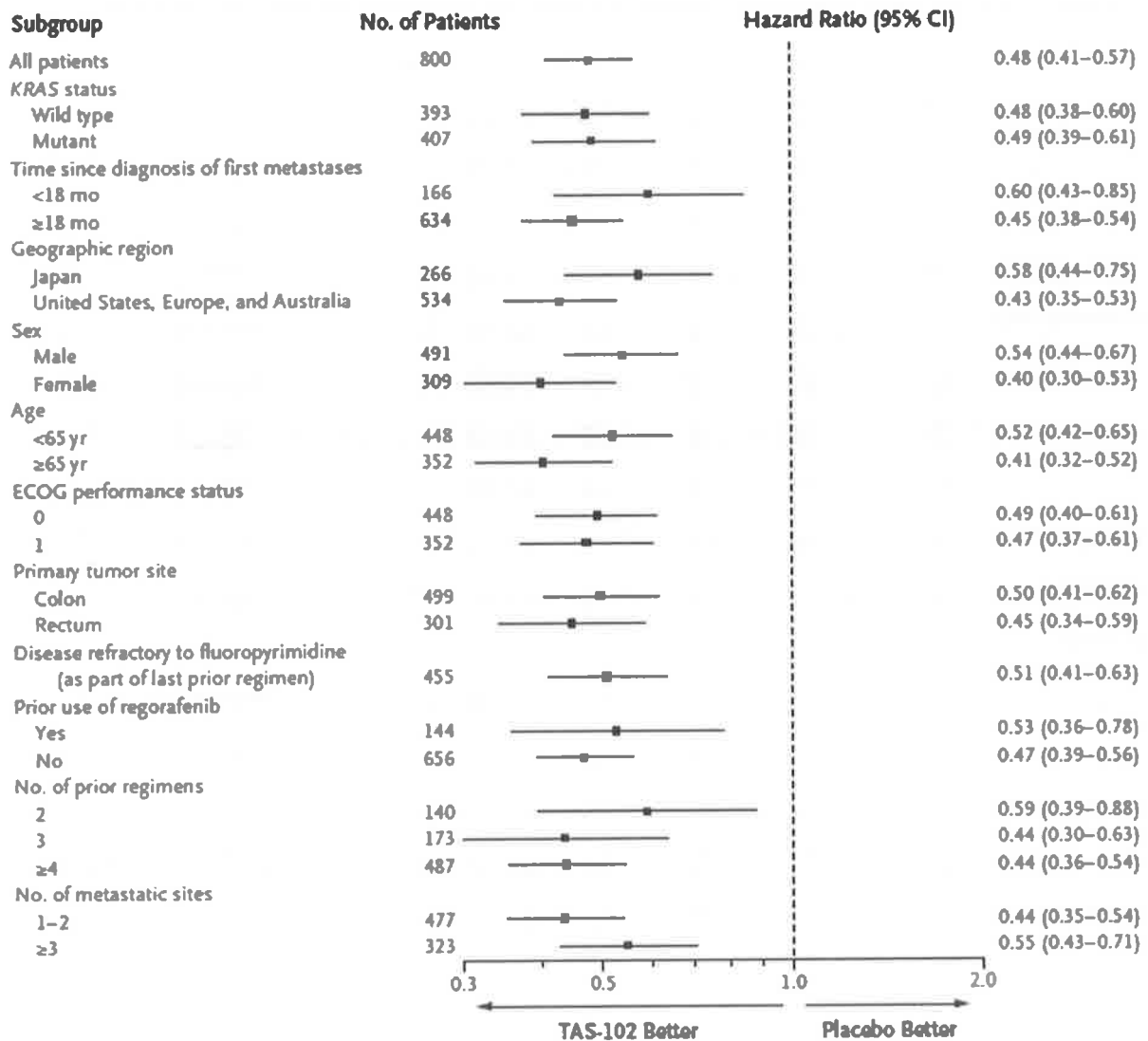
W badaniu RECOURSE przeprowadzono analizę przeżycia bez progresji w subpopulacjach w zależności od: statusu KRAS, czasu od diagnozy pierwszego przerzutu, geograficznego regionu pochodzenia, płci, wieku, statusu ECOG, pierwotnego ogniska choroby, oporności na fluoropirymidynę, stosowania regorafenibu, liczby wcześniejszych linii

leczenia oraz liczby miejsc zajętych przerzutami. Analiza wykazała przewagę triflurydyny/typiracylu nad placebo we wszystkich zdefiniowanych grupach (Ryc. 12).

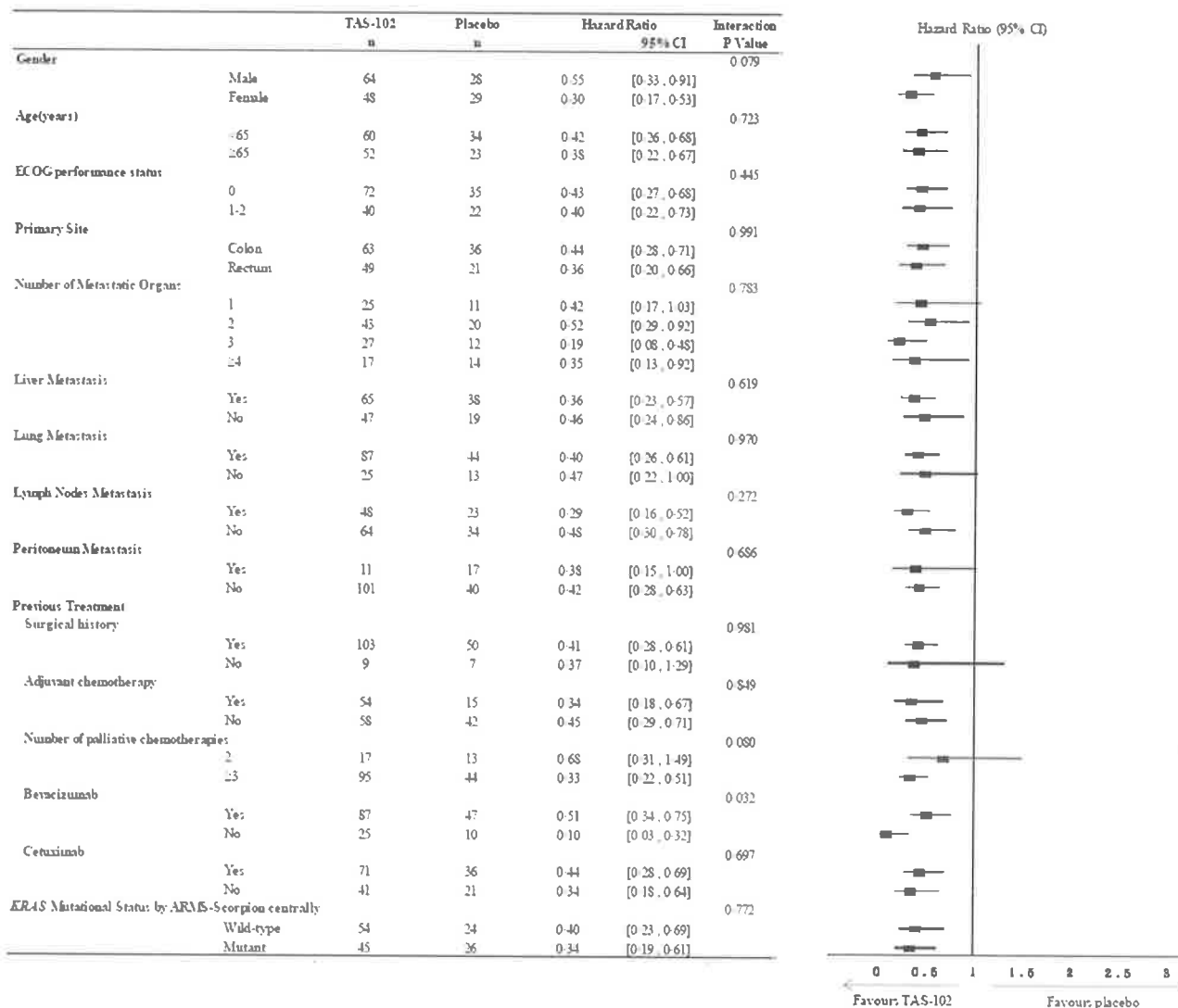
Również w badaniu Yoshino 2012 efekt stosowania triflurydyny/typiracylu na przeżycie bez progresji był podobny w zdefiniowanych subpopulacjach w zależności od płci, wieku, statusu ECOG, pierwotnego ogniska choroby, liczby miejsc zajętych przerzutami, występowania przerzutów w wątrobie, płucach, węzłach chłonnych i otrzewnej, wcześniej stosowanego leczenia oraz statusu KRAS (jednak nie zawsze był istotny statystycznie, co mogło wynikać z niewielkiej liczby pacjentów w niektórych subpopulacjach, Ryc. 13).

W badaniu Yoshino 2012 analizowano szczegółowo przeżycie bez progresji w zależności od statusu KRAS. Mediana przeżycia bez progresji wśród pacjentów z dzikim typem genu KRAS leczonych T/T wynosiła 1,9 miesiąca (95% CI: 1,1; 2,8), a w grupie placebo 1,0 (95% CI: 1,0; 1,1; HR=0,40; 95% CI: 0,23; 0,69; p=0,0004). W subpopulacji chorych z mutacją w genie KRAS mediana przeżycia bez progresji wynosiła 2,8 miesiąca (95% CI: 1,9; 4,7) oraz 1,0 (95% CI: 1,0; 1,2) odpowiednio w grupie T/T i placebo (HR=0,34; 95% CI: 0,19; 0,61; p<0,001). Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy obiema analizowanymi populacjami (p=0,772).

Ryc. 12 Metaanaliza skuteczności triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: przeżycie bez progresji – analiza subpopulacji (RECOURSE)



Ryc. 13 Metaanaliza skuteczności triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: przeżycie bez progresji – analiza subpopulacji (Yoshino 2012, ocena niezależnej komisji)*



*wykres zaczerpnięty z załącznika do publikacji Yoshino 2012

4.2.6.3 Odpowiedź na leczenie

4.2.6.3.1 Populacja całkowita

Odpowiedź na leczenie oceniano w badaniu RE-COURSE oraz Yoshino 2012 za pomocą kryteriów RECIST (Aneks 8.13). Wyniki analizy danych z badania RE-COURSE oraz Yoshino 2012 (ocena niezależnej komisji) przedstawiono w Tab. 14.

Całkowitą odpowiedź na leczenie stwierdzono tylko u jednego pacjenta w badaniu RE-COURSE (grupa placebo) – nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy pacjentami leczonymi triflurydyną/typiracyłem a pacjentami z grupy placebo pod względem prawdopodobieństwa wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie (p=0,28).

Częściową odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 8 pacjentów z gr. T/T (1,6%) w badaniu RECURSE oraz 1 pacjenta z gr. T/T (0,9%) w badaniu Yoshino 2012. Nie stwierdzono wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie u żadnego z pacjentów przydzielonych do grupy placebo. Metaanaliza danych z obu badań nie wskazała jednak istotnej różnicy pomiędzy T/T i placebo pod względem prawdopodobieństwa osiągnięcia tego punktu końcowego ($p=0,12$, Ryc. 14).

Metaanaliza danych z badań dotycząca obiektywnej odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej jako całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie nie wykazała istotnych różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia tego punktu końcowego pomiędzy pacjentami przyjmującym triflurydynę/typiracyl a pacjentami z grupy placebo ($p=0,18$, Ryc. 15). Brak istotnej różnicy pod względem tego punktu końcowego pomiędzy analizowanymi grupami wynikał z bardzo małej liczby pacjentów osiągających odpowiedź na leczenie w obu ramionach badań (9/614 pacjentów z grupy T/T i 1/315 pacjentów z gr. placebo), co z kolei związane jest z zaawansowanym stadium choroby.

Stabilizację choroby zaobserwowano u 42% pacjentów przyjmujących T/T z badania RECURSE i 43% pacjentów z tej grupy z badania Yoshino 2012 oraz u odpowiednio 16% i 11% pacjentów z grupy placebo. Metaanaliza danych wskazała na istotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia stabilizacji choroby u pacjentów przyjmujących T/T w porównaniu z placebo (RR=2,85; 95% CI: 2,15; 3,77; $p<0,001$, Ryc. 16, Ryc. 17).

W obu badaniach oceniano także wskaźnik kontroli choroby (DCR), zdefiniowany jako udział pacjentów z najlepszą odpowiedzią określoną jako całkowita/częściowa odpowiedź lub stabilizacja choroby z oceną co najmniej 6 tygodni po randomizacji. Metaanaliza danych wykazała istotną przewagę triflurydyny/typiracylu nad placebo pod względem prawdopodobieństwa osiągnięcia tego punktu końcowego (RR=2,89; 95% CI: 2,19; 3,80; $p<0,001$; Ryc. 18, Ryc. 19).

Tab. 14 Porównanie skuteczności triflurydyny/typiracylu z placebo: odpowiedź na leczenie

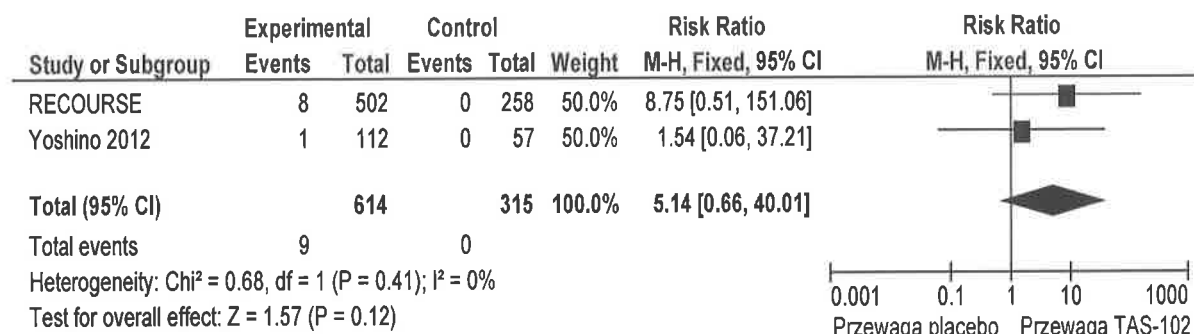
Punkt końcowy	Badanie	Triflurydyna/typiracyl		Placebo		p	RR (95% CI) p	RD (95% CI) p		
		n	N	%	n				N	%
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	RECOURSE	0	502	0%	1	258	0,4%	0,339	0,17 (0,01; 4,20) p=0,28	-
	Yoshino 2012	0	112	0%	0	57	0%	-	-	-
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	RECOURSE	8	502	1,6%	0	258	0%	0,057	5,14 (0,66; 40,01) p=0,12	-
	Yoshino 2012	1	112	0,9%	0	57	0%	1	-	-
Objektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	RECOURSE	8	502	1,6%	1	258	0,4%	0,286	3,25 (0,58; 18,11) p=0,18	-
	Yoshino 2012	1	112	0,9%	0	57	0%	1	-	-
Stabilizacja choroby	RECOURSE*	213	502	42%	41	258	16%	<0,001	2,85 (2,15; 3,77) p<0,001	0,28 (0,22; 0,33) p<0,001
	Yoshino 2012 [^]	48	112	43%	6	57	11%	<0,001	-	-
Kontrola choroby (DCR)	RECOURSE	221	502	44%	42	258	16%	<0,001	2,89 (2,19; 3,80) p<0,001	0,29 (0,23; 0,34) p<0,001
	Yoshino 2012 [†]	49	112	43%	6	57	11%	<0,001	-	-

*obliczenia własne na podstawie dostępnych danych dotyczących odsetka pacjentów z CR, PR i DCR

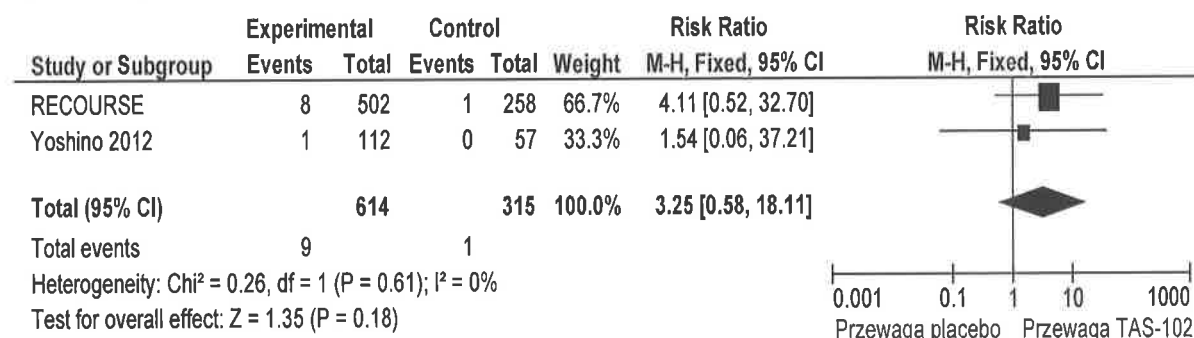
[^]w ocenie badaczy odsetki pacjentów osiągających stabilizację choroby były wyższe i wynosiły 54% (n=60) w gr. T/T i 14% (n=8) w gr. placebo

[†] w ocenie badaczy odsetki pacjentów osiągających kontrolę choroby były wyższe i wynosiły 54% (n=61) w gr. T/T i 14% (n=8) w gr. placebo

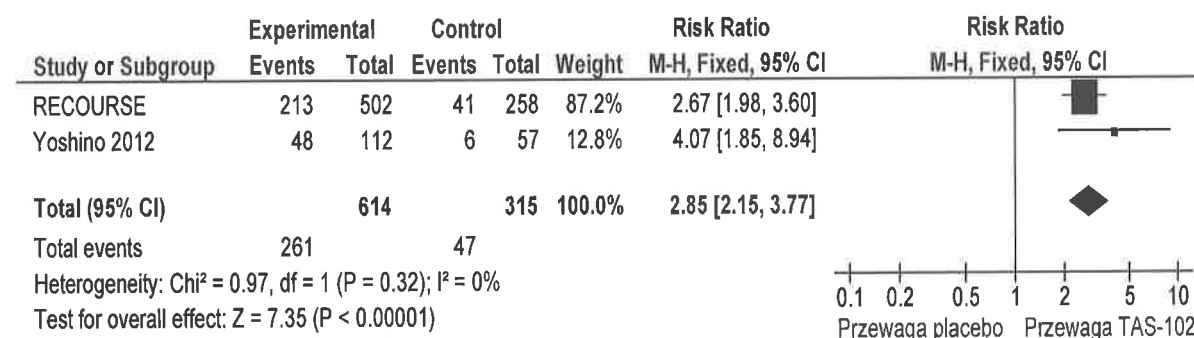
**Ryc. 14 Metaanaliza skuteczności triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: częś-
ściowa odpowiedź (PR)**



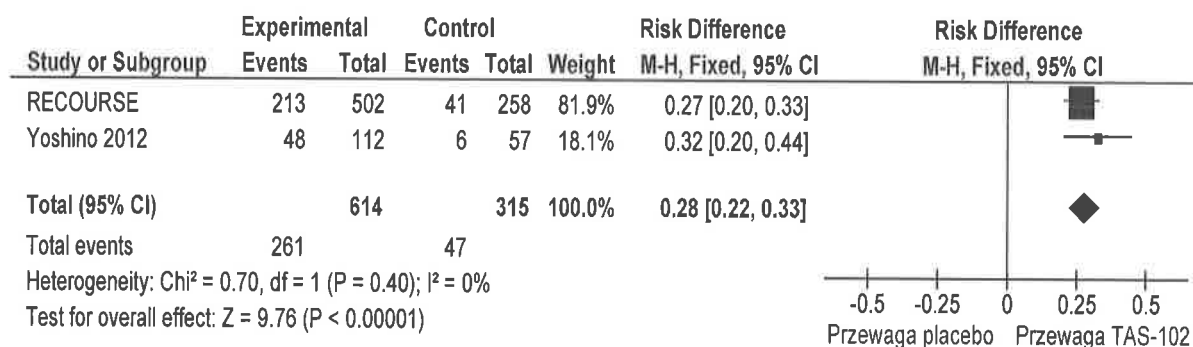
**Ryc. 15 Metaanaliza skuteczności triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: obiek-
tywna odpowiedź na leczenie (ORR)**



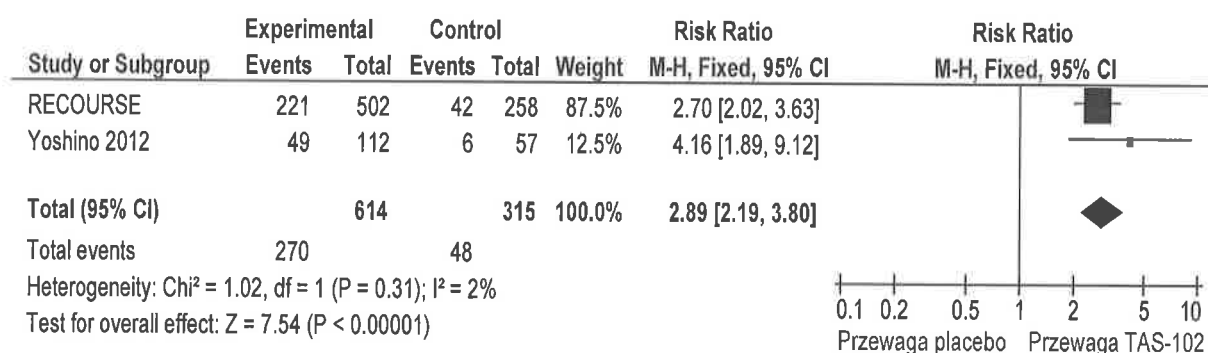
**Ryc. 16 Metaanaliza skuteczności triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: stabi-
lizacja choroby – miara: RR**



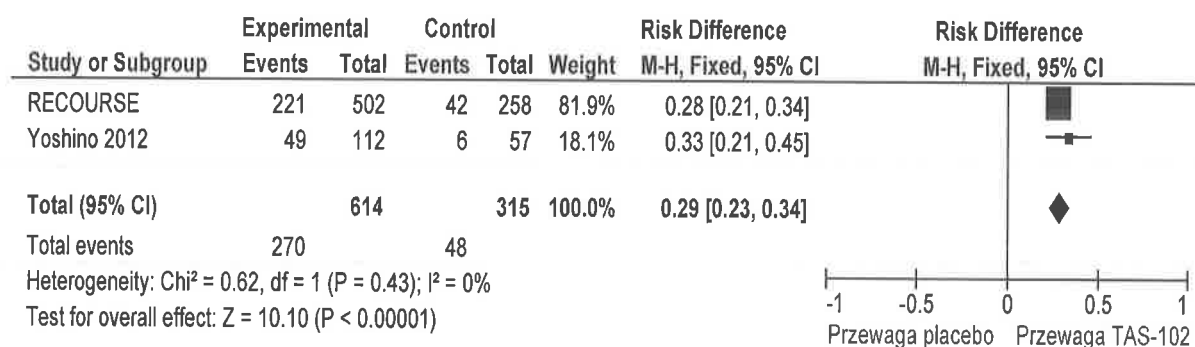
Ryc. 17 Metaanaliza skuteczności triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: stabilizacja choroby – miara: RD



Ryc. 18 Metaanaliza skuteczności triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: kontrola choroby (DCR) – miara: RR



Ryc. 19 Metaanaliza skuteczności triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: kontrola choroby (DCR) – miara: RD

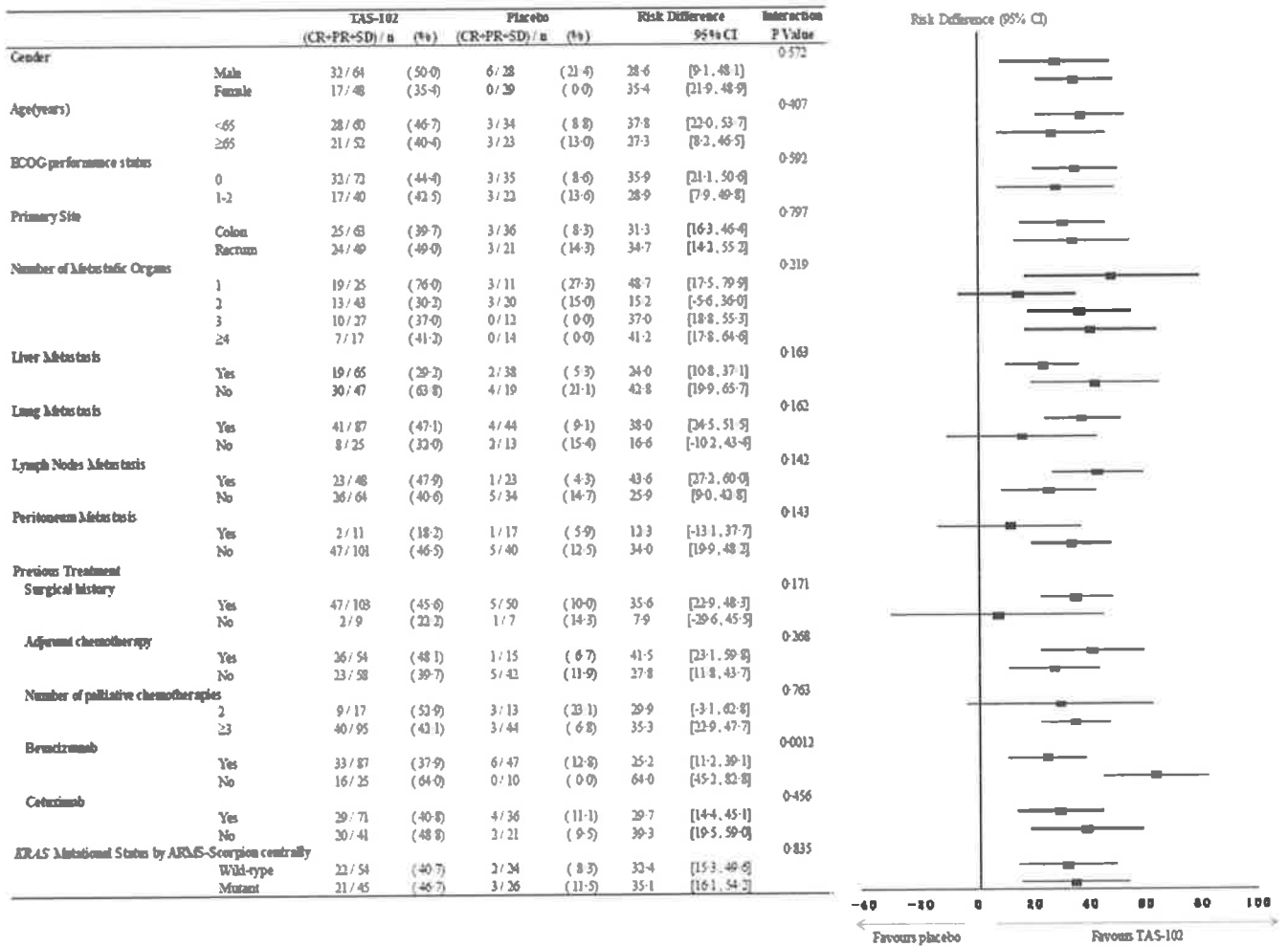


4.2.6.3.2 Analiza subpopulacji

W badaniu Yoshino 2012 przeprowadzono ocenę kontroli choroby w subpopulacjach. Wyniki analizy były zgodne pomiędzy zdefiniowanymi subpopulacjami i wskazały na przewagę T/T nad placebo.

W Tab. 15 zestawiono wyniki z badania Yoshino 2012 dotyczące odpowiedzi na leczenie w zależności od statusu genu KRAS.

Ryc. 20 Metaanaliza skuteczności triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: kontrola choroby (DCR) – analiza subpopulacji (Yoshino 2012)*



*wykres zaczerpnięty z załącznika do publikacji Yoshino 2012

Tab. 15 Porównanie skuteczności triflurydyny/typiracylu z placebo: odpowiedź na leczenie w zależności od statusu genu KRAS (Yoshino 2012)

Punkt końcowy	Status KRAS	Triflurydyna/typiracyl		Placebo		p	RR (95% CI) p	RD (95% CI) p
		n	N	%	n			
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	dziki typ KRAS*	0	54	0%	0	25	0%	-
	mutacja KRAS*	0	45	0%	0	25	0%	-
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	dziki typ KRAS	1	54	2,0%	0	25	0%	1,42 (0,06; 33,65) p=0,8288
	mutacja KRAS*	0	45	0,0%	0	25	0%	-
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	dziki typ KRAS*	1	54	2,0%	0	25	0%	-
	mutacja KRAS*	0	45	0,0%	0	25	0%	-
Stabilizacja choroby (SD)	dziki typ KRAS	21	54	39%	2	25	8%	4,86 (1,23; 19,14) p=0,0238
	mutacja KRAS	21	45	47%	3	25	12%	3,89 (1,29; 11,76) p=0,0161
Kontrola choroby (DCR)	dziki typ KRAS	22	54	41%	2	25	8%	5,09 (1,30; 20,00) p=0,0197
	mutacja KRAS	21	45	47%	3	25	12%	3,89 (1,29; 11,76) p=0,0161

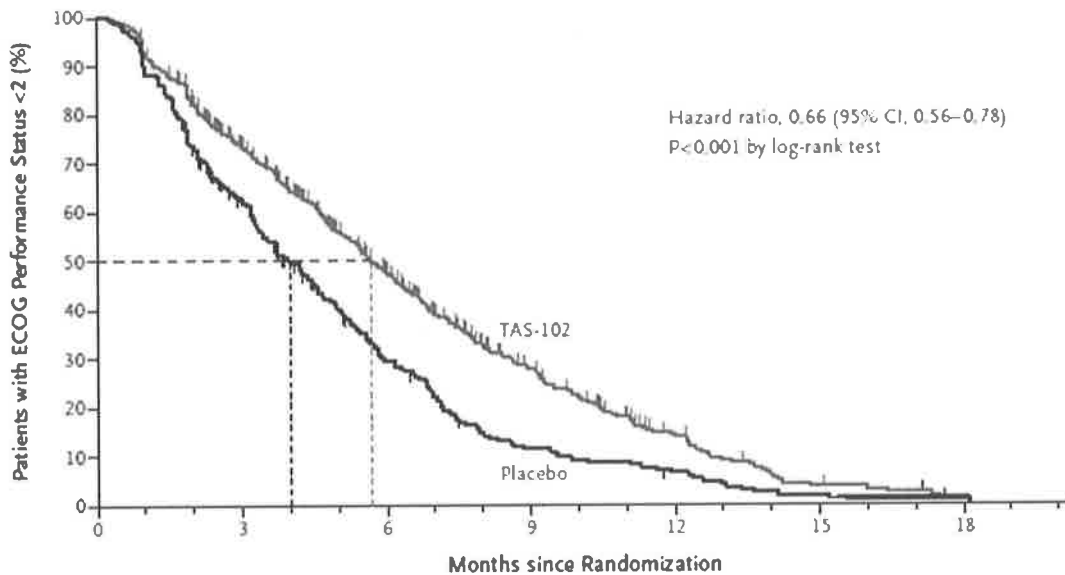
*obliczenia własne na podstawie dostępnych danych dotyczących odsetka pacjentów z PR, SD i DCR

4.2.6.4 Pogorszenie statusu ECOG

W badaniu RECURSE analizowano czas pogorszenia statusu ECOG z 0 lub 1 do ≥ 2 . Wyniki przedstawiono w Tab. 16.

Pogorszenie statusu ECOG do ≥ 2 stwierdzono u 72% pacjentów z grupy T/T oraz 81% pacjentów z grupy placebo ($p=0,004$). Mediana czasu do pogorszenia statusu ECOG wynosiła odpowiednio 5,7 miesiąca oraz 4,0 miesiące (HR=0,66; 95% CI: 0,56; 0,78; $p<0,001$; Ryc. 21).

Ryc. 21 Analiza czasu do pogorszenia statusu ECOG do ≥ 2 w badaniu RECURSE



No. at Risk									
TAS-102	534	352	188	84	28	7	0		
Placebo	266	134	57	21	11	3	1		

Tab. 16 Porównanie skuteczności triflurydyny/typiracylu z placebo: pogorszenie statusu ECOG do ≥ 2

Badanie	Triflurydyna/typiracyl				Placebo				p	HR (95% CI)
	n	N	%	mediana (95% CI)	n	N	%	mediana (95% CI)		
RECURSE	383	534	72%	5,7	216	266	81%	4,0	0,004	0,66 (0,56; 0,78) $p<0,001$

4.2.6.5 Czas do niepowodzenia leczenia

Czas do niepowodzenia leczenia (TTF, ang. *time to treatment failure*) zdefiniowany jako czas pomiędzy randomizacją a przerwaniem leczenia, progresją lub zgonem z dowolnej przyczyny analizowano w badaniu Yoshino 2012. W Tab. 17 przedstawiono wyniki analizy TTF według oceny niezależnej komisji oraz oceny badaczy.

Mediana czasu do niepowodzenia leczenia wg oceny niezależnej komisji wynosiła 1,9 miesiąca (95% CI: 1,3; 2,1), oraz 1,0 miesiąc (95% CI: 1,0; 1,0) odpowiednio w grupie T/T i placebo (HR=0,40; 95% CI: 0,28; 0,56; $p<0,001$).

Tab. 17 Porównanie skuteczności triflurydyny/typiracylu z placebo: czas do niepowodzenia terapii

Badanie	Triflurydyna/typiracyl				Placebo				P	HR (95% CI)
	n	N	%	mediana (95% CI)	n	N	%	mediana (95% CI)		
Yoshino 2012 (ocena niezależnej komisji)	b.d.	112	b.d.	1,9 (1,3; 2,1)	b.d.	57	b.d.	1,0 (1,0; 1,0)	-	0,40 (0,28; 0,56) $p<0,001$
Yoshino 2012 (ocena badaczy)	b.d.	112	b.d.	2,7 (1,9; 3,2)	b.d.	57	b.d.	1,0 (1,0; 1,0)	-	0,34 (0,24; 0,49) $p<0,001$

4.2.6.6 Terapie stosowane po zakończeniu leczenia

W badaniu RECURSE liczba pacjentów z grupy T/T i placebo otrzymująca dalsze terapie po zakończeniu leczenia w badaniu była zbliżona i wynosiła ok. 42%.

Dane dotyczące stosowania kolejnych terapii wśród pacjentów z badania Yoshino 2012 przedstawiono w Tab. 18. W grupie triflurydyny/typiracylu kolejne terapie stosowało 43% pacjentów, a w grupie placebo 46% pacjentów ($p=0,743$). Rodzaj stosowanych terapii był podobny w obu grupach, jedynie terapie oparte o irynotekan stosowało więcej pacjentów z grupy placebo niż z grupy T/T ($p=0,022$).

Tab. 18 Dalsze terapie stosowane po zakończeniu leczenia T/T/placebo w badaniu Yoshino 2012

Punkt końcowy	Triflurydyna/typiracyl			Placebo			P
	n	N*	%	n	N*	%	
Terapia po zakończeniu leczenia T/T/placebo	46	108	43%	26	57	46%	0,743
Terapia oparta o fluoropirymidynę	30	108	28%	21	57	37%	0,288
Terapia oparta o irynotekan	8	108	7%	12	57	21%	0,022
Terapia oparta o oksaliplatinę	13	108	12%	10	57	18%	0,351
Bewacyzumab	13	108	12%	12	57	21%	0,17
Przeciwciało anti-EGFR	12	108	11%	5	57	9%	0,79

*liczba pacjentów, którzy zakończyli leczenie T/placebo

4.2.7 Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo terapii triflurydyną/typiracylem w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego oceniano na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych: RECOURSE i Yoshino 2012. W obu badaniach komparatorem dla triflurydyny/typiracylu było placebo. Ponadto wszyscy pacjenci otrzymywali najlepszą terapię podtrzymującą (BSC).

4.2.7.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniu RECOURSE analizowano występowanie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego leczonych triflurydyną/typiracylem oraz placebo.

Występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem stwierdzono u 98% pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem oraz 93% pacjentów z grupy placebo. Wykazano, iż ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych było istotnie większe w grupie T/T w porównaniu z placebo (RR=1,05; 95% CI: 1,02; 1,09; p=0,002; Tab. 19).

Zdarzenia niepożądane o 3. lub wyższym stopniu ciężkości stwierdzono u 69% chorych z grupy T/T oraz 52% chorych z grupy placebo. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia ciężkości było znamienne wyższe wśród pacjentów leczonych T/T niż w grupie placebo (RR=1,34; 95% CI: 1,18; 1,53; p<0,001; Tab. 19).

Tab. 19 Porównanie bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu z placebo: zdarzenia niepożądane ogółem w badaniu RECOURSE

Stopień ciężkości	T/T			Placebo			p	RR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
dowolny	524	533	98%	247	265	93%	0,001	1,05 (1,02; 1,09) p=0,002	0,05 (0,02; 0,08) p=0,002
≥ 3 . stopień ciężkości	370	533	69%	137	265	52%	<0,001	1,34 (1,18; 1,53) p<0,001	0,18 (0,11; 0,25) p<0,001

4.2.7.2 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowano w badaniu RECOURSE oraz Yoshino 2012. Ciężkie zdarzenia niepożądane w badaniu RECOURSE stwierdzono u 30% pacjentów z grupy triflurydyny/typiracylu oraz 34% pacjentów z grupy placebo (p=0,257), natomiast w badaniu Yoshino 2012 odpowiednio u 19% i 9% pacjentów (p=0,116, Tab. 20).

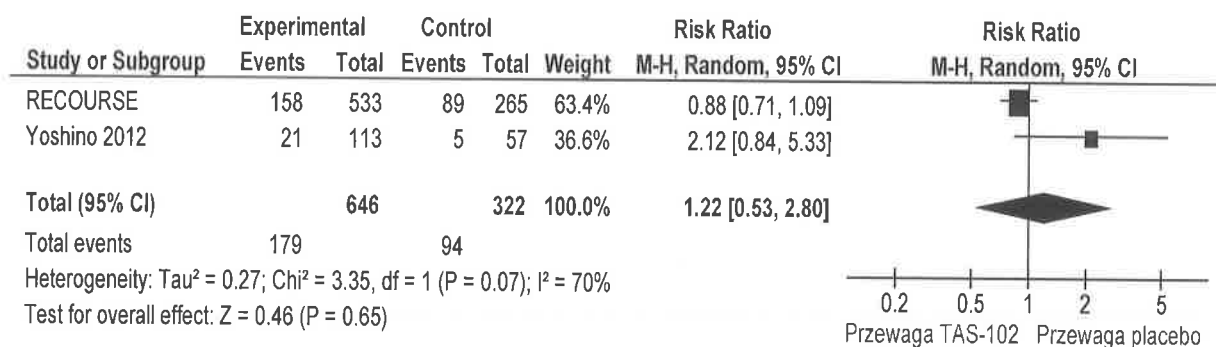
Metaanaliza danych z badań wykazała brak istotnej różnicy pomiędzy triflurydyną/typiracylem a placebo pod względem ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=1,22; 95% CI: 0,53; 2,80; p=0,65, Ryc. 22). Dane charakteryzowały się dużą

heterogenicznością ($I^2=70\%$), co może wynikać między innymi z charakterystyki populacji w badaniach, w tym rasy pacjentów.

Tab. 20 Porównanie bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu z placebo: ciężkie zdarzenia niepożądane

Badanie	T/T			Placebo			p	RR (95% CI) P	RD (95% CI) P
	n	N	%	n	N	%			
RECOURSE	158	533	30%	89	265	34%	0,257	1,22 (0,53; 2,80)	-
Yoshino 2012	21	113	19%	5	57	9%	0,116	p=0,65 $I^2=70\%$	-

Ryc. 22 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: ciężkie zdarzenia niepożądane



4.2.7.3 Zgon

W badaniu RECOURSE u jednego pacjenta leczonego triflurydyną/typiracylem stwierdzono zgon związany z leczeniem z powodu wstrząsu septycznego. Ryzyko wystąpienia zgonu związanego z leczeniem nie różniło się jednak pomiędzy grupami T/T i placebo (RR=1,49; 95% CI: 0,06; 36,56; p=0,81; Tab. 21).

W badaniu Yoshino 2012 nie stwierdzono żadnego zgonu związanego z leczeniem, zarówno wśród pacjentów przyjmujących triflurydynę/typiracyl, jak i w grupie placebo. Zgon z powodu progresji choroby w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia stwierdzono u 7% pacjentów z grupy T/T oraz 16% pacjentów z grupy placebo. Wykazano tendencję w kierunku mniejszego ryzyka wystąpienia zgonu z powodu progresji choroby wśród pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem w porównaniu z placebo (RR=0,45; 95% CI: 0,18; 1,10; p=0,08; Tab. 21).

Tab. 21 Porównanie bezpieczeństwa trifluurydyny/typiracylu z placebo: zgon

Punkt końcowy	Badanie	Trifluurydyna/typiracyl		Placebo		P	RR (95% CI) p	RD (95% CI) p		
		n	N	%	n				N	%
Zgon związany z leczeniem z powodu wstrząsu septycznego	RECOURSE	1	533	<1%	0	265	0%	1	1,49 (0,06; 36,56) p=0,81	-
Zgon związany z leczeniem	Yoshino 2012	0	113	0%	0	57	0%	-	-	-
Zgon z powodu progresji choroby w ciągu 12 tygodnie od rozpoczęcia leczenia	Yoshino 2012	8	113	7%	9	57	16%	0,103	0,45 (0,18; 1,10) p=0,08	-

4.2.7.4 Zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia

W badaniu RECURSE zdarzenie niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia stwierdzono u 4% pacjentów z grupy triflurydyny/typiracylu oraz u 2% pacjentów z grupy T/T. Ryzyko wystąpienia takiego zdarzenia nie różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami pacjentów (RR=2,09; 95% CI: 0,80; 5,48; p=0,13; Tab. 22).

W badaniu Yoshino 2012 czterech pacjentów z grupy T/T (4%) oraz 1 z grupy placebo (2%) zrezygnowało z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z leczeniem (RR=2,02; 95% CI: 0,23; 17,64; p=0,53). Ponadto u jednego pacjenta z grupy T/T (0 w grupie placebo) stwierdzono zdarzenie niepożądane związane z leczeniem prowadzące do rezygnacji z leczenia. Ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem nie różniło się istotnie pomiędzy pacjentami leczonymi triflurydyną/typiracylem a pacjentami z grupy placebo (RR=1,53; 95% CI: 0,06; 36,89; p=0,79; Tab. 22).

4.2.7.5 Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane

W badaniu RECURSE i Yoshino 2012 analizowano najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (w badaniu RECURSE zdefiniowane jako występujące u co najmniej 10% pacjentów z grupy T/T i z większą częstością niż w grupie placebo; w badaniu Yoshino 2012 jako występujące u co najmniej 3% populacji ujętej w analizie bezpieczeństwa). Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: nudności, wymioty, zmniejszenie apetytu, zmęczenie, biegunka, ból brzucha, gorączka, astenia, anoreksja.

Stwierdzono istotnie większe ryzyko występowania nudności, wymiotów, zmniejszenia apetytu, zmęczenia, biegunki, astenii i anoreksji w dowolnym stopniu ciężkości wśród pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem w porównaniu z placebo (p<0,05). Wykazano brak istotnej różnicy pomiędzy badanymi grupami pod względem ryzyka wystąpienia bólu brzucha i gorączki w dowolnym stopniu ciężkości (p>0,05).

Jednocześnie wykazano brak istotnej różnicy pomiędzy triflurydyną/typiracylem a placebo pod względem ryzyka wystąpienia nudności, wymiotów, zmniejszenia apetytu, zmęczenia, bólu brzucha, gorączki, astenii i anoreksji w 3. lub wyższym stopniu ciężkości (p>0,05). Stwierdzono natomiast istotnie większe ryzyko wystąpienia biegunki co najmniej 3. stopnia ciężkości (p=0,01).

Szczegółowe dane dotyczące najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w Tab. 23, a wykresy przeprowadzonych metaanaliz na Ryc. 23 - Ryc. 30.

Tab. 22 Porównanie bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu z placebo: zdarzenie niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia

Punkt końcowy	Badanie	Triflurydyna/typiracyl		Placebo		RR (95% CI) P	RD (95% CI) P
		n	N	%	n		
Zdarzenie niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia	RECOURSE	21	533	4%	5	265	2,09 (0,80; 5,48) p=0,13
Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem prowadzące do rezygnacji z leczenia	Yoshino 2012	4	113	4%	1	57	2,02 (0,23; 17,64) p=0,53
Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem prowadzące do rezygnacji z leczenia	Yoshino 2012	1	113	1%	0	57	1,53 (0,06; 36,89) p=0,79

Tab. 23 Porównanie bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu z placebo: najczęściej występujące zdarzenia niepożądane

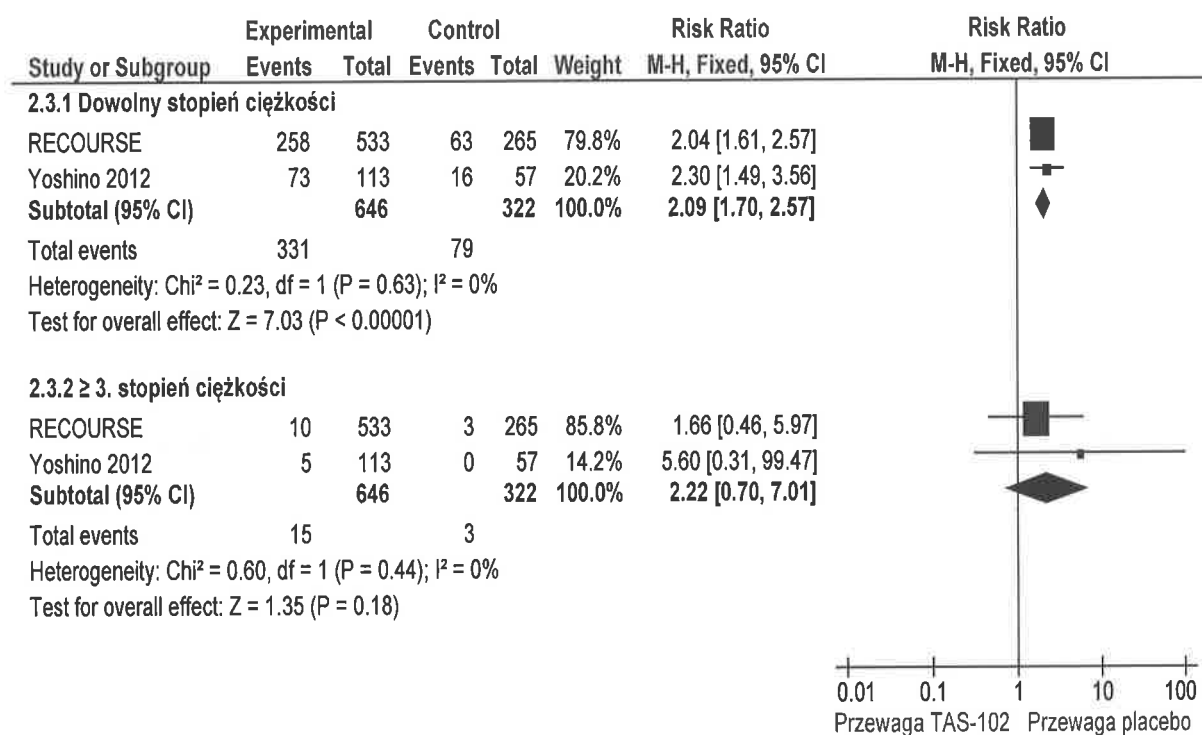
Punkt końcowy	Stopień ciężkości	Badanie	Triflurydyna/typiracyl			Placebo			RR (95% CI) P	RD (95% CI) P
			n	N	%	n	N	%		
Nudności	dowolny stopień ciężkości	RECOURSE	258	533	48%	63	265	24%	2,09 (1,70; 2,57) p<0,001	0,29 (0,18; 0,40) p<0,001 I ² =53%
	Yoshino 2012	73	113	65%	16	57	28%	<0,001		
Wymioty	≥ 3. stopień ciężkości	RECOURSE	10	533	2%	3	265	1%	2,22 (0,70; 7,01) p=0,18	-
	Yoshino 2012	5	113	4%	0	57	0%	0,17		
Zmniejsze-	dowolny stopień ciężkości	RECOURSE	148	533	28%	38	265	14%	1,78 (1,35; 2,35) p<0,001	0,013 (0,07; 0,18) p<0,001
	Yoshino 2012	38	113	34%	14	57	25%	0,290		
Zmniejsze-	≥ 3. stopień ciężkości	RECOURSE	11	533	2%	1	265	<1%	5,17 (0,97; 27,49) p=0,05	-
	Yoshino 2012	4	113	4%	0	57	0%	0,302		
Zmniejsze-		RECOURSE	208	533	39%	78	265	29%	1,14 (1,20; 1,65) p=0,008	0,11 (0,06; 0,15)

Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Analiza kliniczna.

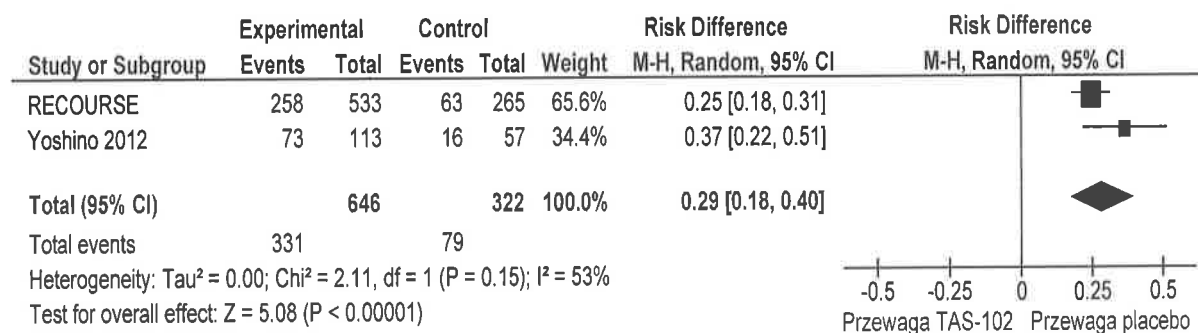
Punkt końcowy	Stopień ciężkości	Badanie	Triflurydyna/typiracyl		Placebo		p	RR (95% CI) p	RD (95% CI) p			
			n	N	n	N				%	%	
nie apetytu	ciężkości								p<0,001	p<0,001		
			RECOURSE	19	533	4%	13	265	5%	0,443	0,73 (0,36; 1,45) p=0,36	-
	≥ 3. stopień ciężkości		RECOURSE	188	533	35%	62	265	23%	0,001	1,47 (1,20; 1,80)	0,13 (0,07; 0,19)
			Yoshino 2012	66	113	58%	24	57	42%	0,052	p=0,0002	p<0,001
Zmęczenie	dowolny stopień ciężkości		RECOURSE	21	533	4%	15	265	6%	0,281	0,82 (0,46; 1,48)	-
			Yoshino 2012	7	113	6%	2	57	4%	0,719	p=0,51	-
Biegunka	dowolny stopień ciężkości		RECOURSE	170	533	32%	33	265	12%	<0,001	2,36 (1,76; 3,16)	0,19 (0,14; 0,24)
			Yoshino 2012	43	113	38%	12	57	21%	0,037	p<0,0001	p<0,001
	≥ 3. stopień ciężkości		RECOURSE	16	533	3%	1	265	0%	0,017	7,85 (1,52; 40,64)	0,03 (0,02; 0,05)
			Yoshino 2012	7	113	6%	0	57	0%	0,097	p=0,01	p<0,001
Ból brzucha	dowolny stopień ciężkości		RECOURSE	113	533	21%	49	265	18%	0,370	1,15 (0,85; 1,55)	-
			RECOURSE	13	533	2%	10	265	4%	0,368	0,65 (0,29; 1,45) p=0,29	-
Gorączka	dowolny stopień ciężkości		RECOURSE	99	533	19%	37	265	14%	0,103	1,33 (0,94; 1,88)	-
			RECOURSE	7	533	1%	1	265	0%	0,281	3,48 (0,43; 28,14) p=0,24	-
Astenia	dowolny stopień ciężkości		RECOURSE	97	533	18%	30	265	11%	0,012	1,61 (1,10; 2,36)	0,07 (0,02; 0,12)
			RECOURSE	18	533	3%	8	265	3%	1	1,12 (0,49; 2,54) p=0,79	p=0,007

Punkt końcowy	Stopień ciężkości	Badanie	Triflurydyna/typiracyl		Placebo		p	RR (95% CI) p	RD (95% CI) p		
			n	N	%	n				N	%
Anoreksja	dowolny stopień ciężkości	Yoshino 2012	70	113	62%	19	57	33%	0,001	1,86 (1,25; 2,76) p=0,002	0,29 (0,13; 0,44) p=0,0002
	≥ 3. stopień ciężkości	Yoshino 2012	5	113	4%	2	57	4%	1	1,26 (0,25; 6,30) p=0,78	-

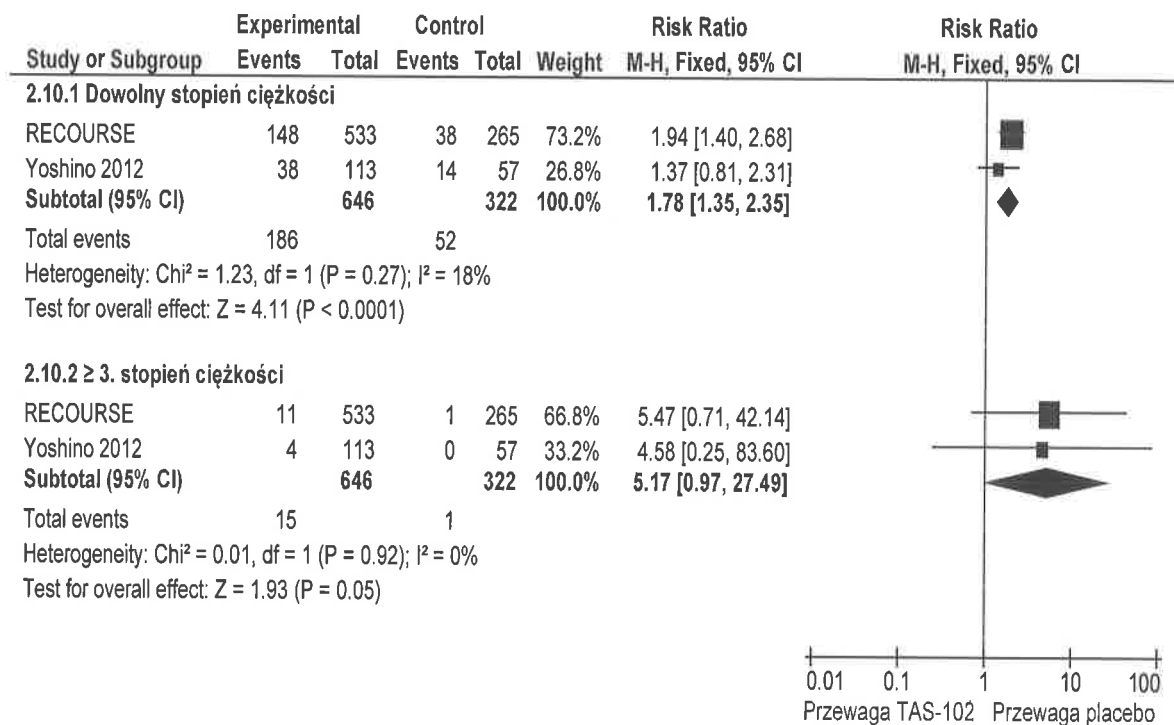
Ryc. 23 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: nudności, miara – RR



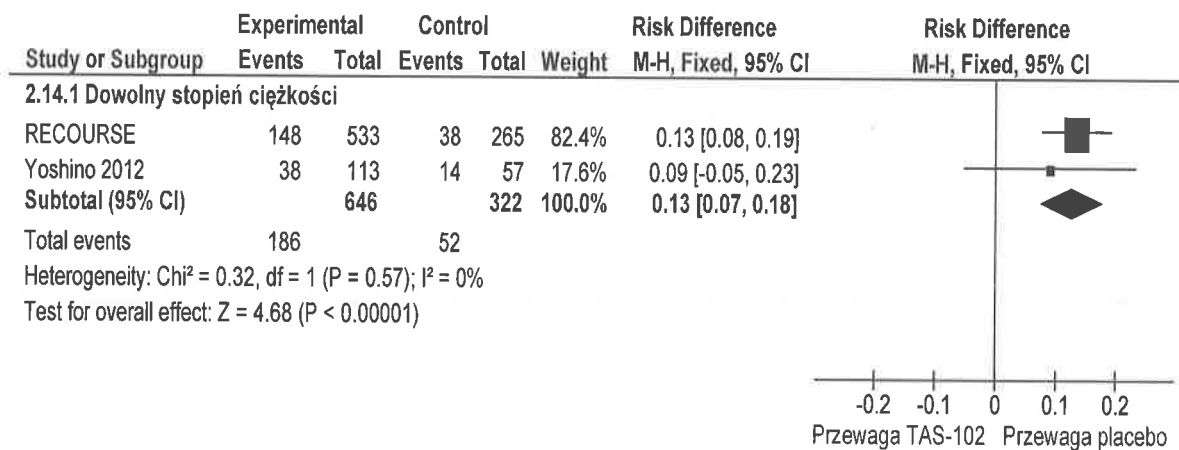
Ryc. 24 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: nudności, dowolny stopień ciężkości, miara – RD



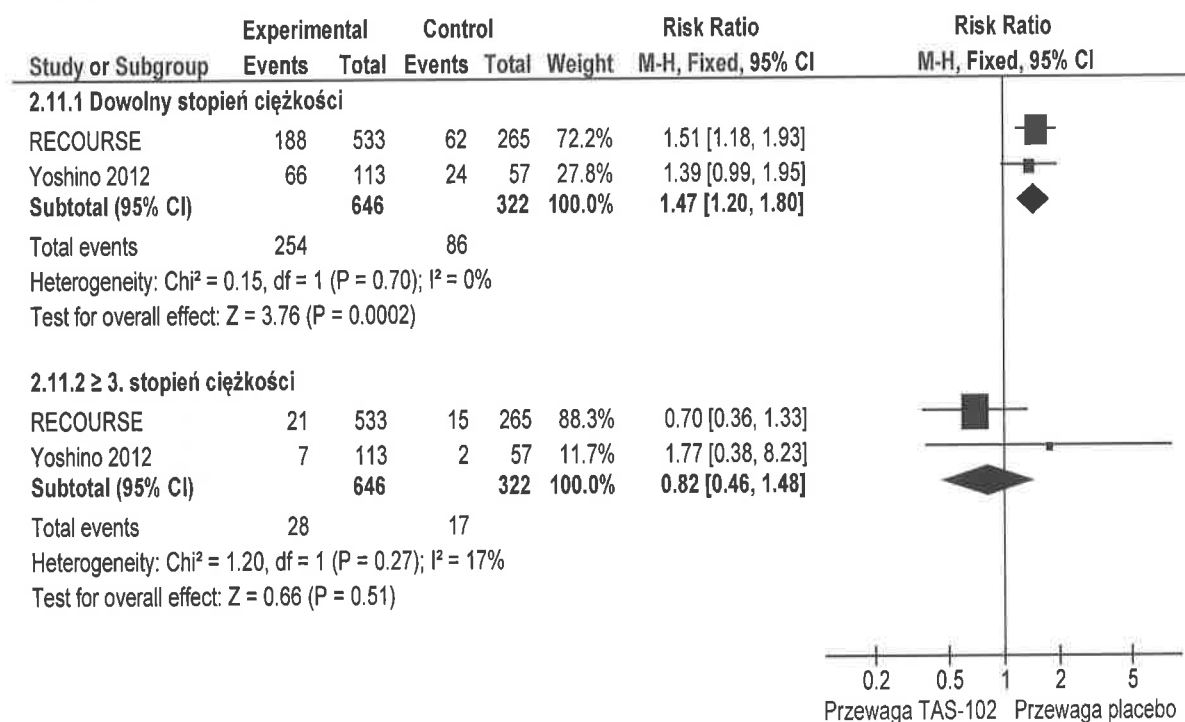
Ryc. 25 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: wymioty, miara – RR



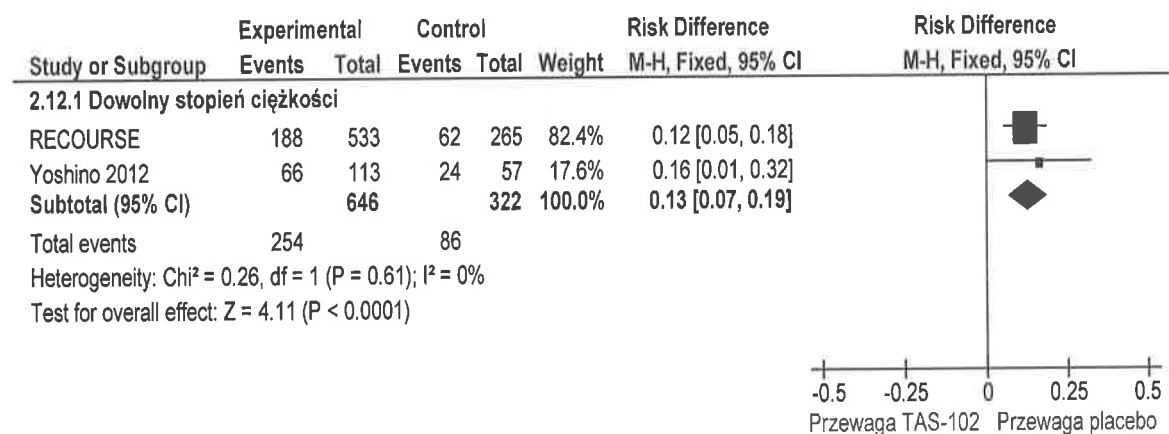
Ryc. 26 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: wymioty, dowolny stopień ciężkości, miarą – RD



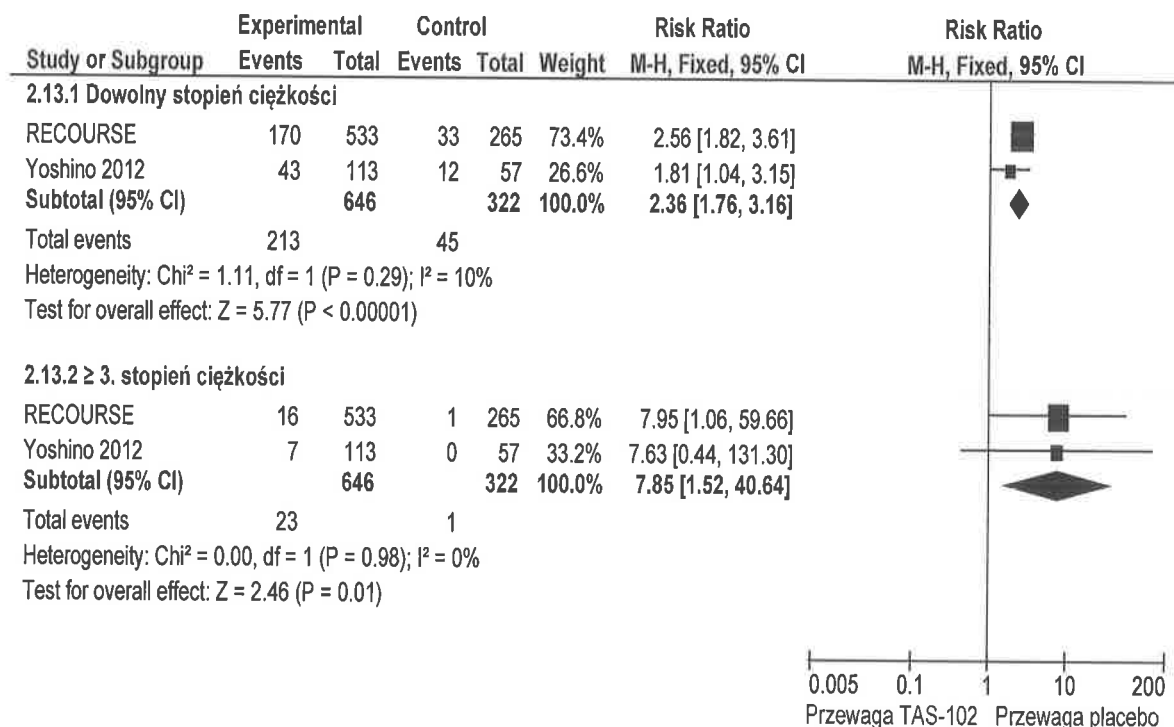
Ryc. 27 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: zmęczenie, miara – RR



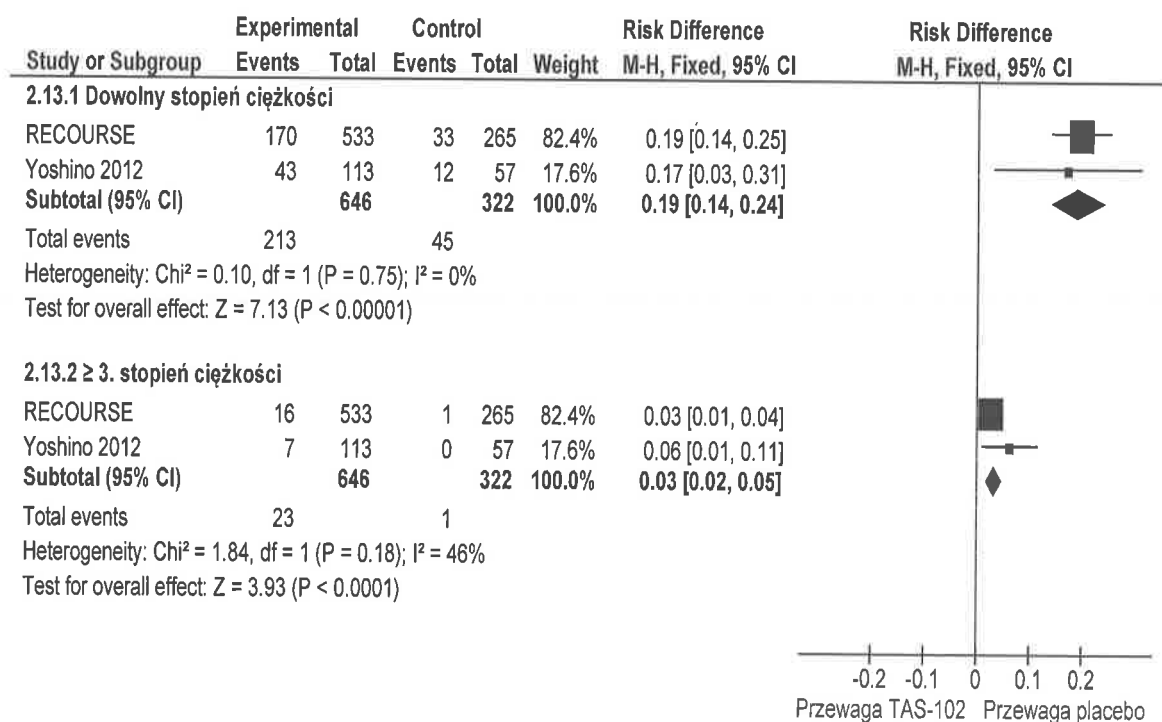
Ryc. 28 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: zmęczenie, dowolny stopień ciężkości, miara – RD



Ryc. 29 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: biegunka, miara – RR



Ryc. 30 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: biegunka, miara – RD



4.2.7.6 Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

W badaniach RECURSE i Yoshino 2012 analizowano występowanie hematologicznych zdarzeń niepożądanych, takich jak: neutropenia, leukopenia, anemia, trombocytopenia i limfopenia.

Stwierdzono istotnie większe ryzyko wystąpienia każdego z wymienionych zdarzeń w populacji pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem w porównaniu z placebo ($p < 0,005$). Zaobserwowano również znamienne większe ryzyko wystąpienia neutropenii, leukopenii, anemii i trombocytopenii w 3. lub wyższym stopniu ciężkości w grupie pacjentów przyjmujących T/T w porównaniu z placebo ($p < 0,05$). Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic pomiędzy grupą T/T a placebo pod względem ryzyka wystąpienia limfopenii ≥ 3 . stopnia ciężkości ($p > 0,05$). 9% pacjentów z grupy T/T otrzymywało czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów – G-CSF (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*).

W badaniu RECURSE analizowano także wyniki z innych badań laboratoryjnych, a w tym podwyższone poziomy AlAT, AspAT, bilirubiny całkowitej, fosfatazy alkalicznej i kreatyniny. W przypadku większości z wymienionych parametrów nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy pacjentami leczonymi triflurydyną/typiracylem a placebo w ryzyku wystąpienia ich podwyższonego poziomu zarówno ogółem, jak i w 3. lub wyższym stopniu ciężkości ($p > 0,05$). Wyjątek stanowił podwyższony poziom bilirubiny całkowitej ogółem, w przypadku którego zaobserwowano większe ryzyko jego wystąpienia w grupie T/T w porównaniu z placebo.

Szczegółowe wyniki dotyczące omawianych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w Tab. 24, a wykresy przeprowadzonych metaanaliz na Ryc. 31 - Ryc. 44.

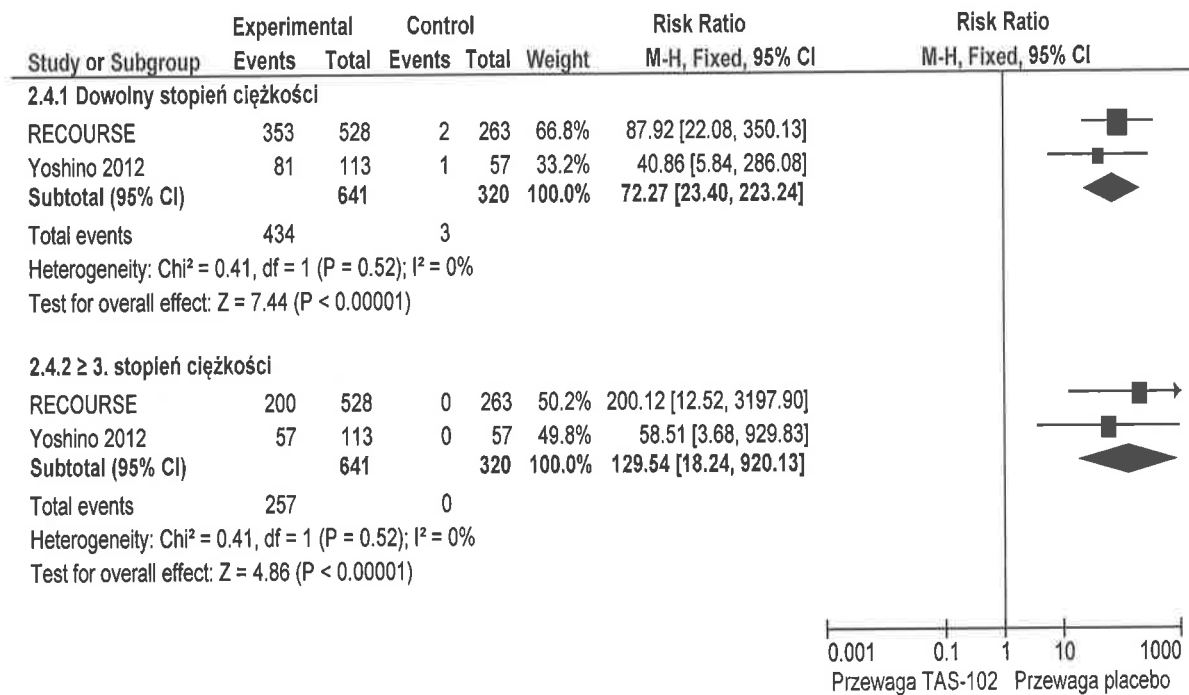
Tab. 24 Porównanie bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu z placebo: nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

Punkt końcowy	Stożenie ciężkości	Badanie	Triflurydyna/typiracyl		Placebo		p	RR (95% CI)	RD (95% CI)		
			n	N	%	n				N	%
Hematologiczne zdarzenia niepożądane											
Neutropenia	dowolny stopień ciężkości	RECOURSE	353	528	67%	2	263	1%	<0,001	72,27 (23,40; 223,24) p<0,001	0,67 (0,63; 0,71) p<0,001
		Yoshino 2012	81	113	72%	1	57	2%	<0,001		
Neutropenia	≥ 3. stopień ciężkości	RECOURSE	200	528	38%	0	263	0%	<0,001	129,54 (18,24; 920,13) p<0,001	0,43 (0,31; 0,56) p<0,001 I ² =82%
		Yoshino 2012	57	113	50%	0	57	0%	<0,001		
Leukopenia	dowolny stopień ciężkości	RECOURSE	407	528	77%	12	263	5%	<0,001	17,58 (10,51; 29,39) p<0,001	0,73 (0,69; 0,76) p<0,001
		Yoshino 2012	86	113	76%	2	57	4%	<0,001		
Leukopenia	≥ 3. stopień ciężkości	RECOURSE	112	528	21%	0	263	0%	<0,001	72,81 (10,22; 518,66) p<0,001	0,24 (0,17; 0,30) p<0,001 I ² =56%
		Yoshino 2012	32	113	28%	0	57	0%	<0,001		
Anemia	dowolny stopień ciężkości	RECOURSE	404	528	77%	87	263	33%	<0,001	3,06 (1,56; 6,00) p<0,001	0,49 (0,36; 0,62) p<0,001 I ² =71%
		Yoshino 2012	82	113	73%	9	57	16%	<0,001		
Anemia	≥ 3. stopień ciężkości	RECOURSE	96	528	18%	8	263	3%	<0,001	5,22 (2,85; 9,55) p<0,001	0,15 (0,11; 0,18) p<0,001
		Yoshino 2012	19	113	17%	3	57	5%	0,051		
Trombocytopenia	dowolny stopień ciężkości	RECOURSE	223	528	42%	21	263	8%	<0,001	7,92 (2,16; 29,09) p=0,002	0,35 (0,30; 0,39) p<0,001
		Yoshino 2012	44	113	39%	1	57	2%	<0,001		
Trombocytopenia	≥ 3. stopień ciężkości	RECOURSE	27	528	5%	1	263	<1%	<0,001	10,84 (2,12; 55,48) p=0,004	0,05 (0,03; 0,07) p<0,001
		Yoshino 2012	5	113	4%	0	57	0%	0,17		
Limfopenia	dowolny stopień	Yoshino 2012	39	113	35%	7	57	12%	0,002	2,81 (1,34; 5,88)	0,22 (0,10; 0,34)

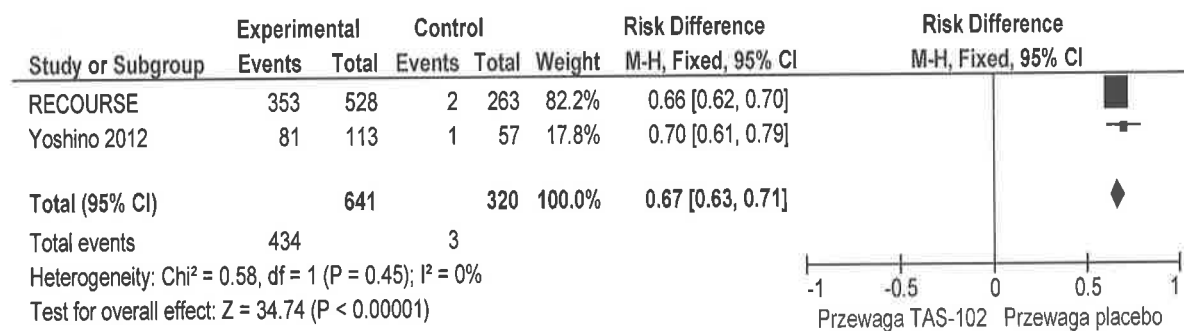
Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Analiza kliniczna.

Punkt końcowy	Stopień ciężkości	Badanie	Triflurydyna/typiracyl			Placebo			p	RR (95% CI) p	RD (95% CI) p
			n	N	%	n	N	%			
	ciężkości								p=0,006	p=0,0004	
	≥ 3. stopień ciężkości	Yoshino 2012	11	113	10%	2	57	4%	0,223	2,77 (0,64; 12,10) p=0,17	-
Inne zdarzenia niepożądane											
Podwyższony poziom ALAT	dowolny stopień ciężkości	RECOURSE	126	526	24%	70	263	27%	0,415	0,90 (0,70; 1,16) p=0,41	-
	≥ 3. stopień ciężkości	RECOURSE	10	526	2%	10	263	4%	0,147	0,50 (0,21; 1,19) p=0,12	-
Podwyższony poziom Aspart	dowolny stopień ciężkości	RECOURSE	155	524	30%	91	262	35%	0,142	0,85 (0,69; 1,05) p=0,14	-
	≥ 3. stopień ciężkości	RECOURSE	23	524	4%	16	262	6%	0,3	0,72 (0,39; 1,34) p=0,30	-
Podwyższony poziom bilirubiny całkowitej	dowolny stopień ciężkości	RECOURSE	189	526	36%	69	262	26%	0,007	1,36 (1,08; 1,72) p=0,009	0,10 (0,03; 0,16) p=0,005
	≥ 3. stopień ciężkości	RECOURSE	45	526	9%	31	262	12%	0,159	0,72 (0,47; 1,11) p=0,14	-
Podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej	dowolny stopień ciężkości	RECOURSE	205	526	39%	118	262	45%	0,103	0,87 (0,73; 1,03) p=0,10	-
	≥ 3. stopień ciężkości	RECOURSE	42	526	8%	28	262	11%	0,232	0,75 (0,47; 1,18) p=0,21	-
Podwyższony poziom kreatyniny	dowolny stopień ciężkości	RECOURSE	71	527	13%	32	236	14%	1	0,99 (0,67; 1,46) p=0,97	-
	≥ 3. stopień ciężkości	RECOURSE	5	527	1%	2	263	1%	1	1,12 (0,22; 5,73) p=0,89	-

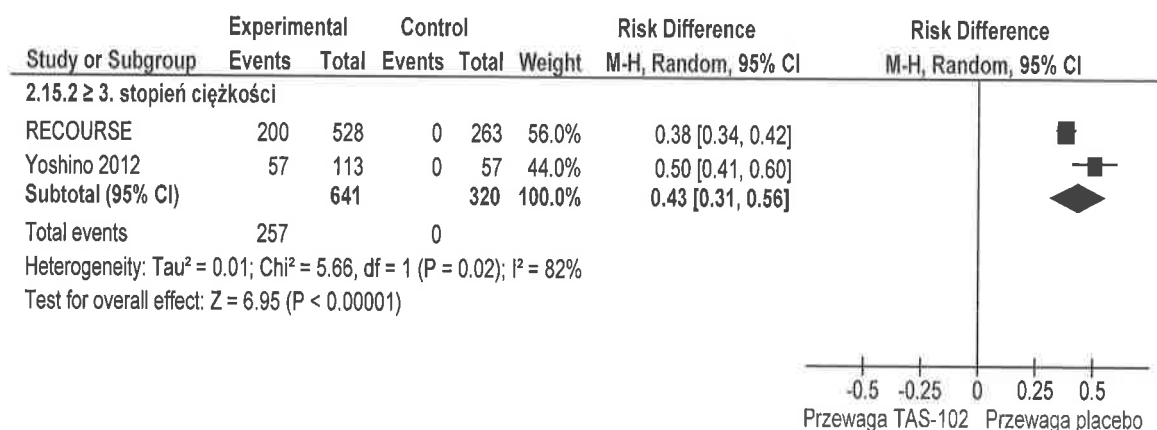
Ryc. 31 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: neutropenia, miara – RR



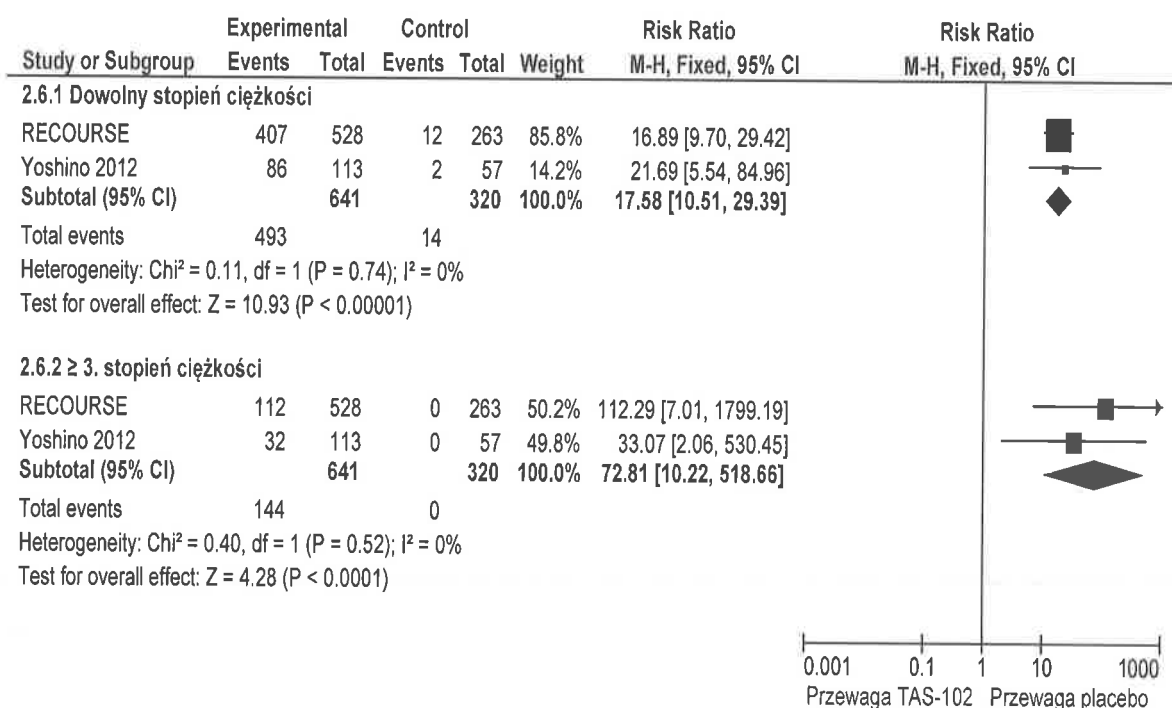
Ryc. 32 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: neutropenia, dowolny stopień ciężkości, miara – RD



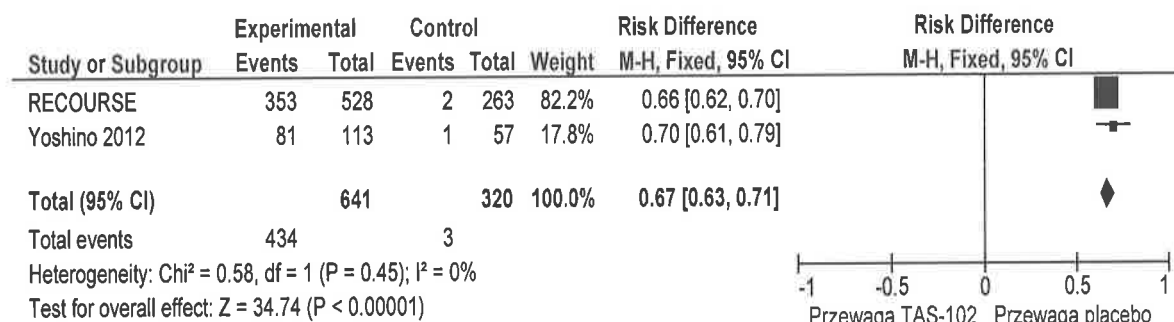
Ryc. 33 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: neutropenia, ≥ 3 . stopień ciężkości, miara - RD



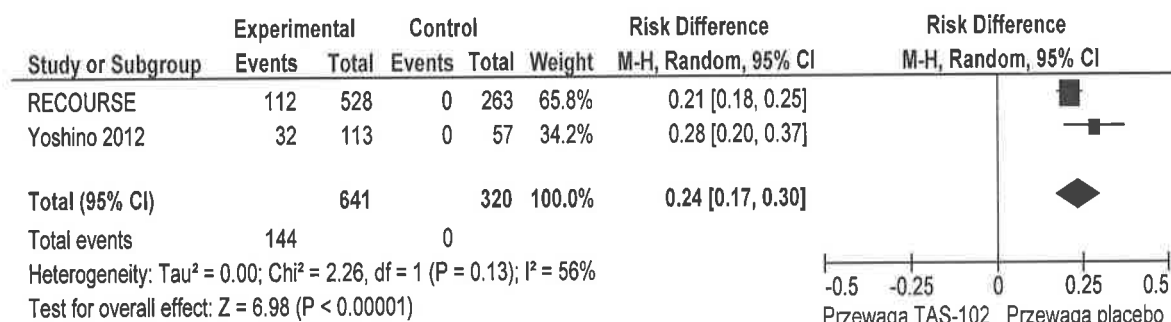
Ryc. 34 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: leukopenia, miara - RR



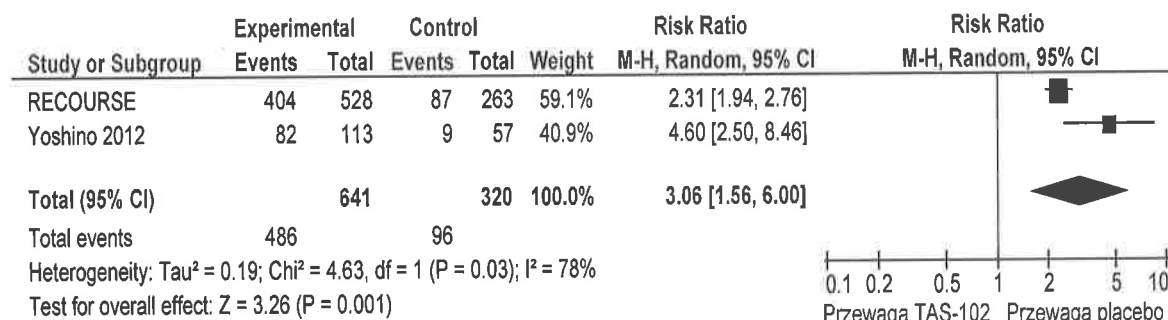
Ryc. 35 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: leukopenia, dowolny stopień ciężkości, miara – RD



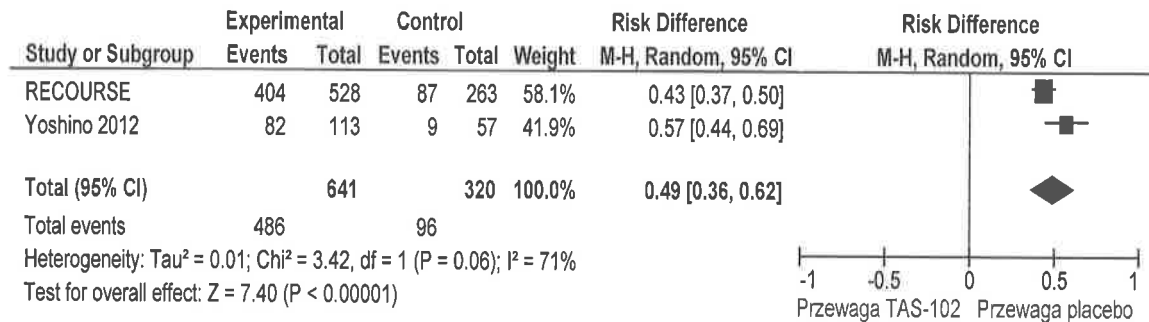
Ryc. 36 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: leukopenia, ≥ 3 . stopień ciężkości, miara – RD



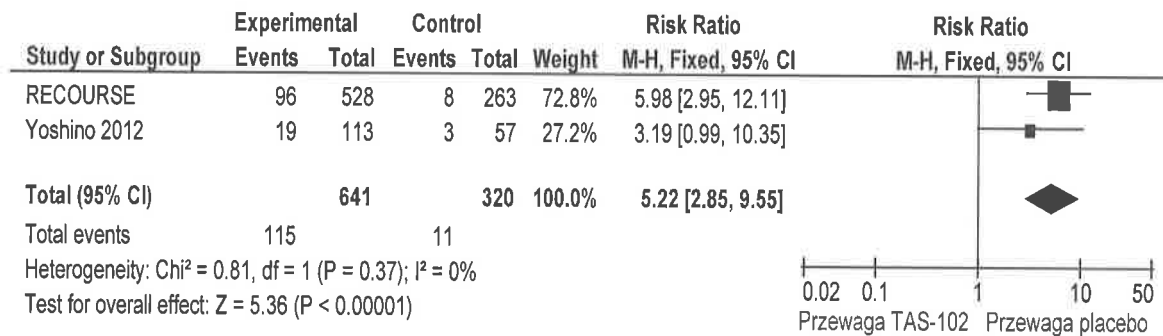
Ryc. 37 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: anemia, dowolny stopień ciężkości, miara – RR



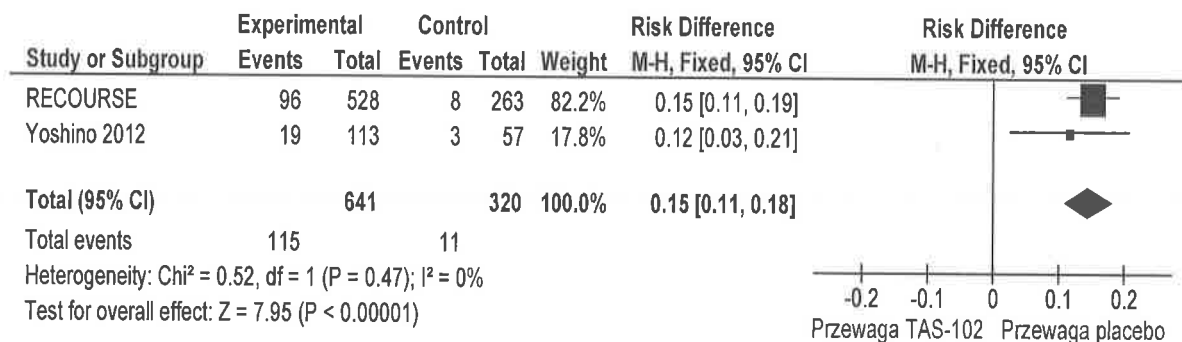
Ryc. 38 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: anemia, dowolny stopień ciężkości, miara – RD



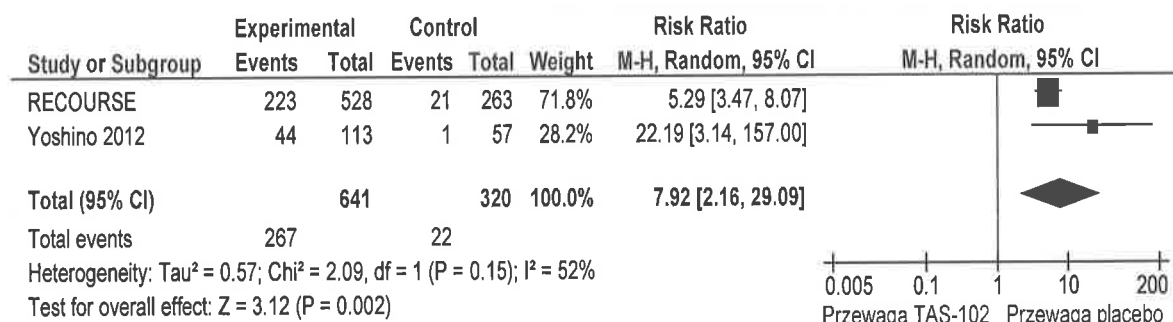
Ryc. 39 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: anemia, ≥ 3. stopień ciężkości, miara – RR



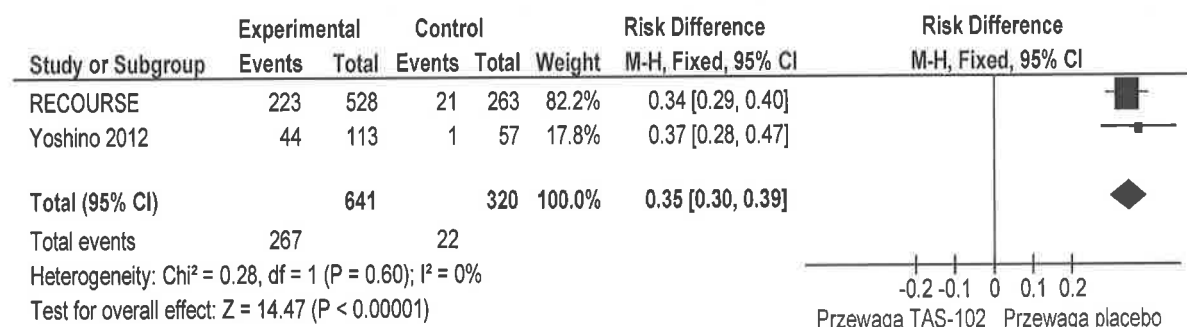
Ryc. 40 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: anemia, ≥ 3. stopień ciężkości, miara – RD



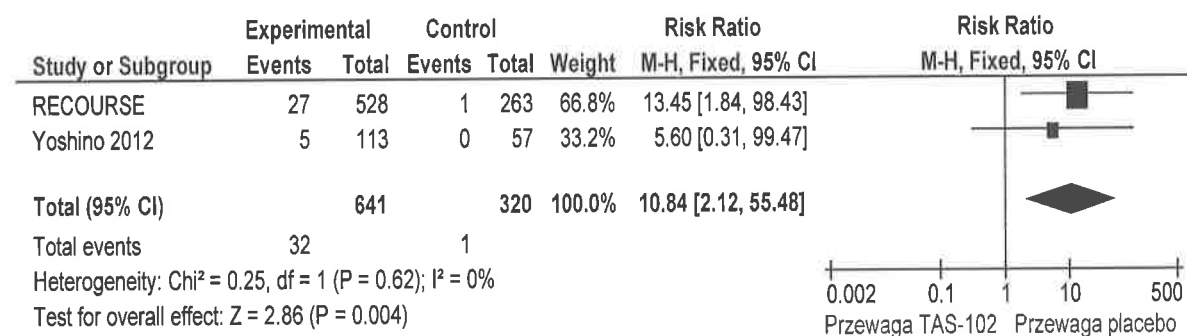
Ryc. 41 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: trombocytopenia, dowolny stopień ciężkości, miara – RR



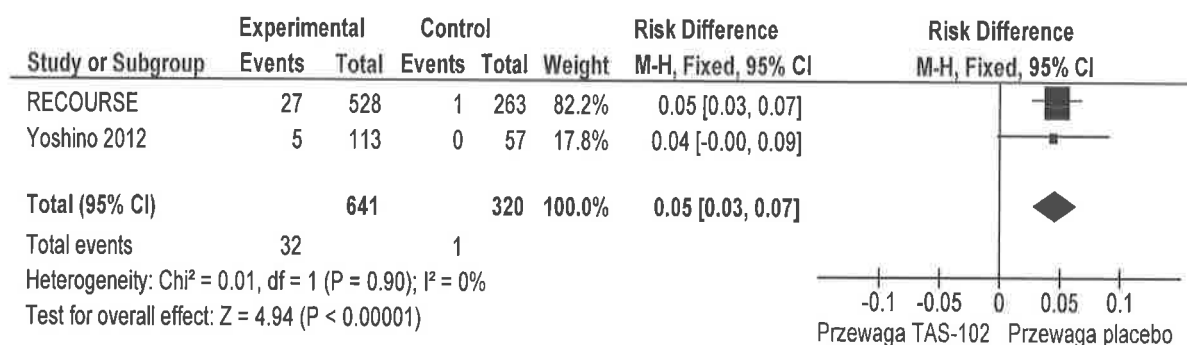
Ryc. 42 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: trombocytopenia, dowolny stopień ciężkości, miara – RD



Ryc. 43 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: trombocytopenia, ≥ 3 . stopień ciężkości, miara – RR



Ryc. 44 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: trombocytopenia, ≥ 3 . stopień ciężkości, miara – RD



4.2.7.7 Inne zdarzenia niepożądane

W Tab. 25 przedstawiono inne zdarzenia niepożądane raportowano w badaniach RECOURSE i Yoshino 2012.

Metaanaliza danych z badań wykazała istotnie większe ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej wśród pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem w porównaniu z placebo (wszystkie odnotowane zdarzenia wystąpiły w ≥ 3 . stopniu ciężkości, $p=0,01$).

Odnotowano także istotnie większe ryzyko łysienia wśród pacjentów przyjmujących T/T w porównaniu z pacjentami z grupy placebo.

W badaniu RECOURSE nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy pacjentami z grupy T/T a placebo pod względem występowania ciężkich zaburzeń nerek i wątroby oraz anoreksji (brak informacji o odsetku pacjentów z wymienionymi zdarzeniami niepożądanymi).

Tab. 25 Porównanie bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu z placebo: inne zdarzenia niepożądane

Punkt końcowy	Stopień ciężkości	Badanie	Triflurydyna/typiracyl				Placebo				RR (95% CI) p	RD (95% CI) p		
			n	N	%	n	N	%	n	N			%	p
Gorączka neutropeniczna	dowolny stopień ciężkości	RECOURSE*	20	533	4%	0	265	0%	0	265	0%	<0,001	13,04 (1,77; 95,81) p=0,01	0,04 (0,02; 0,06) p<0,001
	Yoshino 2012	RECOURSE*	20	533	4%	0	265	0%	0	265	0%	<0,001	13,04 (1,77; 95,81) p=0,01	0,04 (0,02; 0,06) p<0,001
Zapalenie jamy ustnej	dowolny stopień ciężkości	RECOURSE	43	533	8%	17	265	6%	0	265	0%	0,477	1,26 (0,73; 2,16) p=0,41	-
	Yoshino 2012	RECOURSE	43	533	8%	17	265	6%	0	265	0%	0,477	1,26 (0,73; 2,16) p=0,41	-
Zespół ręka stopa	dowolny stopień ciężkości	RECOURSE	2	533	<1%	0	265	0%	0	265	0%	1	2,49 (0,12; 51,69) p=0,56	-
	Yoshino 2012	RECOURSE	2	533	<1%	0	265	0%	0	265	0%	1	2,49 (0,12; 51,69) p=0,56	-
Niedo-krwienie mięśnia sercowego ^a	dowolny stopień ciężkości	RECOURSE*	12	533	2%	6	265	2%	0	265	0%	1	0,99 (0,38; 2,62) p=0,99	-
	Yoshino 2012	RECOURSE*	12	533	2%	6	265	2%	0	265	0%	1	0,99 (0,38; 2,62) p=0,99	-
Neuropatia obwodowa	dowolny stopień ciężkości	RECOURSE	2	533	<1%	1	265	<1%	0	265	<1%	1	0,99 (0,09; 10,92) p=1,00	-
	Yoshino 2012	RECOURSE	2	533	<1%	1	265	<1%	0	265	<1%	1	0,99 (0,09; 10,92) p=1,00	-
Neuropatia obwodowa	dowolny stopień ciężkości	RECOURSE	1	533	<1%	1	265	<1%	0	265	<1%	0,554	0,50 (0,03; 7,92) p=0,62	-
	Yoshino 2012	RECOURSE	1	533	<1%	1	265	<1%	0	265	<1%	0,554	0,50 (0,03; 7,92) p=0,62	-
Neuropatia obwodowa	dowolny stopień ciężkości	Yoshino 2012	0	113	0%	0	57	0%	0	57	0%	-	-	-
	Yoshino 2012	Yoshino 2012	0	113	0%	0	57	0%	0	57	0%	-	-	-

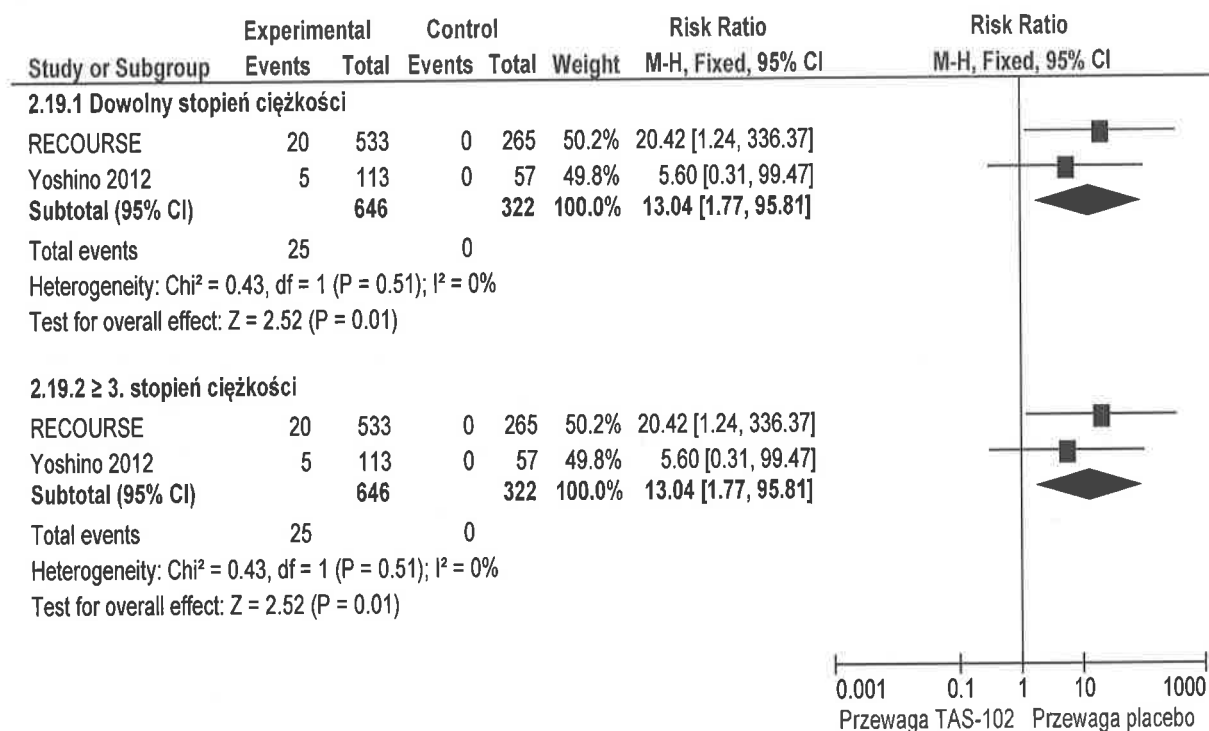
Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Analiza kliniczna.

Punkt końcowy	Stopień ciężkości	Badanie	Triflurydyna/typiracyl		Placebo		p	RR (95% CI) p	RD (95% CI) p	
			n	N	n	N				
tysienie	dowolny stopień ciężkości	RECOURSE	37	533	3	265	1%	<0,001	6,13 (1,91; 19,70) p=0,002	0,06 (0,03; 0,08) p<0,001

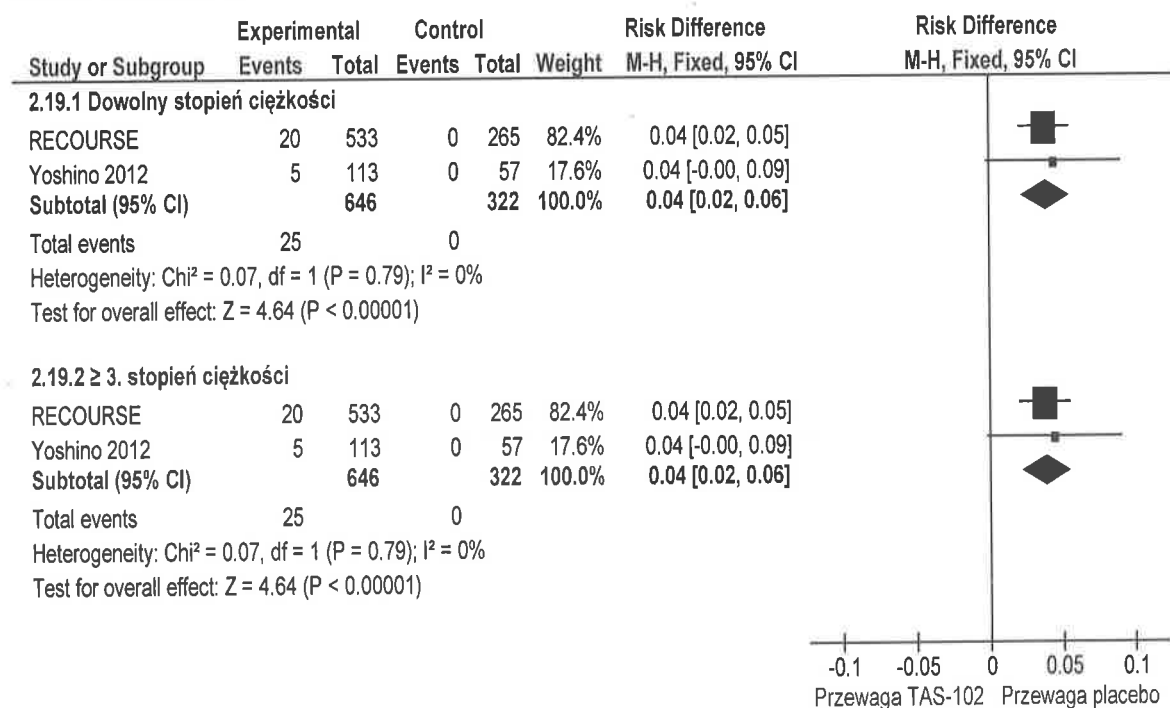
*zdarzenie związane z leczeniem fluoropirymidyną

[^]w tym zawał serca, dusznica bolesna, niedokrwienie mięśnia sercowego

Ryc. 45 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: gorączka neutropeniczna, miara – RR



Ryc. 46 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: gorączka neutropeniczna, miara – RD



4.2.7.8 Zmiany w dawkowaniu triflurydyny/typiracylu

W badaniu RECOURSE wśród pacjentów przyjmujących triflurydynę/typiracyl 73 chorych (14%) wymagało redukcji dawki leku, przy czym 10% pacjentów wymagało 1 redukcji dawki, 3% pacjentów 2 redukcji dawki, a mniej niż 1% pacjentów wymagał 3 redukcji dawki T/T. Ponadto wśród pacjentów, którzy rozpoczęli co najmniej 2 cykle leczenia, u 53% niezbędne było opóźnienie rozpoczęcia kolejnego cyklu leczenia o ≥ 4 dni z powodu zdarzeń niepożądanych (Tab. 26). U około połowy z tych pacjentów opóźnienie rozpoczęcia kolejnego cyklu leczenia wydłużyło się do ≥ 8 dni.

W badaniu Yoshino 2012 wśród pacjentów przyjmujących triflurydynę/typiracyl 22 (20%) wymagało co najmniej jednej redukcji dawki leku, głównie z powodu neutropenii i/lub trombocytopenii. Ponadto u 35 (31%) pacjentów w grupy T/T niezbędna była przerwa w leczeniu, głównie z powodu neutropenii (Tab. 26). Mediana czasu przerwy w leczeniu wynosiła 7 dni (IQR 3,0; 8,5). U wszystkich pacjentów udało się opanować zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwy w leczeniu – pacjenci kontynuowali leczenie T/T.

Tab. 26 Zmiany w dawkowaniu triflurydyny/typiracylu w czasie trwania leczenia

Badanie	Punkt końcowy	n	N	%
RECOURSE	redukcja dawki T/T	73	533	14%
	1 redukcja dawki T/T	53	533	10%
	2 redukcje dawki T/T	18	533	3%
	3 redukcje dawki T/T	2	533	<1%
	opóźnienie rozpoczęcia kolejnego cyklu leczenia o ≥ 4 dni*	b.d.	b.d.	53%
Yoshino 2012	redukcja dawki T/T	22	113	20%
	przerwa w leczeniu^	35	113	31%

*wśród pacjentów, którzy rozpoczęli co najmniej 2 cykle leczenia
^mediana przerwy w leczeniu wynosiła 7 dni (IQR 3,0 ; 8,5)

4.2.8 Informacje o efektywności praktycznej i bezpieczeństwie triflurydyny/typiracylu pochodzące z doniesień o niższym poziomie wiarygodności

4.2.8.1 Metodologia i ocena jakości zakwalifikowanych badań

W wyniku przeglądu systematycznego do analizy zakwalifikowano 1 retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną (Masuishi 2016¹³) oraz 5 badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej: Yoshino 2016¹⁴ (prospektywne), Arita 2016¹⁵, Hamauchi 2016¹⁶, Kimura 2016¹⁷, Kotani 2016¹⁸ (retrospektywne).

Badanie Masuishi 2016 miało na celu porównanie skuteczności praktycznej (OS, PFS, odpowiedź na leczenie) i bezpieczeństwa regorafenibu z terapią triflurydyną/typiracylem. W związku z tym, iż w niniejszej analizie regorafenib nie został przyjęty

jako komparator dla T/T, wyniki z badania przedstawiono jedynie dla ramienia triflurydyny/typiracylu.

Badanie Yoshino 2016 było badaniem postmarketingowym (N=3420), a jego celem była ocena bezpieczeństwa, w tym występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem triflurydyną/typiracylem.

Celem badania Arita 2016 była ocena skuteczności triflurydyny/typiracylu w rzeczywistej praktyce klinicznej pod względem przeżycia całkowitego, przeżycia bez progresji oraz odpowiedzi na leczenie, a także ocena bezpieczeństwa terapii. W badaniu Kotani 2016 oceniano skuteczność (PFS, OS, odpowiedź na leczenie) oraz bezpieczeństwo triflurydyny/typiracylu w rzeczywistej praktyce klinicznej, natomiast w badaniu Hamauchi 2016 oceniano zależność pomiędzy stopniem neutropenii wywołanej przez T/T a skutecznością leku (PFS, OS, odpowiedź na leczenie) oraz bezpieczeństwo leku. Celem badania Kimura 2016 była ocena bezpieczeństwa oraz przebiegu terapii triflurydyną/typiracylem.

Badania obserwacyjne zakwalifikowane do analizy klinicznej różniły się pod względem liczebności populacji. Największym badaniem było postmarketingowe badanie Yoshino 2016, w którym populację stanowiło 3420 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego. Pozostałe badania miały mniejszą liczebność, a wielkość populacji leczonej triflurydyną/typiracylem wynosiła od 23 do 95 chorych.

Jakość odnalezionych badań obserwacyjnych oceniano za pomocą skali NICE dla badań jednoramiennych (Aneks 8.6) oraz skali NOS dla badania z grupą kontrolną (Aneks 8.7). Jednoramienne badania obserwacyjne zakwalifikowane do analizy charakteryzowały się umiarkowaną/wysoką jakością i uzyskały od 5 do 7 punktów w skali NICE. Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną (Masuishi 2016) charakteryzował się wysoką jakością wg skali NOS.

Krótką charakterystykę badań przedstawiono w Tab. 27.

Tab. 27 Charakterystyka badań obserwacyjnych dotyczących skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Okres obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji	Metoda badania	Jakość badania wg NICE/NOS
Arita 2016 ¹⁵	wieloośrodkowe (6), Japonia	43	mediana cykli T/T 3 (zakres 1; 13)	pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego leczeni triflurydyną/typiracylem	triflurydyna/typiracyl (dawkowanie zgodne z ChPL*)	retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	6/8
Hamauchi 2016 ¹⁶	dwa ośrodki, Japonia	95	mediana czasu obserwacji 9,1 miesiąca	pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego leczeni triflurydyną/typiracylem	triflurydyna/typiracyl (dawkowanie zgodne z ChPL*)	retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	6/8
Kimura 2016 ¹⁷	jednoośrodkowe, Japonia	23	brak danych	pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego leczeni triflurydyną/typiracylem	triflurydyna/typiracyl (dawkowanie zgodne z ChPL*)	retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	5/8
Kotani 2016 ¹⁸	jednoośrodkowe, Japonia	55	mediana czasu obserwacji 6 miesięcy	pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego leczeni triflurydyną/typiracylem,	triflurydyna/typiracyl (dawkowanie zgodne z ChPL*)	retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	5/8
Masuishi 2016 ¹³	dwa ośrodki, Japonia	200 (146 pacjentów w grupie regorafenu i 54 w grupie T/T)	mediana czasu obserwacji 5,9 miesięcy w grupie T/T	pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego leczeni regorafenibem lub triflurydyną/typiracylem (do analizy włączono jedynie pacjentów z gr. T/T)	regorafenib; triflurydyna/typiracyl (dawkowanie zgodne z ChPL*)	retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	P: **** CZ: ** E: **
Yoshino 2016 ¹⁴	wieloośrodkowe (1134), Japonia	3420	6 miesięcy	pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego leczeni triflurydyną/typiracylem	triflurydyna/typiracyl (dawkowanie zgodne z ChPL*)	prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej (badanie postmarketingowe)	7/8

*35 mg/m² powierzchni ciała podawane doustnie dwa razy na dobę od 1. do 5. dnia oraz od 8. do 12. dnia każdego 28-dniowego cyklu
P – dobór pacjentów, CZ – czynniki zakłócające, E – ocena efektów zdrowotnych

4.2.8.2 Opis populacji

Do wszystkich badań obserwacyjnych kwalifikowano pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego. Kryteria włączenia i wykluczenia z badań przedstawiono w Tab. 28.

Wszystkie badania przeprowadzone zostały w japońskich ośrodkach, w związku z czym założono, iż 100% populacji stanowili Azjaci. We wszystkich badaniach zakwalifikowanych do analizy ponad 80% pacjentów charakteryzowało się stopniem sprawności 0-1 wg ECOG. Zdecydowana większość pacjentów była uprzednio leczona terapiami zawierającymi fluoropirymidyny, oksaliplatynę, irynotekan, przeciwciała anti-VEGF i anti-EGFR (u pacjentów z dzikim typem genu KRAS). Część pacjentów przyjmowała także regorafenib. W badaniu Kimura 2016 odsetek pacjentów stosujących poszczególne terapie był niższy niż w pozostałych badaniach. Jedynie w badaniu Yoshino 2016 nie podano odsetków pacjentów stosujących wymienione terapie, jednak zgodnie z kryteriami włączenia chorzy mieli być oporni na leczenie standardowymi chemioterapiami. Szczegółowa charakterystykę pacjentów przedstawiono w Tab. 29.

Tab. 28 Kryteria kwalifikacji i wykluczenia z badań obserwacyjnych włączonych do opracowania

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Arita 2016	<ul style="list-style-type: none"> - potwierdzony przerzutowy lub nawrotowy rak jelita grubego, - oporność lub nietolerancja na fluoropirymidyny, oksaliplatynę, irynotekan, przeciwciała anti-EGFR (u pacjentów z dzikim typem genu KRAS) 	-
Hamauchi 2016	<ul style="list-style-type: none"> - potwierdzony histologiczne, nieoperacyjny, przerzutowy gruczolakorak jelita grubego, - status ECOG 0-2, - odpowiednie funkcje szpiku kostnego, nerek i wątroby, - stosowanie uprzednio co najmniej 2 linii leczenia, - oporność lub nietolerancja na fluoropirymidyny, oksaliplatynę, irynotekan, przeciwciała anti-VEGF i anti-EGFR (u pacjentów z dzikim typem genu KRAS) 	-
Kimura 2016	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem jelita grubego 	-
Kotani 2016	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego leczeni T/T w kolejnej linii leczenia po leczeniu standardowymi chemioterapiami 	-

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Masuishi 2016	<ul style="list-style-type: none"> - potwierdzony histologicznie, nieoperacyjny, przerzutowy gruczolakorak jelita grubego, - oporność lub nietolerancja na fluoropirymidyny, oksaliplatynę, irynotekan, przeciwciała anti-VEGF i anti-EGFR (u pacjentów z dzikim typem genu KRAS), - status ECOG 0-2, - odpowiednie funkcje szpiku kostnego, nerek i wątroby 	<ul style="list-style-type: none"> - stosowanie uprzednio regorafenibu lub T/T
Yoshino 2016	<ul style="list-style-type: none"> - przerzutowy rak jelita grubego oporny na leczenie standardowymi chemioterapiami, - status ECOG 0-1, - odpowiednie funkcje szpiku kostnego, nerek i wątroby 	<ul style="list-style-type: none"> - przyjmowanie innych leków cytotoksycznych lub biologicznych, - nadwrażliwość na T/T

Tab. 29 Charakterystyka pacjentów z badań obserwacyjnych włączonych do opracowania

Cecha	Arita 2016 (N=43)	Kimura 2016 (n=23)	Kotani 2016 (N=55)	Masuishi 2016 (N=54)	Hamauchi 2016 (N=95)	Yoshino 2016 (N=3420)
Wiek, mediana (zakres)	63 (38; 85)	69 (42; 77)	66 (38; 78)	30 (56) <65l. 24 (44) ≥65l.	64 (32; 90)	66 (24; 92)
Płeć, n (%)						
męska	24 (56)	12 (52,2)	27 (49,1)	30 (56)	55 (58)	2065 (60,4)
żeńska	19 (44)	11 (47,8)	28 (50,9)	24 (44)	40 (42)	1355 (39,6)
Rasa, n (%)						
biała	0	0	0	0	0	0
azjatycka	43 (100)^	23 (100)^	55 (100)^	54 (100)^	95 (100)^	3420 (100)*
Status ECOG, n (%)						
0	13 (30)	13 (56,5)	23 (41,8)	46 (85)	35 (37)	3396 (99,3)
1	26 (61)	6 (26,1)	26 (47,3)		51 (54)	
2	4 (9)	1 (4,3)	6 (10,9)	8 (15)	9 (9)	21 (0,6)
3	-	-	-	-	-	3 (0,1)
Mutacja KRAS (egzon 2), n (%)						
tak	18 (42)	-	22 (40,0)	32 (59)	40 (42)	-
nie	24 (56)	-	33 (60,0)	21 (39)	54 (57)	-
brak danych	1 (2)	-	-	1 (2)	1 (1)	-
Czas od rozpoczęcie pierwszej linii chemioterapii, miesiące						
<18	-	-	17 (30,9)	16 (30)	19 (20)	-
≥18	-	-	38 (69,1)	38 (70)	76 (80)	-
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)						

Cecha	Arita 2016 (N=43)	Kimura 2016 (n=23)	Kotani 2016 (N=55)	Masuishi 2016 (N=54)	Hamauchi 2016 (N=95)	Yoshino 2016 (N=3420)
1-2	-	-	15 (27,3)	-	mediana	-
3	-	-	24 (43,6)	-	3 (2; 7)	-
≥4	-	-	16 (29,1)	-	-	-
Wcześniej stosowane leki, n (%)						
fluoropirymidyna	43 (100)	19 (82,6) ‡	55 (100)	54 (100)	95 (100)	-
irynotekan	39 (91)	11 (47,8) ‡	52 (94,5)	47 (87)	94 (99)	-
oksalipłatylna	43 (100)	4 (17,4) ‡	54 (97,6)	52 (96)	91 (96)	-
bewacyzumab	32 (74) †	6 (26,1) ‡	54 (97,6)	52 (96)	89 (94)	-
przeciwciało an- ty-EGFR	24 (100)	6 (26,1) ‡	27 (49,1)	25 (46)	50 (93)	-
regorafenib	16 (37)	2 (8,7) ‡	32 (58,2)	-	47 (49)	-
*do badania włączano jedynie Japończyków; ^brak szczegółowych danych. jednak badanie przeprowadzono tylko japońskich ośrodkach †bewacyzumab/ramucirumab ‡obliczono na podstawie podanych schematów terapeutycznych						

4.2.8.3 Skuteczność

Skuteczność praktyczna triflurydyny/typiracylu w leczeniu chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego była przedmiotem oceny w 4 retrospektywnych badaniach obserwacyjnych: Arita 2016, Hamauchi 2016, Kotani 2016 oraz Masuishi 2016. W badaniach analizowano przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji oraz odpowiedź na leczenie.

Mediana przeżycia całkowitego była zróżnicowana pomiędzy badaniami i wynosiła od 5,3 do 7,6 miesiąca (w randomizowanym badaniu RECURSE mediana OS w grupie triflurydyny/typiracylu wynosiła 7,2 miesiąca; 95% CI: 6,6; 7,8). Mediana przeżycia bez progresji w badaniach obserwacyjnych wynosiła od 2 do 2,5 miesiąca i była zgodna z medianą PFS w badaniach randomizowanych. Wyniki dotyczące OS i PFS dla poszczególnych badań przedstawiono w Tab. 30.

Tab. 30 Przeżycie całkowite oraz przeżycie bez progresji w badaniach obserwacyjnych włączonych do opracowania

Badanie	Mediana OS (95% CI), miesiące	Mediana PFS (95% CI), miesiące
Arita 2016	7,6	2,5
Hamauchi 2016	5,9	2,0
Kotani 2016	5,3 (95% CI: 3,5; 7,2)	2,0 (95% CI: 1,7; 2,3)
Masuishi 2016	6,5 (95% CI: 5,3; 8,3)*	2,1 (95% CI: 1,8; 3,1)^
*n/N (%): 36/54 (67%) ^ n/N (%): 50/54 (93%)		

We wszystkich badaniach dotyczących skuteczności praktycznej oceniano odpowiedź na leczenie triflurydyną/typiracylem (Tab. 31). U żadnego pacjenta nie uzyskano całkowitej odpowiedzi na leczenie, a częściową odpowiedź stwierdzono jedynie u 3 pacjentów. Wyniki te były zgodne z wynikami z badań randomizowanych, w których również nie odnotowano całkowitej odpowiedzi na leczenie, a odsetek pacjentów z częściową odpowiedzią wynosił ok. 1%.

W badaniach obserwacyjnych odnotowano stabilizację choroby u 23-39% pacjentów, a kontrolę choroby stwierdzono u 33-39% chorych. Wyniki uzyskane w badaniach obserwacyjnych były niższe niż w badaniach randomizowanych, w których stabilizację choroby oraz kontrolę choroby stwierdzono u odpowiednio 42,5% oraz 43,5% pacjentów.

W badaniach Hamauchi 2016 i Masuishi 2016 odnotowano, iż mediana czasu do niepowodzenia leczenia (TTF) wynosiła 2 miesiące (Tab. 32) i była zbliżona do wyniku z badania randomizowanego.

Tab. 31 Odpowiedź na leczenie w badaniach obserwacyjnych włączonych do opracowania

Punkt końcowy	Arita 2016 (N=43)	Hamauchi 2016 (N=95)	Kotani 2016 (N=55)	Masuishi 2016 (N=54)
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	0	0	0*	0*
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	1 (3)	0	2 (3,7)	0
Stabilizacja choroby	10 (23)	34 (39)	18 (33,3)	18 (37,5)
Progresja choroby (PD)	27 (62)	b.d.	7 (13,0)	b.d.
nie-CR/nie-PD	2 (5)	b.d.	b.d.	b.d.
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	1 (3)	0*	2 (3,7)	0
Kontrola choroby (DCR)	13 (33)	34 (39)	20 (37,0)	18 (37,5)
*obliczenia własne na podstawie dostępnych danych dotyczących odsetka pacjentów z CR, PR, ORR i DCR				

Tab. 32 Czas do niepowodzenia leczenia w badaniach obserwacyjnych włączonych do opracowania

Badanie	Czas do niepowodzenia leczenia (TTF), mediana (95% CI), miesiące
Hamauchi 2016	2,0
Masuishi 2016	2,0 (95% CI: 1,7; 2,8)

4.2.8.4 Bezpieczeństwo

We wszystkich badaniach obserwacyjnych włączonych do analizy oceniano bezpieczeństwo stosowania terapii triflurydyną/typiracylem, przy czym w badaniach Arita 2016, Hamauchi 2016, Kimura 2016, Kotani 2016 i Masuishi 2016 raportowano występowanie zdarzeń niepożądanych, natomiast w badaniu Yoshino 2016 oceniano występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ADR, ang. *adverse drug reactions*) oraz poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (SADR, ang. *serious adverse*

drug reactions) w rzeczywistej praktyce klinicznej. W związku z tym wyniki dotyczące bezpieczeństwa z 5 pierwszych badań przedstawiono razem, natomiast wyniki badania Yoshino 2016 przedstawiono oddzielnie.

W badaniach Arita 2016, Hamauchi 2016, Kimura 2016, Kotani 2016 i Masuishi 2016 raportowano hematologiczne i niehematologiczne zdarzenia niepożądane (odpowiednio Tab. 33 i Tab. 34).

Do raportowanych zdarzeń hematologicznych należały:

- leukopenia (59-78% pacjentów, ≥ 3 stopień ciężkości u 18-27%),
- neutropenia (63-72% pacjentów, ≥ 3 stopień ciężkości u 37-43%),
- anemia (81-96% pacjentów, ≥ 3 stopień ciężkości u 22-24%),
- trombocytopenia (17-53% pacjentów, ≥ 3 stopień ciężkości u 2-7%),
- gorączka neutropeniczna (2-7% pacjentów, przy czym u wszystkich była to gorączka o stopniu ciężkości ≥ 3).

Profil zdarzeń hematologicznych z badań obserwacyjnych był zgodny z profilem z badań randomizowanych. W badaniach obserwacyjnych stwierdzono jedynie większe odsetki pacjentów, u których wystąpiła anemia, w tym o stopniu ciężkości ≥ 3 .

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niehematologicznych należały nudności, anoreksja, zmęczenie, biegunka, a także podwyższone poziomy enzymów wątrobowych.

Tab. 33 Hematologiczne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach obserwacyjnych włączonych do opracowania

Zdarzenie niepożądane	Stopień ciężkości	Arita 2016 (N=43)	Hamauchi 2016 (N=95)	Kimura 2016 (N=23)	Kotani 2016 (N=55)	Masuishi 2016 (N=54)
Leukopenia	dowolny	31 (72)	62 (65)	-	43 (78,2)	32 (59)
	≥ 3 stopień	11 (26)	17 (18)	-	15 (27,2)	10 (19)
Neutropenia	dowolny	31 (72)	64 (67)	16 (69,6)	35 (63,6)	34 (63)
	≥ 3 stopień	20 (44)	40 (42)	10 (43,5)	23 (41,8)	20 (37)
Anemia	dowolny	41 (95)	80 (84)	-	53 (96,4)	44 (81)
	≥ 3 stopień	10 (23)	21 (22)	-	13 (23,6)	13 (24)
Trombocytopenia	dowolny	23 (53)	40 (42)	4 (17,4)	26 (47,3)	20 (37)
	≥ 3 stopień	3 (7)	5 (5)	0	1 (1,8)	2 (4)
Gorączka neutropeniczna	dowolny	3 (7)	2 (2)	-	3 (5,5)	3 (6)
	≥ 3 stopień	3 (7)	2 (2)	-	3 (5,5)	3 (6)

Tab. 34 Niehematologiczne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach obserwacyjnych włączonych do opracowania

Zdarzenie niepożądane	Arita 2016 (N=43)	Hamauchi 2016 (N=95)	Kimura 2016 (N=23)	Kotani 2016 (N=55)	Masuishi 2016 (N=54)
Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane	b.d.	b.d.	22 (95,7)		
Anoreksja	21 (49)	68 (72)	7 (30,4)	20 (36,4)	43 (80)
Biegunka	8 (19)	25 (26)	2 (8,7)	3 (5,5)	17 (31)
Ból głowy	b.d.	b.d.	1 (4,3)	b.d.	b.d.
Ciężka hiponatremia	2 (5)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Ciężka niedrożność jelit	3 (7)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Ciężki krwotok	2 (5)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Gorączka	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	10 (19)
Hiperkalcemia	b.d.	b.d.	1 (4,3)	b.d.	b.d.
Infekcja	6 (14)	b.d.	b.d.	7 (12,7)	b.d.
Łysienie	b.d.	b.d.	1 (4,3)	b.d.	b.d.
Nudności	22 (51)*	59 (62)	14 (60,9)	16 (29,1)	39 (72)
Obniżony poziom albuminy	39 (91)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Oligochromia	b.d.	b.d.	12 (52,2)	b.d.	b.d.
Podwyższony poziom ALP	34 (79)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Podwyższony poziom ALAT	27 (63)	17 (18)	1 (4,3)^	b.d.	9 (17)
Podwyższony poziom AspAT	34 (79)	36 (38)		b.d.	21 (39)
Podwyższony poziom bilirubiny	12 (28)	20 (21)	1 (4,3)	b.d.	12 (22)
Podwyższony poziom kreatyniny	15 (35)	11 (12)	2 (8,7)	b.d.	6 (11)
Wymioty	b.d.	b.d.	3 (13,0)	4 (7,3)	20 (37)
Wysypka	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	6 (11)
Zaburzenia oka	b.d.	b.d.	1 (4,3)	b.d.	b.d.
Zaburzenia smaku	b.d.	b.d.	2 (8,7)	b.d.	b.d.
Zapalenie jamy ustnej	b.d.	b.d.	1 (4,3)	b.d.	b.d.
Zapalenie śluzówki jamy ustnej	b.d.	25 (26)	b.d.	b.d.	17 (31)
Zespół ręka-stopą	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	3 (6)
Złe samopoczucie	b.d.	b.d.	7 (30,4)	b.d.	
Zmęczenie	b.d.	76 (80)	b.d.	31 (56,4)	42 (78)
*nudności/wymioty					
^podwyższony poziom ALAT/AspAT					

W badaniu Yoshino 2016 oceniano występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ADR) oraz poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (SADR) w rzeczywistej praktyce klinicznej. Do badania włączono 3420 pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem. Odnotowano 370 zdarzeń związanych z leczeniem triflurydyną/typiracylem u 219 pacjentów, w tym 89 poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz 281 nie-SADR. Nie odnotowano istotnego wzrostu występowania SADR lub nie-SADR wśród pacjentów w wieku ≥ 70 lat w porównaniu z młodszymi pacjentami.

Spośród wszystkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 185 (50%) miało charakter hematologiczny i wystąpiło u 125 pacjentów. Do najczęściej występujących zdarzeń hematologicznych należała neutropenia. Zgon związany z leczeniem z powodu infekcji związanej z poważną neutropenią stwierdzono u 2 chorych. Liczbę odnotowanych zdarzeń hematologicznych i niehematologicznych przedstawiono w Tab. 35.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania triflurydyny/typiracylu wśród pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego raportowane w badaniu Yoshino 2016 były zgodne z profilem bezpieczeństwa opisanym w randomizowanych badaniach klinicznych T/T. Nie zaobserwowano nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych w badanej populacji.

Tab. 35 Występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem triflurydyną/typiracylem w rzeczywistej praktyce klinicznej (Yoshino 2016)

Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (N=3420)	nie-SADR	SADR	Razem
Hematologiczne			
neutropenia	70	7	77
leukopenia	25	3	28
trombocytopenia	14	9	23
anemia	12	8	20
gorączka neutropeniczna	1	18	19
infekcje	0	6	6
inne	5	7	12
Niehematologiczne			
nudności	31	2	33
anoreksja	27	4	31
biegunka	20	5	25
zmęczenie	17	0	17
wymioty	11	2	13
choroba śródmiąższowa płuc	0	7	7
inne	48	11	59

5 OGRANICZENIA ANALIZY

Ograniczeniem niniejszej analizy klinicznej jest niewielka ilość randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny triflurydyny/typiracylu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Do analiz włączono 2 randomizowane badania triflurydyny/typiracylu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego spełniające kryteria włączenia do przeglądu: RECOURSE i Yoshino 2012. Łącznie w badaniach T/T wzięło udział 972 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego.

Oba badania zakwalifikowane do analizy były poprawnie zaprojektowanymi kontrolowanymi próbami klinicznymi z randomizacją, charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego i uzyskały maksymalną ocenę w skali Jadad. W obu badaniach stwierdzono podobieństwo grup w momencie randomizacji (z wyjątkiem odsetka pacjentów z badania Yoshino 2012, którym podawano chemioterapię uzupełniającą - większy odsetek pacjentów z gr. T/T niż placebo otrzymywał chemioterapię uzupełniającą - 48% vs 26%). Wyniki obu badań analizowano w populacji ITT.

Populacje z badań RECOURSE i Yoshino 2012 w niewielkim stopniu różniły się między sobą w odniesieniu do uprzednio stosowanych terapii. W obydwu badaniach u ponad 80% pacjentów stosowano wcześniej 3 lub więcej linii leczenia, a wszyscy pacjenci przyjmowali chemioterapie oparte o fluoropirymidynę, oksaliplatynę i irynotekan. W badaniu RECOURSE wszyscy pacjenci (z wyjątkiem 1 z gr. placebo, co stanowi mniej niż 1% badanej populacji) przyjmowali bewacyzumab, natomiast w badaniu Yoshino 2012 bewacyzumab przyjmowało wcześniej 80% chorych. Leki z grupy przeciwciał anti-EGFR przyjmowali prawie wszyscy pacjenci z dzikim typem genu KRAS w badaniu RECOURSE (z wyjątkiem 1 pacjenta z grupy T/T i 1 z grupy placebo) oraz 46 (91%) pacjentów z dzikim typem genu KRAS z gr. T/T i 23 (96%) pacjentów z gr. placebo w badaniu Yoshino 2012. Do badania RECOURSE włączano chorych ze stopniem sprawności 0 – 1 wg ECOG, a do badania Yoshino 2012 ze stopniem sprawności 0 – 2 wg ECOG, jednak jedynie ok. 2% pacjentów charakteryzowało się stopniem sprawności 2.

Populacje z obu badań różniły się istotnie pod względem rasy pacjentów włączonych do leczenia triflurydyną/typiracylem. Do badania RECOURSE włączono głównie pacjentów rasy białej (57,5%) oraz azjatyckiej (34,7%), natomiast do badania Yoshino 2012 jedynie pacjentów rasy azjatyckiej. Analiza w subpopulacjach (pacjenci pochodzący z Japonii vs pacjenci pochodzący z Europy, USA i Australii) przeprowadzona w badaniu RECOURSE wykazała brak wpływu rasy na skuteczność leczenia triflurydyną/typiracylem (rozdział 4.2.6.1.2 i 4.2.6.2.2). Wykazano również brak różnic pomiędzy pacjentami pochodzącym z Japonii, Europy oraz USA pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych, w tym o 3. stopniu ciężkości, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz hospitalizacji.¹⁹

W związku z powyższym, pomimo różnic w populacjach z badań RECOURSE i Yoshino 2012, dla punktów końcowych raportowanych w obu badaniach, przeprowadzono metaanalizy skuteczności i bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo. Wyniki części metaanaliz dotyczących bezpieczeństwa charakteryzowały się dużą heterogenicznością danych, która mogła wynikać z opisanych powyżej różnic w charakterystyce populacji, w związku z czym należy je interpretować z odpowiednią ostrożnością.

Dodatkowo, na potrzeby analizy efektywności praktycznej oraz bezpieczeństwa w rzeczywistej praktyce klinicznej, do analizy zakwalifikowano 6 badań obserwacyjnych, w których chorym z przerzutowym rakiem jelita grubego podawano triflurydynamę/typiracyl. Wszystkie badania obserwacyjne zostały przeprowadzone w japońskich ośrodkach, w związku z czym założono, iż 100% populacji stanowili Azjaci.

6 Dyskusja

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego w bazach danych MEDLINE, EMBASE, Cochrane oraz na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. W celu analizy skuteczności i bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, do analizy kwalifikowano pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne i rejestry pacjentów, które dotyczyły >20 pacjentów przyjmujących T/T. Jakość randomizowanych badań klinicznych włączonych do przeglądu oceniano przy użyciu procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook* oraz za pomocą skali Jadad. Jakość badań jednoramiennych oceniano wg skali NICE, natomiast badań obserwacyjnych z grupą kontrolną za pomocą skali NOS.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych Oceny Technologii Medycznych (HTA) AOTMiT z 2016 r. oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i włączono do analizy 2 randomizowane badania kliniczne triflurydyny/typiracylu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego: RECOURSE i Yoshino 2012. Badania były poprawnie zaprojektowanymi próbami klinicznymi, przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby, charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego i uzyskały maksymalną punktację w skali Jadad.

W obu badaniach porównywano skuteczność i bezpieczeństwo triflurydyny/typiracylu z placebo. Ponadto pacjenci z obu analizowanych grup przyjmowali najlepszą terapię podtrzymującą.

W badaniach zakwalifikowanych do analizy oceniano takie punkty końcowe jak:

- przeżycie całkowite,
- przeżycie bez progresji,
- obiektywna odpowiedź na leczenie,
- wskaźnik kontroli choroby,
- zdarzenia niepożądane.

Jako źródło informacji o skuteczności oraz bezpieczeństwie triflurydyny/typiracylu w rzeczywistej praktyce klinicznej, do analizy klinicznej włączono jedno retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną oraz 5 jednoramiennych badań obserwacyjnych (jedno prospektywne, pozostałe retrospektywne). Badania zostały ocenione jako umiarkowanej lub wysokiej jakości wg skali NICE/NOS.

W wyniku wyszukiwania badań wtórnych nie zidentyfikowano opublikowanych przeglądów systematycznych oraz metaanaliz dotyczących triflurydyny/typiracylu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego.

6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Do badań RECURSE i Yoshino 2012 kwalifikowano pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy uprzednio stosowali co najmniej 2 schematy standardowych chemioterapii, które obejmowały fluoropirymidynę, oksaliplatynę i irynotekan, a w badaniu RECURSE także bewacyzumab oraz u pacjentów z dzikim typem genu KRAS cetuksymab lub panitumumab. Zdecydowana większość pacjentów charakteryzowała się stopniem sprawności 0 – 1 wg ECOG.

Pomimo różnic w charakterystyce populacji (analiza heterogeniczności, rozdział 4.2.5) wyniki z badań analizowano łącznie. W sytuacji, gdy dany punkt końcowy występował w więcej niż jednym badaniu przeprowadzano metaanalizę skuteczności lub bezpieczeństwa.

6.2.1 Skuteczność

6.2.1.1 Przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach RECURSE i Yoshino 2012 było przeżycie całkowite. W finalnej analizie przeżycia w badaniu RECURSE mediana przeżycia całkowitego wynosiła 7,2 miesiąca (95% CI: 6,6; 7,8) w grupie triflurydyny/typiracylu i 5,2 (95% CI: 4,6; 5,9) w grupie placebo (HR=0,69; 95% CI: 0,59; 0,81; $p<0,001$), natomiast w badaniu Yoshino 2012 mediana OS wynosiła 9,0 miesięcy wśród pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem i 6,6 miesiąca w grupie placebo (HR=0,63; 95% CI: 0,45; 0,87; $p=0,0066$).

Metaanaliza danych z obu badań wykazała istotną przewagę T/T nad placebo pod względem poprawy przeżycia całkowitego u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (HR=0,68; 95% CI: 0,59; 0,78; $p<0,001$).

Przeżycie bez progresji oceniano w obu badaniach włączonych do analizy klinicznej. W badaniu RECURSE mediana przeżycia bez progresji wynosiła 2,0 miesiące (95% CI: 1,9; 2,1) w grupie pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem oraz 1,7 miesiąca (95% CI: 1,7; 1,8) w grupie placebo, natomiast w badaniu Yoshino 2012 mediana PFS wynosiła 2,0 miesiące (95% CI: 1,9; 2,8) w grupie T/T i 1,0 miesiąc (95% CI: 1,0; 1,0) w grupie placebo (HR=0,41; 95% CI: 0,28; 0,59; $p<0,001$). Metaanaliza danych z obu badań wyka-

zała istotny dodatni wpływ stosowania triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo na wydłużenie przeżycia bez progresji (HR=0,47; 95% CI: 0,40; 0,54; p<0,001).

Dane dotyczące median przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji pochodzą z analizy zdefiniowanej w protokołach obu badań klinicznych – przy użyciu testu log-rank i modelu proporcjonalnych hazardów Coxa. Zastosowanie median OS i PFS do oceny efektu terapeutycznego terapii jest zwykle stosowane w badaniach klinicznych, gdyż pozwala na ocenę efektu zanim analizowane zdarzenie (zgon/progresja choroby) wystąpi u wszystkich pacjentów w badaniu. Wykazano jednak, iż dla danych prawostronnie skośnych, wyniki dotyczące przeżycia całkowitego przedstawione za pomocą mediany mogą zaniżyć efekt terapii w porównaniu do wyników przedstawionych za pomocą średnich.²⁰ W odróżnieniu od analizy klinicznej, analiza farmakoekonomiczna opiera się na średnich wartościach kosztów oraz efektów leczenia (średnia OS, PFS). Model parametryczny wykorzystany w analizie farmakoekonomicznej, dzięki któremu możliwa jest ekstrapolacja danych poza horyzont obserwacji, pozwala na oszacowanie średniego przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji. Wyniki analizy parametrycznej będącej podstawą modelu ocenianego przez NICE wskazują, iż przeżycie całkowite w grupie pacjentów leczonych triflurydyna/typiracylem było o średnio 3,2 miesiąca dłuższe niż w grupie placebo, [REDACTED]

[REDACTED] (Tab. 36).^{21,22}

Tab. 36 Dane dotyczące median i średnich OS i PFS z randomizowanych badań klinicznych triflurydyny/typiracyny

	RECOURSE		Yoshino 2012		Łączna analiza		
	T/T	Placebo	Różnica	T/T	Placebo	Różnica	Różnica
Przeżycie całkowite							
Mediana OS*†	7,2 (6,6; 7,8)	5,2 (4,6; 5,9)	2,0	9,0	6,6	2,4	-
Średnia OS‡	10,7 (9,8; 11,7)	7,7 (6,8; 8,8)	3,0				11,1 (10,2; 12,0) 7,9 (7,0; 8,8) 3,2
Przeżycie bez progresji							
Mediana PFS*	2,0 (1,9; 2,1)	1,7 (1,7; 1,8)	0,3	2,0 (1,9; 2,8)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0	-
Średnia PFS‡							

*model proporcjonalnego hazardu Coxa
†dane z finalnych analiz przeżycia, opisane w rozdziałach: 4.2.6.1 i 4.2.6.2
‡model parametryczny; dane dotyczące średnich OS dla badania RECOURSE oraz analizy łącznej pochodzą z dokumentu opublikowanego na stronie NICE²¹, dane dotyczące średnich PFS oraz OS dla badania Yoshino 2012 pochodzą z danych otrzymanych od zleceniodawcy²²

6.2.1.2 Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie oceniano w badaniu RECOURSE oraz Yoshino 2012 za pomocą kryteriów RECIST. Metaanaliza danych z badań dotycząca obiektywnej odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej jako całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie nie wykazała istotnych różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia tego punktu końcowego pomiędzy pacjentami przyjmującym triflurydynę/typiracyl a pacjentami z grupy placebo ($p=0,18$). Brak istotnej różnicy pod względem tego punktu końcowego pomiędzy analizowanymi grupami wynikał z bardzo małej liczby pacjentów osiągających odpowiedź na leczenie w obu ramionach badań (9/614 pacjentów z grupy T/T i 1/315 pacjentów z gr. placebo), co z kolei związane jest z zaawansowanym stadium choroby.

Stabilizację choroby zaobserwowano u 42% pacjentów przyjmujących T/T z badania RECOURSE i 43% pacjentów z tej grupy z badania Yoshino 2012 oraz u odpowiednio 16% i 11% pacjentów z grupy placebo. Metaanaliza danych wskazała na istotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia stabilizacji choroby u pacjentów przyjmujących T/T w porównaniu z placebo (RR=2,85; 95% CI: 2,15; 3,77; $p<0,001$).

W obu badaniach oceniano także wskaźnik kontroli choroby (DCR), zdefiniowany jako udział pacjentów z najlepszą odpowiedzią określoną jako całkowita/częściowa odpowiedź lub stabilizacja choroby z oceną co najmniej 6 tygodni po randomizacji. Metaanaliza danych wykazała istotną przewagę triflurydyny/typiracylu nad placebo pod względem prawdopodobieństwa osiągnięcia tego punktu końcowego (RR=2,89; 95% CI: 2,19; 3,80; $p<0,001$).

Czas do niepowodzenia leczenia (TTF) zdefiniowany jako czas pomiędzy randomizacją a przerwaniem leczenia, progresją lub zgonem z dowolnej przyczyny analizowano w badaniu Yoshino 2012. Mediana TTF wynosiła 1,9 miesiąca (95% CI: 1,3; 2,1), oraz 1,0 miesiąc (95% CI: 1,0; 1,0) odpowiednio w grupie T/T i placebo (HR=0,40; 95% CI: 0,28; 0,56).

6.2.1.3 Pogorszenie statusu ECOG

W badaniach triflurydyny/typiracylu nie analizowano wpływu terapii na jakość życia związaną ze zdrowiem, ale w badaniu RECOURSE analizowano zmiany statusu ECOG. Większość definicji jakości życia związanej ze zdrowiem obejmuje pięć wymiarów: funkcjonowanie fizyczne, psychologiczne, społeczne, poznawcze i ogólne poczucie dobrostanu.²³ Ocena jakości życia może być częściowo dokonana przez skalę Karnofsky'ego lub ECOG, które pozwalają określić stopień sprawności oraz stan ogólny pacjenta. Skala Karnofsky'ego to najstarsza skala pozwalająca określić stan ogólny oraz jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową.²⁴ Skala ma rozpiętość od 100 do 0, gdzie 100 oznacza stan idealny, a 0 – śmierć. Obecnie do oceny stanu ogólnego i jakości życia pacjenta z chorobą nowotworową zaleca się stosowanie skali ECOG.²⁵

W publikacji Teckle 2011 testowano hipotezę, iż pacjenci z nowotworem i wyższą oceną stanu zdrowia wg ECOG mają gorsze wyniki dotyczące jakości życia, określone na podstawie wieloatrybutowych instrumentów do pomiaru użyteczności (np. EQ-5D, HUI). Wyniki obrazujące powiązanie statusu ECOG z użytecznościami uzyskanymi za pomocą kwestionariuszy EQ-5D, SF-6D i HUI3 przedstawiono w tabeli poniżej. Wyniki uzyskane w analizie wskazują, iż wyższa ocena stanu zdrowia wg ECOG związana jest z niższymi wartościami użyteczności, a co za tym idzie z pogorszeniem jakości życia.²⁶

Tab. 37 Wyniki dotyczące jakości życia (wg EQ-5D, SF-6D, HUI3) w zależności od statusu ECOG²⁶

Status ECOG	Średni wynik		
	EQ-5D	SF-6D	HUI3
0	0,83	0,77	0,83
1	0,78	0,72	0,75
2-3	0,70	0,71	0,61

Skala ECOG pozwala na ocenę sprawności pacjenta, możliwość wykonywania codziennych czynności, zdolność do pracy, a więc obejmuje ona częściowo definicję jakości życia związanej ze zdrowiem. Zgodnie z Teckle 2011 wykazano powiązanie wyższej oceny statusu ECOG z niższymi wartościami użyteczności u pacjentów z nowotworami, a co za tym idzie na podstawie zmian statusu ECOG można pośrednio wnioskować o zmianach jakości życia.

W badaniu RECOURSE analizowano czas do pogorszenia statusu ECOG z 0 lub 1 do ≥ 2 . Wykazano istotną przewagę T/T nad placebo pod względem wydłużenia mediany czasu do pogorszenia statusu ECOG. Mediana czasu do pogorszenia statusu ECOG wynosiła odpowiednio 5,7 miesiąca oraz 4,0 miesiące (HR=0,66; 95% CI: 0,56; 0,78; $p < 0,001$). Pogorszenie statusu ECOG do ≥ 2 stwierdzono u 72% pacjentów z grupy T/T oraz 81% pacjentów z grupy placebo ($p=0,004$).

6.2.1.4 Analiza skuteczności w subpopulacjach

Analizy skuteczności triflurydyny/typiracylu dotyczące przeżycia całkowitego, przeżycia bez progresji i odpowiedzi na leczenie w subpopulacjach pacjentów w zależności od: statusu KRAS, czasu od diagnozy pierwszego przerzutu, regionu geograficznego pochodzenia, płci, wieku, statusu ECOG, pierwotnego ogniska choroby, oporności na fluoropirymidynę, stosowania regorafenibu, liczby wcześniejszych linii leczenia oraz liczby miejsc zajętych przerzutami, wykazały stały efekt działania triflurydyny/typiracylu niezależnie od charakterystyki populacji.

6.2.2 Bezpieczeństwo

Występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem w badaniu RECOURSE stwierdzono u 98% pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem oraz 93% pacjentów z grupy place-

bo. Wykazano, iż ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w tym zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia ciężkości było istotnie większe w grupie T/T w porównaniu z placebo (odpowiednio RR=1,05; 95% CI: 1,02; 1,09; $p=0,002$ oraz RR=1,34; 95% CI: 1,18; 1,53; $p<0,001$). Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach były łatwe do zarządzania m.in poprzez zmiany w dawkowaniu leku. Zaprzeszanie leczenia z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 4% chorych w grupie T/T i 2% chorych w grupie placebo.

Analiza bezpieczeństwa wykazała brak istotnych różnic pomiędzy triflurydyną/typiracylem a placebo pod względem:

- ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ($p>0,05$),
- ryzyka wystąpienia zgonu związanego z leczeniem ($p>0,05$),
- ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z leczenia, w tym związanych oraz nie związanych z leczeniem ($p>0,05$).

Wykazano tendencję w kierunku mniejszego ryzyka wystąpienia zgonu z powodu progresji choroby wśród pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem w porównaniu z placebo (RR=0,45; 95% CI: 0,18; 1,10; $p=0,08$).

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: nudności, wymioty, zmniejszenie apetytu, zmęczenie, biegunka, ból brzucha, gorączka, astenia, anoreksja. Stwierdzono istotnie większe ryzyko występowania nudności, wymiotów, zmniejszenia apetytu, zmęczenia, biegunki, astenii i anoreksji w dowolnym stopniu ciężkości wśród pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem w porównaniu z placebo ($p<0,05$). Wykazano brak istotnej różnicy pomiędzy badanymi grupami pod względem ryzyka wystąpienia bólu brzucha i gorączki w dowolnym stopniu ciężkości ($p>0,05$). Jednocześnie wykazano brak istotnej różnicy pomiędzy triflurydyną/typiracylem a placebo pod względem ryzyka wystąpienia nudności, wymiotów, zmniejszenia apetytu, zmęczenia, bólu brzucha, gorączki, astenii i anoreksji w 3. lub wyższym stopniu ciężkości ($p>0,05$). Stwierdzono natomiast istotnie większe ryzyko wystąpienia biegunki co najmniej 3. stopnia ciężkości ($p=0,01$).

W badaniach RECURSE i Yoshino 2012 analizowano występowanie hematologicznych zdarzeń niepożądanych, takich jak neutropenia, leukopenia, anemia, trombocytopenia i limfopenia. Stwierdzono istotnie większe ryzyko wystąpienia każdego z wymienionych zdarzeń w populacji pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem w porównaniu z placebo ($p<0,005$). Zaobserwowano również znamienne większe ryzyko wystąpienia neutropenii, leukopenii, anemii i trombocytopenii w 3. lub wyższym stopniu ciężkości w grupie pacjentów przyjmujących T/T w porównaniu z placebo ($p<0,05$). Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic pomiędzy grupą T/T a placebo pod względem ryzyka wystąpienia limfopenii ≥ 3 . stopnia ciężkości ($p>0,05$).

W badaniu RECURSE analizowano także wyniki z innych badań laboratoryjnych, w tym podwyższone poziomy ALAT, AspAT, bilirubiny całkowitej, fosfatazy alkalicznej i kreaty-

niny. W przypadku większości z wymienionych parametrów nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy pacjentami leczonymi triflurydyną/typiracylem a placebo w ryzyku wystąpienia ich podwyższonego poziomu zarówno ogółem, jak i w 3. lub wyższym stopniu ciężkości ($p > 0,05$). Wyjątek stanowił podwyższony poziom bilirubiny całkowitej ogółem, w przypadku którego zaobserwowano większe ryzyko jego wystąpienia w grupie T/T w porównaniu z placebo.

Metaanaliza danych z badań wykazała także istotnie większe ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej wśród pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem w porównaniu z placebo (wszystkie odnotowane zdarzenia wystąpiły w ≥ 3 . stopniu ciężkości, $p = 0,01$).

6.2.3 Efektywność praktyczna i dane dot. bezpieczeństwa w rzeczywistej praktyce klinicznej

Do analizy zakwalifikowano 6 badań obserwacyjnych, w których pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego leczeni byli triflurydyną/typiracylem: 1 retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną (Masuishi 2016) oraz 5 badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej: Yoshino 2016 (prospektywne), Arita 2016, Hamauchi 2016, Kimura 2016, Kotani 2016 (retrospektywne). W badaniach oceniano zarówno skuteczność T/T (OS, PFS, odpowiedź na leczenie), jak i bezpieczeństwo terapii.

Mediana przeżycia całkowitego pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem była zróżnicowana pomiędzy badaniami i wynosiła od 5,3 do 7,6 miesiąca (w randomizowanym badaniu RECURSE mediana OS w grupie triflurydyny/typiracylu wynosiła 7,2 miesiąca; 95% CI: 6,6; 7,8). Mediana przeżycia bez progresji w badaniach obserwacyjnych wynosiła od 2 do 2,5 miesiąca i była zgodna z medianą PFS w badaniach randomizowanych. Również wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie były zgodne z wynikami uzyskanymi w badaniach RECURSE i Yoshino 2012.

Profil bezpieczeństwa, w tym zdarzeń hematologicznych, z badań obserwacyjnych był zgodny z profilem z badań randomizowanych. W badaniach obserwacyjnych stwierdzono jedynie większe odsetki pacjentów, u których wystąpiła anemia, w tym o stopniu ciężkości ≥ 3 . Do najczęściej raportowanych zdarzeń niehematologicznych należały nudności, anoreksja, zmęczenie, biegunka, a także podwyższone poziomy enzymów wątrobowych.

6.3 Terapia u schyłku życia

Terapia u schyłku życia (ang. *end of life*) została zdefiniowana przez NICE jako:

- terapia przeznaczona dla pacjentów z krótką szacowaną długością życia (<24 miesiące),
- terapia o udowodnionym korzystnym wpływie na przeżycie całkowite (wydłużenie OS o co najmniej 3 miesiące),

- terapia wskazana do stosowania w małej populacji pacjentów.²⁷

W przypadku terapii spełniających wymienione kryteria możliwa jest pozytywna rekomendacja refundacyjna, nawet w przypadku gdy wskaźnik ICER przekracza zdefiniowany próg efektywności kosztowej. Eksperti NICE wskazują, iż dla terapii u schyłku życia możliwe jest rozważenie wyższego progu efektywności kosztowej, niż w przypadku pozostałych terapii.²⁷

Zgodnie z opinią ekspertów NICE wyniki dotyczące przeżycia pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem należy interpretować biorąc pod uwagę szacowaną długość życia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, w przypadku których wykorzystano dostępne opcje terapeutyczne.²⁸

Szacowaną długość życia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy otrzymywali wcześniej inne dostępne leczenie, w tym chemioterapię fluoropirimidynami, oksaliplatyną i irynotekaniem oraz terapię inhibitorami VEGF i inhibitorami EGFR, bądź też nie kwalifikowali się do tego typu leczenia można określić na podstawie mediany przeżycia całkowitego w grupie kontrolnej w badaniach triflurydyny/typiracylu. W badaniu RECOURSE mediana przeżycia całkowitego w ramieniu placebo wynosiła 5,2 miesiąca (95% CI: 4,6; 5,9), natomiast w badaniu Yoshino 2012 wynosiła 6,6 miesiąca (95% CI: 4,9; 8,0). W obu badaniach mediana przeżycia całkowitego była mniejsza niż 24 miesiące zdefiniowane w kryteriach terapii u schyłku życia.

Oszacowanie z modelu parametrycznego wskazuje na wydłużenie średniego czasu przeżycia całkowitego o 3,2 miesiąca dla pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem w porównaniu z placebo. Eksperti NICE wskazują, iż w przypadku tej populacji pacjentów, przedłużenie życia o średnio 3,2 miesiąca stanowi klinicznie istotną korzyść, a terapia triflurydyną/typiracylem jako trzecia lub kolejna linia leczenia przerzutowego raka jelita grubego spełnia kryteria terapii u schyłku życia.²⁸

6.4 Wyniki innych analiz

6.4.1 Badania wtórne

W wyniku wyszukiwania badań wtórnych nie zidentyfikowano opublikowanych przeglądów systematycznych oraz metaanaliz dotyczących triflurydyny/typiracylu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego.

6.4.2 Informacje na temat bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA

Do dnia 9 marca 2017 r. na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych²⁹ nie odnaleziono dodatkowych informacji o bezpieczeństwie triflurydyny/typiracylu.

Na stronie internetowej EMA odnaleziono informację, iż do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu Lonsurf należą neutropenia, nudności, zmęczenie, anemia i leukopenia (mogą występować u więcej niż 30% pacjentów). Do najpoważniejszych zdarzeń niepożądanych należą supresja szpiku kostnego oraz zdarzenia związane z przewodem pokarmowym takie jak uszkodzenie błony śluzowej przewodu pokarmowego (wrzody).³⁰

W europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, w której publikowane są dane z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez Europejską Agencję Leków (EMA), odnaleziono informację o 724 pacjentach stosujących preparat Lonsurf, u których stwierdzono występowanie zdarzeń niepożądanych (dane z lutego 2017 r.). Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (57%), zaburzenia układu pokarmowego (23%), zaburzenia krwi i układu limfatycznego (14%), wyniki badań laboratoryjnych (13%).³¹

Zidentyfikowano dokument wydany przez FDA z 24 sierpnia 2015 r., w którym oceniano czy niezbędne jest objęcie preparatu Lonsurf programem monitorującymi REMS (ang. *Risk Evaluation and Mitigation Strategy*).³² Zgodnie z opinią FDA program REMS nie jest aktualnie konieczny do oceny korzyści i ryzyka ze stosowania triflurydyny/typiracylu. Ryzyko związane ze stosowaniem T/T będzie komunikowane poprzez rutynowy nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

W ramach oceny bezpieczeństwa leku FDA analizuje dane post-marketingowe, przedstawiane przez producenta leku cyklicznie co 3 miesiące, przez okres 3 lat od rejestracji leku. Dane te raportowane są w dokumencie PADER (ang. *Periodic Safety Adverse Drug Experience Report*). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7 WNIOSKI

Przeprowadzona analiza wykazała, iż stosowanie triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo istotnie wydłuża przeżycie całkowite oraz przeżycie bez progresji choroby u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego. Stosowanie T/T wiąże się także z poprawą wskaźnika kontroli choroby oraz większą szansą osiągnięcia stabilizacji choroby.

W badaniach triflurydyny/typiracylu nie analizowano wpływu terapii na jakość życia związaną ze zdrowiem, natomiast badano wpływ stosowanej terapii na czas do pogorszenia statusu ECOG z 0 lub 1 do ≥ 2 . Na podstawie zmian statusu ECOG można pośrednio wnioskować o zmianach jakości życia. Wykazano, iż T/T istotnie wydłuża medianę czasu do pogorszenia statusu ECOG.

Wyniki uzyskane w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują na przewagę terapii triflurydyną/typiracylem nad najlepszą terapią podtrzymującą pod względem skuteczności i bezpieczeństwa. Triflurydyna/typiracyl jako proponowana opcja terapeutyczna stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów i zapewni dostępność terapii dla chorych, u których wykorzystano wszystkie dostępne standardowe schematy terapeutyczne.

8 ANEKS

8.1 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności triflurydyny/typiracylu w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 01.03.2017

1.	"Trifluridine"[Mesh]	435
2.	trifluridine	506
3.	#1 OR #2	506
4.	tipiracil	47
5.	#3 AND #4	46
6.	Lonsurf	23
7.	"TAS 102" [Supplementary Concept]	49
8.	TAS-102	103
9.	TAS102	104
10.	#7 OR #8 OR #9	104
11.	#5 OR #6 OR #10	115

8.2 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności triflurydyny/typiracylu w bazie EMBASE na dzień 01.03.2017

1.	'trifluridine'/exp OR trifluridine	1782
2.	tipiracil'/exp OR tipiracil	214
3.	#1 AND #2	211
4.	lonsurf	19
5.	tas 102'	222
6.	tas102	14
7.	#5 OR #6	231
8.	#3 OR #4 OR #7	266
9.	#3 OR #4 OR #7 AND [embase]/lim AND [humans]/lim	242

8.3 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności triflurydyny/typiracylu w bazie Cochrane na dzień 01.03.2017

1.	MeSH descriptor: [Trifluridine] explode all trees	39
2.	trifluridine	91
3.	tipiracil	40
4.	#1 OR #2	91
5.	#3 AND #4	40
6.	lonsurf	5
7.	TAS-102	41
8.	#5 OR #6 OR #9	46

8.4 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Legenda¹

- Randomizacja
 - właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki – wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych na temat zaślepienia – nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - brak lub niewłaściwe – wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami ≤ 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami > 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami – wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania – nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis – wysokie ryzyko błędu systematycznego

¹ Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8.7

- niewystarczające dane dla określenia, czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie – nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Ogólna jakość
 - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen – potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki – nieznane ryzyko błędu
 - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników – wysokie ryzyko błędu

8.5 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.

Po przeczytaniu danego artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytanie dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytanie dodać 0 punktu.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

Opracowano na podstawie Jadad 1996.³⁴

8.6 Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE

Tab. 38 Ocena jakości badania jednoramiennych wg skali NICE⁴

Pytanie	Arita 2016	Hamau- chi 2016	Kimura 2016	Kotani 2016	Yoshino 2016
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	6/8	6/8	5/8	5/8	7/8

8.7 Ocena jakości badań obserwacyjnych wg skali NOS – badanie kohortowe

Opracowano na podstawie Niewada 2011.³⁵

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części *Dobór pacjentów* oraz *Ocena efektów zdrowotnych*. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części *Czynniki zakłócające*.

Dobór pacjentów

- 1) Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik:
 - a. w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji *
 - b. w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji *
 - c. wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
 - d. brak opisu
- 2) Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik:
 - a. dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji *
 - b. dobrani w inny sposób
 - c. brak opisu
- 3) W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
 - a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) *
 - b. ustrukturyzowany wywiad *
 - c. spontaniczne raportowanie
 - d. brak opisu
- 4) Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania:
 - a. tak *
 - b. nie

Czynniki zakłócające

- 1) Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
 - a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) *

- b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

- 1) Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
 - a. tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby *
 - b. łączenie rekordów (ang. *rekord linkage*) *
 - c. spontaniczne zgłoszenia pacjentów
 - d. brak opisu
- 2) Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
 - a. tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) *
 - b. nie
- 3) Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
 - a. tak *
 - b. niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ___ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania *
 - c. odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
 - d. nie podano.

Ocena jakości badania Masuishi 2016:

1. Dobór pacjentów: ****
2. Czynniki zakłócające: **
3. Ocena efektów zdrowotnych: **

8.8 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (N)	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Interwencja	Porównanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Uwagi

Badanie	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadaa	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora	Uwagi

Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Analiza kliniczna.

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia			
Analizowana cecha		Badanie	Badanie	Badanie	Badanie
		Interwencja 1	Interwencja 2	Interwencja 1	Interwencja 2
Wiek, mediana (zakres)					
Płeć, n (%)					
męska					
żeńska					
Rasa, n (%)					
biała					
azjatycka					
czarna					
Status ECOG, n (%)					
0					
1					
2					
Pierwotne ognisko choroby, n (%)					
okreźniona					
odbytnica					

Analizowana cecha	Badanie	
	Interwencja 1	Interwencja 2
Mutacja KRAS, n (%)		
nie		
tak		
Czas od rozpoznania przerzutów, n (%)		
< 18 miesięcy		
≥ 18 miesięcy		
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)		
2		
3		
≥ 4		
Wcześniejsze stosowane leki, n (%)		
fluoropirymidyna		
irinotekan		
oksaliplatyna		
bewacyzumab		
przeciwciała anty-EGFR		
regorafenib		
Oporność na fluoropirymidynę, n (%)		
jako składowa dowolnej wcześniejszej linii leczenia		
w momencie ostatniej ekspozycji		

Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Analiza kliniczna.

Analizowana cecha	Badanie		Badanie	
	Interwencja 1	Interwencja 2	Interwencja 1	Interwencja 2
jako składowa ostatniej linii leczenia, przed włączeniem do badania				
Chemioterapia uzupełniająca				
Rejon objęty przerzutami				
wątroba				
płuca				
węzły chłonne				
otrzewna				

Kod badania	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe

Badanie	Punkt końcowy kategori- ryczny	Interwencja 1	n	N	Interwencja 2	n	N	Istotność statystyczna	RR (95%CI)	p	RD (95%CI)

Badanie	Działanie niepożądane	Interwencja 1	n	N	Interwencja 2	n	N	Istotność statystyczna	RR (95%CI)	p	RD (95%CI)

Badanie	Punkt końcowy ciągły	Interwencja 1	śr./m. (dni)	SD	95%CI	N	Interwencja 2	śr./m. (dni)	SD	95%CI	N	Istotność statystyczna

8.9 Zestawienie badań wtórnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej dotyczących triflurydyny/typiracylu

Nie odnaleziono badań wtórnych dotyczących triflurydyny/typiracylu.

8.10 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Referencja	Przyczyny odrzucenia
Abrahao 2016	Abrahao ABK, Ko Y-J, Chan KK. Efficacy and safety of regorafenib compared to TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2016;34 Supplement 15. Date of Publication.	abstrakt konferencyjny

8.11 Zestawienie badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej

Kod badania	Referencja	Podtyp badania*
Arita 2016	Arita S, Shirakawa T, Matsushita Y et al. Efficacy and safety of TAS-102 in clinical practice of salvage chemotherapy for metastatic colorectal cancer. <i>Anticancer Research</i> 2016;36:1959-1966.	IVC
Hamauchi 2016	Hamauchi S, Yamazaki K, Masuishi T et al. Neutropenia as a Predictive Factor in Metastatic Colorectal Cancer Treated With TAS-102. <i>Clinical Colorectal Cancer</i> 2016;. Date of Publication.	IVC
Karthus 2016 (zaktualizowana analiza przeżycia z badania RECURSE)	Karthus M, Van CE, Mayer RJ, Ohtsu A. TAS-102 versus placebo plus best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: Final survival results of the phase III RECURSE trial. <i>Oncology Research and Treatment</i> 2016;39 Supplement 3:197-198.	IIA
Kimura 2016	Kimura M, Go M, Iwai M et al. Safety of an oral anticancer agent (trifluridine/tipiracil combination tablet) in patients with advanced and recurrent colorectal cancer. <i>Pharmazie</i> 2016;71:218-221.	IVC
Kotani 2016	Kotani D, Shitara K, Kawazoe A et al. Safety and Efficacy of Trifluridine/Tipiracil Monotherapy in Clinical Practice for Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Experience at a Single Institution. <i>Clinical Colorectal Cancer</i> 2016;15:e109-e115.	IVC
Masuishi 2016	Masuishi T, Taniguchi H, Hamauchi S, et al. Regorafenib Versus Trifluridine/Tipiracil for Refractory Metastatic Colorectal Cancer: A Retrospective Comparison. <i>Clin Colorectal Cancer</i> . 2016 Aug 31. pii: S1533-0028(16)30146-3.	IIID
Mayer 2016 (zaktualizowana analiza przeżycia z badania RECURSE)	Mayer RJ, Ohtsu A, Yoshino T et al. TAS-102 versus placebo plus best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: Final survival results of the phase III RECURSE trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2016;34.	IIA
RECURSE	Mayer RJ, Van CE, Falcone A et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. <i>N Engl J Med</i> 2015;372:1909-1919.	IIA
Yoshino 2012	Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2012;13:993-1001.	IIA
Yoshino 2016	Yoshino T, Uetake H, Fujita N et al. TAS-102 Safety in Metastatic Colorectal Cancer: Results From the First Postmarketing Surveillance Study. <i>Clinical Colorectal Cancer</i> 2016;15:e205-e211.	IVC
Yoshino 2016a (zaktualizowana analiza przeżycia z badania Yoshino 2012)	Yoshino T, Shinozaki E, Yamazaki K et al. Final survival results and onset of neutropenia as an indicator of therapeutic effect in phase 2 of TAS-102 vs placebo with metastatic colorectal cancer (J003-10040030). <i>Annals of Oncology</i> 2016;27 Supplement 2:ii107.	IIA
* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r., Tab. 3		

8.12 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Referencja	Przyczyny odrzucenia
Aimono 2015	Aimono Y, Kamoshida T, Sakamoto R et al. Initial evaluation of the efficacy and safety of tablets containing trifluridine and tipiracil hydrochloride-safety measures devised by a multidisciplinary team including a pharmaceutical outpatient clinic. <i>Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy</i> 2015;42:817-820.	język japoński
Arita 2015	Arita S, Shirakawa T, Matsushita Y et al. Trifluridine-tipiracil for multidrug-resistant advanced colorectal cancer: A multicenter retrospective study. <i>Annals of Oncology</i> 2015;26 SUPPL. 7:vii99-vii100.	abstrakt konferencyjny
Hamauchi 2015	Hamauchi S, Yamazaki K, Masuishi T et al. Neutropenia as a predictive factor in patients with metastatic colorectal cancer treated with TAS-102. <i>Annals of Oncology</i> 2015;26 SUPPL. 9:ix50-ix51.	abstrakt konferencyjny
Kasi 2016	Kasi PM, Kotani D, Cecchini M et al. Chemotherapy induced neutropenia at 1-month mark is a predictor of overall survival in patients receiving TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer: A cohort study. <i>BMC Cancer</i> 2016;16.	porównanie skuteczności leku w populacjach pacjentów, u których wystąpiła i nie wystąpiła neutropenia, brak wyników w populacji ogólnej
Kim 2016	Kim TW, Shen L, Xu JM et al. TERRA: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of TAS-102 in Asian patients with metastatic colorectal cancer. <i>Annals of Oncology</i> 2016;27 Supplement 6. Date of Publication.	abstrakt konferencyjny
Kimura 2017	Kimura M, Usami E, Iwai M, Teramachi H, Yoshimura T. Severe neutropenia: A prognosticator in patients with advanced/recurrent colorectal cancer under oral trifluridine-tipiracil (TAS-102) chemotherapy. <i>Pharmazie</i> 2017;72:49-52.	analiza przeżycia ze względu na nasilenie lub brak neutropenii, brak wyników w populacji ogólnej
Kotani 2015	Kotani D, Shitara K, Fukuoka S et al. Safety and efficacy on TAS-102 monotherapy in patients with metastatic colorectal cancer according to previous regorafenib. <i>European Journal of Cancer</i> 2015;51 SUPPL. 3:S364-S365.	abstrakt konferencyjny, brak randomizacji w badaniu
Kotani 2016	Kotani D, Pashtoon K, Cecchini M et al. Association between chemotherapy-induced neutropenia at 1-month and overall survival in patients receiving TAS-102 for metastatic colorectal cancer. <i>Annals of Oncology</i> 2016;27 Supplement 2:ii105.	abstrakt konferencyjny
Kuboki 2011	Kuboki Y, Yoshino T, Yamazaki K et al. A multicenter, randomized, double-blind, phase II study of TAS-102 (A) plus best supportive care (BSC) versus placebo (P) plus BSC in patients (pts) with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer (mCRC). <i>European Journal of Cancer</i> 2011;47 SUPPL. 1:S392.	abstrakt konferencyjny (publikacja pełnotekstowa Yoshino 2012)

Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Analiza kliniczna.

Muro 2015	Muro K, Uetake H, Fujita N et al. Initial safety survey report from early post-marketing phase vigilance (EPPV) on TAS-102 for metastatic colorectal cancer (mCRC). <i>European Journal of Cancer</i> 2015;51 SUPPL. 3:S367.	abstrakt konferencyjny
Salvatore 2015	Salvatore L, Rossini D, Moretto R et al. TAS-102 for the treatment of metastatic colorectal cancer. <i>Expert Rev Anticancer Ther</i> 2015;15:1283-1292.	artykuł przeglądowy
Salvatore 2016	Salvatore L, Niger M, Bellu L et al. Compassionate use program for trifluridine/tipiracil (TAS-102) in metastatic colorectal cancer: A real-life overview. <i>Annals of Oncology</i> 2016;27 Supplement 6. Date of Publication.	abstrakt konferencyjny
Sueda 2016	Sueda T, Sakai D, Kudo T et al. Efficacy and safety of regorafenib or TAS-102 in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies. <i>Anticancer Research</i> 2016;36:4299-4306.	mniej niż 20 pacjentów przyjmujących TAS-102
Sugita 2016	Sugita K, Kawakami K, Yokokawa T et al. Self-Reported Adherence to Trifluridine and Tipiracil Hydrochloride for Metastatic Colorectal Cancer: A Retrospective Cohort Study. <i>Oncology</i> 2016;224-230.	analiza adherencji
Sun 2016	Sun W, Rosen LS, Rasco DW et al. An open-label, randomized, parallel-group study of the pharmacokinetics of trifluridine as a component of TAS-102 versus FTD alone. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2016;34.	abstrakt konferencyjny, badanie dotyczące farmakokinetyki
Taberero 2016	Taberero J, Mayer RJ, Ohtsu A et al. RE-COURSE trial: Impact of adverse events on quality of life and duration of TAS-102 (trifluridine and tipiracil) treatment. <i>Annals of Oncology</i> 2016;27 Supplement 2:ii111.	abstrakt konferencyjny
Van Cutsem 2016	Van CE, Garcia-Carbonero R, Pastorino A et al. RE-COURSE trial: Performance status at discontinuation in patients receiving trifluridine/tipiracil (TAS-102). <i>Annals of Oncology</i> 2016;27 Supplement 6. Date of Publication.	abstrakt konferencyjny
Yoshimatsu 2015	Yoshimatsu K, Yokomizo H, Nakayama M et al. Short-term outcome of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. <i>Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy</i> 2015;42:1316-1318.	język japoński
Yoshino 2012	Yoshino T. Colorectal cancer: A new oral cytotoxic agent reappears. <i>Annals of Oncology</i> 2012;23 SUPPL. 9:ix63.	abstrakt konferencyjny, praca przeglądowa
Yoshino 2016	Yoshino T, Kojima T, Bando H et al. Effect of food on the pharmacokinetics of TAS-102 and its efficacy and safety in patients with advanced solid tumors. <i>Cancer Sci</i> 2016;107:659-665.	badanie dotyczące farmakokinetyki, brak randomizacji w części dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu

8.13 RECIST

Tab. 39 Ocena odpowiedzi na leczenie zmian mierzalnych i niemierzalnych wg kryteriów RECIST v. 1.1.³⁶

Kategoria odpowiedzi	Definicja
Zmiany mierzalne	
Całkowita odpowiedź (CR)	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych; wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm.
Częściowa odpowiedź (PR)	Zmniejszenie sumy wymiarów zmian mierzalnych co najmniej o 30% w porównaniu z sumą wymiarów wyjściowych.
Progresja choroby (PD)	Zwiększenie sumy wymiarów mierzalnych o co najmniej 20% w porównaniu do najmniejszej sumy wymiarów w czasie leczenia, w tym sumy wyjściowej. Jednocześnie zwiększenie sumy wymiarów zmian mierzalnych o co najmniej 5 mm. Pojawienie się nowych ognisk.
Stabilizacja choroby (SD)	Zmiana sumy wymiarów zmian mierzalnych nie spełniająca kryteriów PR i PD.
Zmiany niemierzalne	
Całkowita odpowiedź (CR)	Ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych. Wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm.
nie-CR i nie-PD	Obecność ≥ 1 zmian niemierzalnych i/lub niespełnienie kryteriów PD.
Progresja choroby (PD)	Wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych.

Tab. 40 Ogólna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST v. 1.1.³⁶

Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Nowa zmiana	Ogólna odpowiedź
CR	CR	nie	CR
CR lub PR	nie-CR i nie-PD	nie	PR
PR	nie-PD	nie	PR
SD	nie-PD	nie	SD
PD	Każda odpowiedź	tak lub nie	PD
Każda odpowiedź	PD	tak lub nie	PD
Każda odpowiedź	Każda odpowiedź	tak lub nie	PD

Tab. 41 Najważniejsze zmiany wprowadzone w RECIST v. 1.1 w porównaniu z RECIST v. 1.0.³⁷

Parametr	RECIST v. 1.0.	RECIST v. 1.1.
minimalny wymiar ogniska ocenianego w badaniu przedmiotowym	20 mm	10 mm
pomiar węzłów chłonnych	wg ogólnie przyjętych kryteriów (tj. w osi długiej)	w osi krótkiej

Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Analiza kliniczna.

Parametr	RECIST v. 1.0.	RECIST v. 1.1.
liczba ocenianych ognisk	10 (maksymalnie 5 w jednym narządzie)	5 (maksymalnie 2 w jednym narządzie)
kryterium PD w odniesieniu do ognisk mierzalnych	powiększenie sumy wymiarów ognisk o > 20%	powiększenie sumy wymiarów ognisk o > 20%, w wartościach bezwzględnych o co najmniej 5 mm
konieczność potwierdzenia CR lub PR w kolejnym badaniu po upływie co najmniej 4 tyg.	ogólnie stosowana	wymagana jedynie w badaniach bez randomizacji, w których pierwszorzędownym punktem końcowym jest odpowiedź na leczenie

8.14 ECOG

Tab. 42 Stopnie sprawności według skali ECOG³⁸

Stopień sprawności	Definicja
0	sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia
4	konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku cały dzień
5	zgon

8.15 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 1.03.2017
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego ¹
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego ¹
przeгляд systematyczny badań pierwotnych	Rozdział 4.2
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 4.2.1, 4.2.3
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.2.1
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	dobór komparatorów opisany w Analizie problemu decyzyjnego ¹
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział 4.2, 8.11
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1, 8.2, 8.3
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.2
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.2.4, 4.2.8.1, 4.2.8.2
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdział 4.2.6, 4.2.7, 4.2.8.3, 4.2.8.4
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 6.4.2
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	-

SPIS TABEL

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICOS.....	19
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego	22
Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016	24
Tab. 4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w leczeniu przerzutowego raka jelit grubego.....	30
Tab. 5 Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia/badania z badania RECURSE.....	31
Tab. 6 Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia z badania Yoshino 2012	31
Tab. 7 Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w randomizowanych badaniach klinicznych triflurydyny/typiracylu włączonych do analizy	33
Tab. 8. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów	33
Tab. 9. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z poszczególnych badań klinicznych dotyczących triflurydyny/typiracylu	34
Tab. 10 Porównanie charakterystyki pacjentów z badań włączonych do opracowania.....	35
Tab. 11. Porównanie punktów końcowych badań włączonych do przeglądu systematycznego.	38
Tab. 12 Porównanie skuteczności triflurydyny/typiracylu z placebo: przeżycie całkowite (OS).....	43
Tab. 13 Porównanie skuteczności triflurydyny/typiracylu z placebo: przeżycie bez progresji (PFS).....	49
Tab. 14 Porównanie skuteczności triflurydyny/typiracylu z placebo: odpowiedź na leczenie.....	55
Tab. 15 Porównanie skuteczności triflurydyny/typiracylu z placebo: odpowiedź na leczenie w zależności od statusu genu KRAS (Yoshino 2012).....	59
Tab. 16 Porównanie skuteczności triflurydyny/typiracylu z placebo: pogorszenie statusu ECOG do ≥ 2	60
Tab. 17 Porównanie skuteczności triflurydyny/typiracylu z placebo: czas do niepowodzenia terapii	61
Tab. 18 Dalsze terapie stosowane po zakończeniu leczenia T/T/placebo w badaniu Yoshino 2012	61
Tab. 19 Porównanie bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu z placebo: zdarzenia niepożądane ogółem w badaniu RECURSE	62
Tab. 20 Porównanie bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu z placebo: ciężkie zdarzenia niepożądane	63
Tab. 21 Porównanie bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu z placebo: zgon.....	64
Tab. 22 Porównanie bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu z placebo: zdarzenie niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia.....	66
Tab. 23 Porównanie bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu z placebo: najczęściej występujące zdarzenia niepożądane.....	66

Tab. 24 Porównanie bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu z placebo: nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych.....	74
Tab. 25 Porównanie bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu z placebo: inne zdarzenia niepożądane	82
Tab. 26 Zmiany w dawkowaniu triflurydyny/typiracylu w czasie trwania leczenia.....	85
Tab. 27 Charakterystyka badań obserwacyjnych dotyczących skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego.....	87
Tab. 28 Kryteria kwalifikacji i wykluczenia z badań obserwacyjnych włączonych do opracowania.....	88
Tab. 29 Charakterystyka pacjentów z badań obserwacyjnych włączonych do opracowania.....	89
Tab. 30 Przeżycie całkowite oraz przeżycie bez progresji w badaniach obserwacyjnych włączonych do opracowania	90
Tab. 31 Odpowiedź na leczenie w badaniach obserwacyjnych włączonych do opracowania.....	91
Tab. 32 Czas do niepowodzenia leczenia w badaniach obserwacyjnych włączonych do opracowania.....	91
Tab. 33 Hematologiczne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach obserwacyjnych włączonych do opracowania.....	92
Tab. 34 Niehematologiczne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach obserwacyjnych włączonych do opracowania.....	93
Tab. 35 Występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem triflurydyną/typiracylem w rzeczywistej praktyce klinicznej (Yoshino 2016).....	94
Tab. 36 Dane dotyczące median i średnich OS i PFS z randomizowanych badań klinicznych triflurydyny/typiracylu	100
Tab. 37 Wyniki dotyczące jakości życia (wg EQ-5D, SF-6D, HUI3) w zależności od statusu ECOG.....	102
Tab. 38 Ocena jakości badania jednoramiennych wg skali NICE	115
Tab. 39 Ocena odpowiedzi na leczenie zmian mierzalnych i niemierzalnych wg kryteriów RECIST v. 1.1.....	128
Tab. 40 Ogólna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST v. 1.1.	128
Tab. 41 Najważniejsze zmiany wprowadzone w RECIST v. 1.1 w porównaniu z RECIST v. 1.0.	128
Tab. 42 Stopnie sprawności według skali ECOG.....	130

SPIS RYCIN

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego (diagram PRISMA).....	28
Ryc. 2 Pierwotna analiza przeżycia całkowitego z badania RECURSE.....	42
Ryc. 3 Pierwotna analiza przeżycia całkowitego z badania Yoshino 2012	42
Ryc. 4 Metaanaliza skuteczności triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: przeżycie całkowite, analiza pierwotna – HR (95% CI)	44
Ryc. 5 Metaanaliza skuteczności triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: przeżycie całkowite, analiza zaktualizowana – HR (95% CI)	45
Ryc. 6 Metaanaliza skuteczności triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: przeżycie całkowite – analiza subpopulacji (RECURSE).....	46
Ryc. 7 Metaanaliza skuteczności triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: przeżycie całkowite – analiza subpopulacji (Yoshino 2012)	47
Ryc. 8 Analiza przeżycia całkowitego w populacji pacjentów z dzikim typem genu KRAS (A) oraz z mutacją w genie KRAS (B) z badania Yoshino 2012.....	48
Ryc. 9 Analiza przeżycia bez progresji z badania RECURSE.....	49
Ryc. 10 Analiza przeżycia bez progresji z badania Yoshino 2012.....	50
Ryc. 11 Metaanaliza skuteczności triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: przeżycie bez progresji – HR (95% CI)	50
Ryc. 12 Metaanaliza skuteczności triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: przeżycie bez progresji – analiza subpopulacji (RECURSE).....	52
Ryc. 13 Metaanaliza skuteczności triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: przeżycie bez progresji – analiza subpopulacji (Yoshino 2012, ocena niezależnej komisji)*.....	53
Ryc. 14 Metaanaliza skuteczności triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: częściowa odpowiedź (PR).....	56
Ryc. 15 Metaanaliza skuteczności triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR).....	56
Ryc. 16 Metaanaliza skuteczności triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: stabilizacja choroby – miara: RR.....	56
Ryc. 17 Metaanaliza skuteczności triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: stabilizacja choroby – miara: RD.....	57
Ryc. 18 Metaanaliza skuteczności triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: kontrola choroby (DCR) – miara: RR.....	57
Ryc. 19 Metaanaliza skuteczności triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: kontrola choroby (DCR) – miara: RD	57
Ryc. 20 Metaanaliza skuteczności triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: kontrola choroby (DCR) – analiza subpopulacji (Yoshino 2012)*.....	58
Ryc. 21 Analiza czasu do pogorszenia statusu ECOG do ≥ 2 w badaniu RECURSE	60
Ryc. 22 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: ciężkie zdarzenia niepożądane	63
Ryc. 23 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: nudności, miara – RR.....	69

Ryc. 24 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: nudności, dowolny stopień ciężkości, miara – RD.....	69
Ryc. 25 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: wymioty, miara – RR.....	70
Ryc. 26 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: wymioty, dowolny stopień ciężkości, miara – RD.....	70
Ryc. 27 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: zmęczenie, miara – RR.....	71
Ryc. 28 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: zmęczenie, dowolny stopień ciężkości, miara – RD.....	71
Ryc. 29 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: biegunka, miara – RR.....	72
Ryc. 30 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: biegunka, miara – RD.....	72
Ryc. 31 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: neutropenia, miara – RR.....	76
Ryc. 32 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: neutropenia, dowolny stopień ciężkości, miara – RD.....	76
Ryc. 33 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: neutropenia, ≥ 3 . stopień ciężkości, miara – RD.....	77
Ryc. 34 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: leukopenia, miara – RR.....	77
Ryc. 35 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: leukopenia, dowolny stopień ciężkości, miara – RD.....	78
Ryc. 36 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: leukopenia, ≥ 3 . stopień ciężkości, miara – RD.....	78
Ryc. 37 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: anemia, dowolny stopień ciężkości, miara – RR.....	78
Ryc. 38 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: anemia, dowolny stopień ciężkości, miara – RD.....	79
Ryc. 39 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: anemia, ≥ 3 . stopień ciężkości, miara – RR.....	79
Ryc. 40 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: anemia, ≥ 3 . stopień ciężkości, miara – RD.....	79
Ryc. 41 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: trombocytopenia, dowolny stopień ciężkości, miara – RR.....	80
Ryc. 42 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: trombocytopenia, dowolny stopień ciężkości, miara – RD.....	80
Ryc. 43 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: trombocytopenia, ≥ 3 . stopień ciężkości, miara – RR.....	80
Ryc. 44 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: trombocytopenia, ≥ 3 . stopień ciężkości, miara – RD.....	81
Ryc. 45 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: gorączka neutropeniczna, miara – RR.....	84
Ryc. 46 Metaanaliza bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo: gorączka neutropeniczna, miara – RD.....	84

PIŚMIENNICTWO

- ¹ [redacted] Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2017
- ² ChPL Lonsurf: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR - Product Information/human/003897/WC500206246.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Product_Information/human/003897/WC500206246.pdf) [dostęp 28.06.2016]
- ³ <http://handbook.cochrane.org/> rozdział 8 [dostęp 07.03.2017]
- ⁴ Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>
- ⁵ Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*. 1999;354(9193):1896-900.
- ⁶ Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000100.
- ⁷ Mayer RJ, Van CE, Falcone A et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1909-1919.
- ⁸ Mayer RJ, Ohtsu A, Yoshino T et al. TAS-102 versus placebo plus best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: Final survival results of the phase III RE-COURSE trial. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34.
- ⁹ Karthaus M, Van CE, Mayer RJ, Ohtsu A. TAS-102 versus placebo plus best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: Final survival results of the phase III RE-COURSE trial. *Oncology Research and Treatment* 2016;39 Supplement 3:197-198.
- ¹⁰ Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:993-1001.
- ¹¹ Yoshino T, Shinozaki E, Yamazaki K et al. Final survival results and onset of neutropenia as an indicator of therapeutic effect in phase 2 of TAS-102 vs placebo with metastatic colorectal cancer (J003-10040030). *Annals of Oncology* 2016;27 Supplement 2:ii107.
- ¹² <http://handbook.cochrane.org/> [dostęp 13.10.2016]
- ¹³ Masuishi T, Taniguchi H, Hamauchi S et al. Regorafenib Versus Trifluridine/Tipiracil for Refractory Metastatic Colorectal Cancer: A Retrospective Comparison. *Clin Colorectal Cancer*. 2016 Aug 31. pii: S1533-0028(16)30146-3.
- ¹⁴ Yoshino T, Uetake H, Fujita N et al. TAS-102 Safety in Metastatic Colorectal Cancer: Results From the First Postmarketing Surveillance Study. *Clinical Colorectal Cancer* 2016;15:e205-e211.
- ¹⁵ Arita S, Shirakawa T, Matsushita Y et al. Efficacy and safety of TAS-102 in clinical practice of salvage chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Anticancer Research* 2016;36:1959-1966.
- ¹⁶ Hamauchi S, Yamazaki K, Masuishi T et al. Neutropenia as a Predictive Factor in Metastatic Colorectal Cancer Treated With TAS-102. *Clinical Colorectal Cancer* 2016;. Date of Publication.
- ¹⁷ Kimura M, Go M, Iwai M et al. Safety of an oral anticancer agent (trifluridine/tipiracil combination tablet) in patients with advanced and recurrent colorectal cancer. *Pharmazie* 2016;71:218-221.

- ¹⁸ Kotani D, Shitara K, Kawazoe A et al. Safety and Efficacy of Trifluridine/Tipiracil Monotherapy in Clinical Practice for Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Experience at a Single Institution. *Clinical Colorectal Cancer* 2016;15:e109-e115.
- ¹⁹ Ohtsu A, Yoshino T, Wahba MM et al. Phase III RECOURSE trial of TAS-102 versus placebo with best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer: Geographic subgroups. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34.
- ²⁰ Davies A, Briggs A, Schneider J, et al. The Ends Justify the Mean: Outcome Measures for Estimating the Value of New Cancer Therapies. *Health Outcomes Research in Medicine*, Volume 3, Issue 1, e25-e36.
- ²¹ National Institute for Health and Care Excellence, Single technology appraisal, Trifluridine with tipiracil hydrochloride for treating metastatic colorectal cancer after standard therapy [ID876]. *Committee Papers*, June 2016 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta405/documents/committee-papers> [dostęp 10.03.2017]
- ²² [REDACTED]
- ²³ Testa M.A.: Assessment of quality of life outcomes. *The New England Journal of Medicine* 1996; 334: 835.
- ²⁴ D.A. Karnofsky, J.H. Burchenal: *The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer*. [w] C.M. MacLeod: *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. Columbia Univ. Press, 196 (1949).
- ²⁵ Więckowska B. *Red, Proces Leczenia w Polsce – analizy i modele*. Tom 1, Onkologia, Ministerstwo Zdrowia, Warszawa 2015.
- ²⁶ Teckle P, Peacock S, McTaggart-Cowan H, et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2011;9:106.
- ²⁷ National Institute for Health and Care Excellence, *Appraising life-extending, end of life treatments*. July 2009 <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag387/resources/appraising-life-extending-end-of-life-treatments-paper2> [dostęp 10.03.2017]
- ²⁸ National Institute for Health and Care Excellence, *Trifluridine-tipiracil for previously treated metastatic colorectal cancer*. *Technology appraisal guidance*. 24 August 2016
- ²⁹ <http://www.urpl.gov.pl/pl> [dostęp 09.03.2017]
- ³⁰ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003897/human_med_001975.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [dostęp 27.06.2016]
- ³¹ <http://www.adrreports.eu/pl/index.html> [dostęp 09.03.2017]
- ³² http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207981Orig1s000RiskR.pdf [dostęp 30.06.2016]
- ³³ [REDACTED]
- ³⁴ Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17(1):1-12.
- ³⁵ Niewada M. *Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty*. W: Jakubczyk M, Niewada M. *Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych*. Warszawa 2011
- ³⁶ Płużański A. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. *NOWOTWORY Journal of Oncology* 2014; 64, 4: 331-335.
- ³⁷ Senkus-Konefka E. Nowe kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych. Zmodyfikowane zalecenia RECIST (wersja 1.1). *Medycyna praktyczna dla lekarzy*. 2009 <http://www.mp.pl/artykuly/44559> [dostęp 22.06.2016]

³⁸ Interna Szczeklika 2015. Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015.