

Avastin® (bewacyzumab)
w leczeniu pierwszej linii
zaawansowanego raka jelita grubego
- analiza efektywności klinicznej

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, lipiec 2017



SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	2
LISTA OSÓB ZANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU DO 2014 R.	6
LISTA OSÓB ZANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY	7
INDEKS SKRÓTÓW	8
STRESZCZENIE	10
1. METODYKA	16
1.1. CEL ANALIZY	16
1.2. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA OCENY EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ	16
1.3. PYTANIE KLINICZNE	17
1.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA/WYŁĄCZENIA BADAŃ DO ANALIZY	18
1.5. METODY IDENTYFIKACJI BADAŃ	20
1.5.1. WYSZUKIWANIE BADAŃ WTÓRNYCH	20
1.5.2. WYSZUKIWANIE BADAŃ PIERWOTNYCH	21
1.6. SELEKCJA BADAŃ	22
1.7. EKSTRAKCJA I WSTĘPNE OPRACOWANIE DANYCH	22
1.8. OCENA JAKOŚCI DANYCH	22
1.8.1. WIARYGODNOŚĆ WEWNĘTRZNA	22
1.8.2. WIARYGODNOŚĆ ZEWNĘTRZNA	23
1.9. ANALIZA STATYSTYCZNA WYNIKÓW	24
1.9.1. PARAMETRY EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ	24
1.9.2. WYNIKI W POSTACI ZMIENNYCH DYCHOTOMICZNYCH	24
1.9.3. WYNIKI DLA ZMIENNYCH W POSTACI „CZAS DO WYSTĄPIENIA’	24
1.10. METAANALIZA STATYSTYCZNA	25
1.10.1. OCENA ZASADNOŚCI WYKONANIA METAANALIZY	25
1.10.2. ANALIZA HETEROGENICZNOŚCI	25
1.10.3. WYBÓR MODELU OCENY EFEKTU	26
1.10.4. METAANALIZA WYNIKÓW DLA ZDARZEŃ RZADKICH	26
2. WYNIKI SYSTEMATYCZNEGO WYSZUKIWANIA DOWODÓW NAUKOWYCH	28
3. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BEWACYZUMABU Z CETUKSYMABEM, OBA LEKI W POŁĄCZENIU ZE SCHEMATEM FOLFIRI W I LINII LECZENIA DOROSŁYCH PACJENTÓW Z MCRC.....	30
3.1. WYNIKI WYSZUKIWANIA	30
3.2. OCENA HETEROGENICZNOŚCI BADAŃ	31
3.3. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA	33
3.4. BEZPIECZEŃSTWO	38

4.	ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BEWACYZUMABU W SKOJARZENIU ZE SCHEMATEM FOLFOXIRI W I LINII LECZENIA PACJENTÓW Z MCRC I MUTACJĄ AKTYWUJĄCĄ W GENIE BRAF	44
4.1.	WYNIKI WYSZUKIWANIA	44
4.1.	OCENA HETEROGENICZNOŚCI BADAŃ.....	44
4.2.	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA - BADANIA III FAZY	44
4.3.	BEZPIECZEŃSTWO – BADANIA III FAZY	46
4.4.	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA – BADANIA II FAZY	47
4.5.	BEZPIECZEŃSTWO – BADANIA II FAZY	50
5.	AKTUALNE DOWODY NAUKOWE WPŁYWU PIERWOTNEJ LOKALIZACJI RAKA JELITA GRUBEGO NA SKUTECZNOŚĆ LECZENIA BEWACYZUMABEM W SKOJARZENIU Z CHEMIOTERAPIĄ	53
5.1.	PIERWOTNA LOKALIZACJA NOWOTWORU CZYNNIKIEM ROKOWNICZYM WPŁYWAJĄCYM NA SKUTECZNOŚĆ LECZENIA I LINII BEWACYZUMABEM (W SKOJARZENIU Z CHEMIOTERAPIĄ) U PACJENTÓW Z MCRC	53
5.2.	WYNIKI WYSZUKIWANIA DOWODÓW NAUKOWYCH.....	53
5.3.	DODATKOWA ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ BEWACYZUMABU+FOLFIRI W PORÓWNANIU DO CETUKSYMABU+FOLFIRI W I LINII LECZENIA W PODGRUPACH W ZALEŻNOŚCI OD PTL U PACJENTÓW Z MCRC	54
6.	PRZEGLĄD DONIESIEŃ NAUKOWYCH DOTYCZĄCYCH EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ORAZ PRAKTYCZNEJ BEWACYZUMABU W ANALIZOWANEJ POPULACJI	56
6.1.	RANDOMIZOWANE PRÓBY KLINICZNE	56
6.2.	PROSPEKTYWNE BADANIA OBSERWACYJNE.....	61
6.3.	PROSPEKTYWNE BADANIA KLINICZNE BEZ GRUPY KONTROLNEJ	68
6.3.1.	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA I BEZPIECZEŃSTWO – B+FOLFIRI	68
6.4.	ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ B+FOLFOXIRI VS FOLFOXIRI W I LINII LECZENIA PACJENTÓW Z MCRC NA PODSTAWIE NIŻSZEJ JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH.....	70
6.4.1.	WYNIKI WYSZUKIWANIA I KRÓTKA CHARAKTERYSTYKA	70
6.4.2.	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA DLA PORÓWNIANIA B+FOLFOXIRI VS FOLFOXIRI	71
7.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH POŚWIĘCONYCH EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BEWACYZUMABU	73
8.	DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA.....	106
8.1.	CEL	106
8.2.	OCENA BEZPIECZEŃSTWA NA PODSTAWIE DANYCH ZAWARTYCH W CHPL.....	106
8.3.	OCENA BEZPIECZEŃSTWA NA PODSTAWIE INFORMACJI UMIESZCZONYCH NA STRONACH FDA, EMA, URPL I WHO UPPSALA MONITORING CENTRE	111
8.4.	OCENA BEZPIECZEŃSTWA TERAPII BEWACYZUMABEM W OPARCIU O DANE DLA SZERSZEJ POPULACJI PACJENTÓW ONKOLOGICZNYCH	113
9.	WNIOSKI	127
9.1.	WNIOSKI DLA PORÓWNIANIA B + FOLFIRI VS C+FOLFIRI W I LINII LECZENIA W POPULACJI KRAS WT I RAS WT MCRC	127
9.2.	WNIOSKI DLA TERAPII B+FOLFOXIRI W POPULACJI MCRC Z MUTACJĄ BRAF	128

9.3.	WNIOSKI Z DODATKOWEJ ANALIZY WPŁYWU PTL NA WYNIKI SKUTECZNOŚCI TERAPII I LINII B+FOLFIRI (CT) VS C+FOLFIRI (CT) U PACJENTÓW Z MCRC.....	BŁĄD! NIE ZDEFINIOWANO ZAKŁADKI.
9.4.	WNIOSKI Z PRZEGLĄDU DONIESIEŃ NAUKOWYCH DOTYCZĄCYCH EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ I PRAKTYCZNEJ BEWACYZUMABU	129
9.5.	WNIOSKI Z DODATKOWEJ OCENY BEZPIECZEŃSTWA	129
10.	OGRANICZENIA	131
11.	DYSKUSJA	134
11.1.	WYSZUKIWANIE	134
11.2.	WYBÓR KOMPARATORA	136
11.3.	WIARYGODNOŚĆ ZEWNĘTRZNA	136
11.4.	WIARYGODNOŚĆ WEWNĘTRZNA	138
12.	ANEKS	140
12.1.	STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	140
12.2.	STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH	141
12.3.	WYSZUKIWANIE BADAŃ NIEOPUBLIKOWANYCH	144
12.4.	DIAGRAM WYSZUKIWANIA PUBLIKACJI (DO LIPCA 2014 ROKU)	145
12.5.	DIAGRAMY WYSZUKIWANIA PUBLIKACJI - AKTUALIZACJA: LIPIEC 2014 DO CZERWIEC 2017 ROKU .	146
12.6.	CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO – ANALIZA GŁÓWNA	147
12.6.1.	FIRE-3 I CALGB/SWOG 80405 - PORÓWNANIE B+FOLFIRI VS C+FOLFIRI	147
12.6.2.	TRIBE, OLIVIA, LOUPAKIS 2014B, MASI 2010	157
12.7.	OCENA WIARYGODNOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH WŁĄCZONYCH DO PRZEGLĄDU	166
12.7.1.	OPIS SKALI ARKUSZY WYKORZYSTANYCH DO OCENY JAKOŚCI BADAŃ/PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH	166
12.7.2.	OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ/PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH	170
12.8.	CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ROZDZIAŁU POŚWIECONEGO DODATKOWEJ OCENIE EFEKTYWNOŚCI BEWACYZUMABU W LECZENIU I LINII ZAAWANSOWANEGO RAKA JELITA GRUBEGO	178
12.8.1.	CHARAKTERYSTYKA RANDOMIZOWANYCH PRÓB KLINICZNYCH	178
12.8.2.	BADANIA OBSERWACYJNE	187
12.8.1.	PROSPEKTYWNE BADANIA BEZ GRUPY KONTROLNEJ	191
12.9.	KRYTERIA ODPOWIEDZI NA LECZENIE ZGODNIE Z ZALECENIAMI RECIST	195
12.10.	FORMULARZE EKSTRAKЦИИ DANYCH	196
12.11.1.	Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2).....	196
12.10.1.	CHARAKTERYSTYKA BADANIA – FORMULARZ EKSTRAKЦИИ DANYCH (2/2)	197
12.10.2.	WYNIKI – FORMULARZ EKSTRAKЦИИ DANYCH DLA PUNKTÓW KOŃCOWYCH DYCHOTOMICZNYCH (1/2)	198
12.10.3.	WYNIKI – FORMULARZ EKSTRAKЦИИ DANYCH DLA PUNKTÓW KOŃCOWYCH DYCHOTOMICZNYCH (2/2)	199
13.	PIŚMIENNICTWO	200

13.1. METODYKA	200
13.2. BADANIA WŁĄCZONE DO ANALIZY GŁÓWNEJ	200
13.3. AKTUALNE DOWODY NAUKOWE WPŁYWU PTL NA SKUTECZNOŚĆ LECZENIA B+CT.....	201
13.4. PRZEGLĄD DONIESIĘŃ NAUKOWYCH DOTYCZĄCYCH EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ORAZ PRAKTYCZNEJ BEWACYZUMABU W ANALIZOWANEJ POPULACJI	202
13.5. PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE DOTYCZĄCE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BEWACYZUMABU W RAMACH LECZENIA PACJENTÓW Z ZAAWANSOWANYM RAKIEM JELITA GRUBEGO.....	203
13.6. BADANIA WŁĄCZONE DO PIERWOTNEJ ANALIZY KLINICZNEJ (DO 2014 R.) – WYKLUCZONE Z AKTUALNEJ ANALIZY GŁÓWNEJ	206
13.7. BADANIA WYKLUCZONE Z PIERWOTNEJ ANALIZY KLINICZNEJ (DO 2014 R.)	208
13.8. BADANIA WYKLUCZONE INNE – AKTUALIZACJA (2014 – 2017)	216
14. SPIS TABEL	225
15. SPIS WYKRESÓW	227

LISTA OSÓB ZANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU DO 2014 R.

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Udział
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> Opracowanie strategii wyszukiwania Selekcja badań do analizy Przeszukiwanie baz danych Metodyka Analiza wyników Dodatkowa ocena bezpieczeństwa Streszczenie i wnioski Dyskusja i ograniczenia
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> Opracowanie strategii wyszukiwania Selekcja badań do analizy Przeszukiwanie baz danych Metodyka Analiza wyników Dodatkowa ocena bezpieczeństwa Streszczenie i wnioski Dyskusja i ograniczenia
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> Analiza statystyczna wyników
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Data zakończenia analizy: wrzesień 2014 r.

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

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

LISTA OSÓB ZANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Udział
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> Strategia wyszukiwania Selekcja badań do analizy Przeszukiwanie baz danych Metodyka Analiza wyników Dodatkowa ocena bezpieczeństwa Streszczenie i wnioski Dyskusja i ograniczenia
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> Strategia wyszukiwania Selekcja badań do analizy Przeszukiwanie baz danych Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> Analiza wyników Analiza efektywności praktycznej Streszczenie i wnioski Dyskusja i ograniczenia
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Data zakończenia analizy: lipiec 2017 r.

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

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

INDEKS SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AE	działania niepożądane (adverse events)
ATE	zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (arterial thromboembolic events)
B	bewacyzumab
bd	brak danych
BID	dwa razy dziennie (twice a day)
BRAF+	mutacja w genie BRAF
C	cetyksumab
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (complete response)
CRC	rak jelita grubego (colorectal cancer)
CSN	centralny system nerwowy (central nervous system)
CT	chemioterapia
dIC	podwójne porównanie pośrednie (double indirect comparison)
DOR	Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FOLFOX-4	5-Fluorouracyl + folinian wapnia + oksaliplatyna
FOLFIRI	5-Fluorouracyl+ folinian wapnia + irynotekan
FOLFOXIRI	5-Fluorouracyl + folinian wapnia + oksaliplatyna + irynotekan
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
5-FU	5-Fluorouracyl
FL	5-fluorouracyl + folinian wapnia
IFL	5-fluorouracyl+ folinian wapnia + irynotekan
IRI	Irnyotekan
LC	lewostronnie zlokalizowany rak jelita (ang. <i>left colon</i>)
m-c	miesiąca
mc	masy ciała
MA	Metaanaliza (metaanalysis)
mCRC	Rak jelita grubego z przerzutami (metastatic colorectal cancer)
MTC	metaanaliza sieciowa (mixed treatment comparison)
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OXA	Oksaliplatyna
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie
OS	Przeżycie całkowite (overall survival)
QoL	Jakość życia (quality of life)
P	Panitumumab
pc	powierzchnia ciała
PD	Progresja choroby (disease progression)
PFS	Czas wolny od progresji choroby (progression free survival)
PICOS	populacja, interwencja, komparator, punkt końcowy, rodzaj badania
PTL	pierwotna lokalizacja nowotworu (ang. <i>primary tumor location</i>)
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (partial response)
pts	pacjenci
RAS	gen z rodziny RAS (Kirsten rat sarkoma 2 viral oncogene homolog)

RC	Prawostronnie zlokalizowany rak jelita (ang. <i>right colon</i>)
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (randomized controlled trial)
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RPLS	Odwracalna tylna leukoencefalopatia (Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome)
r.ż.	rok życia
SD	Stabilizacja choroby (<i>stable disease</i>)
TTP	czas do progresji (<i>time to progression</i>)
ULN	górną granicę normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
vs	Versus
VTE	żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (venous thromboembolic event)
wg	według
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organisation</i>)
WT	typ dziki (ang. <i>wild type</i>)
ww	wyżej wymienione

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej bewacyzumabu w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego u pacjentów z RAS WT (KRAS WT lub NRAS WT), a także u pacjentów z mutacją aktywującą w genie BRAF, zgodnie z proponowanymi zmianami w programie lekowym: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)”. W związku z wnioskowaniem o rozszerzenie obowiązującego od 1 lipca 2017 roku programu lekowego B.4. [3] o bewacyzumab w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego, będzie on stosowany:

1. w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFIRI u chorych:
 - bez mutacji NRAS i KRAS (RAS WT)
 - u których wcześniej stosowano chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatiną.
2. w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFOXIRI u chorych:
 - z obecną mutacją w genie BRAF,
 - u których wcześniej nie stosowano chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatiną [4].

Wnioskowana populacja zawiera się w populacji określonej we wskazaniu do stosowania produktu leczniczego Avastin® .

Analiza kliniczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego (APD) przedstawioną w osobnym dokumencie.

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

Metodyka

W ramach analizy problemu decyzyjnego dokonano opisu problemu zdrowotnego i warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Avastin®, przeglądu aktualnych wytycznych praktyki klinicznej oraz rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych. Przedstawiono ponadto dane dotyczące ocenianej interwencji i leków alternatywnych finansowanych w Polsce w analizowanym wskazaniu. Na bazie w/w informacji dokonano wyboru komparatorów oraz sformułowano kryteria włączenia badań do analizy klinicznej.

Analizę efektywności klinicznej analizowanej technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

Przeszukano bazy Medline (via PubMed), Embase i *Cochrane Library* oraz zalecane źródła dodatkowe, poszukując badań opublikowanych do czerwca 2017 roku.

Przeprowadzono również przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych oraz przegląd badań nieopublikowanych na stronach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*.

W ramach niniejszego przeglądu oceniono także efektywność praktyczną ocenianej interwencji na podstawie badań RCT niespełniających kryteriów włączenia do analizy głównej dla komparatora, a także na podstawie prospektywnych badań obserwacyjnych i jednoramiennych.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa obejmowała identyfikację możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre. Dodatkową ocenę bezpieczeństwa uzupełniono o dane z przeglądów systematycznych.

Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy, określono za pomocą narzędzi *Cochrane Collaboration* i skali Jadad (badania randomizowane), skali NICE (badania jednoramienne) i NOS (badania kohortowe). Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *Evidence Based Medicine*).

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

Podczas systematycznego wyszukiwania badań spełniających kryteria PICOS włączenia do analizy efektywności klinicznej odnaleziono dwie randomizowane próby kliniczne III fazy bezpośrednio porównujące bewacyzumab z cetuksymabem, obie terapie w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów dorosłych z mCRC, tj:

- FIRE-3 (Heinemann 2014 [19], Stintzing 2016 [20], Stintzing 2017 [21]) - wieloośrodkowe RCT III fazy porównujące B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI u pacjentów nieleczonych wcześniej z mCRC;
- CALGB/SWOG 80405 (Venook 2017 [22], Venook 2005 [23], Lenz 2014 [24]) - wieloośrodkowe RCT III fazy porównujące B+mFOLFOX6/FOLFIRI vs C+mFOLFOX6/FOLFIRI u pacjentów nieleczonych wcześniej z mCRC lub zaawansowanym lokalnie CRC (wyniki w podgrupach uwzględniających różne CT).

Dla drugiego wnioskowanego schematu terapeutycznego w procesie systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych typu *head to head* bezpośrednio oceniających efekty leczenia bewacyzumabem w skojarzeniu z FOLFOXIRI (B+FOLFOXIRI) w porównaniu z dowolną chemioterapią (np. FOLFOXIRI, FOLFIRI, XELOX, FOLFOX) w I linii leczenia pacjentów z mCRC zarówno w populacji z mutacją aktywującą w genie BRAF, jak i w populacji ogólnej. Poszukując niższej jakości dowodów naukowych pozwalających ocenić czy dodanie bewacyzumabu do schematu FOLFOXIRI w porównaniu z samą CT we wnioskowanej populacji wiąże się z uzyskaniem istotnych korzyści klinicznych, odnaleziono jedynie publikację Cremolini 2016 [57], która stanowi analizę retrospektywną dla porównania B+FOLFOXIRI vs FOLFOXORI na podstawie badań RCT III fazy TRIBE i *Falcone 2007* (NCT01219920). Choć analiza Cremolini 2016 nie spełniała kryteriów włączenia PICOS do analizy głównej, z uwagi na adekwatność porównywanych interwencji i zastosowanie odpowiedniego modelu w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia obciążenia związanego z brakiem randomizacji dla analizowanego porównania nie przeprowadzonego w sposób prospektywny, autorzy przeglądu postanowili przedstawić dane z analizy w osobnym podrozdziale przeglądu doniesień naukowych dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej bewacyzumabu.

W wyniku wyszukiwania do analizy głównej dla ocenianego schematu terapeutycznego B+FOLFOXIRI zidentyfikowano następujące badania:

- TRIBE - 1 badanie RCT III fazy (Loupakis 2014 [25], Loupakis 2015_abstrakt [26], Cremolini 2015 [27], Cremolini 2015_abstrakt [28]) porównujące schematy B+FOLFOXIRI vs B+FOLFIRI w populacji nieleczonych wcześniej pacjentów z mCRC;
- OLIVIA (Gruenberger 2015 [29]) - badanie RCT II fazy porównujące B+FOLFOXIRI vs B+mFOLFOX6 u pacjentów początkowo zakwalifikowanych jako nieoperacyjni dorośli z mCRC, wcześniej nieleczeni;
- *Loupakis 2014b* [30] - badanie II fazy jednoramienne oceniające terapię B+FOLFOXIRI u pacjentów nieleczonych wcześniej z mCRC i mutacją w genie BRAF.
- *Masi 2010* [31] - badanie II fazy, uwzględnione w pierwotnej wersji analizy klinicznej oceniające terapię B+FOLFOXIRI u pacjentów nieleczonych wcześniej z mCRC z mutacją i bez mutacji w genie BRAF.

Choć populacja wnioskowana w programie lekowym dla leczenia I linii bewacyzumabem w skojarzeniu ze schematem FOLFOXIRI obejmuje jedynie pacjentów z mutacją w genie BRAF, przedstawiono zarówno dane ograniczone do tej wąskiej populacji, która zwykle stanowi ok. 5-15% [193], ale również dane dla ogólnej populacji, zawierającej pacjentów z mutacją aktywującą w genie BRAF (BRAF+). Takie podejście uwzględniające szerszą populację jest poparte wynikami badania *Masi 2010*, w którym nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między subpopulacjami BRAF+ i BRAF WT w ocenie skuteczności leczenia B+FOLFOXIRI. Z uwagi na nieadekwatny komparator (TRIBE, OLIVIA) lub jego brak (*Masi 2010*, *Loupakis 2014b*) w analizie wyekstrahowano jedynie dane dla jednego ramienia ocenianej interwencji: B+FOLFOXIRI.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania od 2014 roku odnaleziono również dodatkowo 13 nowych przeglądów systematycznych, z których 2 najbardziej zbliżone kryteriami PICOS do tych analizowanych w niniejszym przeglądzie (Heinemann 2016 [96] i Wang 2016 [103]) dla I linii leczenia B+FOLFIRI dorosłych z mCRC, uwzględniają 2 badania RCT włączone do aktualnej analizy głównej. Natomiast przegląd systematyczny Tomasello 2017 [102] stanowi cenny przegląd względem wyników terapii FOLFOXIRI+B, gdzie wykazano duży wskaźnik konwersji pacjentów pierwotnie nieresekcyjnych do wtórnej resekcji w celach leczniczych. W pracy Holch 2017 [97] zaprezentowano istotne z punktu widzenia pierwotnej lokalizacji raka wyniki, które jasno pokazują różny efekt terapeutyczny analizowanych terapii anty-EGFR+CT i B+CT u pacjentów z prawostronną lokalizacją CRC (RS) oraz z lewostronną lokalizacją CRC (LS). Ta istotna we wnioskowanym wskazaniu problematyka szerzej została omówiona w osobnym rozdziale niniejszego przeglądu, poświęconym analizie dostępnych dowodów naukowych dotyczących wpływu RC i LC na wyniki skuteczności bewacyzumabu vs cetuksymabu - terapiami skojarzonymi z CT.

Dodatkową analizę bezpieczeństwa uzupełniono o dane z dwóch nowych przeglądów systematycznych, w których analizowano zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (Alahmari 2016 [105]) oraz komplikacje gojenia się ran (Zhang 2016 [106]) u pacjentów z mCRC leczonych w I linii bewacyzumabem skojarzonym z chemioterapią.

W dodatkowej analizie efektywności klinicznej i praktycznej przedstawiono dane z innych badań prospektywnych: RCT z nieadekwatnym komparatorem (BICC-2 [41, 42, 43], FNCLCC ACCORD 13/0503 [44], Sougklakos 2012 [45] i Pegasides 2012 [46]), jednoramiennych (JACCRO CC-3 [52], Kopetz 2010 [53], Loupakis 2013 [54], CONCERT [55], Stein 2015 [56]) i obserwacyjnych (ARIES [47, 48], AVIRI [50], BEAT [51], BRITE [49]).

Analiza porównawcza efektywności klinicznej B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI w I linii leczenia dorosłych z mCRC

W ramach porównania bezpośredniego bewacyzumabu podawanego ze schematem FOLFIRI (B+FOLFIRI) z cetuksymabem w skojarzeniu z FOLFIRI (C+FOLFIRI) w I linii leczenia pacjentów z mCRC (populacja RAS WT) analizowano wyniki odnalezionych podczas systematycznego wyszukiwania badań randomizowanych: FIRE-3 oraz CALGB/SWOG 80405, które cechowała wysoka wiarygodność. Brak istotnej heterogeniczności klinicznej i metodologicznej prób umożliwił przeprowadzenie metaanalizy dostępnych wyników OS i PFS – kluczowych punktów końcowych w ramach skuteczności klinicznej dla porównania bezpośredniego B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI w analizowanej populacji pacjentów.

Zarówno w ocenie przeżycia całkowitego (OS), jak i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) nie wykazano istotnej statystycznie przewagi żadnej z porównywanych interwencji w I linii leczenia pacjentów z populacji wnioskowanej RAS WT (bez mutacji w genach KRAS lub NRAS na eksonach 2, 3, 4), a także nieco szerszej populacji obejmującej pacjentów bez mutacji KRAS (KRAS ekson 2 WT) mCRC. Mediana OS w grupie B+FOLFIRI wynosiła 25 miesięcy (FIRE-3) i ok. 33-35 miesięcy (CALGB/SWOG 80405) w obu populacjach, a w grupie komparatora ok. 29 – 33 miesięcy (oba badania). Uzyskany hazard względny wystąpienia zgonu dla porównania B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI wyniósł 1,18 (95% CI: 0,76; 1,82) w populacji RAS WT mCRC oraz 1,05 (95% CI: 0,68; 1,63) w populacji KRAS WT mCRC. Podobnie, hazard względny wystąpienia progresji choroby lub zgonu wyniósł dla tego porównania 1,00 (95% CI: 0,83; 1,21) w populacji RAS WT (metaanaliza FIRE-3 i CALGB/SWOG 80405) oraz 0,94 (95% CI: 0,79; 1,14) w populacji KRAS WT mCRC (wynik z FIRE-3). Zaś mediany PFS wahały się od 10 miesięcy w obu grupach (FIRE-3) do 12-13 miesięcy w drugim badaniu. Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy badań w ocenie PFS i OS w okresie obserwacji od 33 do 47 miesięcy, można mówić o braku różnic istotnych statystycznie pomiędzy I linią leczenia bewacyzumabem a cetuksymabem, oba leki podawane w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI u pacjentów z mCRC bez mutacji aktywującej RAS, co również zostało potwierdzone w nieco szerszej populacji KRAS WT.

Z uwagi na brak dostępu do danych z badania CALGB/SWOG 80405 dla innych ocenianych punktów końcowych dla subpopulacji leczonej bewacyzumabem i cetuksymabem jedynie w skojarzeniu z FOLFIRI, wnioski odnośnie odpowiedzi na leczenie, wtórnej resekcji przerzutów oraz bezpieczeństwa porównywanych interwencji oparto jedynie o wyniki badania FIRE-3 dla populacji RAS WT i KRAS WT mCRC.

Obliczony iloraz szans wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) w obu populacjach mCRC wskazuje na brak różnic istotnych statystycznie dla porównania B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI ($p=0,17$ i $p=0,32$, odpowiednio dla RAS WT i KRAS WT) w okresie obserwacji 40 miesięcy. Wynik znamieny na korzyść bewacyzumabu uzyskano w ocenie choroby stabilnej w populacji RAS WT (OR=2,31 (95% CI: 1,35; 3,92)) oraz KRAS WT mCRC (OR=1,86 (95% CI: 1,26; 2,75)). Jedyny wynik istotny na korzyść komparatora uzyskano w ocenie odpowiedzi całkowitej (CR), gdzie iloraz szans jej wystąpienia wyniósł 0,3 (95% CI: 0,1; 0,93) w populacji KRAS WT, natomiast dla analizowanej populacji RAS WT obliczony OR=0,21 był na pograniczu istotności statystycznej ($p=0,05$). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w ocenie częściowej odpowiedzi na leczenie (PR), jak i progresji choroby (PD) w obu populacjach, choć warto zauważyć, że kierunek efektu w ocenie progresji choroby był na korzyść bewacyzumabu. Podobny efekt terapeutyczny dla porównywanych interwencji uzyskano również w ocenie wtórnej resekcji przerzutów, oraz TTR (czasu do wystąpienia odpowiedzi), czy DOR czasu trwania odpowiedzi na leczenie.

Warto dodać, że w badaniu FIRE-3, w którym 76% vs 78% pacjentów dla B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI kontynuowało leczenie w ramach II linii, większy odsetek pacjentów z grupy C+FOLFIRI (47%) zmienił leczenie na bewacyzumab, w porównaniu do pacjentów leczonych B+FOLFIRI u których 41% zmieniło leczenie na cetuksymab w II linii. Wyniki te przemawiają za tym, że bewacyzumab jest lepiej tolerowaną terapią niż cetuksymab. Wskazują na to również wyniki analizy bezpieczeństwa, choć ogółem profil bezpieczeństwa jest porównywalny, jednak bewacyzumab wiąże się z mniejszym ryzykiem poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem (stopnia nasilenia ≥ 3), o czym świadczy wynik na granicy istotności statystycznej na korzyść B+FOLFIRI (OR= 0,72 (95% CI: 0,51; 1,01)). Poważne działania niepożądane (o nasileniu stopnia 3, 4 lub 5) istotnie częściej występowały w grupie komparatora dla takich AEs jak: reakcje skórne ogółem, wysypka i wykwity trądzikowe, hipomagnezemia, zanokcica, hipokaliemia, łuszczenie, zespół ręka-stopa oraz reakcje alergiczne związane z infuzją. Żadne z odnotowanych w czasie okresu

obserwacji poważnych AEs (stopnia ≥ 3) nie wystąpiło istotnie częściej w grupie stosującej bewacyzumab. W ocenie AEs o stopniu nasilenia 1-2, wszystkie ww. AEs oraz dodatkowo obrzęk i hipokalcemia wystąpiły zmiennie częściej w grupie stosującej cetuksymab. Jedynymi AEs (stopnia 1-2), które znacznie częściej występowały u pacjentów stosujących ocenianą interwencję były krwawienie/krwotok, nudności, nadciśnienie oraz przetoki ropnia.

Choć w ocenie przerwania leczenia wskutek AEs związanych z leczeniem nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy B+FOLFIRI i C+FOLFIRI, odsetek pacjentów przerywających terapię był wyższy w grupie z cetuksymabem (15%), natomiast niższy w grupie z bewacyzumabem (11%). Odnotowano 5 zgonów w ocenianej grupie z czego jedynie 2 (spowodowane arytmia i infekcją z neutropenią) uznano za zależne od zastosowanego leczenia.

Analiza efektywności klinicznej B+FOLFOXIRI w I linii leczenia pacjentów z mCRC i mutacją aktywującą w genie BRAF

W wyniku systematycznego wyszukiwania badań nie odnaleziono żadnego badania RCT, ani badania niższej wiarygodności gdzie skuteczność i bezpieczeństwo bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOXIRI było porównywane z samą chemioterapią w I linii leczenia populacji pacjentów z mCRC i mutacją BRAF. Pacjenci z mutacją BRAF stanowią ok. 5-15% ogólnej populacji mCRC [193] i istnieją doniesienia naukowe wskazujące na gorsze rokowanie dla tych pacjentów [192], Wyniki badania Masi 2010, wskazują na brak różnic istotnych statystycznie dla wyników OS i PFS pomiędzy populacjami BRAF WT i BRAF+, a co za tym idzie brak udowodnionej negatywnej wartości rokowniczej. Zatem przedstawienie danych dla populacji ogółem również jest celowe i uzasadnione, gdyż można uznać, że wyniki te będą się przekładać na wyniki dla subpopulacji pacjentów z mCRC i mutacją w genie BRAF. Jedynie odnalezione badania RCT III fazy- TRIBE (wysokiej wiarygodności) i II fazy OLIVIA (umiarkowanej wiarygodności) obejmowały całą populację w tym pacjentów z mutacją BRAF i dotyczyły porównań B+FOLFOXIRI vs B+FOLFIRI (TRIBE) oraz B+FOLFOXIRI vs B+mFOLFOX6 (OLIVIA). Z uwagi na brak adekwatnego komparatora na potrzeby analizy przedstawiono wyniki jedynie dla ramienia B+FOLFOXIRI. Dodatkowo, włączono dwa prospektywne badania jednoramienne Loupakis 2014b i uwzględniono w pierwotnej wersji analizy Masi 2010.

W analizowanym badaniu klinicznym TRIBE stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFOXIRI w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego z przerzutami wiązało się z wydłużeniem przeżycia całkowitego (OS ok. 30 miesięcy w populacji ogólnej i 19 miesięcy w populacji z mutacją BRAF) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS wynosił ponad 12 miesięcy w populacji ogólnej i blisko 6 miesięcy w populacji z mutacją BRAF) w analizowanych okresach obserwacji 32-48 miesięcy. W przypadku ¼ liczby pacjentów raportowano 5-letnie przeżycie całkowite. Odpowiedź na leczenie ogółem raportowano u ponad 60% pacjentów. W subpopulacji z mutacją w genie BRAF uzyskano 56%-owy współczynnik odpowiedzi na leczenie ogółem. Skuteczność kliniczną ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu należy uznać za wysoką.

W analizowanych badaniach klinicznych II fazy, tj. OLIVIA (Gruenberger 2015)- populacja ogólna i Loupakis 2014b – pacjenci z mutacją BRAF, leczenie bewacyzumabem w skojarzeniu ze schematem FOLFOXIRI w populacji pacjentów z mCRC pozwalało na uzyskanie przeżycia wolnego od progresji choroby na poziomie od 9 (BRAF+) do ponad 18 miesięcy (populacja ogólna). Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 2 lata. U ponad połowy pacjentów uzyskano histopatologicznie potwierdzoną odpowiedź na leczenie. U 60-80% pacjentów raportowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie ogółem ocenianej wg kryteriów RECIST. Niezwykle ważne jest, że terapia B+FOLFOXIRI przyczyniła się do bardzo wysokiego współczynnika konwersji do resekcji u aż 61% pacjentów (ogółem), w tym u 49% do resekcji R0. Podsumowując, B+FOLFOXIRI w I linii leczenia pacjentów z mCRC jest skuteczną opcją terapeutyczną w ogólnej populacji pacjentów, jak i pacjentów z mutacją w genie BRAF..

U co piątego pacjenta, leczonego B+FOLFOXIRI w badaniu TRIBE, notowano poważne zdarzenia niepożądane. Najczęściej raportowanymi AEs była neutropenia (u połowy pacjentów). W krótszym okresie obserwacji (ponad 32 miesiące) ~50% pacjentów zmarło, a przyczyną większości zgonów była progresja choroby. Ponad 40% pacjentów, którym podawano B+FOLFOXIRI utracono z udziału w fazie leczenia podtrzymującego. Zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFOXIRI jest terapią umiarkowanie bezpieczną. Mając jednak na uwadze zaawansowane stadium raka jelita grubego a co za tym idzie również stan analizowanej populacji pacjentów, profil bezpieczeństwa B+FOLFOXIRI należy uznać za akceptowalny.

Mimo, iż zdarzenia niepożądane notowano u wszystkich pacjentów włączonych do badania RCT OLIVIA, z czego większość była w ≥ 3 . stopniu nasilenia, częstość AEs, których wystąpienie należy wiązać z zastosowanym leczeniem bewacyzumabem była niższa. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi, zarówno ogółem jak i ≥ 3 . stopniu nasilenia były biegunka i neutropenia, natomiast wśród AEs związanych z bewacyzumabem – biegunka. Co piąty pacjent został wycofany z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. Zatem zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFOXIRI można uznać

za terapię umiarkowanie bezpieczną. Profil bezpieczeństwa B+FOLFOXIRI, uwzględniając stan pacjentów z zaawansowanym CRC, jest akceptowalny.

W badaniu Masi 2010 udowodniono brak różnic istotnych statystycznie dla wyników OS i PFS pomiędzy populacjami BRAF WT i BRAF+, a co za tym idzie brak udowodnionej negatywnej wartości rokowniczej. Zatem przedstawienie danych dla populacji ogółem również jest celowe i uzasadnione, gdyż można uznać, że wyniki te będą się przekładać na wyniki dla subpopulacji pacjentów zmCRC i mutacją w genie BRAF. **Aktualne dowody naukowe wpływu pierwotnej lokalizacji CRC na skuteczność leczenia bewacyzumabem z chemioterapią**

Przegląd doniesień naukowych dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej bewacyzumabu w analizowanej populacji

Analizując dane zaprezentowane w pracach opisanych w rozdziale przeglądowi doniesień naukowych poświęconym ocenie efektów leczenia bewacyzumabem w ramach I linii leczenia raka jelita grubego z przerzutami, w tym badań oceniających efektywność praktyczną, stwierdzono, iż dodanie bewacyzumabu do FOLFIRI pozwala na uzyskanie mediany czasu wolnego od progresji wynoszącej od 9-13 miesięcy. Dodanie bewacyzumabu do FOLFIRI pozwala na osiągnięcie przeżycia całkowitego wynoszącego 22 – 31 miesięcy. Co ważne, wielkość efektu leczenia obserwowana w ramach badań klinicznych jest zbieżna z tymi raportowanymi w badaniach obserwacyjnych. Wydaje się, iż dodanie bewacyzumabu do schematu FOLFIRI pozwala na uzyskanie najdłuższych czasów zarówno przeżycia całkowitego jak i wolnego od progresji choroby, gdyby porównać różne CT dodane do bewacyzumabu.

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

Zgodnie z uzyskanymi wynikami z analizy retrospektywnej *Cremolini 2016* dodanie bewacyzumabu do schematu FOLFOXIRI w sposób istotny statystycznie wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby oraz przeżycie całkowite u pacjentów leczonych, w porównaniu do samego FOLFOXIRI.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

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

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

W ramach badań post-marketingowych raportowano przypadki: encefalopatii nadciśnieniowej, zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii; zakrzepowej mikroangiopatii nerkowej, perforacji przegrody nosa, dysfonii, nadciśnienia płucnego, martwiczego zapalenia powięzi (wtórnie do powikłanego gojenia ran, perforacji układu pokarmowego lub powstania przetoki), reakcji nadwrażliwości i reakcji podczas wlewu (z możliwymi objawami duszności/trudności w oddychaniu, nagłego zaczerwienienia/rumienia/wysypki, obniżonego ciśnienia tętniczego lub nadciśnienia, desaturacji krwi tętniczej tlenem, bólu w klatce piersiowej, dreszczy i nudności/wymiotów), zakrzepowej mikroangiopatii nerkowej (może objawiać się białkomoczem), perforacji pęcherzyka żółciowego, choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy, martwicy kości szczęki i żuchwy oraz wad rozwojowych płodu u kobiet .

Dodatkowo na stronach agencji zajmujących się m. in. monitorowaniem bezpieczeństwa leków odnaleziono alerty dotyczące bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu w różnych wskazaniach. Zgodnie z informacjami zaprezentowanymi na ww. stronach podczas terapii bewacyzumabem odnotowano przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych w tym: martwicy kości żuchwy, martwiczego zapalenia powięzi, mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, białkomoczu, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, komplikacji gojenia się ran, jak również odwracalnej tylnej leukoencefalopatii/encefalopatii nadciśnieniowej, niewydolności jajników oraz zaburzeń płodu. Częstość występowania wspomnianych działań niepożądanych była niewielka, jednakże część z nich miała charakter ciężki.

Podsumowując, leczenie bewacyzumabem obarczone jest ryzykiem wystąpienia przypadków nadciśnienia, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, białkomoczu, krwawień oraz perforacji w obrębie przewodu pokarmowego, a także komplikacji w gojeniu się ran.

Wnioski

Rak jelita grubego (CRC) jest drugim i trzecim w kolejności nowotworem powodującym największą liczbę zgonów w EU wśród odpowiednio, mężczyzn i kobiet. Szacuje się, że w roku 2014 zmarło blisko 93000 mężczyzn i 75500 kobiet wskutek CRC. Ograniczona świadomość społeczeństwa, powoduje, iż Polska należy do krajów, w którym odsetek pacjentów będących w stadium rozsiały nowotworu w momencie rozpoznania jest jednym z najwyższych w Europie. W 2010 roku w Polsce odnotowano 44% wskaźnik 5-letnich przeżyć u pacjentów z tym nowotworem. Obserwuje się postępujący wzrost przeżycia chorych z CRC, jednak leczenie jak i rokowanie zależy od stopnia zaawansowania, umiejscowienia guza i ogólnego stanu pacjenta.

Produkt leczniczy Avastin® wiąże się z ludzkim naczyniowo-śródbłonkowym czynnikiem wzrostu (VEGF), odpowiedzialnym za wzrost naczyń krwionośnych. Łącząc się z VEGF, bewacyzumab powoduje zatrzymanie prawidłowego działania VEGF. W rezultacie komórki nowotworowe nie rozwijają własnego zaopatrzenia w krew, co pozbawia je zarówno tlenu jak i substancji odżywczych powodując w konsekwencji ich obumieranie. W oparciu o wyniki prac zaprezentowanych w niniejszym dokumencie, bewacyzumab jest terapią o szeroko udokumentowanej skuteczności oraz akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Dobór rodzaju chemioterapii, którą należy podać z bewacyzumabem ma tutaj istotne znaczenie, najlepsze rezultaty daje stosowanie bewacyzumabu w połączeniu ze schematem FOLFIRI w populacji pacjentów z mCRC w I linii leczenia.

Obecnie w Polsce w ramach programu lekowego B.4. w populacji pacjentów z zaawansowanym CRC, u których leczenie chirurgiczne nie może zostać przeprowadzone, w I linii leczenia finansowane są: cetuksymab (anty-EGFR) w połączeniu z chemioterapią FOLFIRI (populacje KRAS WT, NRAS WT, BRAF WT) oraz bewacyzumab (anty-VEGF) w połączeniu z FOLFIRI (pacjenci z mutacją aktywującą w genie KRAS lub NRAS).

Postępując zgodnie z aktualnymi wytycznymi możliwe jest poszerzenie populacji, w której mógłby być stosowany bewacyzumab+FOLFIRI, o pacjentów bez mutacji w genach RAS (RAS WT). Ponadto bewacyzumab niesie mniejsze ryzyko poważnych AEs w porównaniu z cetuksymabem, oba leki w skojarzeniu z FOLFIRI.

W ramach drugiej wnioskowanej populacji pacjentów z mCRC z mutacją w genie BRAF, zaleca się inną kombinację leków. Mutacja aktywująca w genie BRAF dotyczy ok 8% CRC. W przerzutowym stadium choroby wiadomo, że mutacja BRAFV600E jest związana z gorszym rokowaniem pacjenta. Ponadto mutacja BRAF wpływa na wyższe wskaźniki przerzutów do otrzewnej u tych pacjentów w porównaniu do pacjentów bez mutacji BRAF. Rozważając I linię leczenia u pacjentów z zaawansowanym CRC i mutacją BRAF schemat chemioterapii FOLFOXIRI, dla którego wykazano wysoką aktywność przeciwnowotworową przy akceptowalnym profilu toksyczności, powinien być stosowany z bewacyzumabem, a nie z przeciwciałami anti-EGFR na co wskazują wyniki badań klinicznych. Ponadto FOLFOXIRI+B jest rekomendowaną przez ESMO opcją terapeutyczną u pacjentów z mCRC i mutacją aktywującą w genie BRAF nie stosujących wcześniej chemioterapii.

Przeprowadzona analiza skuteczności klinicznej bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem chemioterapeutycznym FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów nieoperacyjnych z mCRC, wykazała brak różnic istotnych statystycznie względem terapii cetuksymabem w skojarzeniu z FOLFIRI w ocenie przeżycia wolnego od progresji, jak i przeżycia całkowitego, czy obiektywnej odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów z mCRC bez mutacji aktywującej w genie RAS.

Skuteczność kliniczną bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFOXIRI w analizowanym wskazaniu należy uznać za wysoką. B+FOLFOXIRI w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego z przerzutami wiązało się z wydłużeniem przeżycia całkowitego (OS ok. 30 miesięcy w populacji ogólnej i 19 miesięcy w populacji z mutacją BRAF) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS wynosił ponad 12 miesięcy w populacji ogólnej i blisko 6 miesięcy w populacji z mutacją BRAF) w okresach obserwacji 32-48 miesięcy. U ¼ liczby pacjentów raportowano 5-letnie przeżycie całkowite. Odpowiedź na leczenie ogółem raportowano u ponad 60% pacjentów, a w subpopulacji z mutacją w genie BRAF u 56%.

Profil bezpieczeństwa bewacyzumabu jest bardzo dobrze udokumentowany i zarówno w skojarzeniu z FOLFIRI, jak i FOLFOXIRI jest on akceptowalny w analizowanych populacjach. Wyniki z analizy bezpieczeństwa na podstawie badania FIRE-3 przemawiają za tym, że bewacyzumab jest lepiej tolerowaną terapią niż cetuksymab, choć ogółem mówi się o porównywalnym profilu bezpieczeństwa. Poważne działania niepożądane (o nasileniu stopnia 3, 4 lub 5) istotnie częściej występowały w grupie komparatora dla takich AEs jak: reakcje skórne ogółem, wysypka i wykwity trądzikowe, hipomagnezemia, zanokcica, hipokaliemia, łuszczenie, zespół ręka-stopa oraz reakcje alergiczne związane z infuzją. Żadne z odnotowanych poważnych AEs (stopnia ≥ 3) nie wystąpiło istotnie częściej w grupie stosującej bewacyzumab. W ocenie AEs o stopniu nasilenia 1-2, wszystkie ww. AEs oraz dodatkowo obrzęk i hipokalcemia wystąpiły zmiennie częściej w grupie stosującej cetuksymab. Jedynymi AEs (stopnia 1-2), które znacznie częściej występowały u pacjentów stosujących ocenianą interwencję były krwawienie/krwotok, nudności, nadciśnienie oraz przetoki ropnia.

1. METODYKA

1.1. Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej bewacyzumabu w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, tak aby była zgodna z proponowanymi zmianami w programie lekowym: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)” tj. rozszerzenie finansowanej w ramach programu populacji o pacjentów bez mutacji RAS (RAS WT) oraz pacjentów z mutacją BRAF. W związku z wnioskowaniem o rozszerzenie obowiązującego od 1 lipca 2017 roku programu lekowego B.4. [3] o bewacyzumab w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego będzie on stosowany:

1. w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFIRI u chorych:
 - bez mutacji NRAS i KRAS (RAS WT)
 - u których wcześniej stosowano chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną.
2. w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFOXIRI u chorych:
 - z obecną mutacją w genie BRAF (BRAF+),
 - u których wcześniej nie stosowano chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną [4].

Raport został przeprowadzony na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o.o.

1.2. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [5], w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [6] oraz w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer’s Handbook)* [7]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

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

- analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [7];
- ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych.

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

- analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);

- (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
- (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
- (S – *study design*) typu badań, których metodyka umożliwi uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [8].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
- Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
 - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [9].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

1.3. Pytanie kliniczne

Celem raportu jest odpowiedź na pytania:

- czy zastosowanie bewacyzumabu (Avastin®, opakowania zawierające koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji w dawce 100 mg/4 ml i 400 mg/16 ml) w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w I linii

leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego (mCRC) bez mutacji w genie RAS (RAS WT) jest skuteczniejsze oraz bezpieczniejsze w porównaniu z podaniem cetyksumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI;

- czy bewacyzumab w skojarzeniu ze schematem FOLFOXIRI w leczeniu I linii pacjentów z mCRC oraz mutacją aktywującą w genie BRAF jest skuteczniejszy oraz bezpieczniejszy w porównaniu z dowolnym schematem chemioterapeutycznym.

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

1.4. Kryteria włączenia/wyłączenia badań do analizy

Systematyczne wyszukiwanie badań dla produktu leczniczego Avastin® przeprowadzono w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia badań do **analizy głównej** (schemat PICOS) przedstawione poniżej:

- **Populacja (P):** dorośli (powyżej 18 r.ż.) pacjenci z zaawansowanym (IV stopień) rakiem jelita grubego (rakiem okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami (mCRC) bez mutacji aktywującej w genach KRAS lub NRAS (RAS WT) lub z mutacją aktywującą w genie BRAF (BRAF+), niestosujący wcześniej leczenia systemowego, u których radykalne leczenie operacyjne jest niemożliwe¹ oraz spełniający pozostałe kryteria włączenia do projektowanego programu lekowego: Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20) [4];
- **Interwencja (I):** bewacyzumab w dawce 5 mg/kg masy ciała podawany w 1 dniu cyklu co 2 tygodnie w infuzji dożylniej w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI lub FOLFOXIRI¹;
- **Komparator (C):**
 - dla **B+FOLFIRI**: cetuksumab w dawce 250 mg/m² (z dawką początkową 400 mg/m² w 1 dniu cyklu) podawany raz w tygodniu dożylnie ze schematem FOLFIRI – populacja RAS WT;
 - dla **B+FOLFOXIRI**: schemat FOLFIRI (1 dzień 2-tygodniowego cyklu dożylnie: Irynotekan 180 mg/m²; Kwas folinowy - 400 mg/m² lub leucoworyna – 200 mg/m² (wlew 2 godziny); Fluorouracyl 400 mg/m² (wstrzyknięcie) i 2400 mg/m² (wlew 46 godzin)) – populacja z mutacją aktywującą w genie BRAF;
 - dla **B+FOLFOXIRI**: schemat FOLFOXIRI (1 dzień 2-tygodniowego cyklu dożylnie: Irynotekan - 165 mg/m²; Oksaliplatyna – 85 mg/m² (wlew 2 godziny); Kwas folinowy - 400 mg/m² lub leucoworyna – 200 mg/m² (wlew 2 godziny); Fluorouracyl - do dawki całkowitej 3200 mg/m² (wlew 48 godzin)) – populacja z mutacją aktywującą w genie BRAF;
 - dla **B+FOLFOXIRI** : inny schemat chemioterapeutyczny – populacja z mutacją w genie BRAF².
- **Punkty końcowe (O):** przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), czas do progresji choroby (TTP), przeżycie jednoroczne, przeżycie 3-, 4-, 5-letnie, całkowite przeżycie (OS), odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, SD), wtórna resekcja przerzutów, zgony, zgony w okresie 60 dni, przerwanie leczenia z powodu AE, AEs, ciężkie AEs, żołądkowo-jelitowe działania niepożądane (wymioty, nudności, biegunka, jadłowstręt), hematologiczne AE (anemia, trombocytopenia, neutropenia gorączkowa, neutropenia, leukopenia), ból głowy, gorączka, infekcje, zmęczenie (astenia), łysienie, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zespół erytrodysestezi dłoniowo-podeszwowej oraz działania niepożądane towarzyszące terapii

¹ W przypadku stosowania bewacyzumabu ze schematem FOLFIRI wnioskowana populacja dotyczy pacjentów RAS WT, natomiast w przypadku stosowania bewacyzumabu z FOLFOXIRI wnioskowana populacja jest ograniczona do pacjentów z obecnością mutacji w genie BRAF (BRAF+)

² W przypadku nie odnalezienia jakichkolwiek badań, które spełniałyby kryterium dla komparatora, postanowiono włączyć badania prezentując wyniki jedynie dla oceny interwencji

bewacyzumabem (nadciśnienie, krwawienia, perforacje przewodu pokarmowego, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, komplikacje w gojeniu się ran).

- **Rodzaj badania (S):** *head-to-head* typu RCT³; w pełnej wersji tekstowej⁴
- Dostępność prac: badania w pełnej wersji tekstowej⁵

Kryteria wykluczenia z analizy głównej:

- nieadekwatna populacja: pacjenci uprzednio leczeni z zastosowaniem chemioterapii systemowej w stadium zaawansowanym (w tym pacjenci po progresji choroby w ramach leczenia I/II linii); leczenie uzupełniające (neoadjuwantowe) po resekcji w stadium miejscowo zaawansowanym, podanie bewacyzumabu w ramach terapii podtrzymującej i uzyskane uprzednio efekty leczenia (ang. *maintanance therapy*);
- nieadekwatna interwencja/komparator: dawka, długość cyklu lub sposób podawania leku niezgodny z wnioskowanym wskazaniem; stosowanie w ramach chemioterapii w tym samym ramieniu różnych schematów chemioterapii (np. XELOX, FOLFOX, FOLFIRI, etc), jeśli wyniki prezentowane były wyłącznie dla mieszanego schematu CT⁶ lub połączenie stosowania bewacyzumabu i innych leków m. in. z grupy antagonistów receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (panitumumab, cetuksymab) oraz innych leków (mitomycyna, gemcytabina, cediranib, wismodegib oraz S-1)
- nieadekwatne punkty końcowe: z zakresu biodostępności leku, biochemii, farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki;
- rodzaj badania: inne niż RCT lub prospektywne z grupą kontrolną nRCT, badania wtórne;
- dostępność prac: publikacje dostępne w formie abstraktów/ posterów konferencyjnych.
- język publikacji: badania dostępne w językach innych niż: angielski, niemiecki, francuski oraz polski.

Wyszukiwanie systematyczne przeprowadzono na drodze aktualizacji wyszukiwania dla „pierwotnej” wersji analizy efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumab) [2]: „*Bewacyzumab (Avastin®) w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI w leczeniu pierwszej linii raka jelita grubego (raka okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami – analiza efektywności klinicznej*”, przeprowadzonego przez Instytut Arcana w 2014 roku [1]. W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwa badania (FIRE-3 i CALGB/SWOG 80405) umożliwiające przeprowadzenie bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI w populacji pacjentów RAS WT z mCRC.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono jednak randomizowanych prób klinicznych bezpośrednio porównujących efekty kliniczne uzyskane po zastosowaniu bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFOXIRI w porównaniu z dowolną chemioterapią w I linii leczenia pacjentów z mCRC w populacji BRAF+.

Odnaleziono jednak 2 badania randomizowane III fazy TRIBE oraz II fazy OLIVIA, w których porównywano efekty leczenia B+FOLFOXIRI vs B+FOLFIRI oraz B+FOLFOXIRI vs B+mFOLFOX6, odpowiednio w populacji ogólnej, zawierającej pacjentów z mutacją BRAF. Autorzy analizy uznali, że próba przeprowadzenia porównania pośredniego w tak specyficznej populacji jest bezcelowa, gdyż żadne z badań włączonych RCT nie było

³Autorzy uznali, że w przypadku braku RCT spełniającego kryteria komparatora włączenia do przeglądu włączono badania RCT i prospektywne nRCT (single-arm) przedstawiając dane dla jednego ramienia ocenianej interwencji;

⁴W przypadku najnowszych danych, dla których wyniki nie zostały jeszcze opublikowane w pełnotekstowej publikacji istnieje możliwość rozszerzenia kryterium o dane z innych źródeł (w tym ogólnodostępne materiały i abstrakty konferencyjne) celem uzupełnienia

⁵W przypadku najnowszych danych istnieje możliwość rozszerzenia kryterium o dane z innych źródeł (w tym ogólnodostępne materiały i abstrakty konferencyjne) celem uzupełnienia;

⁶Dozwolone było włączenie badań, w których dostępne były wyniki prezentowane w podgrupach w tym dla analizowanego schematu chemioterapeutycznego tj. B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI

przeprowadzone w tej wąskiej populacji pacjentów MCRC z mutacją aktywującą BRAF. Dodatkowo przedstawiono też wyniki badań prospektywnych nierandomizowanych jednoramiennych dla tej interwencji.

Jak wskazano w Analizie Problemu Decyzyjnego na podstawie m.in. na podstawie badania *Masi 2010*, obecność mutacji BRAF nie jest czynnikiem predykcyjnym dla leczenia bewacyzumabem [31], a efekty leczenia B + FOLFOXIRI w populacji pacjentów z mutacją w genie BRAF wykazują podobne wyniki dla populacji WT BRAF (rozdział 6). Opierając się na powyższych danych, zdecydowano o przedstawieniu wyników dla samego ramienia interwencji B+FOLFOXIRI stosowanej w I linii leczenia na podstawie odnalezionego badania TRIBE oraz OLIVIA w całej populacji pacjentów z mCRC (nieresekcyjnym) oraz populacji BRAF+ (w przypadku dostępnych danych).

Dodatkowo wykonano analizę efektywności praktycznej na podstawie badań RCT wykluczonych z uwagi na nieadekwatny komparator, i innych prospektywnych badań (single-arm i obserwacyjnych) dla B+FOLFIRI i B+FOLFOXIRI.

Poszukując niższej jakości dowodów naukowych pozwalających ocenić czy dodanie bewacyzumabu do schematu FOLFOXIRI w porównaniu z samą CT we wnioskowanej populacji wiąże się z uzyskaniem istotnych korzyści klinicznych, odnaleziono jedynie publikację Cremolini 2016 [57], która stanowi analizę retrospektywną dla porównania B+FOLFOXIRI vs FOLFOXORI na podstawie badań RCT III fazy TRIBE i Falcone 2007 (NCT01219920). Choć analiza Cremolini 2016 nie spełniała kryteriów włączenia PICOS do analizy głównej, z uwagi na adekwatność porównywanych interwencji i zastosowanie odpowiedniego modelu w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia obciążenia związanego z brakiem randomizacji dla analizowanego porównania nie przeprowadzonego w sposób prospektywny, autorzy przeglądu postanowili przedstawić dane z analizy w osobnym podrozdziale rozdziału 6: „Analiza porównawcza efektywności klinicznej B+FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI w I linii leczenia pacjentów z mCRC na podstawie niższej jakości dowodów naukowych”.

Ponadto przeprowadzono dodatkową analizę bezpieczeństwa w oparciu o dane dotyczące bezpieczeństwa:

- na podstawie ChPL;
- skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępnione na stronach internetowych URPLWMIpB, EMA, FDA i WHO *Uppsala Monitoring Centre*);
- z przeglądów systematycznych w analizowanej populacji oraz w szerszej populacji pacjentów onkologicznych.

1.5. Metody identyfikacji badań

1.5.1. Wyszukiwanie badań wtórnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [5] oraz Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [6] systematyczne wyszukiwanie w pierwszej kolejności ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych, w których oceniano bewacyzumab w połączeniu z chemioterapią opartą na pochodnych fluoropirymidyny w leczeniu pacjentów z rozsiałym rakiem jelita grubego (mCRC).

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano

do specyfikacji każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Systematyczne wyszukiwanie zostało przeprowadzone w następujących bazach medycznych:

- MEDLINE (przez PubMed);
- EMBASE;
- Cochrane Library;
- CRD.

Skorzystano z wyszukiwania systematycznego przeprowadzonego w analizie z 2014 roku w dniach: 17-24.07.2014 r.

Wyszukiwanie przeglądów systematycznych przeprowadzono w oparciu o strategię zaproponowaną w analizie z 2014 roku [1].

Aktualizację wyszukiwania publikacji przeprowadzono pomiędzy 12 a 13 czerwca 2017 roku. W ramach tej aktualizacji, poszukiwano prób klinicznych zaindeksowanych w bazach od daty ostatniego wyszukiwania przeprowadzonego w 2014 roku.

Strategię wyszukiwania publikacji w bazie CRD przedstawiono w aneksie 12.1, natomiast strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w aneksie: 12.2.

1.5.2. Wyszukiwanie badań pierwotnych

Strategie wyszukiwania w elektronicznych bazach danych przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. Na poziomie selekcji abstraktów zastosowano ograniczenie do publikacji w języku: polskim, niemieckim, angielskim i francuskim.

Strategię w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i EMTREE (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiedzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfikacji każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

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

Skorzystano z wyszukiwania systematycznego przeprowadzonego w dniach: 17-24.07.2014 r. w analizie z 2014 roku.

Wyszukiwanie badań pierwotnych przeprowadzono w oparciu o strategię zaproponowaną w „pierwotnej” wersji analizy z 2014 roku [1].

Aktualizację wyszukiwania publikacji przeprowadzono pomiędzy 12 a 13 czerwca 2017 roku, natomiast badań nieopublikowanych w rejestrach klinicznych 27.06.2017 r. W ramach aktualizacji strategii, poszukiwano prób klinicznych zaindeksowanych w bazach od daty ostatniego wyszukiwania przeprowadzonego w 2014 roku.

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych przedstawiono w aneksie 12.2, a wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych w aneksie 12.3.

1.6. Selekcja badań

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

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

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

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [9].

1.7. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych z badań włączonych do analizy zostały przeprowadzone według opracowanego wcześniej formularza i wykonane niezależnie przez dwie osoby. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w aneksie 12.10.

1.8. Ocena jakości danych

1.8.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [7]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

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

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

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

Krytyczną ocenę wiarygodności dokonano zgodnie ze *standardami Cochrane Collaboration* [7], w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Ocena wiarygodności badań RCT zostanie przeprowadzona w oparciu o narzędzie *Cochrane Collaboration* [7] oraz skalę Jadad [10]. Przyjęto następujące kryteria oceny wiarygodności: ≥ 5 punktów – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), 3-4 punkty – umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania), < 3 punktów – wysokie ryzyko błędu systematycznego (niska wiarygodność badania).

Badania jednoramienne oceniono w skali NICE [11], natomiast badania obserwacyjne i bez randomizacji w skali NOS (*The Newcastle-Ottawa Scale*) [12, 13]. Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne AOTMiT [5].

Przeglądy systematyczne oceniono w skali AMSTAR (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) [14, 15]. W ocenie wg skali AMSTAR przyjęto następujące kryteria oceny: (1) < 5 punktów – przegląd o niskiej jakości, (2) 5-8 punktów – przegląd o umiarkowanej jakości, (3) ≥ 9 punktów – przegląd o wysokiej jakości.

1.8.2. Wiarygodność zewnętrzna

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

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

1.9. Analiza statystyczna wyników

1.9.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [5].

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

Wszystkie niezbędne obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2013*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami [7, 16, 17, 18].

1.9.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [7], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża.

Wówczas przyjęto następujący sposób kalkulacji OR:

- jeśli odsetek pacjentów, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił, $\leq 1\%$, przy względnie małym efekcie interwencji, tj. $0,5 \leq OR \leq 2$ oraz zrównoważonych grupach, to za podstawową uznawano wartość obliczoną metodą Peto;
- w pozostałych przypadkach zastosowano metodę Mantela-Haenszla.

W przypadku, gdy w jednej z grup nie wystąpiło żadne zdarzenie lub zdarzenie wystąpiło u wszystkich pacjentów, a procedura wyboru metody obliczania OR wskazywała na metodę Mantela-Haenszla, zastosowano proporcjonalną do wielkości grup korektę pól zerowych [17].

Odstąpiono od przeprowadzenia analizy statystycznej w przypadku gdy zdarzenie nie wystąpiło w żadnej z grup terapeutycznych.

Zaletę „parametrów względnych” (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [7].

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

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

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (*ang. time to event*) podano wartość hazardu względnego (HR – hazard ratio). Wartość HR jest wynikiem analizy krzywych przeżywalności (zazwyczaj w oparciu o test logrank) i określa względne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w badanych grupach przy założeniu, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło. Innymi słowy HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny (HR – *hazard ratio*) jest preferowaną miarą

porównawczej skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiającej przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

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

Metaanaliza dla hazardu względnego została przeprowadzona z wykorzystaniem metody *Inverse Variance*, tzn. hazard względny z poszczególnych badań ważony był odwrotnością wariancji jego logarytmu naturalnego [16].

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

1.10. Metaanaliza statystyczna

1.10.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [7]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodjęciu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (*fixed effect*) lub model efektów losowych (*random effect*).

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem losowości. Z kolei w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt (drobne różnice w metodologii, czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

1.10.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [7] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz I^2 [7]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości $p < 0,1$. Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczność może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

1.10.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwana w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [7]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka).

W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*) [7].

Omawiany typ metaanalizy pozwala na oszacowanie wielkości uśrednionego efektu interwencji. Istotnym warunkiem ograniczającym zastosowanie modelu efektów losowych jest konieczność wykluczenia sytuacji, w której obserwowane różnice efektów pomiędzy badaniami mogą wynikać z obciążenia wyników, jednego lub większej liczby z włączonych badań, błędem systematycznym.

Odrębnie rozważane były sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

1.10.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [7]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszela.

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

W związku z powyższym przeprowadzono meta-analizę metodą Peto, gdy spełnione były następujące warunki:

- w każdym badaniu odsetek pacjentów u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił, nie przekroczył 1%
- można było mówić o względnie małym efekcie interwencji tj. $0,5 \leq OR \leq 2$

- została zachowana równowaga grup zarówno w obrębie większości pojedynczych badań jak i ich łącznych (zsumowanych) wielkości.

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

2. WYNIKI SYSTEMATYCZNEGO WYSZUKIWANIA DOWODÓW NAUKOWYCH

Podczas systematycznego wyszukiwania badań spełniających kryteria PICOS włączenia do analizy efektywności klinicznej odnaleziono dwie randomizowane próby kliniczne III fazy bezpośrednio porównujące bewacyzumab z cetuksymabem, obie terapie w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów dorosłych z mCRC, tj:

- FIRE-3 (*Heinemann 2014* [19], *Stintzing 2016* [20], *Stintzing 2017* [21]) - wieloośrodkowe RCT III fazy porównujące B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI u pacjentów nieleczonych wcześniej z mCRC;
- CALGB/SWOG 80405 (*Venook 2017* [22], *Venook 2005* [23]) - wieloośrodkowe RCT III fazy porównujące B+mFOLFOX6/FOLFIRI vs C+mFOLFOX6/FOLFIRI u pacjentów nieleczonych wcześniej z mCRC lub zaawansowanym lokalnie CRC (wyniki w podgrupach uwzględniających różne CT).

Dane z badania CALGB/SWOG 80405 (opublikowanego w czerwcu 2017 roku) z wynikami w podgrupie B+FOLFIRI wykorzystane podczas obliczeń zaczerpnięto z publikacji *Venook 2017*, jak i z innych źródeł: materiałów konferencyjnych: *Lenz 2014* [24] – dostępna online prezentacja wyników badania CALGB/SWOG 80405 w podgrupach, których wyniki OS i PFS dla populacji RAS WT zostały również wykorzystane w przeglądzie systematycznym *Heinemann 2016* [97].

Rozpatrując drugi wnioskowany schemat terapeutyczny w procesie systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych typu *head to head* bezpośrednio oceniających efekty leczenia bewacyzumabem w skojarzeniu z FOLFOXIRI (B+FOLFOXIRI) w porównaniu z dowolną chemioterapią (np. FOLFOXIRI, FOLFIRI, XELOX, FOLFOX) w I linii leczenia pacjentów z mCRC zarówno w populacji z mutacją aktywującą w genie BRAF, jak i w populacji ogólnej. Niemożliwe było zatem przeprowadzenie analizy bezpośredniej dla tego porównania. Poszukując niższej jakości dowodów naukowych pozwalających ocenić czy dodanie bewacyzumabu do schematu FOLFOXIRI w porównaniu z samą CT we wnioskowanej populacji wiąże się z uzyskaniem istotnych korzyści klinicznych, odnaleziono jedynie publikację *Cremolini 2016* [57], która stanowi analizę retrospektywną dla porównania B+FOLFOXIRI vs FOLFOXORI na podstawie badań RCT III fazy *TRIBE* i *Falcone 2007* (NCT01219920). Choć analiza *Cremolini 2016* nie spełniała kryteriów włączenia PICOS do analizy głównej, z uwagi na adekwatność porównywanych interwencji i zastosowanie odpowiedniego modelu w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia obciążenia związanego z brakiem randomizacji dla analizowanego porównania nie przeprowadzonego w sposób prospektywny, autorzy przeglądu postanowili przedstawić dane z analizy w osobnym podrozdziale rozdziału 6: „Analiza porównawcza efektywności klinicznej B+FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI w I linii leczenia pacjentów z mCRC na podstawie niższej jakości dowodów naukowych”.

W wyniku wyszukiwania systematycznego dla ocenianego schematu terapeutycznego B+FOLFOXIRI zidentyfikowano następujące badania, które włączono do analizy głównej:

- *TRIBE - 1* badanie RCT III fazy (*Loupakis 2014* [25], *Loupakis 2015_abstrakt* [26], *Cremolini 2015* [27], *Cremolini 2015_abstrakt* [28]) porównujące schematy B+FOLFOXIRI vs B+FOLFIRI w populacji nieleczonych wcześniej pacjentów z mCRC;
- *OLIVIA* (*Gruenberger 2015* [29]) - badanie RCT II fazy porównujące B+FOLFOXIRI vs B+mFOLFOX6 u pacjentów początkowo zakwalifikowanych jako nieoperacyjni dorośli z mCRC, wcześniej nieleczeni;
- *Loupakis 2014b* [30] - badanie II fazy jednoramienne oceniające terapię B+FOLFOXIRI u pacjentów nieleczonych wcześniej z mCRC i mutacją w genie BRAF.
- *Masi 2010* [31] - badanie II fazy, uwzględnione w pierwotnej wersji analizy klinicznej oceniające terapię B+FOLFOXIRI u pacjentów nieleczonych wcześniej z mCRC z mutacją i bez mutacji w genie BRAF.

Choć populacja wnioskowana w programie lekowym dla leczenia I linii bewacyzumabem w skojarzeniu ze schematem FOLFOXIRI obejmuje jedynie pacjentów z mutacją w genie BRAF, przedstawiono zarówno dane ograniczone do tej wąskiej populacji, która stanowi ok. 5-15% (8.1% (95% CI: 6.7–9.6%) na podstawie badania Peeters 2015 [193]), ale również dane dla ogólnej populacji, zawierającej pacjentów z mutacją aktywującą w genie BRAF (BRAF+). Takie podejście uwzględniające szerszą populację jest poparte wynikami badania *Masi 2010*, w którym skuteczność leczenia B+FOLFOXIRI była podobna i dla populacji BRAF+ i dla populacji obejmującej BRAF WT. Z uwagi na nieadekwatny komparator (TRIBE, OLIVIA) lub jego brak (*Masi 2010*, *Loupakis 2014b*) w analizie wyekstrahowano jedynie dane dla jednego ramienia ocenianej interwencji: B+FOLFOXIRI.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania od 2014 roku odnaleziono również dodatkowo 13 nowych przeglądów systematycznych, z których 2 najbardziej zbliżone kryteriami PICOS do tych analizowanych w niniejszym przeglądzie (*Heinemann 2016* [97] i *Wang 2016* [104]) dla I linii leczenia B+FOLFIRI dorosłych z mCRC, uwzględniają 2 badania RCT włączone do aktualnej analizy głównej. W innym przeglądzie systematycznym *Chen 2016* [96] analizowano w podgrupach efekty leczenia bewacyzumabem w skojarzeniu z FOLFIRI w omawianym wskazaniu. W przeglądzie systematycznym *Kumachev 2015* [101] wykonano analizę bezpośrednią, pośrednią oraz sieciową (NMA) dla porównania anty-EGFR (cetuksymab/panitumumab) vs bewacyzumab, choć w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapeutycznymi. Natomiast przegląd systematyczny *Tomasello 2017* [103] stanowi cenny przegląd względem wyników terapii FOLFOXIRI+B, gdzie wykazano duży wskaźnik konwersji pacjentów pierwotnie nieresekcyjnych do wtórnej resekcji w celach leczniczych.

W pracy *Holch 2017* [98] zaprezentowano istotne z punktu widzenia pierwotnej lokalizacji raka wyniki, które jasno pokazują różny efekt terapeutyczny analizowanych terapii anty-EGFR+CT i B+CT u pacjentów z prawostronną lokalizacją CRC (RS) oraz z lewostronną lokalizacją CRC (LS). Ta istotna we wnioskowanym wskazaniu problematyka szerzej została omówiona w osobnym rozdziale niniejszego przeglądu, poświęconym analizie dostępnych dowodów naukowych dotyczących wpływu RC i LC na wyniki skuteczności bewacyzumabu vs cetuksymabu - terapiami skojarzonymi z CT.

Dodatkową analizę bezpieczeństwa uzupełniono o dane z dwóch nowych przeglądów systematycznych, w których analizowano zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (*Alahmari 2016* [106]) oraz komplikacje gojenia się ran (*Zhang 2016* [107]) u pacjentów z mCRC leczonych w I linii bewacyzumabem skojarzonym z chemioterapią.

W dodatkowej analizie efektywności klinicznej i praktycznej (rozdział 6) przedstawiono także dane z innych badań prospektywnych: RCT z nieadekwatnym komparatorem (*BICC-2* [41, 42, 43], *FNCLCC ACCORD 13/0503* [44], *Souglakos 2012* [45] i *Pecasides 2012* [46]), jednoramiennych (*JACCRO CC-3* [52], *Kopetz 2010* [53], *Loupakis 2013* [54]) i obserwacyjnych (*ARIES* [47, 48], *AVIRI* [50], *BEAT* [51], *BRITE* [49]) przedstawionych również we wcześniejszej analizie z 2014 roku, z których analizowano jedynie ramię leczonych B+FOLFIRI. Dodatkowo w wyniku aktualizacji wyszukiwania uzupełniono dodatkową analizę efektywności praktycznej o nowe badania prospektywne: bez grupy kontrolnej (*CONCERT* [55], *Stein 2015* [56]).

3. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BEWACYZUMABU Z CETUKSYMABEM, OBA LEKI W POŁĄCZENIU ZE SCHEMATEM FOLFIRI W I LINII LECZENIA DOROSŁYCH PACJENTÓW Z MCRC

3.1. Wyniki wyszukiwania

W wyniku systematycznego wyszukiwania badań do przeglądu odnaleziono dwa badania randomizowane III fazy: **FIRE-3**, bezpośrednio porównujące cetuksymab + schemat FOLFIRI z bewacyzumabem + FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów dorosłych z mCRC oraz CALGB/SWOG 80405, w którym choć porównywane interwencje były skojarzone z mieszaną chemioterapią (FOLFIRI/mFOLFOX6), dostępne również były wyniki dla podgrup B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów z mCRC. Publikacje do badania FIRE-3, znanego również pod nazwą AIO KRK-0306, odnaleziono w przeszukiwanych bazach informacji medycznej: *Heinemann 2014* [19], *Stintzing 2016* [20] i *Stintzing 2017* [21], natomiast z uwagi na to, że publikacja główna do badania CALGB/SWOG 80405 (*Venook 2017*) [22] została opublikowana 7 dni po dacie wyszukiwania w bazach medycznych odnaleziono ją podczas wyszukiwania manualnego wraz z publikacją opisującą projekt badania (*Venook 2005* [23]) oraz materiałami konferencyjnymi *Lenz 2014* [24]. Oba włączone do niniejszego przeglądu badania wieloosobowe, randomizowane zostały również włączone do innych najnowszych przeglądów systematycznych: *Heinemann 2016* [97] oraz *Wang 2016* [104] opisanych w rozdziale 7: Podsumowanie wyników przeglądów systematycznych poświęconych efektywności klinicznej bewacyzumabu.

Szczegółowe charakterystyki włączonych badań wraz z charakterystyką wyjściową populacji, kryteriami włączenia/wykluczenia z poszczególnych badań i charakterystyką zastosowanych interwencji przedstawiono w aneksie 12.6.

Analizę w badaniu CALGB/SWOG 890405, w którym stosowano różne schematy chemioterapeutyczne, przeprowadzono również w podgrupach m.in. względem zastosowanej CT: FOLFIRI lub mFOLFOX6. W związku z faktem, że analizowaną interwencją jest bewacyzumab w połączeniu z FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów RAS WT (bez mutacji w genach KRAS i NRAS na eksonach 2 (kodony 12, 13), 3 (kodony 59, 61), 4 (kodony 117, 146)) z mCRC, przedstawione wyniki, jeśli dostępne, były prezentowane właśnie dla tej podgrupy pacjentów z mCRC oraz dodatkowo dla szerszej populacji ogólnej bez mutacji KRAS jedynie na eksonie 2 (kodony 12, 13) (KRAS WT), zatem tu możliwe mutacje na eksonach 3 i 4.

W przypadku braku wyników dla populacji wnioskowanej (RAS WT) przedstawiono wyniki dla szerszej populacji KRAS WT.

Nie stwierdzono istotnej heterogeniczności badań FIRE-3 i CALGB/SWOG 80405, dlatego zdecydowano się przeprowadzić syntezę ilościową (metaanalizę) wyników dla zbieżnych punktów końcowych (przy czym z badania CALGB/SWOG 80405 wyników dostępnych dla podgrupy pacjentów stosujących bewacyzumab lub cetuksymab, oba leki skojarzone z FOLFIRI).

Oba włączone do porównania bezpośredniego badania były randomizowanymi próbami klinicznymi, przeprowadzonymi w wielu ośrodkach, w których pacjenci byli obserwowani w okresie do maksymalnie 5 lat (FIRE-3, mediana *follow-up* wyniosła 40,3 miesiący) oraz do ok 9 lat (CALGB/SWOG 80405, mediana *follow-up* wyniosła 47,4 miesiący). Analizowane eksperymenty charakteryzowały się wysoką wiarygodnością (niskie ryzyko błędu systematycznego), pomimo, że badania były zaprojektowane w schemacie open-label. Dane przedstawione w niniejszej analizie pochodzą z głównej publikacji do badania FIRE-3 (*Heinemann 2014*) oraz CALGB/SWOG 80405 (*Venook 2017*), w przeciwnym razie wskazywano źródło, z którego dane zostały zaczerpnięte.

3.2. Ocena heterogeniczności badań

Heterogeniczność kliniczna

Populacja włączona do obu badań jest zbliżona. Zastosowane kryteria włączenia do obu badań tj. pacjenci dorośli ≥ 18 lat, potwierdzony histologicznie mCRC (w badaniu CALGB/SWOG 80405 populacja obejmuje dodatkowo pacjentów z lokalnie zaawansowanym CRC, ale ich odsetek jest znikomy (ok. 2%)), stan sprawności ogólnej wg ECOG: 0-1 (do badania FIRE-3 i CALGB/SWOG 80405 włączano też pacjentów ze stanem sprawności wg. ECOG wynoszącym 2, ale odsetek tych pacjentów był znikomy (1-2% vs 0,4%)), brak wcześniejszego leczenia systemowego mCRC z użyciem np. bewacyzumabu czy chemioterapii (z wyjątkiem leczenia adjuwantowego zakończonego na 6-12 miesięcy przed włączeniem do badania), brak przeprowadzonej operacji w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia analizowanymi interwencjami, jak również prawidłowe wskaźniki parametrów laboratoryjnych (hemoglobina, płytki krwi, bilirubina, kreatynina) również są bardzo zbliżone. Jedyne różnice odnosiły się do mierzalności choroby, gdzie do badania FIRE-3 włączano jedynie pacjentów z co najmniej jedną mierzalną zmianą referencyjną zgodnie z kryteriami RECIST, a w drugim badaniu- nie było takiego wymogu. W obu próbach klinicznych w 2008 roku nastąpiła zmiana w protokole badań odnośnie kryteriów włączenia – do badań rekrutowano jedynie pacjentów z mCRC bez mutacji KRAS w eksonie 2 (KRAS WT). Było to spowodowane wykazaniem braku skuteczności przeciwciał EGFR u pacjentów z nowotworem z mutacją aktywującą w genie KRAS, a więc w związku z negatywną wartością rokowniczą tych nowotworów. Również kryteria wykluczenia pokrywają się obejmując: przerzuty do mózgu lub centralnego układu nerwowego, wcześniejszą terapię systemową (za wyjątkiem adjuwantowej), poważne choroby serca (zastoinowa niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 12 m-cy, niekontrolowana arytmia), chorobę zakrzepowo-zatorową tętnic lub ciężkie krwawienia w ostatnich 6 miesiącach, ciężkie niegojące się rany, wrzody lub złamania kości, niekontrolowane nadciśnienie, perforacje żołądka i jelit w ostatnich 12 miesiącach lub ostrą czy podostrą niedrożność jelit czy przewlekłą biegunkę oraz inny złośliwy nowotwór.

Analizując charakterystyki wyjściowe pacjentów w badaniach nie dopatrzono się znacznych rozbieżności. Niewielkie różnice odnotowano w medianie wieku pacjentów, która w badaniu FIRE-3 była nieco wyższa (64-65 lat vs 59 lat). Nieco więcej mężczyzn włączono do badania FIRE-3 (66 – 72% vs 60 – 62%). Istotnym czynnikiem determinującym efekt terapeutyczny jest pierwotna lokalizacja zmiany nowotworowej, co zostało szerzej analizowane w osobnym rozdziale przeglądu. W badaniu FIRE-3 jak i w badaniu CALGB/SWOG 80405 u większości pacjentów (72 – 80% vs 60 – 61%) rak zlokalizowany był po lewej stronie (LS), a jak donoszą najnowsze dowody naukowe LS mCRC wpływa na lepszą skuteczność cetuksymabu w porównaniu do terapii bewacyzumabem. Natomiast, gdy rak jest po prawej stronie jelita (RS mCRC) bewacyzumab ma przewagę nad cetuksymabem w ocenie OS i PFS. Dlatego też najnowsze dane sugerują, że pierwotna lokalizacja guza jest biologicznym surogatem wpływającym na wyniki skuteczności terapii. Podsumowując, należy mieć zatem na uwadze, że wyniki dla terapii B+FOLFIRI mogą być niedoszacowane (bardziej w badaniu FIRE-3) z uwagi na brak balansu pomiędzy ramionami terapeutycznymi względem tego czynnika. U większości pacjentów w obu badaniach wątroba była miejscem przerzutów, także u podobnego odsetka pacjentów w obu badaniach (31-32% vs 30-32%) miejsca przerzutów były ograniczone tylko do wątroby. Wcześniejsza operacja była przeprowadzona u 84-85% pacjentów w badaniu FIRE-3 oraz u 73-75% pacjentów w badaniu CALGB/SWOG 80405. Natomiast adjuwantową chemioterapię stosowało 19 – 22% w obu ramionach badania FIRE-3 oraz 14 – 15% w drugim badaniu. Nieco niższy odsetek pacjentów w próbie CALGB/SWOG 80405 był poddany wcześniejszej radioterapii (9%) w porównaniu do badania FIRE-3 (13-14%).

W związku z faktem, że analizowana populacja RAS WT mCRC stanowi część populacji ogólnej, należy też rozpatrzyć charakterystyki wyjściowe pacjentów w tej subpopulacji. Autorzy badań zapewniają, iż w analizowanej kohorcie z rozszerzoną populacją RAS charakterystyki wyjściowe były zbalansowane i porównywalne do tych przedstawionych dla populacji ogólnej KRAS WT mCRC.

W badaniu CALGB/SWOG 80405 pacjenci stosowali jeden z dwóch schematów chemioterapii (mFOLFOX6: 73-74% pts lub FOLFIRI: 26-27%), podczas gdy w badaniu FIRE-3 jedynym schematem chemioterapeutycznym był FOLFIRI. Z uwagi na analizowaną interwencję (B+FOLFIRI) jedynie wyniki PFS i OS dostępne dla tej subpopulacji mogły zostać poddane metaanalizie. Analizując interwencje stosowane w poszczególnych badaniach zarówno w grupie leczonych bewacyzumabem+FOLFIRI, jak i w grupie stosujących cetuksymab+FOLFIRI dawkowanie w 14 dniowych cyklach poszczególnych leków wraz ze sposobem ich podawania jest identyczne w obu badaniach (jedyna różnica: w FIRE-3 stosowano kwas folinowy, a w CALGB/SWOG 80405 – leukoworynę, która jest jego odpowiednikiem, więc nie ma żadnego wpływu na leczenie). W badaniach leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowanych AEs, lub z decyzji lekarza czy pacjenta, poza tym w badaniu FIRE-3 w przypadku uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie lub możliwości przeprowadzenia operacji, a w drugim badaniu jeśli przerwa pomiędzy terapiami nie przekraczała 28 dni. Mediana okresu obserwacji wynosiła 40 miesięcy w badaniu FIRE-3 i 47 miesięcy w badaniu CALGB/SWOG 80405.

Na podstawie powyższych informacji nie można mówić o istotnej heterogeniczności klinicznej pomiędzy włączonymi do analizy badaniami, jeśli uwzględnimy jedynie dane dla podgrupy pacjentów z mCRC badania CALGB/SWOG 80405 stosujących te same interwencje w I linii leczenia, jak w badaniu FIRE-3: B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI.

Heterogeniczność metodologiczna

Badania włączone do analizy są randomizowanymi próbami klinicznymi, przeprowadzonymi w wielu ośrodkach, które uzyskały 3 punkty w skali Jadad na 5 możliwych do zdobycia, z uwagi na brak zaślepienia w obu eksperymentach. Zgodnie z *Cochrane Collaboration* zostały one ocenione na badania wysokiej wiarygodności (niskie ryzyko błędu systematycznego). W obu badaniach zastosowano randomizację blokową (z losowo zmieniającym się rozmiarem bloku i centralnie przeprowadzony losowym przydziałem pacjentów do grup terapeutycznych w FIRE-3 oraz o rozmiarze bloku 9 w badaniu CALGB/SWOG 80405) ze stratyfikacją względem różnych czynników (stanu sprawności ECOG, liczby miejsc przerzutów, liczby limfocytów i stężenia fosfatazy zasadowej (FIRE-3) oraz względem schematu CT, wcześniejszej adjuwantowej CT i wcześniejszej radioterapii (CALGB/SWOG 80405). W żadnej z prac nie podano informacji dotyczącej utajnienia kodu randomizacji (*allocation concealment*), ale z uwagi na centralną procedurę randomizacji można mówić że kod randomizacji był ukryty. Obie próby zaprojektowano testując hipotezę *superiority*.

Wyniki dotyczące skuteczności (PFS i OS) dla uwzględnionych w metaanalizie badań nie zostały przedstawione dla populacji ITT (*intention-to-treat*), czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji. W badaniu FIRE-3 zdefiniowano inną populację ITT, jako wszystkich zrandomizowanych z mCRC KRAS WT, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku. W badaniu CALGB/SWOG 80405 analizowano podgrupę pacjentów stosujących CT w schemacie FOLFIRI, zatem również populacja ITT nie została zachowana.

Choć w badaniach inne punkty stanowiły pierwszorzędowe punkty końcowe z zakresu skuteczności: ORR w eksperymencie FIRE-3 i OS w drugim badaniu, istotne punkty końcowe dotyczące przeżycia (OS i PFS) były analizowane w obu badaniach (w badaniu CALGB/SWOG 80405 dane dla podgrupy stosującej FOLFIRI), a ich definicje były zbieżne.

Podsumowując, mając na uwadze niewielkie rozbieżności pomiędzy badaniami włączonymi do porównania bezpośredniego uznano, że przeprowadzenie metaanalizy dostępnych wyników badania FIRE-3 i CALGB/SWOG 80405 jest wskazane i zasadne, z zastrzeżeniem uwzględnienia do agregacji danych jedynie dla podgrupy pacjentów badania CALGB/SWOG 80405 stosujących oceniane interwencje wraz ze schematem FOLFIRI.

3.3. Skuteczność kliniczna

We włączonych pracach skuteczność kliniczną oceniano z niezachowaniem populacji ITT definiowanej, jako populacja pacjentów zrandomizowanych do leczenia. W czasie randomizacji w obu badaniach dokonano zmiany protokołu badania odnośnie kryteriów włączenia, mianowicie do badania FIRE-3 od października 2008 roku, a do badania CALGB/SWOG 80405 od listopada 2008 roku randomizowano jedynie pacjentów z mCRC bez mutacji w genie KRAS (KRAS WT (exon 2, kodony 12, 13)). Wyniki skuteczności dla porównania B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI zaprezentowano dla populacji KRAS WT (na eksonie 2) oraz bliższej wnioskowanej populacji RAS WT (KRAS i NRAS WT na eksonie 2,3 i 4).

Mimo różnych punktów końcowych ocenianych we włączonych badaniach jako pierwszorzędowe, z uwagi na brak znamiennej heterogeniczności klinicznej i metodologicznej eksperymentów przeprowadzono metaanalizę wyników dla zbieżnych punktów końcowych skuteczności (PFS i OS), których wyniki dostępne były dla porównywanych w raporcie interwencji B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI (podgrupa badania CALGB/SWOG 80405). W przypadku braku takich danych przedstawiono wyniki jedynie z badania FIRE-3, z uwagi na nieadekwatną interwencję w badaniu CALGB/SWOG 80405 (mieszany schemat CT: mFOLFOX6/ FOLFIRI). Wszystkie analizowane punkty końcowe wraz z definicjami i sposobem przedstawienia wyników zestawiono w tabeli z charakterystyką badań w aneksie 12.6.1. Definicje punktów końcowych przyjęte w badaniach w zakresie odpowiedzi guza na leczenie oparto o kryteria RECIST.

Poniżej w tabeli zebrano dostępne wyniki dotyczące najistotniejszych punktów końcowych: OS i PFS dla porównania B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI w populacji pacjentów KRAS WT i RAS WT mCRC wraz z przeprowadzoną metaanalizą danych pochodzących z badań FIRE-3 i CALGB/SWOG 80405.

Tabela 1. Skuteczność kliniczna dla porównania B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI – OS i PFS

Punkt końcowy	Populacja	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji [mediana]	N	Mediana (95% CI)	HR (95% CI)*	Wynik metaanalizy, HR (95% CI)*	Ocena heterogeniczności	Wartość p*
Przeżycie całkowite (OS), [miesiące]	KRAS WT	FIRE-3	B+FOLFIRI	33 - 39 m-cy	295	25,0 (22,7; 27,6)	1,30 (1,04; 1,61)	1,13 (0,84; 1,52) (random effects model)	Cochran Q=2,926 I ² (inconsistency) =65,8%	0,421
			C+FOLFIRI	297	28,7 (24,0; 36,6)					
	RAS WT	FIRE-3	B+FOLFIRI	47,4 m-ce	150	32,2 (15,7; 48,1)	0,96 (0,74; 1,27)	1,18 (0,76; 1,82) (random effects model)	Cochran Q=3,365 I ² (inconsistency) =70,3%	0,472
			C+FOLFIRI	152	29,1 (17,2; 51,4)					
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), [miesiące]	KRAS WT	FIRE-3	B+FOLFIRI	40,3 m-cy	201	25,0 (23,0; 28,1) [^]	1,43 (1,11; 1,85) [^]	1,00 (0,83; 1,21) (fixed or random effects model)	Cochran Q=0,309 I ² (inconsistency) =0,0%	0,992
			C+FOLFIRI	199	33,1 (24,5; 39,4) [^]					
	RAS WT	FIRE-3	B+FOLFIRI	47,4 m-ce	64	35,2 ^{**}	0,91 (0,63; 1,43) ^{**}	1,00 (0,83; 1,21) (fixed or random effects model)	Cochran Q=0,309 I ² (inconsistency) =0,0%	0,992
			C+FOLFIRI	72	32,0 ^{**}					
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), [miesiące]	KRAS WT	FIRE-3	B+FOLFIRI	33 - 39 m-cy	295	10,3 (9,8; 11,3)	0,94 (0,79; 1,14)	1,00 (0,83; 1,28) [^]	Cochran Q=0,309 I ² (inconsistency) =0,0%	0,992
			C+FOLFIRI	297	10,0 (8,8; 10,8)					
	RAS WT	FIRE-3	B+FOLFIRI	40,3 m-cy	201	10,2 (9,3; 11,7) [^]	0,91 (0,67; 1,43) ^{**}	1,00 (0,83; 1,28) [^]	Cochran Q=0,309 I ² (inconsistency) =0,0%	0,992
			C+FOLFIRI	199	10,3 (9,5; 11,8) [^]					
RAS WT	FIRE-3	B+FOLFIRI	47,4 m-ce	64	11,9 ^{**}	0,91 (0,67; 1,43) ^{**}	1,00 (0,83; 1,28) [^]	Cochran Q=0,309 I ² (inconsistency) =0,0%	0,992	
		C+FOLFIRI	72	12,7 ^{**}						

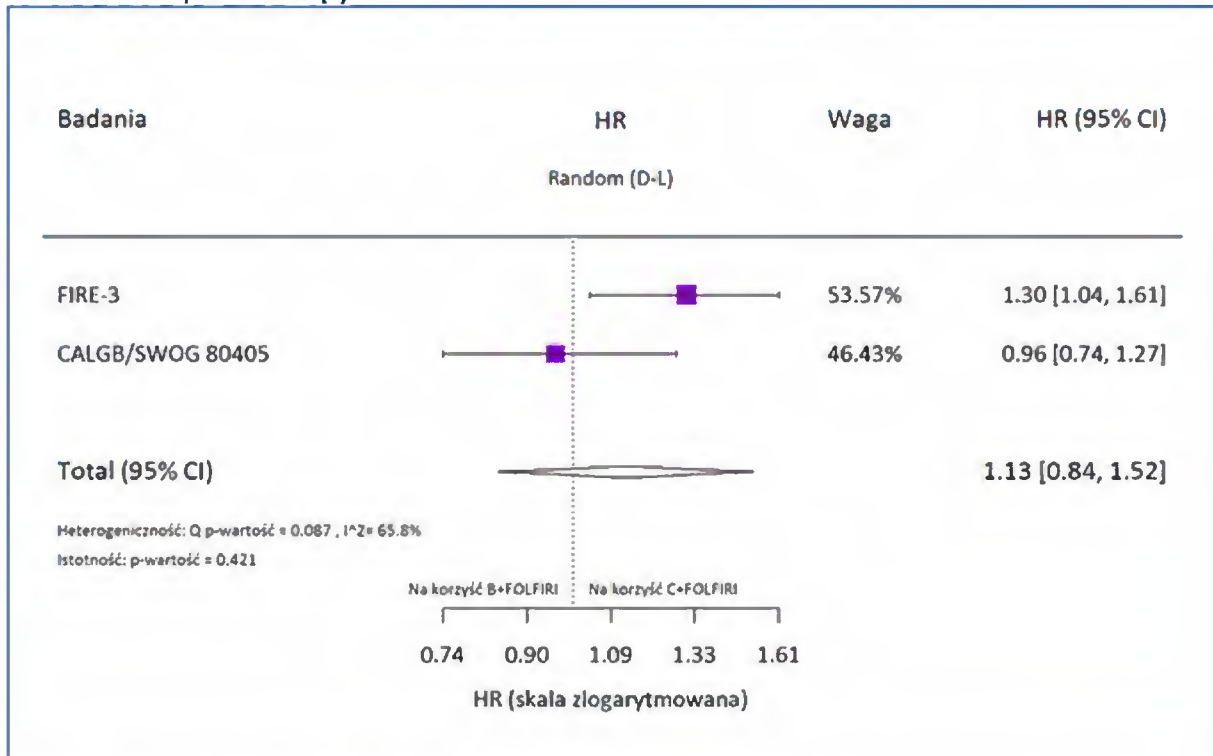
*Obliczono na podstawie dostępnych danych

**Dane dla podgrupy B+FOLFIRI i C+FOLFIRI zaczerpnięto z dostępnych materiałów konferencyjnych ESMO Lenz 2014 [24], które również odnaleziono i potwierdzono w przeglądzie systematycznym Heinemann 2016 [97]

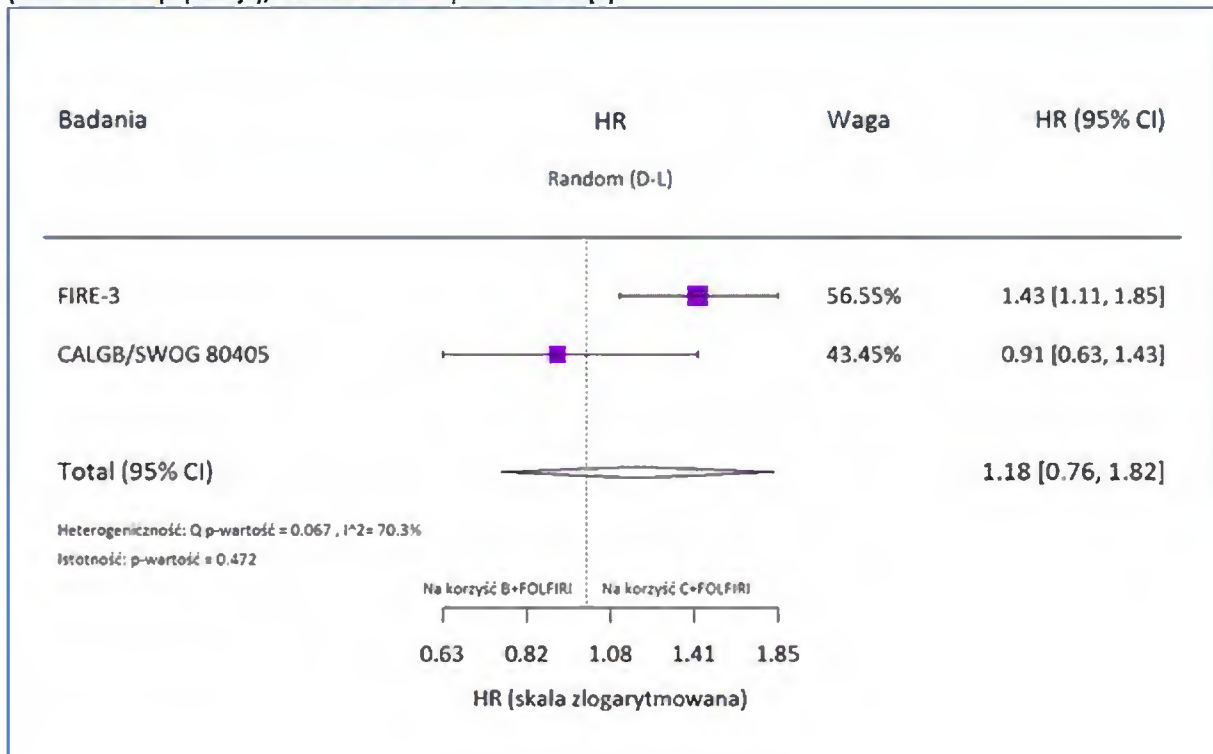
[^]Dane zaczerpnięte z analizy finalnej post-hoc dla populacji RAS WT – Stintzing 2016 [20]

Poniżej przedstawiono wyniki metaanaliz wyników OS badań FIRE-3 i CALGB/SWOG 80405 dla porównania B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów z KRAS WT mCRC i RAS WT mCRC.

Wykres 1. Metaanaliza hazardu względnego OS; B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów z KRAS WT mCRC; mediana follow-up 33-47 miesięcy



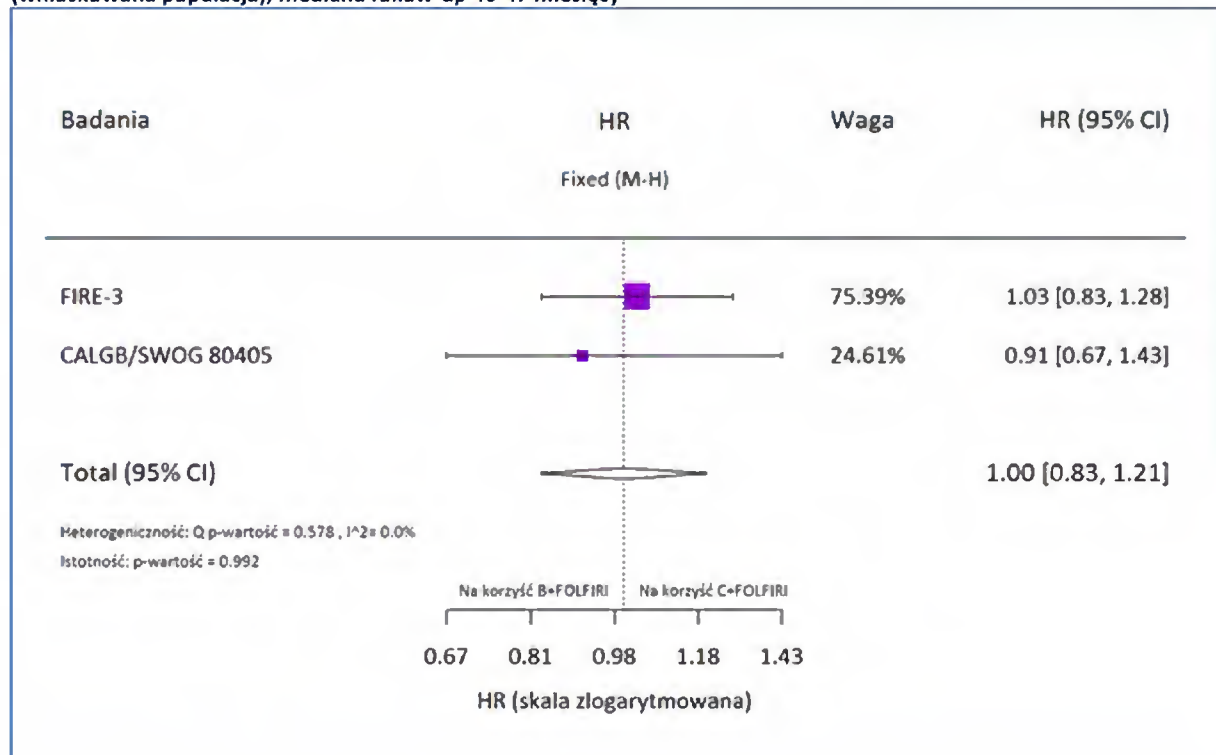
Wykres 2. Metaanaliza hazardu względnego OS; B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów z RAS WT mCRC (wnioskowana populacja); mediana follow-up 40-47 miesięcy



W oparciu o wyniki metaanalizy dwóch badań: FIRE-3 i CALGB/SWOG 80405 nie wykazano istotnej statystycznie przewagi żadnej z ocenianych interwencji (B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI) stosowanych w I linii leczenia pacjentów zarówno z populacji KRAS WT mCRC, jak i RAS WT mCRC w ocenie przeżycia całkowitego (OS) odpowiednio dla okresów obserwacji 33-47 miesięcy i 40-47 miesięcy (heterogeniczność statystyczna). Z uwagi na zaobserwowaną heterogeniczność statystyczną, która mogła być wynikiem niewielkich różnic klinicznych (np. mediana wieku: 65 vs 59 lat), różnic w okresie obserwacji, ale najprawdopodobniej różnic w zakresie pierwotnej lokalizacji raka (PTL: 72-80% LC w FIRE-3, a 60-61% LC w CALGB/SWOG 80405), zastosowano model efektów losowych (*random effect model*).

Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy wyników PFS badań FIRE-3 i CALGB/SWOG 80405 dla porównania B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów z RAS WT mCRC.

Wykres 3. Metaanaliza hazardu względnego PFS; B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów z RAS WT mCRC (wnioskowana populacja); mediana follow-up 40-47 miesięcy



Podobnie, w przypadku analizy hazardu względnego przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniki metaanalizy dwóch włączonych badań wskazują na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy B+FOLFIRI i C+FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów z populacji RAS WT mCRC (HR=1,00 (95% CI: 0,83; 1,21); brak heterogeniczności statystycznej). Metaanaliza została przeprowadzona z zastosowaniem modelu *fixed effect*, z uwagi na niewykazaną heterogeniczność statystyczną (statystyka I²=0%), choć identyczny wynik uzyskano z zastosowaniem alternatywnego modelu *random effect*.

W przypadku wszystkich innych punktów końcowych dotyczących skuteczności dostępne dane pozwoliły jedynie na przedstawienie wyników z badania FIRE-3, z uwagi na nieadekwatną interwencję (mieszane CT) w badaniu CALGB/SWOG 80405 (brak danych dla podgrupy z FOLFIRI). W poniższej tabeli zebrano wszystkie inne punkty końcowe z zakresu skuteczności analizowane na podstawie badania FIRE-3 dla populacji KRAS WT i RAS WT.

Tabela 2. Skuteczność kliniczna dla porównania B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI – odpowiedź na leczenie oraz wtórna resekcja przerzutów w wątrobie celem wyleczenia (FIRE-3)

Punkt końcowy	Populacja	Badanie	I	Okres obserwacji [mediana]	N	n (%)	OR (95% CI)*	Wartość p*
Obiektywna odpowiedź na leczenie, ORR	KRAS WT	FIRE-3	B+FOLFIRI	33 - 39 m-cy	295	171 (58)	0,85 (0,61; 1,18)	0,32
			C+FOLFIRI		297	184 (62)		
	RAS WT	FIRE-3	B+FOLFIRI	40,3 m-cy	201	118*(58,7) ^Λ	0,76 (0,50; 1,13)	0,17
			C+FOLFIRI		199	130*(65,3) ^Λ		
Całkowita odpowiedź (CR)	KRAS WT	FIRE-3	B+FOLFIRI	33 - 39 m-cy	295	4 (1)	0,30 (0,10; 0,93)	0,04
			C+FOLFIRI		297	13 (4)		
	RAS WT	FIRE-3	B+FOLFIRI	40,3 m-cy	171	2 (1)	0,21 (0,05; 1,00)	0,05
			C+FOLFIRI		171	9 (5)		
Częściowa odpowiedź (PR)	KRAS WT	FIRE-3	B+FOLFIRI	33 - 39 m-cy	295	167 (57)	0,96 (0,69; 1,33)	0,81
			C+FOLFIRI		297	171 (58)		
	RAS WT	FIRE-3	B+FOLFIRI	40,3 m-cy	171	100 (58)	0,93 (0,60; 1,43)	0,74
			C+FOLFIRI		171	103 (60)		
Choroba stabilna (SD)	KRAS WT	FIRE-3	B+FOLFIRI	33 - 39 m-cy	295	85 (29)	1,86 (1,26; 2,75)	0,002
			C+FOLFIRI		297	53 (18)		
	RAS WT	FIRE-3	B+FOLFIRI	40,3 m-cy	171	50 (29)	2,31 (1,35; 3,92)	0,002
			C+FOLFIRI		171	26 (15)		
Progresja choroby (PD)	KRAS WT	FIRE-3	B+FOLFIRI	33 - 39 m-cy	295	16 (5)	0,75 (0,39; 1,48)	0,41
			C+FOLFIRI		297	21 (7)		
	RAS WT	FIRE-3	B+FOLFIRI	40,3 m-cy	171	8 (5)	0,79 (0,30; 2,05)	0,63
			C+FOLFIRI		171	10 (6)		
Brak oceny odpowiedzi	KRAS WT	FIRE-3	B+FOLFIRI	33 - 39 m-cy	295	23 (8)	0,56 (0,33; 0,96)	0,04
			C+FOLFIRI		297	39 (13)		
	RAS WT	FIRE-3	B+FOLFIRI	40,3 m-cy	171	3 (10)	0,75 (0,16; 3,38)	0,70
			C+FOLFIRI		171	4 (12)		
Wtórna resekcja	KRAS WT	FIRE-3	B+FOLFIRI	33 - 39 m-cy	295	40 (14)	1,14 (0,70; 1,84)	0,60
			C+FOLFIRI		297	36 (12)		
	RAS WT	FIRE-3	B+FOLFIRI	40,3 m-cy	201	bd	1,11 (0,61; 2,00) ^{ΛΛ}	0,73 ^{ΛΛ}
			C+FOLFIRI		199	bd		
Wtórna resekcja	KRAS WT	FIRE-3	B+FOLFIRI	33 - 39 m-cy	295	40 (14)	1,14 (0,70; 1,84)	0,60
			C+FOLFIRI		297	36 (12)		
	RAS WT	FIRE-3	B+FOLFIRI	40,3 m-cy	201	bd	1,11 (0,61; 2,00) ^{ΛΛ}	0,73 ^{ΛΛ}
			C+FOLFIRI		199	bd		

Punkt końcowy	Populacja	Badanie	I	Okres obserwacji [mediana]	N	Mediana [miesiące]	OR (95% CI)	Wartość p	
TTR	RAS WT	FIRE-3		40,3 m-cy	B+FOLFIRI	173**	5,4 (4,9; 5,7) [^]	0,98 (0,75; 1,30) [^]	0,91 [^]
					C+FOLFIRI	157**	5,2 (4,6; 5,9) [^]		
DOR	RAS WT	FIRE-3		40,3 m-cy	B+FOLFIRI	173**	4,6 (4,0; 6,2) [^]	0,85 (0,63; 1,14) [^]	0,27 [^]
					C+FOLFIRI	157**	4,7 (3,4; 5,6) [^]		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

**Populacje RAS WT z ocenianym centralnie w CT nowotworem;

[^]Dane zaczerpnięte z analizy finalnej post-hoc dla populacji RAS WT – Stintzing 2016 [20]

^{^^}Dane dodatkowe dla populacji RAS WT na podstawie przeglądu systematycznego Heinemann 2016 [97]

Analizując odpowiedź na leczenie I linii bewacyzumabem+FOLFIRI w porównaniu z cetuksymabem+FOLFIRI różnice istotne statystycznie na korzyść analizowanej interwencji uzyskano w przypadku oceny choroby stabilnej w obu badanych populacjach pacjentów z mCRC (KRAS WT: OR=1,86 (95% CI: 1,26; 2,75) oraz RAS WT: OR=2,31 (95% CI: 1,35; 3,92)). Natomiast istotnie niekorzystne wyniki dla ocenianej interwencji uzyskano w ocenie odpowiedzi całkowitej w populacji KRAS WT mCRC (OR=0,30 (95% CI: 0,10; 0,93)), jednak w bliższej analizowanej subpopulacji RAS WT otrzymany wynik był na pograniczu istotności statystycznej (p=0,05).

Warto zauważyć, iż u istotnie większej liczby pacjentów nie przeprowadzono oceny odpowiedzi na leczenie w populacji KRAS WT stosującej C+FOLFIRI względem analizowanej interwencji.

Nie odnotowano również różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi interwencjami w ocenie wtórnej resekcji przerzutów w wątrobie celem ich wyleczenia zarówno w populacji KRAS WT i RAS WT mCRC (p=0,6 i 0,7), choć kierunek zmian przemawiał na korzyść terapii z bewacyzumabem.

Na podstawie danych z publikacji *Stintzing 2016* (FIRE-3) dla populacji RAS WT mCRC w ocenie mediany czasu do wystąpienia odpowiedzi (TTR) oraz mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) nie uzyskano różnic istotnych statystycznie pomiędzy B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI.

Jak donoszą wyniki badania FIRE-3 aż 76% vs 78% odpowiednio w grupach pacjentów B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI otrzymywało później drugą linię leczenia, z podobnym odsetkiem pacjentów w obu ramionach terapeutycznych otrzymujących schemat oparty na oksaliplatynie (63% vs 64%). Istotne jest, że więcej pacjentów w grupie z cetuksymabem (95 pts, 47%) zmieniło leczenie na bewacyzumab, natomiast w przypadku grupy z bewacyzumabem (79 pts, 41%) zmieniło leczenia na cetuksymab (nieistotne statystycznie różnice, choć przemawiające za lepszą tolerancją bewacyzumabu). Leczenie III linii otrzymało 118 pacjentów (40%) w grupie z bewacyzumabem i 107 pacjentów (36%) w grupie z cetuksymabem.

3.4. Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo analizowano jedynie w oparciu o wyniki badania FIRE-3, gdyż w drugim włączonym badaniu CALGB/SWOG 80405 nie odnaleziono danych dla podgrupy pacjentów stosujących FOLFIRI jako schemat chemioterapii w połączeniu z porównywanymi terapiami. Populację włączoną do analizy bezpieczeństwa stanowili chorzy, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku. Profil bezpieczeństwa analizowano dla następujących punktów końcowych:

- poszczególne zdarzenia niepożądane o stopniu nasilenia 1-2 występujące u ponad 1% pacjentów w dowolnym ramieniu;

- zdarzenia niepożądane o ≥ 3 stopniu nasilenia ogółem i poszczególne występujące u ponad 1 % pacjentów w dowolnym ramieniu;
- przerwanie leczenia wskutek toksyczności związanej z tym leczeniem;
- zgony związane z AEs.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii I linii B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI w ogólnej populacji pacjentów (KRAS WT) z mCRC przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Ocena bezpieczeństwa B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI – porównanie bezpośrednie (FIRE-3); okres obserwacji 33 – 39 miesięcy

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	
FIRE-3	AEs ogółem	≥ 3	B+FOLFIRI	295	188 (64)	0,72 (0,51; 1,01)	-	
			C+FOLFIRI	297	211 (71)			
	Hemato-toksyczność	1-2		B+FOLFIRI	295	205 (69)	1,32 (0,94; 1,86)	-
				C+FOLFIRI	297	188 (63)		
		≥ 3		B+FOLFIRI	295	62 (21)*	0,82 (0,56; 1,20)	-
				C+FOLFIRI	297	73 (25)*		
	Reakcje skórne ^{^^}	1-2		B+FOLFIRI	295	125 (42)	0,47 (0,34; 0,65)	NNT= 6 (4; 6)
				C+FOLFIRI	297	181 (61)		
		≥ 3		B+FOLFIRI	295	6 (2)	0,06 (0,03; 0,14)	NNT = 5 (4; 6)
				C+FOLFIRI	297	77 (26)*		
	Wysypka/ wykwity trądzikowe	1-2		B+FOLFIRI	295	23 (8)	0,06 (0,03; 0,09)	NNT = 2 (2; 3)
				C+FOLFIRI	297	180 (61)		
		≥ 3		B+FOLFIRI	295	0 (0)	0,01 (0,001; 0,14)	NNT = 6 (5; 8)
				C+FOLFIRI	297	50 (17)		
	Toksyczność wątroby	1-2		B+FOLFIRI	295	161 (55)	0,79 (0,57; 1,10)	-
				C+FOLFIRI	297	179 (60)		
		≥ 3		B+FOLFIRI	295	19 (6)*	0,91 (0,48; 1,72)	-
				C+FOLFIRI	297	21 (7)*		
	Zmęczenie	1-2		B+FOLFIRI	295	158 (54)	1,18 (0,85; 1,63)	-
				C+FOLFIRI	297	147 (49)		
	Biegunka	1-2		B+FOLFIRI	295	145 (49)	1,14 (0,83; 1,58)	-
				C+FOLFIRI	297	136 (46)		
		≥ 3		B+FOLFIRI	295	40 (14)*	1,21 (0,74; 1,98)	-
				C+FOLFIRI	297	34 (11)*		
Nudności	1-2		B+FOLFIRI	295	170 (58)	1,68 (1,21; 2,32)	NNH = 8 (5; 21)	
			C+FOLFIRI	297	133 (45)			
	≥ 3		B+FOLFIRI	295	14 (5)	1,43 (0,63; 3,27)	-	
			C+FOLFIRI	297	10 (3)			
Ból	1-2		B+FOLFIRI	295	150 (51)	1,28 (0,92; 1,76)	-	
			C+FOLFIRI	297	133 (45)			

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	
FIRE-3		≥3	B+FOLFIRI	295	21 (7)	1,35 (0,69; 2,63)	-	
			C+FOLFIRI	297	16 (5)			
	Zapalenie jamy ustnej	1-2		B+FOLFIRI	295	120 (41)	1,10 (0,79; 1,53)	-
				C+FOLFIRI	297	114 (38)		
		≥3	B+FOLFIRI	295	12 (4)*	1,10 (0,48; 2,54)	-	
			C+FOLFIRI	297	11 (4)			
	Infekcja	1-2		B+FOLFIRI	295	117 (40)	1,09 (0,78; 1,51)	-
				C+FOLFIRI	297	112 (38)		
		≥3	B+FOLFIRI	295	24 (8)*	0,96 (0,54; 1,73)	-	
			C+FOLFIRI	297	25 (8)*			
	Hipokalcemia	1-2		B+FOLFIRI	295	50 (17)	0,41 (0,28; 0,60)	NNT = 7 (5; 11)
				C+FOLFIRI	297	99 (33)		
		≥3	B+FOLFIRI	295	7 (2)*	1,42 (0,45; 4,52)	-	
			C+FOLFIRI	297	5 (2)*			
	Hipomagnezemia	1-2		B+FOLFIRI	295	41 (14)	0,35 (0,24; 0,53)	NNT = 6 (5; 10)
				C+FOLFIRI	297	93 (31)		
		≥3	B+FOLFIRI	295	2 (<1)*	0,16 (0,04; 0,73)	NNT = 30 (16; 111)	
			C+FOLFIRI	297	12 (4)*			
	Zanokcica	1-2		B+FOLFIRI	295	27 (9)	0,22 (0,14; 0,35)	NNT = 5 (4; 7)
				C+FOLFIRI	297	93 (31)		
		≥3	B+FOLFIRI	295	0 (0)	0,03 (0,002; 0,45)	NNT = 18 (12; 31)	
			C+FOLFIRI	297	17 (6)*			
	Łysienie	1-2		B+FOLFIRI	295	106 (36)	1,33 (0,94; 1,88)	-
				C+FOLFIRI	297	88 (30)		
		≥3	B+FOLFIRI	295	5 (2)	1,69 (0,40; 7,14)	-	
			C+FOLFIRI	297	3 (1)			
	Hipokaliemia	1-2		B+FOLFIRI	295	46 (16)	0,45 (0,30; 0,67)	NNT = 8 (5; 15)
				C+FOLFIRI	297	87 (29)		
		≥3	B+FOLFIRI	295	9 (3)*	0,39 (0,18; 0,87)	NNT = 23 (13; 135)	
			C+FOLFIRI	297	22 (7)*			
Łuszczenie	1-2		B+FOLFIRI	295	32 (11)	0,30 (0,19; 0,47)	NNT = 6 (5; 9)	
			C+FOLFIRI	297	85 (29)			
	≥3	B+FOLFIRI	295	2 (<1)	0,10 (0,02; 0,41)	NNT = 17 (11; 32)		
		C+FOLFIRI	297	20 (7)*				
Zaparcia	1-2		B+FOLFIRI	295	67 (23)	0,89 (0,61; 1,29)	-	
			C+FOLFIRI	297	74 (25)			
Zespół ręka-stopa	1-2		B+FOLFIRI	295	40 (14)			

Zdarzenia niepożądane, n (%)

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	
FIRE-3	Zdarzenia niepożądane, n (%)	≥3	C+FOLFIRI	297	69 (23)	0,52 (0,34; 0,80)	NNT = 11 (7; 30)	
			B+FOLFIRI	295	2 (<1)	0,20 (0,04; 0,90)	NNT = 38 (19; 280)	
		Wymioty	1-2	B+FOLFIRI	295	87 (29)	1,46 (1,01; 2,12)	NNH = 14 (8; 472)
				C+FOLFIRI	297	66 (22)		
		Polineuropatia	1-2	B+FOLFIRI	295	65 (22)	1,05 (0,71; 1,55)	-
				C+FOLFIRI	297	63 (21)		
		Krwawienie/krwotok	1-2	B+FOLFIRI	295	83 (28)	1,52 (1,04; 2,21)	NNH = 14 (7; 148)
				C+FOLFIRI	297	61 (21)		
		Obrzęk	1-2	B+FOLFIRI	295	27 (9)	0,51 (0,31; 0,84)	NNT = 14 (8; 52)
				C+FOLFIRI	297	49 (16)		
		Nadciśnienie	1-2	B+FOLFIRI	295	93 (32)	2,65 (1,77; 3,96)	NNH = 6 (5; 11)
				C+FOLFIRI	297	44 (15)		
			≥3	B+FOLFIRI	295	20 (7)	1,06 (0,56; 2,04)	-
				C+FOLFIRI	297	19 (6)*		
		Gorączka (bez neutropenii stopnia 3-4)	1-2	B+FOLFIRI	295	42 (14)	0,98 (0,62; 1,55)	-
				C+FOLFIRI	297	43 (14)		
		Nefrotoksyczność	1-2	B+FOLFIRI	295	56 (19)	1,51 (0,97; 2,34)	-
				C+FOLFIRI	297	40 (13)		
		Obniżony apetyt	1-2	B+FOLFIRI	295	38 (13)	0,98 (0,61; 1,58)	-
				C+FOLFIRI	297	39 (13)		
Spadek masy ciała	1-2	B+FOLFIRI	295	36 (12)	1,24 (0,74; 2,07)	-		
		C+FOLFIRI	297	30 (10)				
Zakrzepica (dowolna)	1-2	B+FOLFIRI	295	16 (5)	1,65 (0,73; 3,69)	-		
		C+FOLFIRI	297	10 (3)				
	≥3	B+FOLFIRI	295	18 (6)*	1,01 (0,51; 1,98)	-		
		C+FOLFIRI	297	18 (6)				
FIRE-3	Zdarzenia niepożądane, n (%)	Zdarzenie zakrzepowo-zatorowe	1-2	B+FOLFIRI	295	4 (1)	0,57 (0,17; 1,97)	-
				C+FOLFIRI	297	7 (2)		
			≥3	B+FOLFIRI	295	17 (6)*	1,15 (0,56; 2,35)	-
				C+FOLFIRI	297	15 (5)*		
		Reakcje alergiczne związane z infuzją	1-2	B+FOLFIRI	295	1 (<1)	0,09 (0,01; 0,69)	NNT = 30 (17; 90)
				C+FOLFIRI	297	11 (4)		
			≥3	B+FOLFIRI	295	0 (0)	0,04 (0,002; 0,66)	NNT = 25 (15; 53)
				C+FOLFIRI	297	12 (4)*		

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	
FIRE-3	Hiperglicemia	≥3	B+FOLFIRI	295	2 (<1)	0,33 (0,07; 1,65)	-	
			C+FOLFIRI	297	6 (2)			
	Infekcja z neutropenią	1-2	B+FOLFIRI	295	9 (3)	3,08 (0,83; 11,51)	-	
			C+FOLFIRI	297	3 (1)			
		≥3	B+FOLFIRI	295	9 (3)*	1,53 (0,54; 4,34)	-	
			C+FOLFIRI	297	6 (2)*			
	Omdlenie	≥3	B+FOLFIRI	295	2 (<1)*	0,33 (0,07; 1,65)	-	
			C+FOLFIRI	297	6 (2)*			
	Duszność	1-2	B+FOLFIRI	295	17 (6)	1,01 (0,50; 2,01)	-	
			C+FOLFIRI	297	17 (6)			
		≥3	B+FOLFIRI	295	3 (1)*	0,60 (0,14; 2,53)	-	
			C+FOLFIRI	297	5 (2)*			
	Gorączka (z neutropenią stopnia 3-4, bez klinicznej infekcji)	1-2	B+FOLFIRI	295	6 (2)	13,31 (0,75; 236,31)	-	
			C+FOLFIRI	297	0 (0)			
		≥3	B+FOLFIRI	295	3 (1)*	0,60 (0,14; 2,53)	-	
			C+FOLFIRI	297	5 (2)*			
	Niedrożność jelit	≥3	B+FOLFIRI	295	2 (<1)	0,40 (0,08; 2,07)	-	
			C+FOLFIRI	297	5 (2)*			
	Zdarzenia niepożądane, n (%)	Niedociśnienie	1-2	B+FOLFIRI	295	3 (1)	0,30 (0,08; 1,08)	-
				C+FOLFIRI	297	10 (3)		
Hiponatremia		1-2	B+FOLFIRI	295	9 (3)	0,90 (0,36; 2,26)	-	
			C+FOLFIRI	297	10 (3)			
Przetoki ropnia		1-2	B+FOLFIRI	295	13 (4)	4,52 (1,27; 16,02)	NNH = 30 (16; 132)	
			C+FOLFIRI	297	3 (1)			
Arytmie		1-2	B+FOLFIRI	295	7 (2)	1,01 (0,35; 2,91)	-	
			C+FOLFIRI	297	7 (2)			
		≥3	B+FOLFIRI	295	5 (2)*	5,10 (0,59; 43,95)	-	
			C+FOLFIRI	297	1 (<1)			
Zawroty głowy		1-2	B+FOLFIRI	295	31 (11)	1,09 (0,64; 1,85)	-	
			C+FOLFIRI	297	29 (10)			
Hiperkaliemia		1-2	B+FOLFIRI	295	18 (6)	1,42 (0,68; 2,95)	-	
			C+FOLFIRI	297	13 (4)			
Obniżony INR		1-2	B+FOLFIRI	295	3 (1)	0,60 (0,14; 2,53)	-	
			C+FOLFIRI	297	5 (2)			
Neurotoksyczność (motoryczna)		1-2	B+FOLFIRI	295	8 (3)	0,89 (0,34; 2,34)	-	
			C+FOLFIRI	297	9 (3)			
Wzrost masy ciała		1-2	B+FOLFIRI	295	12 (4)		-	
			C+FOLFIRI	297				

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)
FIRE-3			C+FOLFIRI	297	7 (2)	1,76 (0,68; 4,53)	
			B+FOLFIRI	295	4 (1)	0,80 (0,21; 3,02)	-
	Komplikacje w gojeniu się ran	1-2	B+FOLFIRI	295	8 (3)	1,63 (0,53; 5,04)	-
			C+FOLFIRI	297	5 (2)	0,86 (0,29; 2,59)	-
	Duszność wysiłkowa	1-2	B+FOLFIRI	295	10 (3)	1,12 (0,45; 2,80)	-
			C+FOLFIRI	297	9 (3)	0,92 (0,50; 1,67)	-
	Bębnica	1-2	B+FOLFIRI	295	22 (7)	0,92 (0,50; 1,67)	-
			C+FOLFIRI	297	24 (8)	0,62 (0,20; 1,93)	-
	Nadmierne pocenie się	1-2	B+FOLFIRI	295	5 (2)	0,62 (0,20; 1,93)	-
			C+FOLFIRI	297	8 (3)	0,64 (0,39; 1,04)	-
	Zaburzenia psychiczne	1-2	B+FOLFIRI	295	31 (11)	0,64 (0,39; 1,04)	-
			C+FOLFIRI	297	46 (15)	11,22 (0,62; 203)	-
	Białkomocz	1-2	B+FOLFIRI	295	5 (1,7*) [^]	11,22 (0,62; 203)	-
			C+FOLFIRI	297	0 (0)		
	Przerwanie leczenia wskutek związanych z leczeniem AEs		B+FOLFIRI	295	31 (11)	0,64 (0,39; 1,04)	-
			C+FOLFIRI	297	46 (15)		
	Zgony związane z AEs		B+FOLFIRI	295	5 (1,7*) [^]	11,22 (0,62; 203)	-
			C+FOLFIRI	297	0 (0)		

*obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^]2 przypadki zgonu uznano za zależne od zastosowanego leczenia;

^{^^}wszystkie reakcje skórne uwzględnione

Profil bezpieczeństwa ocenianych terapii dla analizowanych w badaniu FIRE-3 punktów końcowych w okresie obserwacji 33-39 miesięcy jest porównywalny. Jednak można zauważyć, że bewacyzumab wiąże się z mniejszym ryzykiem poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem (stopnia nasilenia ≥ 3), o czym świadczy wynik na granicy istotności statystycznej na korzyść B+FOLFIRI (OR= 0,72 (95% CI: 0,51; 1,01)). Można także zauważyć, że w większej liczbie ocenianych zdarzeń niepożądanych ilorazy szans ich wystąpienia były istotne statystycznie na korzyść analizowanej interwencji B+FOLFIRI w porównaniu do C+FOLFIRI (wśród nich można wymienić: reakcje skórne ogółem (stopnia 1-2 i ≥ 3), wysypkę i wykwity trądzikowe (stopnia 1-2 i ≥ 3), hipomagnezemię (stopnia 1-2 i ≥ 3), zanokcicę (stopnia 1-2 i ≥ 3), hipokaliemię (stopnia 1-2 i ≥ 3), łuszczenie (stopnia 1-2 i ≥ 3), zespół ręka-stopa (stopnia 1-2 i ≥ 3), reakcje alergiczne związane z infuzją (stopnia 1-2 i ≥ 3), obrzęk stopnia 1-2 oraz hipokalcemię stopnia 1-2). Jedyne AEs, występujące istotnie częściej w grupie B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI dotyczyły AEs w stopniu 1-2: krwawienie/krwotok, nudności, nadciśnienie oraz przetoki ropnia, a także na pograniczu istotności wymioty.

W ocenie przerwania leczenia wskutek AEs związanych z tym leczeniem nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy B+FOLFIRI i C+FOLFIRI, odsetek pacjentów przerywających terapię był wyższy w grupie z cetuksymabem (15%), natomiast niższy w grupie z bewacyzumabem (11%). Odnotowano 5 zgonów w ocenianej grupie, spowodowanych zdarzeniami niepożądanymi (arytmia, sepsa, zdarzenie zakrzepowo-zatorowe oraz dwa przypadki infekcji z neutropenią), z czego jedynie 2 zgony uznano za zależne od leczenia B+FOLFIRI (arytmia oraz infekcja z neutropenią).

4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BEWACYZUMABU W SKOJARZENIU ZE SCHEMATEM FOLFOXIRI W I LINII LECZENIA PACJENTÓW Z MCRC I MUTACJĄ AKTYWUJĄCĄ W GENIE BRAF

4.1. Wyniki wyszukiwania

W wyniku systematycznego wyszukiwania badań do przeglądu odnaleziono 1 randomizowane badanie fazy III bezpośrednio porównujące bewacyzumab + FOLFOXIRI z bewacyzumabem + FOLFIRI (TRIBE: *Loupakis 2014* [25], *Cremolini 2015* [27], *Cremolini 2015_abstrakt* [28], *Loupakis 2015_abstrakt* [26]) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z mCRC. Na potrzeby niniejszej analizy przedstawiono jedynie wyniki dla ramienia B+FOLFOXIRI. Dodatkowo uwzględniono także wyniki 2 badań prospektywnych II fazy oceniających efektywność leczenia bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFOXIRI, tj. OLIVIA (*Gruenberger 2015*) [29] i *Loupakis 2014b* [30]). W pierwotnej wersji analizy włączono jeszcze badanie *Masi 2010* [31], które również było badaniem prospektywnym II fazy oceniającym efektywność B+FOLFOXIRI w populacji pacjentów z mCRC, w tym z lub bez mutacji BRAF. Badanie OLIVIA było próbą kliniczną z randomizacją, bez zaślepienia (w ramach niniejszego przeglądu wykorzystano dane dla ramienia B+FOLFOXIRI). Badanie *Loupakis 2014* było eksperymentami jednoramiennymi, autorzy próby dodatkowo analizowali wyniki dla populacji spoolowanej, tj. opartej o dane zebrane prospektywnie oraz retrospektywnie.

Szczegółowe charakterystyki włączonych badań wraz z charakterystyką wyjściową populacji, kryteriami włączenia/wykluczenia z poszczególnych badań i charakterystyką zastosowanych interwencji przedstawiono w aneksie 12.6.

4.1. Ocena heterogeniczności badań

Rozważając możliwość spoolowania danych z badań TRIBE i OLIVIA przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej. Choć nie odnotowano istotnej heterogeniczności metodologicznej, z klinicznego punktu widzenia, badanie TRIBE dotyczy populacji zawierającej pacjentów z mCRC z mutacją aktywującą w genie BRAF i dostępne były wyniki dla tej subpopulacji, która stanowiła wnioskowaną populację dla B+FOLFOXIRI. Natomiast w badaniu OLIVIA przedstawiono wyniki jedynie dla populacji ogółem, przy czym autorzy nie podają danych odnośnie odsetka pacjentów z mutacją BRAF. W związku z powyższym za zasadne należy uznać, iż dane powinny być przedstawione oddzielnie z obu prób klinicznych z naciskiem na dane dla populacji BRAF+.

4.2. Skuteczność kliniczna - badania III fazy

W ramach analizy skuteczności klinicznej B+FOLFOXIRI wyniki zaprezentowano dla populacji ogółem i dla subpopulacji z mutacją BRAF, w przypadku dostępności takich danych. Za podstawę takiego podejścia uznano wyniki badania *Masi 2010* (zaprezentowane w dalszej części analizy), w którym udowodniono brak różnic istotnych statystycznie dla wyników OS i PFS pomiędzy populacjami BRAF WT i BRAF+, a co za tym idzie brak udowodnionej negatywnej wartości rokowniczej. Zatem przedstawienie danych dla populacji ogółem również jest celowe i uzasadnione, gdyż można uznać, że wyniki te będą się przekładać na wyniki dla subpopulacji pacjentów z mCRC i mutacją w genie BRAF. Szczegółowe informacje dotyczące ocenianych punktów końcowych zaczerpnięte z badania TRIBE przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Skuteczność kliniczna B+FOLFOXIRI (TRIBE)

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Interwencja	Okres obserwacji mediana [m-ce]	N	n (%)	
Odpowiedź na leczenie, n (%)	TRIBE (Loupakis 2014, Cremoloni 2015)	B+FOLFOXIRI	32,2	252	Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	12 (4,8)
					Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	152 (60,3)
					Choroba stabilna (SD)	62 (24,6)
					Progresja choroby (PD)	16 (6,3)
					Brak oceny	10 (4,0)
					Obiektywna odpowiedź na leczenie – ogółem (ORR)	164 (65,1)**
Odpowiedź na leczenie ogółem	TRIBE (Loupakis 2014, Cremoloni 2015)	B+FOLFOXIRI	48,1	Ogółem – populacja ITT	252	164 (65)
				Populacja <i>extended RAS and BRAF</i>	181	117 (65)
				Populacja <i>RAS and BRAF wild-type</i>	48	31 (65)
				Populacja <i>BRAF-mutation-positive</i>	16	9 (56)
Oszacowane przeżycie całkowite, n (%)	3-letnie	TRIBE (Cremolini 2015_abstrakt)			101* (40,0)	
	4-letnie	TRIBE (Cremolini 2015_abstrakt)	B+FOLFOXIRI	48,1	252	69* (27,3)
	5-letnie	TRIBE (Cremolini 2015_abstrakt, Loupakis 2015_abstrakt)				63* (24,9)
Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji mediana [m-ce]	N	Mediana (95% CI)	
Przeżycie wolne od progresji choroby (PF5), miesiące	TRIBE (Loupakis 2014, Cremoloni 2015)	B+FOLFOXIRI	48,1	Ogółem – populacja ITT	252	12,1 (10,9-13,2)
				Populacja <i>extended RAS and BRAF</i>	181	12,3 (11,0-13,3)
				Populacja <i>RAS and BRAF wild-type</i>	48	12,1 (10,5-13,2)
				Populacja <i>BRAF-mutation-positive</i>	16	13,7 (10,1-18,1)
				16	7,5 (5,1-15,0)	

Przeżycie całkowite (OS), miesiące	Ogółem – populacja ITT		32,2	252	31,0 (26,9-35,1)	
	Populacja <i>extended RAS and BRAF</i>	TRIBE (<i>Loupakis 2014, Cremoloni 2015</i>)	B+FOLFOXIRI	48,1	29,8 (26,0-34,3)	
	Populacja <i>RAS and BRAF wild-type</i>				181	28,6 (25,4-33,6)
	Populacja <i>BRAF-mutation-positive</i>				48	41,7 (30,1-53,1)
	16				19,0 (8,2-28,6)	

*oszacowano na podstawie dostępnych danych; **[95% CI] = [58,8-70,9%]

Zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFOXIRI w analizowanej populacji pacjentów prowadziło w badaniu TRIBE do uzyskania przeżycia wolnego od progresji choroby na poziomie 12,1 i 12,3 miesiące (dla populacji ITT) dla odpowiednio 32,2 oraz 48,1-miesięcznego okresu obserwacji. Odmiennie wyniki raportowano w podgrupach dla dłuższego okresu *follow-up*, tj. *RAS and BRAF wild-type* (13,7 miesiące) oraz *BRAF-mutation positive* (7,5 miesiące). Wartości przeżycia całkowitego notowano na poziomie 31 i 29,8 miesiące (populacja ITT) odpowiednio dla dwu analizowanych okresów obserwacji. W subpopulacjach *RAS and BRAF wild-type* i *BRAF-mutation positive*, dla 48,1-miesięcznego *follow-up*, OS wyniósł odpowiednio 41,7 oraz 19 miesięcy. 5-letnie przeżycie całkowite zanotowano u około 25% pacjentów. U 40% osób włączonych do analizowanej próby klinicznej raportowano 3-letnie OS.

Odpowiedź na leczenie ogółem wystąpiła u ok. 65% pacjentów w obu okresach obserwacji. Taki sam odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie zanotowano w podgrupie *RAS and BRAF wild-type* w ciągu ok. 48 miesięcy obserwacji. W subpopulacji *BRAF-mutation-positive* uzyskano 56%-owy współczynnik odpowiedzi na leczenie ogółem. Całkowitą odpowiedź na leczenie, którą oceniano dla 32,2 miesięcznego okresu *follow-up* zaobserwowano u 4,8% pacjentów.

4.3. Bezpieczeństwo – badania III fazy

Tabela 5. Ocena bezpieczeństwa B+FOLFOXIRI (TRIBE)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji, mediana [m-ce]	N	n (%)	
Zdarzenie niepożądane, n (%)	TRIBE (<i>Loupakis 2014</i>)	B+FOLFOXIRI	32,2	250	Poważne AEs	51 (20,4)
					Neutropenia	125 (50,0)
					Gorączka neutropeniczna	22 (8,8)
					Biegunka	47 (18,8)
					Zapalenie jamy ustnej	22 (8,8)
					Nudności	7 (2,8)
					Wymioty	11 (4,4)
					Astenia	30 (12,0)
					Neuropatia obwodowa	13 (5,2)
					Nadciśnienie	13 (5,2)
					Żylny zespół zakrzepowozatorowy	18 (7,2)
Zgony, n (%)	Ogółem	B+FOLFOXIRI	32,2	250	131 (52,0)	

		TRIBE (Loupakis 2014, Cremoloni 2015)	48,1	174 (69,6)*
Z powodu progresji choroby			32,2	121 (48,4)*
Z powodu AEs			32,2	6 (2,4)
Ogółem				108 (43,2)*
Utrata pacjentów z badania z udziału w fazie leczenia podtrzymującego), n (%)	Z powodu progresji choroby			34 (13,6)*
	Z powodu zgonu	TRIBE (Loupakis 2014)	B+FOLFOXIRI 32,2	250 6 (2,4)*
	Z powodu AEs			21 (8,4)*
	Inne przyczyny			1 (0,4)*
	Pacjenci przeszli operację			46 (18,4)*

*oszacowano na podstawie dostępnych danych

Najczęściej notowanym zdarzeniem niepożądanym w badaniu TRIBE w grupie B+FOLFOXIRI była neutropenia, która wystąpiła u 50% pacjentów. U 20,4% pacjentów stosujących bewacyzumab w skojarzeniu z FOLFOXIRI raportowano poważne zdarzenia niepożądane. W czasie 32,2-miesięcznego okresu obserwacji 52% pacjentów zmarło. Przy czym 48,4% zgonów wystąpiło z powodu progresji choroby. W dłuższym okresie *follow-up* (48,1 miesiący) zgon zanotowano u 69,6% pacjentów. Z powodu zdarzeń niepożądanych zmarło 2,4% pacjentów w grupie B+FOLFOXIRI. 43,2% pacjentów utracono z badania w ramieniu B+FOLFOXIRI, z udziału w fazie leczenia podtrzymującego.

4.4. Skuteczność kliniczna – badania II fazy

Tabela 6. Skuteczność kliniczna B+FOLFOXIRI (OLIVIA, Loupakis 2014b)

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Interwencja	Okres obserwacji mediana [m-ce]	N	n (%) [95% CI]
Ogółem					25 (61) [45-76]
Współczynnik resekcji, n (%)	R0/R1				21 (51) [35-67]
	R0	OLIVIA (Gruenberger 2015)	B+FOLFOXIRI	8,2	41 20 (49) [33-65]
	R1				1 (2)
	R2				4 (10)
	Brak resekcji				16 (39)
Histopatologiczna odpowiedź na leczenie, n (%)	Współczynnik odpowiedzi histopatologicznej [^]	OLIVIA (Gruenberger 2015)	B+FOLFOXIRI	8,2	21 11 (52) [30-74]

	Całkowita odpowiedź na leczenie (PR)				1 (5)	
	Duża odpowiedź na leczenie				10 (48)	
	Mniejsza odpowiedź na leczenie				7 (33)	
	Brak danych				3 (14)	
Odpowiedź na leczenie wg RECIST, n (%)	Ogółem	-	OLIVIA (Gruenberger 2015)	8,2	41	33 (81) [65-91]
		Prospekt.	Loupakis 2014b	25,7	15	9 (60)
		Prospekt. i retrosp.		40,4	25	18 (72)
	Całkowita odpowiedź na leczenie	-	OLIVIA (Gruenberger 2015)	8,2	41	22 (54)
		Prospekt.	Loupakis 2014b	25,7	15	0 (0)
		Prospekt. i retrosp.		40,4	25	1 (4)
	Częściowa odpowiedź na leczenie	-	OLIVIA (Gruenberger 2015)	8,2	41	11 (27)
		Prospekt.	Loupakis 2014b	25,7	15	9 (60)
		Prospekt. i retrosp.		40,4	25	17 (68)
	Choroba stabilna	-	OLIVIA (Gruenberger 2015)	8,2	41	5 (12)
		Prospekt.		25,7	15	3 (20)
		Prospekt. i retrosp.		40,4	25	4 (16)
	Progresja choroby	-	OLIVIA (Gruenberger 2015)	8,2	41	0 (0)
		Prospekt.	Loupakis 2014b	25,7	15	2 (13)
		Prospekt. i retrosp.		40,4	25	2 (8)
	Brak danych	-	OLIVIA (Gruenberger 2015)	8,2	41	3 (7)
		Prospekt.	Loupakis 2014b	25,7	15	1 (7)
		Prospekt. i retrosp.		40,4	25	1 (4)
	6-miesięczny współczynnik przeżycia wolnego od progresji choroby, n (%)	Dane prospektywne	Loupakis 2014b	25,7	15	11 (73)
		Dane prospektywne i retrospektywne		40,4	25	21 (84)

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Interwencja	Okres obserwacji mediana [m-ce]	N	Mediana (95% CI)
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, miesiące	OLIVIA (Gruenberger 2015)	B+FOLFOXIRI	8,2	41	3,1 (1,9-3,9)
Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS), miesiące	OLIVIA (Gruenberger 2015)	B+FOLFOXIRI	8,2	21	17,1 (12,3-NR)
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), miesiące	Ogółem	OLIVIA (Gruenberger 2015)	8,2	41	18,6 (12,9-22,3)
	Dane prospektywne	Loupakis 2014b	25,7	15	9,2 (5,1-13,3)
	Dane prospektywne i retrospektywne	Loupakis 2014b	40,4	25	11,8 (9,0-14,6)
Przeżycie całkowite (OS), miesiące	Dane prospektywne	Loupakis 2014b	25,7	15	24,1 (3,3-45,0)
	Dane prospektywne i retrospektywne	Loupakis 2014b	40,4	25	24,1 (12,2-36,0)

^całkowita + duża odpowiedź na leczenie

Zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFOXIRI w analizowanej populacji pacjentów prowadziło w badaniach OLIVIA (Gruenberger 2015) i Loupakis 2014b do uzyskania przeżycia wolnego od progresji choroby, odpowiednio 18,6 miesiące oraz 9,2 (dane prospektywne – Loupakis 2014b) i 11,8 miesiące (spółowane dane prospektywne i retrospektywne – Loupakis 2014b). Przeżycie całkowite oceniane w próbie klinicznej Loupakis 2014b wynosiło 24,1 miesiące. Dodatkowo w ramach badania OLIVIA analizowano czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz przeżycie wolne od nawrotu choroby, których mediana w analizowanej grupie pacjentów wynosiła odpowiednio 3,1 oraz 17,1 miesiące. W obu włączonych do niniejszego opracowania badaniach oceniano odpowiedź na leczenie bewacyzumabem w skojarzeniu z FOLFOXIRI. Uzyskany współczynnik odpowiedzi potwierdzonej histopatologicznie wynosił w badaniu OLIVIA 52%. Odsetki pacjentów, u których raportowano całkowitą, dużą oraz mniejszą odpowiedź histopatologiczną na zastosowane leczenie kształtowały się na poziomie, odpowiednio: 5, 48 i 33%. Odpowiedź na leczenie ogółem wg kryteriów RECIST notowano u 81% pacjentów w badaniu OLIVIA oraz u 60 i 72% osób biorących udział w próbie klinicznej Loupakis 2014b (odpowiednio dla części prospektywnej i łączonych danych zbieranych prospektywnie oraz retrospektywnie). Całkowitą oraz częściową odpowiedź na leczenie uzyskano w badaniu OLIVIA u 54% i 27% pacjentów, odmiennie aniżeli w próbie klinicznej Loupakis 2014b, w której u większości pacjentów notowano częściową odpowiedź na leczenie (60 i 68%). W badaniu OLIVIA analizowano również współczynnik resekcji ogółem, który kształtował się na poziomie 60%.

Niezwykle ważne jest, że terapia B+FOLFOXIRI przyczyniła się do bardzo wysokiego współczynnika konwersji do resekcji u aż 61% pacjentów (ogółem), w tym u 49% do resekcji R0.

Poniżej w tabeli zestawiono wyniki z zakresu skuteczności klinicznej dla interwencji B+FOLFOXIRI w analizowanej populacji pacjentów w oparciu o badanie Masi 2010, które prezentowane było wcześniej w pierwotnej wersji analizy, oraz dodatkowo dane dla subpopulacji 10 pts z mutacją BRAF (BRAF+) i 45 pts bez tej mutacji (BRAF WT).

Tabela 7. Wyniki badania klinicznego bez grupy kontrolnej; B+FOLFOXIRI (Masi 2010)

Badanie/Punkt końcowy	Masi 2010* (IV C) [31]		
Interwencja	B + FOLFOXIRI (populacja ogółem)	B+FOLFOXIRI (BRAF+)	B+FOLFOXIRI (BRAF WT)

Badanie/Punkt końcowy	Masi 2010* (IV C) [31]		
PFS, mediana [95% CI], m-c	13,1 [10,9; 15,2]	12,8 (10,2; 20,1)	13,1 (10,4; 17,3)
OS, mediana [95% CI], m-c	30,9 [24,9; 35,2]	23,8	30,9
ORR, n (%)	44 (77)	9 (90)	34 (75)
CR, n (%)	7 (12)	bd	bd
PR, n (%)	37 (65)	bd	bd
SD, n (%)	13 (23)	bd	bd
PD, n (%)	10 m-c: 74%	bd	bd

W analizowanej próbie klinicznej *Masi 2010*, stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFOXIRI prowadziło do uzyskania przeżycia wolnego od progresji na poziomie 13,1 miesiący, przy czym u pacjentów z mutacją BRAF wyniosło ono 12,8 miesiący. Nie odnotowano istotnych zmian w PFS pomiędzy pacjentami BRAF WT i BRAF+ (HR=0,89 (95% CI: 0,41; 1,91)). Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 30,9 miesiący, w tym u pacjentów z mutacją BRAF wyniosła 23,8 miesiący. Podobnie dla tego parametru, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w jego ocenie w dwóch analizowanych populacjach (HR=0,76 (95 % CI: 0,26; 2,21)). Blisko 80% pacjentów uzyskało odpowiedź na leczenie ogółem, z czego większość częściową odpowiedź na leczenie. Natomiast w subpopulacji BRAF+ u 90% pacjentów odnotowano ORR. Wyniki te potwierdzają, że brak jest dowodów, że mutacja w genie BRAF ma negatywną wartość rokowniczą.

4.5. Bezpieczeństwo – badania II fazy

Tabela 8. Ocena bezpieczeństwa B+FOLFOXIRI (*OLIVIA, Laupakis 2014b*)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji, mediana [m-ce]	N	n (%)	
Zdarzenia niepożądane [^] , n (%)	OLIVIA (Gruenberger 2015)	B+FOLFOXIRI	8,2	40	Ogółem	40 (100)
					Neutropenia	29 (73)
					Biegunka	35 (88)
					Zaparcie	15 (38)
					Ból brzucha	16 (40)
					Zapalenie błony śluzowej	17 (43)
					Nudności	21 (53)
					Wymioty	25 (63)
					Astenia	16 (40)
					Zmęczenie	12 (30)
					Zmniejszenie apetytu	13 (33)
					Neuropatia obwodowa	19 (48)
					Gorączka (pyreksja)	14 (35)
					Krwawienia z nosa	16 (40)

	Łysienie					12 (30)
Zdarzenia niepożądane w ≥ 3 stopniu nasilenia**, n (%)	Ogółem	OLIVIA (Gruenberger 2015)	B+FOLFOXIRI	8,2	40	38 (95)
	Nudności					2 (5)
	Neutropenia					20 (50)
	Gorączka neutropeniczna					5 (13)
	Biegunka					12 (30)
	Wymioty					3 (8)
	Zmęczenie					3 (8)
	Zakrzepica żył głębokich					2 (5)
	Rozejście się brzegów ran					3 (8)
	Zdarzenia niepożądane w 3-4 stopniu nasilenia, n (%)					Neutropenia
Gorączka neutropeniczna		1 (6,7)*				
Zapalenie jamy ustnej		3 (20)				
Biegunka		2 (13)				
Astenia		2 (13)				
Zakrzepica żył		2 (13)				
Zdarzenia niepożądane związane z bewacyzumabem, n (%)	Biegunka	OLIVIA (Gruenberger 2015)	B+FOLFOXIRI	8,2	40	35 (88)
	Krwawienie					18 (45)
	Nadciśnienie					5 (13)
	Zakrzepica żył					4 (10)
	Trudno gojące się rany					4 (10)
	Białkomocz					4 (10)
	Perforacja żołądka i jelit					3 (8)
Zdarzenia niepożądane w ≥ 3 stopniu nasilenia związane z bewacyzumabem**, n (%)	Biegunka	OLIVIA (Gruenberger 2015)	B+FOLFOXIRI	8,2	40	12 (30)
	Krwawienie					3 (8)
	Zakrzepica żył					3 (8)
	Trudno gojące się rany					3 (8)
	Perforacja żołądka i jelit					3 (8)
Zgony, n (%)	OLIVIA (Gruenberger 2015)	B+FOLFOXIRI	8,2	40	1 (2,5)*	
Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, n (%)	OLIVIA (Gruenberger 2015)	B+FOLFOXIRI	8,2	41	8 (20)	

*oszacowano na podstawie dostępnych danych; ^w ramach niniejszej analizy zestawiono AEs notowane u $\geq 30\%$ pacjentów;

**AEs raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów

W próbie klinicznej OLIVIA zdarzenia niepożądane raportowano u wszystkich pacjentów, natomiast u 95% osób zakwalifikowanych do leczenia B+FOLFOXIRI notowano AEs w ≥ 3 . stopniu nasilenia. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były biegunka (u 88% pacjentów), neutropenia (73%), wymioty (63%) oraz nudności (53%). Wśród AEs w ≥ 3 . stopniu nasilenia, najczęściej raportowano neutropenię (50%) oraz biegunkę (30%). W badaniu *Loupakis 2014b* najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w 3-4 stopniu nasilenia były neutropenia (40%) oraz zapalenie jamy ustnej (20%). Zdarzenia niepożądane związane z bewacyzumabem

oceniano w badaniu OLIVIA. Notowanymi najczęściej były biegunka (88%) oraz krwawienia (45%). Pośród AEs ≥ 3 . stopniu nasilenia związanymi z bewacyzumabem najczęściej występującym była biegunka (30%). 20% pacjentów z próby klinicznej OLIVIA utracono z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. U jednego pacjenta wystąpił zgon.

Poniżej wyniki bezpieczeństwa na podstawie badania Masi 2010 włączonego do pierwotnej wersji analizy.

Tabela 9. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa; B+FOLFOXIRI (Masi 2010) – pierwotna wersja analizy

Badanie/Punkt końcowy	Masi 2010* (IV C) [31]
Interwencja	B + FOLFOXIRI
Wycofanie leczenia z powodu AE	6 (10,5)
Biegunka ogółem/ 3-4 stopnia	40 (70)/ 8 (14)
Nudności ogółem/ 3-4 stopnia	44 (77)/ 2 (4)
Wymioty ogółem/ 3-4 stopnia	32 (56)/ 0 (0)
Zmęczenie ogółem/ 3-4 stopnia	40 (70)/ 4 (7)
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej ogółem/ 3-4 stopnia	39 (69)/ 2 (4)
Niedokrwistość ogółem/ 3-4 stopnia	50 (88)/ 2 (4)
Krwawienia ogółem/ 3-4 stopnia	18 (32)/ 0 (0)
Neutropenia ogółem/ 3-4 stopnia	50 (88) / 28 (50)
Trombocytopenia ogółem/ 3-4 stopnia	28 (50)/ 1 (2)
Nadciśnienie ogółem/ 3-4 stopnia	20 (36) / 6 (11)
Zakrzepica żył głębokich ogółem/ 3-4 stopnia	5 (9)/ 0 (0)

*przedstawiono tylko AE pojawiające się w fazie indukcji terapii

Co dziesiąty pacjent został wycofany z leczenia z powodu AE. Najczęściej notowanymi zdarzeniami niepożądanymi ogółem były: niedokrwistość, neutropenia, nudności, biegunka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej ogółem, wymioty oraz trombocytopenia. AEs w 3-4 stopniu nasilenia, które raportowano najczęściej były: neutropenia, biegunka oraz nadciśnienie.

5. AKTUALNE DOWODY NAUKOWE WPŁYWU PIERWOTNEJ LOKALIZACJI RAKA JELITA GRUBEGO NA SKUTECZNOŚĆ LECZENIA BEWACYZUMABEM W SKOJARZENIU Z CHEMIOTERAPIĄ

5.1. Pierwotna lokalizacja nowotworu czynnikiem rokowniczym wpływającym na skuteczność leczenia I linii bewacyzumabem (w skojarzeniu z chemioterapią) u pacjentów z mCRC

Pierwotna lokalizacja nowotworu (PTL), jak donoszą najnowsze badania, stanowi czynnik o wartości rokowniczej u pacjentów z rakiem jelita grubego (CRC). Lewostronnie zlokalizowana pierwotna zmiana nowotworowa w jelicie (LC) pochodzi z końcowego odcinka cewy jelitowej (poprzecznicą, esicą, odbytnicą), natomiast prawostronna lokalizacja raka (RC) ma swoje pochodzenie z środkowego odcinka cewy jelitowej (jelito cienkie, wyrostek robaczkowy, wstępnica). Charakterystyki RC i LC znacząco się różnią w kilku aspektach. RC występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn, częściej odznacza się wyższym stadium zaawansowania TNM w momencie pierwszej diagnozy oraz charakteryzuje się większą immunogennością. W przypadku RC częściej spotyka się mutacje aktywujące RAS i BRAF. W przeciwieństwie, w przypadku LC częściej występuje niestabilność chromosomalna i profil ekspresji genowej odpowiadający za aktywację ścieżki EGFR [98].

Te charakterystyki zróżnicowania CRC na poziomie molekularnym przekładają się na różne odpowiedzi kliniczne z gorszym rokowaniem dla prawostronnie zlokalizowanego raka jelita (RC). Jak dotąd w badaniach klinicznych nie stosowano stratyfikacji pacjentów względem PTL, choć wydaje się to istotnym czynnikiem przy porównywaniu skuteczności różnych terapii (*Loupakis 2015 [32]*).

Istnieją analizy retrospektywne oraz prospektywne rejestry sugerujące, że PTL różnie wpływa na korzyść kliniczną różnych terapii I linii: anty-VEGF (bewacyzumabu) oraz anty-EGFR (cetuksymabu) [32, 33, 34, 36, 37, 38, 39, 40].

Jak na to wskazują dane z badań, lepsze wyniki terapii bewacyzumabem w połączeniu z chemioterapią uzyskują pacjenci nieleczeni z prawostronnie zlokalizowanym pierwotnie rakiem jelita grubego (RC), natomiast pacjenci z lewostronnie usytuowaną pierwotną zmianą (LC) odnoszą większe korzyści w ocenie przeżycia z leczenia cetuksymabem+CT [35].

Powyższe analizy i wnioski z nich płynące mają istotne znaczenie w aspekcie rozpatrywania wyników badań włączonych do przeglądu systematycznego: FIRE-3 i CALGB/SWOG 80405, w których większość włączonych do badań chorych (ok. 70%) miało LC.

5.2. Wyniki wyszukiwania dowodów naukowych

W wyniku wyszukiwania badań do przeglądu systematycznego odnaleziono publikacje, w których analizowano jaki wpływ na skuteczność kliniczną leczenia I linii B+CT ma pierwotna lokalizacja nowotworu u pacjentów z mCRC. Oprócz przeglądu systematycznego *Holch 2017 [98]*, którego wyniki przedstawiono szerzej w rozdziale: „Podsumowanie wyników przeglądów systematycznych poświęconych efektywności klinicznej bewacyzumabu”, odnaleziono najnowszy abstrakt konferencyjny z ASCO do badania CALGB/SWOG 80405 (włączonego do analizy głównej przeglądu): *Venook 2016 [34]*, w którym przedstawiono tabele z wynikami OS i PFS w podgrupach pacjentów z RC i LC dla terapii z bewacyzumabem i cetuksymabem, obie terapie w połączeniu z CT (mFOLFOX6 lub FOLFIRI). Odnaleziono również analizę retrospektywną do badania FIRE-3 – *Tejpar 2016 [33]*, w której zestawiono dane ORR, OS i PFS w podgrupach z RC i LC mCRC dla terapii B+FOLFIRI oraz C+FOLFIRI.

Ponadto odnaleziono:

- retrospektywną analizę *Loupakis 2015 [32]*, w której analizowano dane z badania prospektywnego PROVETTA (NCT01363739) dla terapii B+FOLFIRI u pacjentów z RC i LC mCRC;

- prospektywny rejestr Australijski wieloośrodkowy Wong 2016 [36], na podstawie którego wykonano analizę wpływu PTL na leczenie I linii B+CT u pacjentów z mCRC;
- retrospektywne badanie He 2017 [37], wpływu PTL na terapię I linii B+CT u pacjentów z mCRC.

5.3. Dodatkowa analiza skuteczności klinicznej bewacyzumabu+FOLFIRI w porównaniu do cetuksymabu+FOLFIRI w I linii leczenia w podgrupach w zależności od PTL u pacjentów z mCRC

Ponieważ porównywane terapie B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI mają zupełnie odmienne efekty leczenia dla różnych charakterystyk pacjentów względem PTL, oraz w związku z brakiem równowagi pacjentów względem tego krytycznego czynnika, wyniki włączonych do analizy badań FIRE-3 i CALGB/SWOG 80405 nie są miarodajne. Można mówić tu o niedoszacowaniu efektu dla bewacyzumabu+FOLFIRI (pacjenci z RC stanowili jedynie 20-27% próbie FIRE-3 i 24-25% w CALGB/SWOG 80405), czy przeszacowaniu wyników dla cetuksymabu+FOLFIRI (FIRE-3: 72 - 80% pacjentów z LC; CALGB/SWOG 80405: 60-61% pacjentów z LC).

Analiza w podgrupach RC i LC badania FIRE-3 i CALGB/SWOG 80405 miała charakter retrospektywny. Poniżej przedstawiono najnowsze dane z badania CALGB/SWOG 80405 pochodzące z abstraktu konferencyjnego ASCO [34] oraz dane z badania FIRE-3 (*Tejpar 2016*) [33], przedstawiające analizę wpływu PTL na wyniki dotyczące przeżycia u pacjentów z mCRC stosujących I linię leczenia B+mFOLFOX6/FOLFIRI vs C+mFOLFOX6/FOLFIRI.

Tabela 10. Skuteczność kliniczna dla leczenia I linii B+CT i C+CT w podgrupach RC vs LC populacji KRAS WT (FIRE-3 i CALGB/SWOG 80405) i ogólnej populacji mCRC (PROVETTA) – OS i PFS

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja	PTL	N	Mediana (95% CI)	HR (95% CI)	Wartość p		
CALGB/SWOG 80405 [^]	Przeżycie całkowite (OS), [miesiące]	B+mFOLFOX6/ FOLFIRI	RC	142	24,5	1,26 (1,00; 1,58)	bd		
			LC	334	32,1				
		C+mFOLFOX6/ FOLFIRI	RC	138	16,4	1,97 (1,56; 2,48)	<0,0001		
			LC	355	37,5				
FIRE-3 ^{^^}		Przeżycie całkowite (OS), [miesiące]	B+FOLFIRI	RC	50	23,0	1,48 (1,02; 2,16)	0,04	
				LC	149	28,0			
			C+FOLFIRI	RC	38	18,3	2,84 (1,86; 4,33)	<0,001	
				LC	157	38,3			
PROVETTA ^{^^^}	Przeżycie całkowite (OS), [miesiące]		B+FOLFIRI	RC	56	24,8 (19,1; 29,8)	2,27 (1,43; 3,57)	<0,001	
				LC	144	42,0 (32,1; 53,5)			
CALGB/SWOG 80405 [^]			Przeżycie wolne od progresji (PFS), [miesiące]	B+mFOLFOX6/ FOLFIRI	RC	142	9,5	1,03 (0,83; 1,28)	bd
					LC	334	11,1		
	C+mFOLFOX6/ FOLFIRI	RC		138	7,7	1,54 (1,25; 1,91)	0,002		
		LC		355	12,0				
FIRE-3 ^{^^}	Przeżycie wolne od progresji (PFS), [miesiące]	B+FOLFIRI		RC	50	9,0	1,38 (0,99; 1,94)	0,06	
				LC	149	10,7			
		C+FOLFIRI		RC	38	7,6	2,00 (1,36; 2,93)	<0,001	
				LC	157	10,7			
PROVETTA ^{^^^}		Przeżycie wolne od progresji (PFS), [miesiące]	B+FOLFIRI	RC	56	9,9 (8,3; 11,7)	1,92 (1,33; 2,78)	<0,001	
				LC	144	12,1 (11,1; 15,8)			

[^]Dane na podstawie abstraktu konferencyjnego do badania CALGB/SWOG 803405: Venook 2016 [34]

^^Dane na podstawie analizy retrospektywnej Tejpar 2016 [3332]

^^^Dane na podstawie Loupakis 2015 [32]

Powyższe dane jasno wskazują na istotnie wyższe przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji choroby u pacjentów leczonych cetuksymabem+CT z grupy LC mCRC w porównaniu do pacjentów RC ($p<0,0001$). Te dowody wskazują, że jeśli populacja w badaniu nie jest zrównoważona względem PTL, jak to ma miejsce w badaniu FIRE-3 i CALGB/SWOG 80405 porównywanie skuteczności terapii cetuksymabem z bewacyzumabem jest obciążone błędem na niekorzyść bewacyzumabu. Widoczne jest również na podstawie powyższej tabeli, że wpływ PTL na terapię bewacyzumabem jest znacznie mniejszy, tj. uzyskujemy nieistotne wyniki w hazardzie względnym wystąpienia progresji czy zgonu dla porównania pacjentów z RC i LC leczonych bewacyzumabem+CT (wynik istotny dla OS terapii B+FOLFIRI RC vs LC na korzyść LC). Dodatkowo, porównując między sobą terapie bewacyzumabem vs cetyksymab wyniki wskazują na lepszą skuteczność bewacyzumabu+FOLFIRI u pacjentów z RC mCRC i gorszą u pacjentów z LC mCRC.

Na podstawie badania PROVETTA uzyskano istotne różnice statystyczne pomiędzy grupami RC i LC zarówno dla oceny OS i PFS ($p<0,001$) na korzyść LS mCRC.

Wyniki retrospektywnego badania He 2017, do którego włączono 740 pacjentów z mCRC leczonych CT i 244 pacjentów leczonych B+CT I linii leczenia wskazują na korzyść B+CT w przypadku nowotworu zlokalizowanego po lewej stronie jelita lub raka odbytnicy (istotnie dłuższe przeżycie całkowite w porównaniu do grupy CT).

Również w rejestrze Australijskim Wong 2016, do którego włączono 926 pacjentów (297 z RC, 354 z LC i 275 z rakiem odbytnicy), wykazano wpływ PTL na rokowanie u pacjentów z mCRC leczonych B+CT w I linii leczenia. Wykazano najlepsze wyniki OS i PFS u pacjentów z rakiem odbytnicy leczonych B+CT, a najgorsze wyniki u pacjentów z RC leczonych B+CT (przy czym podwójną CT stosowano u 75 – 80% pacjentów, a bewacyzumab u 64 – 71% pacjentów).

Podsumowując wyniki tej analizy retrospektywnej w badaniach wskazana jest stratyfikacja względem PTL, gdyż umiejscowienie pierwotnej zmiany nowotworowej jest w zasadzie biologicznym surogatem wpływającym na wyniki skuteczności danej terapii.

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

6.1. Randomizowane próby kliniczne

W wyniku wyszukiwania pierwotnego (do 2014 roku) odnaleziono 4 randomizowane badania kliniczne nie spełniające kryteriów włączenia do analizy głównej z uwagi na nieadekwatny komparator: badania (*BICC-C2* [41, 42, 43], *FNCLCC ACCORD 13/0503* [44], *Souglakos 2012* [45] oraz *Pectasides 2012* [46]) porównujące dwa różne schematy chemioterapii dodane do bewacyzumabu, w tym B+FOLFIRI.

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

Populację włączoną do badań stanowili pacjenci z zaawansowanym rakiem jelita grubego z przerzutami. Kryteria włączenia/wyłączenia oraz charakterystyki wyjściowe pacjentów były podobne we wszystkich badaniach. Pacjenci mieli w większości więcej niż 60 lat, punktację ECOG z przedziału 0-2, prawidłowe wskaźniki czynności nerek i wątroby. Wyłączano pacjentów z poważnymi chorobami sercowo-naczyniowymi, zaburzeniami krzepliwości krwi oraz z przerzutami do mózgu.

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza efektywności klinicznej

Tabela 11. Wyniki dotyczące skuteczności dla B+FOLFIRI vs B+CT

Badanie	BICC-C2 (IIA) [41, 42, 43]	FNCLCC ACCORD 13/0503 (II A) [44]	Souglakos 2012 (IIA) [45]	Pectasides 2012 (II A) [46]			
Interwencja	B+FOLFIRI	B+mIFL	B+FOLFIRI	B+FOLFIRI	B+XELIRI	B+FOLFIRI	B+XELIRI
N	57	60	73	72	167	142	143
PFS, mediana [95% CI], m-c	11,2 [9,00; 17,41]	8,3	9 [8; 10]	9 [8; 10]	10,0 [8,9; 11,0]	10,8 [9,7; 1,8]	10,2 [9,0; 11,5]
OS, mediana [95% CI], m-c	HR=0,79 [0,47; 1,33]	19,2	23 [21; 32]	23 [21; 27]	25,7 [23; 28,4]	25,3 [22,1; 28,6]	20 [15,4; 24,6]
%1 roczne przeżycie	HR=0,56 [0,35; 0,89]	37 (61)	62 (85)	63 (87)	bd	bd	bd
ORR, n (%)	33 (57,9)	32 (53,3)	46 (63)	45 (62)	47 (45,5)	57 (40,1)	55 (38,5)
CR n (%)	3 (5,3)	3 (5,0)	4 (5)	(10)	11 (6,6)	4 (2,8)	5 (3,5)
PR, n (%)	30 (52,6)	29 (48,3)	42 (58)	38 (53)	36 (38,9)	53 (31,9)	50 (35)
SD, n (%)	bd	bd	17 (23)	15 (21)	50 (29,9)	41 (28,9)	30 (21)
PD, n (%)	bd	bd	bd	bd	41 (24,6)	48 (28,9)	15 (10,5)
Mediana czasu trwania ORR, [95 %CI] m-c	bd	5,3 [2,5; 22,3]	8,2 [7,6; 8,9]	6,0 [3,0; 20]	8,0 [6,6; 9,5]	bd	bd

W badaniu BICC-C2, w którym porównywano efekty leczenia bewacyzumabem skojarzonym z dwoma różnymi schematami chemioterapii tj. B + FOLFIRI vs B + mIFL wykazano, iż pacjenci z grupy leczonej B + FOLFIRI przeżywali średnio o 9 miesięcy dłużej w porównaniu do grupy, w której podawano B + mIFL (HR = 0,56 [95%CI: 0,35; 0,89]). Mediana czasu wolnego od progresji choroby była zbliżona niezależnie od zastosowywanej terapii (11,2 vs 8,3 miesiąca, dla B+ FOLFIRI vs B + mIFL). Podobnie nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie odsetka pacjentów uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie (57,9% vs 53,3%; p>0,05)

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

Porównanie danych dotyczących przeżycia całkowitego wśród pacjentów leczonych bewacyzumabem dodanym do różnych schematów chemioterapii, wskazuje iż efekty zdrowotne uzyskane podczas leczenia bewacyzumabem w skojarzeniu z FOLFIRI są najlepsze. Mediana całkowitego przeżycia wśród pacjentów przyjmujących B + FOLFIRI (4 badania) wynosiła do 23 do 28 miesięcy analogiczna mediana dla schematu B + XELIRI (3 badania) wynosiła: 20-27,5 miesiąca, podczas gdy dla schematu B + mIFL (1 praca): 19,2 miesiąca.

Analiza danych przeżycia wolnego od progresji choroby dla schematu B + FOLFIRI wynosiła 9-11,2 miesięcy, dla B + XELIRI: 8,9-10,8 miesięcy, podczas gdy dla B + mIFL: 8,3 miesięcy.

Tabela 12. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania B+ FOLFIRI vs B + CT

Badanie	BICC-C2 (IIA) [41, 42, 43]*		FNCLCC ACCORD 13/0503 (II A) [44]]		Souglakos 2012 (IIA) [45]		Pectasides 2012 (II A) [46]	
	B + FOLFIRI	B+mIFL	B+ FOLFIRI	B + XELIRI	B+FOLFIRI	B+XELIRI	B+FOLFIRI	B+XELIRI
N	57	59	73	72	167	166	132	133
AE ogółem, %	bd		bd/60	bd/61	90,1/30,6	93,2/37,4	bd	bd
AE prowadzące do wycofania leczenia, %	16,1	13,6	7	17	bd	bd	bd	bd
AE prowadzące do zgonu, %		bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Zgony, %	1,8	6,8	bd	bd	2,4	4,1	0	0
Hematologiczne AE, %								
Neutropenia ogółem/ 3-4 stopnia	bd/53,6	28,8	bd/26	bd/18	80,2/30,6	93,2/37,4	bd/13	bd/22
Leukopenia ogółem/ 3-4 stopnia	bd		bd/10	bd/6	bd	bd	bd/4	bd/7
Anemia ogółem/ 3-4 stopnia	bd		bd/1	bd/3	64,1/0,6	62/1,2	bd/2	bd/0

Trombocytopenia ogółem/ 3-4 stopnia	bd	bd	bd	20,3/0,6	31,2/0,6	bd/0	bd/1	
Pozostałe AE, %								
Jadłowstręt ogółem/ 3-4 stopnia	39,3/0 [^]	28,8/0 [^]	bd/1	bd/7	bd	bd	bd/2	bd/0
Zmęczenie ogółem/ 3-4 stopnia	76,8/ 0 [^]	64,4/ 1,7 [^]	bd/11	bd/14	39,7/4,6	35,8/3,8	bd/2	bd/2
Ból głowy ogółem/ 3-4 stopnia	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Infekcje ogółem/ 3-4 stopnia	0/0 [^]	0/0 [^]	bd	bd	bd	bd	bd/2	bd/0
Zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej ogółem/ 3-4 stopnia	21,4/ 0 [^]	1,7/ 0 [^]	bd/1	bd/6	14,3/1,2	34,6/4,2	bd/1	bd/1
Biegunka ogółem/ 3-4 stopnia	bd/10,7	bd/11,9	bd/5	bd/12	48,6/9,2	64,6/15,8	bd/11	bd/19
Nudności ogółem/ 3-4 stopnia	bd/10,7	bd/5,1	bd/5	bd/3	43,3/3,2	51,6/5,4	bd/0	bd/1
Wymioty ogółem/ 3-4 stopnia	bd/10,7	bd/5,1	bd/7	bd/7	bd	bd	bd/0	bd/5
Nadciśnienie ogółem/ 3-4 stopnia	bd/12,5	bd/1,7	bd/5	bd/1	20,8/3,8	24,2/4,2	bd/4	bd/5
Białkomocz ogółem/ 3-4 stopnia	bd	bd	bd/0	bd/1	bd	bd	bd	bd
Perforacje przewodu pokarmowego ogółem/ 3-4 stopnia	bd/1,8 [^]	bd/0 [^]	bd	bd/1	0/0,6	0/0,6	bd	bd

Krwawienie ogółem/ 3-4 stopnia	0/ 0 [^]	6,8/ 1,7 [^]	bd	bd/1	6,0/0	6,2/0	bd/6	bd/0
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe ogółem/ 3-4 stopnia,	8,9/1,8 [^]	0/0 [^]	bd	bd	bd	bd	bd/6	bd/3
Komplikacje w gojeniu się ran	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
ATE	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
VTE	bd	bd	bd/3	bd/8	bd	bd	bd	bd

* o ile nie oznaczono inaczej;

[^]dane zaczerpnięte z <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00101686>

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

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

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

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

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

6.2. Prospektywne badania obserwacyjne

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

ARIES [47,48]

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

Tabela 13. Wyniki badania obserwacyjnego ARIES [47, 48] (III B)

Punkt końcowy	B + FOLFIRI
N	243
PFS, mediana [95% CI], m-c	10,2 [9,0; 11,4]
PD, n (%)	191 (78,6)
OS, mediana [95% CI], m-c	25,5 [20,9; 28,4]
Zgony, n (%)	152 (62,6)
Przeżycie 1 – roczne, n [95% CI]	77,4 [72,0; 82,7]
CR, n (%)	50 (20,6)
PR, n (%)	77 (31,7)

Punkt końcowy	B + FOLFIRI
SD, n (%)	82 (33,7)
AE	66 (27,2)
AE związane z leczeniem bewacyzumabem	31 (12,8)
Perforacje żołądkowo-jelitowe	1 (0,4)
Krwawienia (3-5 stopnia)	3 (1,2)
Pooperacyjne zaburzenia gojenia się ran lub komplikacje związane z krwawieniem ran	1/62 (1,6)
ATE*	1 (0,4)
VTE**	32 (13,2)
Nowe lub pogarszające się przypadki nadciśnienia	(8,6)

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

AVIRI [50]

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

Dodanie bewacyzumabu do FOLFIRI pozwoliło na uzyskanie mediany czasu przeżycia całkowitego wynoszącej 22,2 miesiący oraz mediany czasu wolnego od progresji wynoszącej 11,1 miesiące. Otrzymane mediany zarówno dla PFS jak również dla OS są bardzo zbliżone do tych obserwowanych w warunkach klinicznych w ramach randomizowanych badań III fazy. Odsetek chorych, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź guza na leczenie wynosił 53,1%, podczas gdy kontrolę choroby uzyskano u 85,6% leczonych. Zastosowane leczenie było dobrze tolerowane. Do najczęstszych działań niepożądanych w 3 oraz 4stopniu raportowanych w badaniu należały: neutropenia (29%), zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (18%), biegunka (12%) oraz zmęczenie (10%). Obserwowane przypadki nadciśnienia, które stwierdzono u 28 (5%) pacjentów były dobrze kontrolowane za pomocą standardowych leków p/ciśnieniowych. (Tabela 14)

Tabela 14. Wyniki badania obserwacyjnego AVIRI [50] (IV C)

Punkt końcowy	B + FOLFIRI
N	209
SKUTECZNOŚĆ	
PFS, mediana [95% CI], m-c	11,1 [10,3; 12,1]
OS, mediana [95% CI], m-c	22,2 [20,5; 25,9]

Punkt końcowy	B + FOLFIRI
Zgony, n (%)	117 (56)
Przeżycie 1 – roczne, % [95% CI]	82 [77-87]
ORR, n (%)	111 (53,1)
CR, n (%)	8 (3,8)
PR, n (%)	103 (49,3)
SD, n (%)	68 (32,5)
Kontrola choroby, n (%)	179 (85,6)
Mediana czasu trwania ORR, m-c, [95% CI]	9,0 [8,1; 11,3]
BEZPIECZEŃSTWO, n (%)	
Zgony w okresie 60 dni	4 (2)
Wycofanie leczenia B z powodu AE	42 (20)
AE prowadzące do przerwania leczenia	50 (24)
Perforacje żołądkowo-jelitowe	4 (2**)
Neutropenia (3-4 stopnia)	61 (29)
Biegunka (3-4 stopnia)	25 (12)
Nudności (3-4 stopnia)	12 (6)
Zmęczenie (3-4 stopnia)	29 (10)
Wymioty (3-4 stopnia)	3 (7)
Gorączka neutropeniczna (3-4 stopnia)	12 (6**)
Nadciśnienie ogółem/ 3-4 stopnia	58 (28)/ 14 (5)
Krwawienie ogółem/ 3-4 stopnia	111 (53)/8 (4)
Białkomocz o ogółem/ 3-4 stopnia	7 (3,5)/ 4 (2)
Perforacje przewodu pokarmowego * (3-4 stopnia)	4 (2**)
Komplikacje związane z gojeniem się ran* (3-4 stopnia)	1 (<1)
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (żylne) ogółem/ 3-4 stopnia	50 (24) / 38 (18)**
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (tętnicze)* (3-4 stopnia)	8 (4**)

Punkt końcowy	B + FOLFIRI
Zator płucny (3-4 stopnia)	3 (7**)
Zakrzepica żył głębokich (3-4 stopnia)	3 (7)
Zastoinowa niewydolność serca* (3-4 stopnia)	2 (1)
Przetoka/ropień* (3-4 stopnia)	2 (1**)
Łysienie ogółem	96 (46)

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

BEAT [51]

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

Podanie bewacyzumabu w połączeniu z chemioterapią w leczeniu I linii mCRC charakteryzuje się wysoką skutecznością. Mediana czasu wolnego od progresji choroby wyniosła 10,8 miesiąca i była zbliżona do tej raportowanej w innych badaniach dla bewacyzumabu. Biorąc pod uwagę rodzaj chemioterapii zastosowanej obok podania bewacyzumabu najwyższą medianą czasu wolnego od progresji odnotowano w grupie pacjentów przyjmujących schematy FOLFIRI oraz FOLFOX (odpowiednio: 11,6 oraz 11,3 miesiąca) oraz terapię XELOX - 10,8 miesiąca. Najmniej skuteczna pod względem wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby okazało się zastosowanie bewacyzumabu razem z monoterapią fluorouracylem. Leczenie bewacyzumabem w połączeniu z chemioterapią wiązało się z uzyskaniem przeżycia całkowitego wynoszącego 22,7 miesiąca. Dłuższą medianą całkowitego przeżycia cechowało się leczenie z udziałem bewacyzumabu dołączonego do któregośkolwiek schematu dwulekowego tj. FOLFIRI – 23,7 miesiąca, FOLFOX – 25,9 oraz XELOX – 23 miesiąca w porównaniu z monoterapią fluorouracylem, gdzie medianę przeżycia całkowitego w tej grupie oszacowano na 18 miesięcy.

Analiza bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu prowadzona została z uwzględnieniem działań niepożądanych określonych w protokole badania. Ciężkie działania niepożądane raportowano u 631/1914 (33) pacjentów. Ciężkie działania niepożądane charakterystyczne dla terapii bewacyzumabem raportowano u około 11% chorych. Najczęściej występującymi SAE związanymi z samą chemioterapią były biegunka (4%) oraz gorączka (3%). łącznie odnotowano 101 przypadków nadciśnienia w 3 lub 4 stopniu nasilenia. Przypadki białkomoczu raportowano u 10% pacjentów leczonych, w tym u 1% w 3-4 stopniu nasilenia. Krwawienie ogółem u 31% chorych. Perforację przewodu pokarmowego podobnie jak zaburzenia zakrzepowe tętnic odnotowano u 2% pacjentów. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych była zbliżona, niezależnie od rodzaju chemioterapii dodanej do bewacyzumabu. (Tabela 15)

Tabela 1S. Wyniki badania obserwacyjnego BEAT [51] (III B)

Punkt końcowy	B + FOLFIRI
N	503
PFS, mediana [95% CI], m-c	11,6 [10,8; 12,5]
OS, mediana [95% CI], m-c	23,7 [21,7; 25,9]
SAE	631 (33) [^]
SAE związane z leczeniem bewacyzumabem	205 (11) [^]
SAE związane z samą chemioterapią	
biegunka	4 (1) [^]
gorączka	3 (1) [^]
Nadciśnienie o ogółem/ 3-4 stopnia	163 (32)/ 26 (5)
Perforacje żołądkowo-jelitowe ogółem/ 3-4 stopnia	6 (2)/ 6 (2)
Krwawienia ogółem/ 3-4 stopnia	202 (40)/ 14 (3)
Komplikacje związane z gojeniem się ran ogółem/ 3-4 stopnia	22 (4)/ 8 (2)
Białkomocz ogółem/ 3-4 stopnia	50 (10)/ 6 (1)
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe ogółem/ 3-4 stopnia	6 (1)/6 (1)

[^]podano ogółem dla B+FOLFIRI lub B+FOLFOX lub B+XELOX

BRITE [49]

Badanie *BRITE* zostało przeprowadzone w kilkuset ośrodkach onkologicznych na terenie Stanów Zjednoczonych, do badania włączono chorych z zaawansowanym rakiem jelita grubego (mCRC) kwalifikujących się do chemioterapii I linii. Mediana wieku pacjentów włączonych wynosiła 64 lata. U około 85% pacjentów włączonych do badania wykonano resekcję guza pierwotnego, około 1/3 pacjentów w ramach leczenia adjuwantowego CRC otrzymywała chemioterapię.

Do badania *BRITE* włączono łącznie 1953 wcześniej nieleczonych chorych w zaawansowanym rakiem jelita grubego. W momencie włączenia 96% pacjentów otrzymało bewacyzumab w dawce 5 mg/kg co dwa tygodnie. Decyzję dotyczącą leczenia podstawowego (chemioterapii) podejmowało indywidualnie. Ponad połowa pacjentów przyjmowała bewacyzumab w skojarzeniu ze schematem opartym na oksaliplatynie - FOLFOX (56%), schematy oparte na irynotekanie tj. FOLFIRI oraz IFL stosowało odpowiednio u 14% i 10% chorych. Pozostali pacjenci przyjmowali bewacyzumab w połączeniu z następującymi schematami: XELOX, FL oraz inne. Mediana czasu obserwacji w badaniu wynosiła 20,1 miesiąca.

Mediana przeżycia całkowitego wśród pacjentów poddanych terapii bewacyzumabem skojarzonym z chemioterapią niezależnie od jej rodzaju wyniosła 22,9 miesiąca. Biorąc pod uwagę rodzaj schematu chemioterapeutycznego podawanego razem z bewacyzumabem, schematy FOLFOX, FOLFIRI oraz XELOX podawane razem z bewacyzumabem charakteryzowały się większą skutecznością wyrażoną jako przeżycie całkowite (odpowiednio: 24,4, 22,9 oraz 23,6 miesiąca), podczas gdy schemat IFL jak również podanie FL cechowały się niższym przeżyciem całkowitym (odpowiednio: 19,9 i 18,1 miesiąca). Mediana czasu wolnego od progresji choroby niezależnie od rodzaju chemioterapii wynosiła 9,9 miesiąca. Porównywalne przeżycie

całkowite raportowano w ramach randomizowanych badań klinicznych. Podobnie jak w przypadku przeżycia całkowitego, najdłuższym przeżyciem wolnym od progresji choroby mogli cieszyć się pacjenci przyjmujący bewacyzumab razem ze schematem FOLFIRI, FOLFOX oraz XELOX (odpowiednio: 10,8, 9,8 oraz 11 miesięcy).

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

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

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

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

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

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

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

Analizując efekty terapeutyczne bewacyzumabu w zależności od dodanego schematu chemioterapii można stwierdzić, iż dodanie B do schematów prostszych tj. FL, IFL wiąże się z uzyskaniem mediany PFS wynoszącej około 9 miesięcy, podczas gdy czasu przeżycia całkowitego wynoszącego od 181, do 19,9 miesięcy. Dużo lepsze efekty otrzymano kojarząc bewacyzumab ze schematami bardziej agresywnymi tj. FOLFOX-4, XELOX oraz FOLFIRI uzyskując medianę PFS/OS wynoszącą odpowiednio 9,8 -11,0 miesiąca i 22,9 – 24,4 miesiąca. (Tabela 16)

Tabela 16. Wyniki badania obserwacyjnego BRITE [51] (III B)

Punkt końcowy	B + FOLFIRI
N	279

Punkt końcowy	B + FOLFIRI
PFS, mediana [95% CI]	10,8 [9,7; 1,7]
PD, n (%)	1537 (79)**
Zgony, n (%)	1286 (66)**
Przeżycie 1-roczne, % [95%CI]	79,3 [74,5; 84,2]
OS, mediana [95% CI]	22,9 [19,6; 27,4]
Zgon	1286 (66)**
Zgony w okresie 60 dni	41 (2,1)**
Perforacje żołądkowo-jelitowe	37 (1,9) mediana czasu do wystąpienia, m-c: 3,4 [0,4; 37,3]**
Krwawienia (3-4 stopień)	43 (2,2) mediana czasu do wystąpienia, m-c: 5,0 [0,1; 38,8]**
Pooperacyjne zaburzenia gojenia się ran	23/521 (4,4)**
ATE*	40 (2,0*) mediana czasu do wystąpienia, m-c: 5,1 [0,1; 33,1]**

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

**podano dla wszystkich ramion terapeutycznych ogółem

6.3. Prospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 6 badań klinicznych, w tym *JACCRO CC-3* [52], *Kopetz 2010* [53], *Loupakis 2013* [54], *CONCERT* [55] oraz *Stein 2015* [56] dla bewacyzumabu w skojarzeniu FOLFIRI dla B+FOLFOXIRI bez grupy kontrolnej, w których oceniano efektywność bewacyzumabu w leczeniu I linii zaawansowanego raka jelita grubego.

6.3.1. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo – B+FOLFIRI

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej dla bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFIRI w analizowanej populacji pacjentów w oparciu o dane z badań *JACCRO CC-3*, *Kopetz 2010*, *Loupakis 2013*, *CONCERT* oraz *Stein 2015*.

Tabela 17. Wyniki badań klinicznych bez grupy kontrolnej; B+FOLFIRI (*JACCRO CC-3*, *Kopetz 2010*, *Loupakis 2013*, *CONCERT*, *Stein 2015*)

Badanie/punkt końcowy	<i>JACCRO CC-3</i> (IV C) [52]	<i>Kopetz 2010</i> (IV C) [53]	<i>Loupakis 2013</i> (IV C) [54]	<i>CONCERT</i> [55]*	<i>Stein 2015</i> [56]
Interwencja	B+FOLFIRI	B + FOLFIRI	B + FOLFIRI	B+FOLFIRI	B+FOLFIRI
SKUTECZNOŚĆ					
PFS, mediana [95% CI], m-c	11,5 [7,3; 15,9]	12,8 [9,6; 15,2]	10,5	10,4 [9,6; 11,3]	10,4 [bd]
OS, mediana [95% CI], m-c	22,0 [15,4; nie osiągnięto] 1 roczne: 81,8 [69,6; 94,0]	31,3 [26,2; 40,2]	29,9	25,3 [21,5; 28,6]	24,8 [bd]
ORR, n (%)	16 (41)	28 (65)	246 (59)	bd	667 [^] (61)
CR, n (%)	3 (7,7)	2 (5)	25 (6)	bd	114 [^] (10)
PR, n (%)	13 (33,3)	28 (60)	119 (53)	bd	582 [^] (51)
SD, n (%)	16 (41,4)	bd	131 (31)	bd	308 [^] (27)
PD, n (%)	bd	bd	42 (10)	bd	91 [^] (8)
BEZPIECZEŃSTWO, n (%)					
Zgony (zw. z toksycznością)	0 (0,0)	0 (0,0)	bd	bd	bd
Zgony w okresie 60 dni	0 (0,0)	bd	bd	bd	bd
Wycofanie z leczenia ogółem	bd	bd	bd	376 (75,4)	bd
Wycofanie leczenia z powodu AE	5 (13)	8 (18,6)	bd	42 (11,4) [^]	bd

Badanie/punkt końcowy	JACCRO CC-3 (IV C) [52]	Kopetz 2010 (IV C) [53]	Loupakis 2013 (IV C) [54]	CONCERT [55]*	Stein 2015 [56]
Biegunka ogółem/ 3-4 stopnia	17 (43)/ 1 (2,6)	30 (71)/ 1 (2)	bd	bd	bd
Nudności ogółem/ 3-4 stopnia	26 (67)/ 1 (2,6)	bd	bd	bd	bd
Wymioty ogółem/ 3-4 stopnia	10 (26)/ 0 (0,0)	25 (60)/ 1 (2)	bd	bd	bd
Zmęczenie ogółem/ 3-4 stopnia	11 (28)/ 1 (2,6)	38 (90)/ 6 (14)	bd	bd	bd
Łysienie ogółem/ 3-4 stopnia	15 (38)/ 0 (0,0)	30 (71)/ 0 (0)	bd	bd	bd
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej ogółem/ 3-4 stopnia	17 (43)/ 4(10,3)	19 (45)/ 0 (0)	bd	bd	bd
Anemia ogółem/ 3-4 stopnia	34 (87)/ 4 (10,3)	22 (52)/ 1 (2)	bd	bd	bd
Krwawienia ogółem (z nosa/ 3-4 stopnia	bd	19 (45)/ 0 (0) z nosa	bd	107 (21,0)/ 1 (0,2)	bd
Inne krwawienia ogółem/ 3-4 stopnia	bd	bd	bd	30 (5,9)/ 5 (1,0)	bd
Trudno gojące się rany ogółem/ 3-4 stopnia	bd	bd	bd	18 (3,5)/ 2 (0,4)	bd
Perforacja w obrębie żołądka lub jelit ogółem/ 3-4 stopnia	bd	bd	bd	3 (0,6)/ 3 (0,6)	bd
Zaparcia ogółem/ 3-4 stopnia	bd	9 (21)/ 0 (0)	bd	bd	bd
Neutropenia ogółem/ 3-4 stopnia	32 (82)/21(53,9)	27 (64)/ 17 (40)	bd	62 (12,2)/ 21 (4,1)	bd
Trombocytopenia ogółem/ 3-4 stopnia	7 (18)/ 0 (0,0)	bd	bd	bd	bd
Białkomocz ogółem/ 3-4 stopnia	bd	13 (31)/ 0 (0)	bd	86 (16,3)/3 (0,6)	bd
Jadłowstręt ogółem/ 3-4 stopnia	19 (49)/ 3 (7,7)	5 (12)/ 0 (0)	bd	bd	bd

Badanie/punkt końcowy	JACCRO CC-3 (IV C) [52]	Kopetz 2010 (IV C) [53]	Loupakis 2013 (IV C) [54]	CONCERT [55]*	Stein 2015 [56]
Nadciśnienie ogółem/ 3-4 stopnia	bd	15 (36)/ 8 (19)	bd	83 (16,3)/ 7 (1,4)	bd
Zakrzepica żył głębokich ogółem/ 3-4 stopnia	bd	12 (29)/ 8 (19)	bd	bd	bd
Żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe ogółem/ 3-4 stopnia	bd	bd	bd	35 (6,9)/ 9 (1,8)	bd
Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe ogółem/ 3-4 stopnia	bd	bd	bd	5 (1,0)/ 2 (0,4)	bd
Zespół erytrodysestezi dłoniowo-podeszwowej ogółem/ 3-4 stopnia	4 (10)/ 1 (2,6)	bd	bd	bd	bd
Przetoka ogółem/ 3-4 stopnia	bd	bd	bd	17 (3,3)/ 7 (1,4)	bd

*w badaniu CONCERT bewacyzumab w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI podawano u 71% pacjentów (pozostali otrzymywali inną chemioterapię) co stanowi ograniczenie omawianej próby klinicznej; ^oszacowano na podstawie dostępnych danych

W analizowanych badaniach stosowanie B+FOLFIRI w rozpatrywanej populacji pacjentów prowadziło do uzyskania przeżycia wolnego od progresji choroby na poziomie 10,4-12,8 miesięcy. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 22,0 – 31,3 miesięcy. W 3 spośród 4 badań, w których analizowano odpowiedź na leczenie, u około 60% pacjentów zanotowano obiektywną odpowiedź na leczeniu ogółem, z czego w większości przypadków miała charakter częściowej (*partial response*).

Wycofanie z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych raportowano u ok. 11-19% pacjentów. W dwu ocenianych badaniach nie odnotowano zgonów (związanych z toksycznością lub w ciągu 60 dni od rozpoczęcia leczenia). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi ogółem były: neutropenia, anemia, nudności, biegunka, wymioty, zmęczenie, łysienie oraz zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. Wśród AE w 3-4 stopniu nasilenia najczęściej raportowano neutropenia, anemia, zmęczenie oraz zapalenie błony śluzowej jamy ustnej ogółem.

6.4. Analiza porównawcza efektywności klinicznej B+FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI w I linii leczenia pacjentów z mCRC na podstawie niższej jakości dowodów naukowych

6.4.1. Wyniki wyszukiwania i krótka charakterystyka

Podczas wyszukiwania odnaleziono jedno badanie Cremolini 2016 [57] stanowiące analizę retrospektywną z badań randomizowanych TRIBE oraz *Falcone 2007* (NCT01219920), której celem było porównanie B+FOLFOXIRI ze schematem FOLFOXIRI w I linii leczenia pacjentów z mCRC. W analizie wykorzystano dane dla 252 pacjentów z mCRC leczonych B+FOLFOXIRI z badania TRIBE, opisanego w analizie głównej, oraz dla 122 pacjentów z mCRC leczonych schematem FOLFOXIRI w I linii z badania *Falcone 2007* (GONO). W badaniu III fazy *Falcone 2007* łącznie 244 nieoperacyjnych pacjentów z mCRC nieleczonych wcześniej było randomizowanych do dwóch grup: FOLFOXIRI lub FOLFIRI i leczonych do 12 cykli CT. Pierwszorzędowym punktem końcowym w tym badaniu był wskaźnik odpowiedzi RR, a drugorzędowo oceniano PFS i OS.

Kryteria włączenia w obu badaniach włączonych do analizy *Cremolini 2016* były podobne: wiek od 18-75 lat ECOG: 0-2 (ECOG 0 u pacjentów w wieku 71-75 lat). W obu badaniach oceny nowotworu dokonywano co 8 tygodni do wystąpienia progresji choroby przy zastosowaniu tomografii komputerowej. Na potrzeby analizy *Cremolini 2016* ponownie oceniono aktywność leczenia w badaniu oceniającym FOLFOXIRI vs FOLFIRI zgodnie z kryteriami RECIST v.1.0. W badaniu tym ponadto zastosowano *propensity score-adjusted* model w celu zminimalizowania błędu związanego z brakiem randomizacji i brakiem prospektywnych danych.

Charakterystyki pacjentów włączonych do badania *Cremolini 2016* przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 18. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu *Cremolini 2016*

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	B+FOLFOXIRI	FOLFOXIRI
Liczebność populacji	252	122
Kobiety, n (%)	102 (40,5)	47 (38,5)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	60,5 (29-75)	62 (27-75)
ECOG, n (%)	0	227 (90,1)
	1-2	25 (9,9)
Umiejscowienie guza pierwotnego, n (%)	Okrężnica	85 (69,7)
	Odbytnica	37 (30,3)
Wcześniejsza terapia adjuwantowa	189 (75,0)	81 (66,4)
Typ nowotworu ze względu na czas do wystąpienia przerzutu, n (%)	Synchroniczny	63 (25,0)
	Metachroniczny	41 (33,6)
Przerzuty ograniczone do wątroby, n (%)	32 (12,7)	29 (23,8)
Pacjenci z nieusuniętym guzem pierwotnym, n (%)	197 (78,2)	82 (67,2)
Prognostyczny czynnik ryzyka Köhne'a, n (%)	Metachroniczny	55 (21,8)
	Przerzuty ograniczone do wątroby, n (%)	40 (32,8)
	Pacjenci z nieusuniętym guzem pierwotnym, n (%)	46 (37,7)
Prognostyczny czynnik ryzyka Köhne'a, n (%)	Wysokie ryzyko	77 (30,6)
	Pośrednie ryzyko	20 (7,9)
	Niskie ryzyko	123 (48,8)
	109 (43,3)	60 (49,2)

W obu badaniach RCT FOLFOXIRI było podawane podobnie: 60-minutowa infuzja irinotekanu (165 mg/m² pc) w dniu 1, 120-minutowa infuzja oksaliplatyny (85 mg/m² pc) w dniu 1, 120-minutowa infuzja leukoworyny (200 mg/m² pc) w dniu 1, a następnie 48-godzinny wlew fluorouracylu do dawki całkowitej 3200 mg/m² pc rozpoczęty w dniu 1. W badaniu TRIBE dodatkowo pacjenci otrzymywali bewacyzumab: 30-minutowa infuzja bewacyzumabu (5 mg/kg mc) w dniu 1. Cykle powtarzano co 14 dni. Okres obserwacji wyniósł 46,6 miesięcy (IQR: 40,9 – 54,8) w grupie B+FLFOXIRI oraz 57,9 miesięcy (IQR: 52,4- 67,8) w grupie FOLFOXIRI.

6.4.2. Skuteczność kliniczna dla porównania B+FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI

W analizie przedstawiono wyniki skuteczności B+FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI na podstawie oceny PFS, OS oraz RR (response rate). Oceny OS i PFS dokonano na podstawie krzywych przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji choroby. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Wyniki skuteczności klinicznej dla porównania B+FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI (Cremalini 2016)

Punkt końcowy		B+FOLFOXIRI	FOLFOXIRI
PFS [m-ce]	Mediana	12,3	10,0
	HR (95% CI); p	HR (unadjusted)= 0,73 (0,58; 0,91); 0,006 HR (adjusted)=0,74 (0,59; 0,94); 0,013	
OS [m-ce]	Mediana	29,8	23,6
	HR (95% CI)	HR (unadjusted)= 0,73 (0,57; 0,93); 0,013 HR (adjusted)=0,72 (0,56; 0,93); 0,014	
ORR	%	65,1	55,7
	OR (95% CI)	OR (unadjusted)= 1,48 (0,95; 2,30); 0,082 OR (adjusted)=1,29 (0,81; 2,05); 0,28	

Zgodnie z uzyskanymi wynikami dodanie bewacyzumabu do schematu FOLFOXIRI w sposób istotny statystycznie wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby oraz przeżycie całkowite u pacjentów leczonych, w porównaniu do samego FOLFOXIRI.

7. PODSUMOWANIE WYNIKÓW PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH POŚWIĘCONYCH EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BEWACYZUMABU

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

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

1. *Cochrane Library* (bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews*, *Technology Assessment*);
2. *CRD* (*Center for Reviews and Dissemination*).

oraz bazy badań pierwotnych PubMed i Embase.

Wcześniejsze wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono w dniach 17-24 lipca 2014 r, natomiast aktualizację tego wyszukiwania w dniach 12-13 czerwca 2017 r.

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

Ograniczono się do przedstawienia przeglądów systematycznych opublikowanych od 2010 roku, do których włączano dane pochodzące głównie z randomizowanych badań klinicznych.

W wyniku systematycznego przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) zidentyfikowano 26 prac spełniających formalne wymogi (tj. kryteria Cook'a) stawiane przeglądom systematycznym, w których oceniano efektywność kliniczną bewacyzumabu w połączeniu z chemioterapią w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego.

Spośród odnalezionych przeglądów systematycznych najbliższe pytania kliniczne są przeglądy systematyczne Wang 2016 [104] i Heinemann 2016 [97], których celem było porównanie terapii anty-EGFR (cetuksymab/panitumumab) + CT z anty-VEGF (bewacyzumab) + CT w I linii leczenia u pacjentów z KRAS/RAS WT mCRC. Do przeglądów włączono badania włączone również do niniejszego przeglądu systematycznego: FIRE-3 i CALGB/SWOG 80405, oraz badanie PEAK, które wykluczono z niniejszego przeglądu z uwagi na nieadekwatny komparator (panitumumab+CT). Bardzo cenna jest przeprowadzona w tych pracach analiza w podgrupach względem zastosowanych chemioterapii, zatem przedstawiono wyłącznie wyniki dla analizowanej interwencji B+FOLFIRI oraz komparatora C+FOLFIRI (PFS i OS) lub w przypadku braku danych dla tych subpopulacji wyniki dla B+CT i cetuksymab/panitumumab+CT (AEs, wskaźnik resekcji). Wyniki w podgrupach prezentujące efekty leczenia bewacyzumabem w skojarzeniu z FOLFIRI w omawianym wskazaniu analizowano również w pracy Chen 2016 [96].

W przeglądzie systematycznym Kumachev 2015 [101] wykonano analizę bezpośrednią, pośrednią oraz siecią (NMA) dla porównania anty-EGFR vs B, choć w skojarzeniu z różnymi chemioterapiami.

Na uwagę zasługuje przegląd systematyczny *Holch 2017* [98], w którym zaprezentowano istotne z punktu widzenia pierwotnej lokalizacji raka wyniki, które jasno pokazują różny efekt terapeutyczny analizowanych terapii anty-EGFR+CT i B+CT u pacjentów z prawostronną lokalizacją CRC (RS) i lewostronną lokalizacją CRC (LS). Także przegląd systematyczny *Tomasello 2017* [103] stanowi cenny przegląd względem wyników terapii FOLFOXIRI+B, gdzie wykazano duży wskaźnik konwersji pacjentów pierwotnie nieresekcyjnych do wtórnej resekcji w celach leczniczych.

Na podstawie przeanalizowanych przeglądów systematycznych można stwierdzić, że dla analizowanego porównania B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów KRAS WT lub RAS WT z mCRC nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy interwencjami w ocenie OS oraz PFS. Profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji jest akceptowalny i wykazuje różnice istotne statystycznie na korzyść bewacyzumabu+CT w porównaniu do cetuksymabu/panitumumabu +CT w ocenie wystąpienia zaburzeń skórnych, hipomagnezemii i hipokalcemii, a na niekorzyść w ocenie nadciśnienia. W ocenie terapii I linii B+FOLFOXIRI wykazano, że przyczynia się ona do 40% prawdopodobieństwa konwersji do resekcji przerzutów odległych, z czego aż u ponad ¼ pacjentów wykonuje się resekcję wtórną R0 celem wyleczenia.

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

Tabela 20. Tabełaryczne zestawienie wyników najbardziej aktualnych (2010-2017) przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną bewacyzumabu w skojarzeniu z pochodnymi fluoropiryminy w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																					
<p>Ba-Sang 2016 [93]</p> <p><u>Cel:</u> ocena efektywności klinicznej 16 leków (w tym bewacyzumabu) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym rakiem jelita grubego (mCRC)</p> <p><u>Synteza wyników:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><u>Źródła informacji:</u> PubMed, Embase, Cochrane Central register of controlled trials (CENTRAL) i inne bazy angielskojęzyczne (do września 2015)</p>	<p>Populacja: pacjenci z zaawansowanym/przerzutowym rakiem jelita grubego</p> <p><u>Leczenie (17 schematów):</u> leki celowane+CT</p> <p>Punkty końcowe: ORR, SD, PD, CR, PR, DCR (disease control rate)</p> <p>Metodyka: NMA, badania RCT</p>	<p><u>Włączone badania:</u> 27 RCT, w których analizowano łącznie 9031 pacjentów z mCRC: 2584 pts leczonych samą CT, 1936 pts leczonych B+CT.</p> <p><u>Wyniki:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównanie</th> <th>OR [p]</th> <th>Heterogeniczność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: PD</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>0,53 [0,004]</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: PR</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>1,70 (<0,05)</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: ORR</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>1,70 (<0,05)</td> <td>bd</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Wnioski:</u> Przeprowadzona przez autorów przeglądu analiza statystyczna wskazuje na lepsze skuteczność leczenia mCRC w przypadku bewacyzumabu+CT, panitumumabu+CT, konatumumabu+CT oraz brivanibu+cetuksymabu+CT.</p>	Porównanie	OR [p]	Heterogeniczność	Punkt końcowy: PD			B + CT vs CT	0,53 [0,004]	bd	Punkt końcowy: PR			B + CT vs CT	1,70 (<0,05)	bd	Punkt końcowy: ORR			B + CT vs CT	1,70 (<0,05)	bd	
Porównanie	OR [p]	Heterogeniczność																						
Punkt końcowy: PD																								
B + CT vs CT	0,53 [0,004]	bd																						
Punkt końcowy: PR																								
B + CT vs CT	1,70 (<0,05)	bd																						
Punkt końcowy: ORR																								
B + CT vs CT	1,70 (<0,05)	bd																						
<p>Botrel 2016 [94]</p> <p><u>Cel:</u> ocena efektywności bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do chemioterapii w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym rakiem jelita grubego (mCRC)</p> <p><u>Synteza wyników:</u> przegląd</p>	<p>Populacja: pacjenci dorośli z potwierdzonym cytologicznie lub histologicznie zaawansowanym/przerzutowym rakiem jelita grubego nieleczeni wcześniej CT</p> <p>Interwencja: B+CT</p> <p>Komparator: CT</p>	<p><u>Włączone badania:</u> 9 RCT, w których analizowano łącznie 3914 pacjentów z mCRC</p> <p><u>Wyniki:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównanie</th> <th>HR/RR [95% CI]</th> <th>Heterogeniczność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: PFS</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>0,69 [0,63; 0,75]</td> <td>Fixed, I²=75%</td> </tr> </tbody> </table>	Porównanie	HR/RR [95% CI]	Heterogeniczność	Punkt końcowy: PFS			B + CT vs CT	0,69 [0,63; 0,75]	Fixed, I ² =75%													
Porównanie	HR/RR [95% CI]	Heterogeniczność																						
Punkt końcowy: PFS																								
B + CT vs CT	0,69 [0,63; 0,75]	Fixed, I ² =75%																						

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki wniosków
	<p>systematyczny z metaanalizą</p> <p><u>Źródła informacji:</u> MEDLINE, Embase, LILACS, SCI, Cochrane Central register of controlled trials (CENTRAL), the National Cancer Institute ClinicalTrials service, The Clinical Trials Register, abstrakty (ASCO, AACR, ESMO) (do 2015)</p>	<p>Punkty końcowe: OS, PFS, TTP, ORR, AEs</p> <p>Metodyka: badania RCT porównujące CT+B vs CT</p>	<p>0,61 [0,51; 0,74] random I²=75%</p>
Punkt końcowy: OS			
B + CT vs CT			<p>0,87 [0,80; 0,95] fixed I²=54%</p> <p>0,86 [0,75; 0,98] random I²=54%</p>
Punkt końcowy: ORR			
B + CT vs CT			<p>0,89 [0,82; 0,96] Tak, I²=66%</p>
Punkt końcowy: nadciśnienie stopnia >3			
B + CT vs CT			<p>3,56 (2,58; 4,92) Fixed, brak</p>
Punkt końcowy: perforacje GI stopnia >3			
B + CT vs CT			<p>3,63 (1,31; 10,09) Fixed, brak</p>
Punkt końcowy: białkomoczn stopnia >3			
B + CT vs CT			<p>1,89 (1,26; 2,84) Fixed, brak</p>
Punkt końcowy: zdarzenia zakrzepowo-zatorowe stopnia >3			
B + CT vs CT			<p>1,44 (1,20; 1,73) Fixed, brak</p>

Wnioski: Przeprowadzona przez autorów przeglądu analiza statystyczna wskazuje na lepsze skuteczność leczenia mCRC bewacyzumabem+CT, w porównaniu do samej chemioterapii.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																								
<p>Chen 2014 [95]</p> <p><u>Cel:</u> ocena efektywności bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do chemioterapii w I linii leczenia pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC)</p> <p><u>Synteza wyników:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><u>Źródła informacji:</u> MEDLINE, Embase, Cochrane Library, strony konferencji (ASCO, ESMO, światowego kongresu raka GI) (aktualizacja do 2013)</p>	<p><u>Populacja:</u> pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami nieleczeni wcześniej CT lub bez CT w ciągu ostatnich 6 m-cy w przypadku CT adjuwantowej</p> <p><u>Interwencja:</u> B+CT</p> <p><u>Komparator:</u> CT (FOLFOX/FOLFIRI/XELOX)</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> OS, PFS</p> <p><u>Metodyka:</u> badania RCT jakości umiarkowanej lub wysokiej (≥3 pkt Jadad) porównujące CT+B vs CT w I linii leczenia</p>	<p><u>Włączone badania:</u> 7 RCT: analizowano łącznie 3436 pts z mCRC</p> <p><u>Wyniki:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównanie</th> <th>HR [95% CI]</th> <th>Heterogeniczność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: PFS</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>0,68 [0,59; 0,78]</td> <td>random, I²=67%</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0,84 [0,75; 0,94]</td> <td>fixed</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: OS</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>0,93 [0,83; 1,05]</td> <td>fixed, p=0,15</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Wnioski:</u> Przeprowadzona przez autorów przeglądu analiza statystyczna wskazuje na lepsze skuteczności leczenia mCRC bewacyzumabem+CT, w porównaniu do samej chemioterapii względem oceny PFS. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie względem oceny OS dla porównywanych interwencji</p>	Porównanie	HR [95% CI]	Heterogeniczność	Punkt końcowy: PFS			B + CT vs CT	0,68 [0,59; 0,78]	random, I ² =67%		0,84 [0,75; 0,94]	fixed	Punkt końcowy: OS			B + CT vs CT	0,93 [0,83; 1,05]	fixed, p=0,15	<p><u>Włączone badania:</u> 6 RCT: analizowano łącznie 2165 pts z mCRC: 1109 w grupie interwencji i 1056 w grupie kontrolnej</p> <p><u>Wyniki:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównanie</th> <th>RR [95% CI]</th> <th>Heterogeniczność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: PFS</td> </tr> </tbody> </table>	Porównanie	RR [95% CI]	Heterogeniczność	Punkt końcowy: PFS		
Porównanie	HR [95% CI]	Heterogeniczność																									
Punkt końcowy: PFS																											
B + CT vs CT	0,68 [0,59; 0,78]	random, I ² =67%																									
	0,84 [0,75; 0,94]	fixed																									
Punkt końcowy: OS																											
B + CT vs CT	0,93 [0,83; 1,05]	fixed, p=0,15																									
Porównanie	RR [95% CI]	Heterogeniczność																									
Punkt końcowy: PFS																											
<p>Chen 2016 [96]</p> <p><u>Cel:</u> ocena efektywności bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFIRI lub IFL w porównaniu do chemioterapii w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC)</p> <p><u>Synteza wyników:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><u>Źródła informacji:</u> PubMed, Embase,</p>	<p><u>Populacja:</u> pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami nieleczeni wcześniej CT</p> <p><u>Interwencja:</u> B+FOLFIRI lub B+IFL</p> <p><u>Komparator:</u> FOLFIRI lub IFL (+inne interwencje)</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> CR, PR, OR, OS, PFS, AEs stopnia 3-4 NCI-CTC</p> <p><u>Metodyka:</u> badania RCT</p>	<p><u>Włączone badania:</u> 6 RCT: analizowano łącznie 2165 pts z mCRC: 1109 w grupie interwencji i 1056 w grupie kontrolnej</p> <p><u>Wyniki:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównanie</th> <th>RR [95% CI]</th> <th>Heterogeniczność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: PFS</td> </tr> </tbody> </table>	Porównanie	RR [95% CI]	Heterogeniczność	Punkt końcowy: PFS																					
Porównanie	RR [95% CI]	Heterogeniczność																									
Punkt końcowy: PFS																											

Cochrane Library, referencje publikacji (aktualizacja do marca 2016)

B + FOLFIRI vs inne	0,70 [0,49; 0,99]	random, I ² =0%
B+FOLFIRI vs FOLFIRI+Cetuksymab/ Panitumumab	0,95 [0,80; 1,13]	random
B +IFL vs IFL	0,70 [0,60; 0,82]	random, I ² =38%
Punkt końcowy: OS		
B +FOLFIRI vs inne	0,87 [0,61; 1,24]	random, I ² =59%
B+FOLFIRI vs FOLFIRI+Cetuksymab/ Panitumumab	0,95 [0,80; 0,99]	random
B +IFL vs IFL	0,53 [0,42; 0,66]	random, I ² =0%
Punkt końcowy: AE stopnia 3-4		
B +FOLFIRI vs FOLFIRI	0,84 [0,67; 1,05]	random
B+FOLFIRI vs FOLFIRI+Cetuksymab/ Panitumumab	0,89 [0,80; 0,98]	random, I ² =0%
B +IFL vs IFL	1,14 [1,06; 1,21]	random, I ² =0%

Wnioski: Przeprowadzona analiza statystyczna wskazuje, że bawacyzumab+FOLFIRI wskazuje na niższą CR i niższe

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																				
			<p>ryzyko AEs stopnia 3-4 w porównaniu z grupą cetykszumab/panitumumab+FOLFIRI. Z kolei w porównaniu do FOLFIRI czy IFL dodanie B do obu schematów wpływa na lepszą skuteczność i redukcję ryzyka zgonów, choć wyższe ryzyko AEs.</p>																																				
		<p>Włączone badania: 6 badań RCT, w których włączono łącznie 3,385 chorych.</p> <p>Wyniki:</p>																																					
		<p>Populacja: pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami: <u>Upřednio nieleczeni (Kabbinar 2003, Kabbinar 2005, Hurwitz 2004, Saltz 2008, Tebbut 2010)</u> <u>Kwalifikowani do terapii II rzutu (Giantonio 2007)</u> Interwencja: B + CT; Komparatory: CT; Punkty końcowe: PFS, OS, ORR, wybrane AE towarzyszące leczeniu bewacyzumabem Metodyka: badania RCT</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównanie</th> <th>HR/RR [95% CI]</th> <th>Heterogeniczność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: OS</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>0,80 [0,71; 0,91]</td> <td>fixed, I²=39%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: PFS</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>0,62 [0,52; 0,74]</td> <td>Random I²=73%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: nadciśnienie (3-4 stopień)</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>4,27 [2,80; 6,51]</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: wylew niedokrwieny</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>1,57 [1,07; 2,32]</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: krwawienie ogółem</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>2,07 [1,19; 3,62]</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: krwawienie z przewodu pokarmowego ogółem</td> </tr> </tbody> </table>	Porównanie	HR/RR [95% CI]	Heterogeniczność	Punkt końcowy: OS			B + CT vs CT	0,80 [0,71; 0,91]	fixed, I ² =39%	Punkt końcowy: PFS			B + CT vs CT	0,62 [0,52; 0,74]	Random I ² =73%	Punkt końcowy: nadciśnienie (3-4 stopień)			B + CT vs CT	4,27 [2,80; 6,51]	bd	Punkt końcowy: wylew niedokrwieny			B + CT vs CT	1,57 [1,07; 2,32]	bd	Punkt końcowy: krwawienie ogółem			B + CT vs CT	2,07 [1,19; 3,62]	bd	Punkt końcowy: krwawienie z przewodu pokarmowego ogółem		
Porównanie	HR/RR [95% CI]	Heterogeniczność																																					
Punkt końcowy: OS																																							
B + CT vs CT	0,80 [0,71; 0,91]	fixed, I ² =39%																																					
Punkt końcowy: PFS																																							
B + CT vs CT	0,62 [0,52; 0,74]	Random I ² =73%																																					
Punkt końcowy: nadciśnienie (3-4 stopień)																																							
B + CT vs CT	4,27 [2,80; 6,51]	bd																																					
Punkt końcowy: wylew niedokrwieny																																							
B + CT vs CT	1,57 [1,07; 2,32]	bd																																					
Punkt końcowy: krwawienie ogółem																																							
B + CT vs CT	2,07 [1,19; 3,62]	bd																																					
Punkt końcowy: krwawienie z przewodu pokarmowego ogółem																																							
<p>Cel: ocena efektywności klinicznej bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC)</p>	<p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą; Źródła informacji: Pubmed, Medline, CancerLit, Embase, Cochrane (do III 2010) ASCO, ESMO, ECCO, WGI (do III 2010)</p>																																						
<p>Galfrascoli 2011 [64]</p>																																							

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki wniosków
			B + CT vs CT 7,92 [1,00; 62,66] bd
			Punkt końcowy: perforacje przewodu pokarmowego ogółem
			B + CT vs CT 5,04 [1,72; 14,79] bd
			Punkt końcowy: nadciśnienie ogółem
			B + CT vs CT 2,98 [2,32; 3,84] bd
			Punkt końcowy: białkomocz ogółem
			B + CT vs CT 1,88 [1,19; 2,97] bd
			Punkt końcowy: rezygnacje z leczenia z powodu AE ogółem
			B + CT vs CT 1,22 [1,01; 1,49] bd
			Punkt końcowy: rezygnacje z leczenia z powodu AE (3-4 stopień)
			B + CT vs CT 1,21 [1,03; 1,43] bd
			Nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic w częstości występowania następujących działań niepożądanych: krwawienie ogółem, biegunka ogółem oraz 3-4 stopień, leukopenia 3-4 stopień, białkomocz 3-4 stopień, zator płucny 3-4 stopień.
			Wnioski: Autorzy omawianego przeglądu podali, iż obserwowane efekty leczenia bewacyzumabem znacznie przewyższają ryzyko związane z toksycznością terapii.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																				
<p>Heinemann 2016 [97]</p> <p>Cel: ocena efektywności anti- EGFR z anti-VEGF (bewacyzumab) obie w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia u pacjentów z RAS WT rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC)</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: PubMed, strony konferencji ASCO 2014, ESMO 2014, ECC 2015 (lipiec 2015)</p>	<p>Populacja: pacjenci z RAS WT rakiem jelita grubego z przerzutami;</p> <p>Interwencja/komparator: anti-EGFR+CT vs anti-VEGF+CT w I linii leczenia mCRC</p> <p>Punkty końcowe: OS, PFS, ORR, wskaźnik resekcji, AEs stopnia 3/4,</p> <p>Metodyka: badania RCT lub nieopublikowane nowe dane jeśli dostępne</p>	<p>Włączone badania: 3 badania łącznie, analizowano 1096 pts z RAS WT mCRC (analiza w podgrupach z FOLFIRI – 2 badania włączone również do niniejszego przeglądu systematycznego)</p> <p>Wyniki dla I linii (w podgrupach z FOLFIRI):</p> <table border="1" data-bbox="459 1480 683 1850"> <thead> <tr> <th>Porównanie</th> <th>HR/OR [95% CI]</th> <th>Heterogeniczność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: PFS</td> </tr> <tr> <td>Cetuksymab +FOLFIRI vs B+FOLFIRI</td> <td>1,00 [0,83; 1,21]</td> <td>fixed lub random I²=0%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: OS</td> </tr> <tr> <td>Cetuksymab +FOLFIRI vs B+FOLFIRI</td> <td>0,85 [0,55; 1,32]</td> <td>random, I²=70%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: wskaźnik resekcji</td> </tr> <tr> <td>Cetuksymab/panitumumab+CT vs B+CT</td> <td>0,93 [0,57; 1,51]</td> <td>fixed, I²=0%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wnioski: Mimo, że autorzy podsumowują łączne dane dla anti-EGFR+CT vs B+CT jako na korzyść anti-EGFR, przeprowadzona analiza statystyczna w podgrupach względem zastosowanej CT (FOLFIRI) wskazuje na brak różnic w PFS i OS pomiędzy analizowanymi terapiami skojarzonymi z FOLFIRI. W ocenie bezpieczeństwa wykazano lepszy profil dla B+CT w ocenie zaburzeń skórnych i hipomagnezarii, gorszy w ocenie nudności i nadciśnienia.</p>	Porównanie	HR/OR [95% CI]	Heterogeniczność	Punkt końcowy: PFS			Cetuksymab +FOLFIRI vs B+FOLFIRI	1,00 [0,83; 1,21]	fixed lub random I ² =0%	Punkt końcowy: OS			Cetuksymab +FOLFIRI vs B+FOLFIRI	0,85 [0,55; 1,32]	random, I ² =70%	Punkt końcowy: wskaźnik resekcji			Cetuksymab/panitumumab+CT vs B+CT	0,93 [0,57; 1,51]	fixed, I ² =0%
Porównanie	HR/OR [95% CI]	Heterogeniczność																					
Punkt końcowy: PFS																							
Cetuksymab +FOLFIRI vs B+FOLFIRI	1,00 [0,83; 1,21]	fixed lub random I ² =0%																					
Punkt końcowy: OS																							
Cetuksymab +FOLFIRI vs B+FOLFIRI	0,85 [0,55; 1,32]	random, I ² =70%																					
Punkt końcowy: wskaźnik resekcji																							
Cetuksymab/panitumumab+CT vs B+CT	0,93 [0,57; 1,51]	fixed, I ² =0%																					
<p>Heinemann 2010 [69]</p> <p>Cel: ocena efektywności klinicznej</p>	<p>Populacja: pacjenci z rakiem jelita</p>	<p>Włączone badania: 17 badań o różnej jakości i</p>																					

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																												
	<p>bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie w porównaniu z samą chemioterapią w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC)</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny bez metaanalizy</p> <p>Źródła informacji: PubMed, ASCO, ESMO</p>	<p>grubego z przerzutami</p> <p>Interwencja: B + CT (IFL, FOLFIRI, CAPIRI);</p> <p>Komparator: CT (IFL, FOLFIRI, CAPIRI);</p> <p>Punkty końcowe: PFS, OS, ORR,</p> <p>Metodyka: badania RCT, badania IV fazy, badania obserwacyjne</p>	<p>metodologii.</p> <p>Wnioski: Autorzy omawianego badania podają, iż dodanie bewacyzumabu do chemioterapii opartej na różnych schematach zawierających irynotekan stanowi efektywną opcję terapeutyczną wśród pacjentów z mCRC.</p>																												
<p>Holch 2017 [98]</p>	<p>Cel: ocena wpływu pierwotnego umiejscowienia nowotworu (PTL) na efektywność (OS, PFS i ORR) anty-VEGF (bewacyzumab) i anty-EGFR (cetuksymab, panitumumab) w I linii leczenia pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC)</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: PubMed, strony konferencji (ASCO, ESMO, światowego kongresu raka GI) (do października 2016)</p>	<p>Populacja: pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami nieleczeni wcześniej CT w podgrupach z RC (prawostronnie występującym rakiem jelita grubego) i LC (lewostronnie występującym rakiem jelita grubego)</p> <p>Interwencja: B lub Cetuksymab lub panitumumab+CT (FOLFOX/FOLFIRI)</p> <p>Komparator: CT (+inny lek)</p> <p>Punkty końcowe: OS, PFS, ORR</p> <p>wyniki w podgrupach RC i LC</p> <p>Metodyka: badania RCT i prospektywne badania kliniczne</p>	<p>Włączone badania: 13 RCT i 1 badanie prospektywne: analizowano łącznie 6703 pts z mCRC</p> <p>Wyniki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównanie</th> <th>PLT</th> <th>HR</th> <th>Heterogeniczność [95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Punkt końcowy: PFS</td> </tr> <tr> <td>Cetuksymab/panitumumab+CT vs B+CT</td> <td>LS</td> <td>0,86 [0,73; 1,02]</td> <td>fixed, I²=0%</td> </tr> <tr> <td></td> <td>RS</td> <td>1,53 [1,16; 2,01]</td> <td>fixed, I²=0%</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Punkt końcowy: OS</td> </tr> <tr> <td>Cetuksymab/panitumumab+CT vs B+CT</td> <td>LS</td> <td>0,71 [0,58; 0,85]</td> <td>fixed, I²=0%</td> </tr> <tr> <td></td> <td>RS</td> <td>1,30 [0,97; 1,74]</td> <td>fixed, I²=0%</td> </tr> </tbody> </table>	Porównanie	PLT	HR	Heterogeniczność [95% CI]	Punkt końcowy: PFS				Cetuksymab/panitumumab+CT vs B+CT	LS	0,86 [0,73; 1,02]	fixed, I ² =0%		RS	1,53 [1,16; 2,01]	fixed, I ² =0%	Punkt końcowy: OS				Cetuksymab/panitumumab+CT vs B+CT	LS	0,71 [0,58; 0,85]	fixed, I ² =0%		RS	1,30 [0,97; 1,74]	fixed, I ² =0%
Porównanie	PLT	HR	Heterogeniczność [95% CI]																												
Punkt końcowy: PFS																															
Cetuksymab/panitumumab+CT vs B+CT	LS	0,86 [0,73; 1,02]	fixed, I ² =0%																												
	RS	1,53 [1,16; 2,01]	fixed, I ² =0%																												
Punkt końcowy: OS																															
Cetuksymab/panitumumab+CT vs B+CT	LS	0,71 [0,58; 0,85]	fixed, I ² =0%																												
	RS	1,30 [0,97; 1,74]	fixed, I ² =0%																												

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki wniosków																
			<p>Punkt końcowy: ORR</p> <table border="1" data-bbox="347 383 550 719"> <tr> <td>LS</td> <td>1,49</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cetuksymab/ panitumumab+CT</td> <td>[1,16; 1,90]</td> <td>fixed, I²=0%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>vs B+CT</td> <td>RS 1,20</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>[0,77; 1,87]</td> <td>fixed, I²=0%</td> <td></td> </tr> </table> <p>Wnioski: Przeprowadzona przez autorów przeglądu analiza statystyczna wskazuje, że pierwotna lokalizacja nowotworu jest czynnikiem rokowniczym w mCRC. Autorzy wnioskują, że u pacjentów z lewostronna lokalizacją (LS) RAS WT mCRC powinno się stosować leczenie z użyciem przeciwciał anti-EGFR, natomiast u pacjentów z prawostronną lokalizacją raka (RS) mCRC opcją jest leczenie B+CT, natomiast nie zdefiniowano jeszcze optymalnego leczenia.</p>	LS	1,49			Cetuksymab/ panitumumab+CT	[1,16; 1,90]	fixed, I ² =0%		vs B+CT	RS 1,20				[0,77; 1,87]	fixed, I ² =0%	
LS	1,49																		
Cetuksymab/ panitumumab+CT	[1,16; 1,90]	fixed, I ² =0%																	
vs B+CT	RS 1,20																		
	[0,77; 1,87]	fixed, I ² =0%																	
<p>lic 2016 [99]</p>	<p>Cel: ocena efektywności bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do chemioterapii u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC)</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: PubMed (do końca marca 2015)</p>	<p>Populacja: pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami</p> <p>Interwencja: B+CT</p> <p>Komparator: CT</p> <p>Punkty końcowe: OS, PFS</p> <p>Metodyka: badania RCT;</p> <p>Język: angielski</p>	<p>Włączone badania: 12 RCT; analizowano łącznie 5888 pts z mCRC</p>																

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski															
			<p>Wyniki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównanie</th> <th>HR [95% CI]</th> <th>Heterogeniczność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: PFS</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>0,64 [0,55; 0,73]</td> <td>random, I²=63%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: OS</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>0,84 [0,76; 0,94]</td> <td>random, I²=58%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wnioski: Przeprowadzona przez autorów przeglądu analiza statystyczna wskazuje na lepsze skuteczności leczenia mCRC bewacyzumabem+CT, w porównaniu do samej chemioterapii względem oceny PFS i OS. Analiza w podgrupach względem zastosowanego schematu CT wskazuje na istotne na korzyść B różnice względem PFS (HR=0,68 (95% CI: 0,52; 0,89)) i nieistotne względem OS (HR=0,87 (95% CI: 0,61; 1,24)) w przypadku FOLFIRI/mIFL/IFL/CAPIRI (CTz irynotekanem)</p>	Porównanie	HR [95% CI]	Heterogeniczność	Punkt końcowy: PFS			B + CT vs CT	0,64 [0,55; 0,73]	random, I ² =63%	Punkt końcowy: OS			B + CT vs CT	0,84 [0,76; 0,94]	random, I ² =58%
Porównanie	HR [95% CI]	Heterogeniczność																
Punkt końcowy: PFS																		
B + CT vs CT	0,64 [0,55; 0,73]	random, I ² =63%																
Punkt końcowy: OS																		
B + CT vs CT	0,84 [0,76; 0,94]	random, I ² =58%																
Kirstein 2014 [100]	<p>Cel: ocena efektywności bewacyzumabu, cetuksymabu, panitumabu, afliberceptu i regorafenibu w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC)</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny</p> <p>Źródła informacji: MEDLINE, EMBASE, AMED, BIOSIS Previews,</p>	<p>Populacja: pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami</p> <p>Interwencja: B/C/P/AFL/ROG+CT</p> <p>Komparator: CT</p> <p>Punkty końcowe: OS, PFS</p> <p>Metodyka: badania RCT, metaanalizy i przeglądy systematyczne;</p> <p>Język: angielski, niemiecki</p>	<p>Włączone badania: 40 RCT: dla bewacyzumabu: 3 badania II fazy i 6 badań III fazy oceniających bewacyzumab+CT w I linii leczenia</p> <p>Wnioski: Wykazano, że wśród różnych opcji terapeutycznych wykazano m.in. skuteczność terapii bewacyzumabem w skojarzeniu z CT w I linii leczenia mCRC w porównaniu z samą chemioterapią. U pacjentów z mutacją BRAF wskazano na kontrowersyjne stosowanie leczenia anty-EGFR.</p>															

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																				
	<p>Cochrane, DAHTA-Database, HTA Database, NHS Economic Evaluation Database, SciSearch, SOMED (2000- 2014)</p>	<p><u>Cel</u>: ocena efektywności chemioterapii z lub bez bewacyzumabu, cetuksymabu i panitumabu w I linii leczenia pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC)</p> <p><u>Synteza wyników</u>: przegląd systematyczny z metaanalizą (bezpośrednia, pośrednia i NMA)</p> <p><u>Źródła informacji</u>: MEDLINE, EMBASE, the Central Registry of Controlled Trials of the Cochrane Library</p> <p>(do drugiego tygodnia września 2014)</p>	<p><u>Włączone badania</u>: 17 RCT: w tym 2 abstrakty ASCO</p> <p><u>Wyniki porównania bezpośredniego (3 badania)</u>:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównanie</th> <th>HR [95% CI]</th> <th>Heterogeniczność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: PFS</td> </tr> <tr> <td>Anty-EGFR+CT vs B+CT</td> <td>1,02 [0,93; 1,13]</td> <td>random, I²=0%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: OS</td> </tr> <tr> <td>Anty-EGFR+CT vs B+CT</td> <td>0,79 [0,65; 0,98]</td> <td>random, I²=59%</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Wyniki porównania pośredniego (6 RCT anty-EGFR+CT vs CT, 8 RCT B+CT vs CT)</u>:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównanie</th> <th>HR [95% CI]</th> <th>Heterogeniczność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: PFS</td> </tr> <tr> <td>Anty-EGFR+CT vs B+CT</td> <td>1,26 [0,93; 1,75]</td> <td>random</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: OS</td> </tr> <tr> <td>Anty-EGFR+CT vs B+CT</td> <td>1,05 [0,81; 1,35]</td> <td>random,</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Wyniki NMA (17 badań)</u>:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównanie</th> <th>HR [95% CI]</th> <th>Heterogeniczność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: PFS</td> </tr> </tbody> </table>	Porównanie	HR [95% CI]	Heterogeniczność	Punkt końcowy: PFS			Anty-EGFR+CT vs B+CT	1,02 [0,93; 1,13]	random, I ² =0%	Punkt końcowy: OS			Anty-EGFR+CT vs B+CT	0,79 [0,65; 0,98]	random, I ² =59%	Porównanie	HR [95% CI]	Heterogeniczność	Punkt końcowy: PFS			Anty-EGFR+CT vs B+CT	1,26 [0,93; 1,75]	random	Punkt końcowy: OS			Anty-EGFR+CT vs B+CT	1,05 [0,81; 1,35]	random,	Porównanie	HR [95% CI]	Heterogeniczność	Punkt końcowy: PFS		
Porównanie	HR [95% CI]	Heterogeniczność																																					
Punkt końcowy: PFS																																							
Anty-EGFR+CT vs B+CT	1,02 [0,93; 1,13]	random, I ² =0%																																					
Punkt końcowy: OS																																							
Anty-EGFR+CT vs B+CT	0,79 [0,65; 0,98]	random, I ² =59%																																					
Porównanie	HR [95% CI]	Heterogeniczność																																					
Punkt końcowy: PFS																																							
Anty-EGFR+CT vs B+CT	1,26 [0,93; 1,75]	random																																					
Punkt końcowy: OS																																							
Anty-EGFR+CT vs B+CT	1,05 [0,81; 1,35]	random,																																					
Porównanie	HR [95% CI]	Heterogeniczność																																					
Punkt końcowy: PFS																																							

Kumachev 2015 [101]

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki wniosków
			<p>Anty-EGFR+CT vs B+CT 1,11 [0,92; 1,36] random</p> <p>Punkt końcowy: OS</p> <p>Anty-EGFR+CT vs B+CT 0,91 [0,75; 1,09] random</p> <p>Wnioski: Przeprowadzona przez autorów przeglądu analiza statystyczna nie wykazuje przewagi w OS i PFS terapii anty EGFR w porównaniu do bewacyzumabu w I linii leczenia pacjentów z mCRC</p>
<p>li 2011 [72]</p> <p>Cel: ocena efektywności klinicznej bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w <u>leczeniu</u> rządu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC)</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: PubMed, Embase (do 2009)</p>	<p>Populacja: pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami (uprzednio nieleczeni)</p> <p>Interwencja: B + CT</p> <p>Komparatory: CT</p> <p>Punkty końcowe: PFS, OS, RR, AE (3-4 stopnia)</p> <p>Metodyka: badania RCT</p>	<p>Włączone badania: 4 RCT (Kabbinar 2003, Kabbinar 2005, Hurwitz 2004, Saltz 2008).</p> <p>Wyniki:</p> <p>Porównanie HR/OR [95% CI] Heterogeniczność</p> <p>Punkt końcowy: OS</p> <p>B + CT vs CT 0,79 [0,61; 0,97] Random, I²=70%</p> <p>Punkt końcowy: PFS</p> <p>B + CT vs CT 0,65 [0,42; 0,85] Random, I²=88%</p> <p>Punkt końcowy: odpowiedź na leczenie</p> <p>B + CT vs CT 1,32 [0,89; 1,98] Random, I²=72%</p> <p>Punkt końcowy: AE (3-4 stopnia)</p> <p>B + CT vs CT 1,12 [1,03; 1,21] Random, I²=54%</p>	<p>Wnioski: Autorzy przeglądu wskazują, iż dodanie</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																													
			<p>bewacyzumabu do chemioterapii wśród pacjentów uprzednio nieleczonych wydłuża ich przeżycie całkowite oraz czas wolny od progresji choroby bez wpływu na wydłużenie szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie. Częstość występowania AE w stopniu 3-4 jest znacznie wyższa wśród pacjentów leczonych bewacyzumabem. Autorzy podają, iż optymalną chemioterapią, z którą należy kojarzyć podanie bewacyzumabu są schemat XELIRI oraz FOLFOX-4.</p>																													
<p>Loupakis 2010 [73]</p> <p><u>Cel:</u> ocena efektywności klinicznej bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie w porównaniu z samą chemioterapią w leczeniu I rzutu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC)</p> <p><u>Synthese wniosków:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><u>Źródła informacji:</u> Pubmed, ASCO, ESMO, FECS (do III 2009)</p>	<p>Populacja: pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami (uprzednio nieleczeni)</p> <p>Interwencja: B + CT</p> <p>Komparatory: CT</p> <p>Punkty końcowe: PFS, OS, ORR, określone AE (nadciśnienie, krwawienia, białkomocz)</p> <p>Metodyka: badania RCT</p>	<p><u>Włączone badania:</u> 5 RCT (Kabbinnavar 2003, Kabbinnavar 2005, Hurwitz 2004, Hurwitz 2005, Saltz 2008) w których łącznie wzięło udział 2,728 pacjentów.</p> <p><u>Wyniki:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównanie</th> <th>HR/RR (95% CI)</th> <th>Heterogeniczność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: PFS</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>0,62 (0,48; 0,69)</td> <td>random</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: OS</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>0,78 (0,66; 0,94)</td> <td>fixed</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: ORR</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>1,16 (0,97; 1,38)</td> <td>fixed</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: PR</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>1,24 (1,06; 1,46)</td> <td>fixed</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: nadciśnienie</td> </tr> </tbody> </table>	Porównanie	HR/RR (95% CI)	Heterogeniczność	Punkt końcowy: PFS			B + CT vs CT	0,62 (0,48; 0,69)	random	Punkt końcowy: OS			B + CT vs CT	0,78 (0,66; 0,94)	fixed	Punkt końcowy: ORR			B + CT vs CT	1,16 (0,97; 1,38)	fixed	Punkt końcowy: PR			B + CT vs CT	1,24 (1,06; 1,46)	fixed	Punkt końcowy: nadciśnienie		
Porównanie	HR/RR (95% CI)	Heterogeniczność																														
Punkt końcowy: PFS																																
B + CT vs CT	0,62 (0,48; 0,69)	random																														
Punkt końcowy: OS																																
B + CT vs CT	0,78 (0,66; 0,94)	fixed																														
Punkt końcowy: ORR																																
B + CT vs CT	1,16 (0,97; 1,38)	fixed																														
Punkt końcowy: PR																																
B + CT vs CT	1,24 (1,06; 1,46)	fixed																														
Punkt końcowy: nadciśnienie																																

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki wniosków																		
			<p>B + CT vs CT 4,87 (3,12; 7,61) fixed</p> <p>Punkt końcowy: krwawienia</p> <p>B + CT vs CT 1,72 (0,96; 3,07) fixed</p> <p>Punkt końcowy: białkomocz</p> <p>B + CT vs CT 2,10 (0,64; 6,84) fixed</p>																		
			<p>Wnioski: Autorzy przeglądu wskazują, iż dodanie bewacyzumabu do chemioterapii wśród pacjentów uprzednio nieleczonych wydłuża ich przeżyte całkowite oraz czas wolny od progresji choroby. Pacjenci leczeni bewacyzumabem są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia nadciśnienia.</p>																		
Lv 2013 [74]	<p>Cel: ocena efektywności klinicznej bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC)</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: PubMed, Cochrane Library (do III 2012)</p>	<p>Populacja: pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami uprzednio nieleczeni; kwalifikujący się do terapii II rzutu;</p> <p>Interwencja: B + CT</p> <p>Komparatory: CT</p> <p>Punkty końcowe: PFS, OS</p> <p>Metodyka: badania RCT</p>	<p>Włączone badania: 10 RCT, w których łącznie wzięło udział 1,366 pacjentów.</p> <p>Wyniki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównanie</th> <th>HR/OR [95% CI]</th> <th>Heterogeniczność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Punkt końcowy: OS</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>0,78 [0,70; 0,87]</td> <td>Random, I²=43,5%</td> </tr> <tr> <td>Punkt końcowy: PFS</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>0,59 [0,51; 0,87]</td> <td>Random, I²=61,6%</td> </tr> <tr> <td>Punkt końcowy: odpowiedź guza na leczenie</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Porównanie	HR/OR [95% CI]	Heterogeniczność	Punkt końcowy: OS			B + CT vs CT	0,78 [0,70; 0,87]	Random, I ² =43,5%	Punkt końcowy: PFS			B + CT vs CT	0,59 [0,51; 0,87]	Random, I ² =61,6%	Punkt końcowy: odpowiedź guza na leczenie		
Porównanie	HR/OR [95% CI]	Heterogeniczność																			
Punkt końcowy: OS																					
B + CT vs CT	0,78 [0,70; 0,87]	Random, I ² =43,5%																			
Punkt końcowy: PFS																					
B + CT vs CT	0,59 [0,51; 0,87]	Random, I ² =61,6%																			
Punkt końcowy: odpowiedź guza na leczenie																					

B +CT vs CT	1,79 [1,28; 2,50]	bd
Punkt końcowy: AE ogółem		
B +CT vs CT	2,14 [1,71; 2,69]	bd
Punkt końcowy: nadciśnienie 3-4 stopnia		
B +CT vs CT	5,68 [4,26; 7,57]	bd
Punkt końcowy: zdarzenia zakrzepowo-zatorowe3-4 stopnia		
B +CT vs CT	1,56 [1,23; 1,97]	bd
Punkt końcowy: krwawienia 3-4 stopnia		
B +CT vs CT	1,30 [0,68; 2,51]	bd
Punkt końcowy: białkomocz3-4 stopnia		
B +CT vs CT	3,03 [1,73; 5,91]	bd
Punkt końcowy: perforacje w obrębie przewodu pokarmowego 3-4 stopnia		
B +CT vs CT	2,55 [1,10; 5,91]	bd
Punkt końcowy: zmęczenie3-4 stopnia		
B +CT vs CT	1,31 [1,05; 1,65]	bd

Wnioski: Autorzy przeglądu wskazują, iż dodanie bewacyzumabu do chemioterapii wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego wydłuża ich przeżycie całkowite oraz czas wolny od progresji choroby jak również zwiększa szanse wystąpienia odpowiedzi na

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																	
<p>Macdo 2012 [61, 75]</p>	<p>Cel: ocena efektywności klinicznej bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w <u>leczeniu I rzutu</u> pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC)</p> <p>Synthese wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: Medline, Embase, Lilacs, The Cochrane Library (od VIII 2002 do VI 2016), ASCO, ESMO – (od 2005 do 2013)</p>	<p>Populacja: pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami (uprzednio nieleczeni)</p> <p>Interwencja: B + CT</p> <p>Komparatory: CT</p> <p>Punkty końcowe: PFS, OS, ORR, określone AE (nadcisnienie, krwawienia, białkomocz, perforacje, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe)</p> <p>Metodyka: badania RCT</p>	<p>leczenie. Podanie bewacyzumabu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania AE ogółem oraz AE charakterystycznych dla bewacyzumabu tj. nadcisnienia, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, białkomoczu, perforacji w obrębie przewodu pokarmowego oraz zmęczenia.</p>																																	
<p>Wiązane badania: 7 RCT (<i>Kabbinavar 2003, Kabbinavar 2005, Hurwitz 2004, Saltz 2008, Stathopoulos 2010, Tebutt, 2010, Itoca</i>) w których łącznie wzięto udział 3, 436 pacjentów.</p>			<p>Wyniki:</p>																																	
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównanie</th> <th>HR/RR (95% CI)</th> <th>Heterogeniczność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: PFS</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>0,68 [0,59; 0,78] (61)</td> <td>Random, I²=67%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: OS</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>0,89 [0,78; 1,02] (61)</td> <td>Random, I²=61%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: ORR</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>1,12 [0,94; 1,33] (75)</td> <td>fixed, I²=35%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: nadcisnienie ogółem</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>7,80 [4,36; 13,94] (75)</td> <td>fixed, I²=8%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: nadcisnienie (3-5 stopnia)</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>4,92 [2,16; 11,11] (75)</td> <td>fixed, I²=0%</td> </tr> </tbody> </table>	Porównanie	HR/RR (95% CI)	Heterogeniczność	Punkt końcowy: PFS			B + CT vs CT	0,68 [0,59; 0,78] (61)	Random, I ² =67%	Punkt końcowy: OS			B + CT vs CT	0,89 [0,78; 1,02] (61)	Random, I ² =61%	Punkt końcowy: ORR			B + CT vs CT	1,12 [0,94; 1,33] (75)	fixed, I ² =35%	Punkt końcowy: nadcisnienie ogółem			B + CT vs CT	7,80 [4,36; 13,94] (75)	fixed, I ² =8%	Punkt końcowy: nadcisnienie (3-5 stopnia)			B + CT vs CT	4,92 [2,16; 11,11] (75)	fixed, I ² =0%
Porównanie	HR/RR (95% CI)	Heterogeniczność																																		
Punkt końcowy: PFS																																				
B + CT vs CT	0,68 [0,59; 0,78] (61)	Random, I ² =67%																																		
Punkt końcowy: OS																																				
B + CT vs CT	0,89 [0,78; 1,02] (61)	Random, I ² =61%																																		
Punkt końcowy: ORR																																				
B + CT vs CT	1,12 [0,94; 1,33] (75)	fixed, I ² =35%																																		
Punkt końcowy: nadcisnienie ogółem																																				
B + CT vs CT	7,80 [4,36; 13,94] (75)	fixed, I ² =8%																																		
Punkt końcowy: nadcisnienie (3-5 stopnia)																																				
B + CT vs CT	4,92 [2,16; 11,11] (75)	fixed, I ² =0%																																		

Punkt końcowy: krwawienia ogółem	
B + CT vs CT	1,78 [1,07; 2,95] (75) fixed, I ² =15%
Punkt końcowy: perforacje w obrębie przewodu pokarmowego ogółem	
B + CT vs CT	1,80 [0,78; 4,17] (75) fixed, I ² =0%
Punkt końcowy: zdarzenia zakrzepowo-zatorowe ogółem	
B + CT vs CT	1,30 [1,01; 1,67] (75) fixed, I ² =0%
Punkt końcowy: białkomocz (3-5 stopień)	
B + CT vs CT	5,57 [1,23; 25,32] (75) fixed, I ² =0%
Punkt końcowy: przerwanie leczenia z powodu AE	
B + CT vs CT	1,47 [1,19; 1,83] (75) fixed, I ² =20%
Punkt końcowy: zgony (w okresie 60 dni)	
B + CT vs CT	1,00 [0,61; 1,63] (75) fixed, I ² =9%

Wnioski: Autorzy przeglądu wskazują, iż dodanie bewacyzumabu do chemioterapii wśród pacjentów uprzednio nieleczonych wydłuża ich przeżycie całkowite, oraz czas wolny od progresji choroby. Pacjenci leczeni bewacyzumabem są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia nadciśnienia w tym nadciśnienia 3-5 stopnia, krwawienia, białkomoczu, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych jak również istotnie częściej rezygnują z leczenia z powodu AE.

Włączone badania: 6 RCT, w których łącznie wzięto udział 2,646 pacjentów.

Wyniki:

Porównanie	RR/RB [95% CI]	Heterogeniczność
Punkt końcowy: ORR		
B + CT vs CT	1,27 [1,00; 1,61]	bd
Punkt końcowy: AE (3-4 stopnia)		
B + CT vs CT	1,12 [1,07; 1,61]	bd
Punkt końcowy: nadciśnienie (3-4 stopnia)		
B + CT vs CT	4,51 [2,81; 7,23]	bd
Punkt końcowy: rezygnacje z badania z powodu AE		
B + CT vs CT	1,37 [1,16; 1,63]	bd
Punkt końcowy: perforacje w obrębie przewodu pokarmowego		
B + CT vs CT	4,32 [1,24; 15,05]	bd
Punkt końcowy: krwawienie (3-5 stopień)		
B + CT vs CT	1,50 [0,87; 2,57]	bd
Punkt końcowy: zgon (w okresie 60 dni)		
B + CT vs CT	0,71 [0,45; 1,11]	bd
Punkt końcowy: leukopenia (3-5 stopień)		

Cel: ocena efektywności klinicznej bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w leczeniu I rzutu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC)
Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą
Źródła informacji:
 PubMed, Embase, The Cochrane Library, China Journal Full Text Database, Chinese Bio-medical literature database, Chinese scientific journals full text database (IX 2009)

Populacja: pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami (uprzednio nieleczeni)

Interwencja: B + CT
 Komparatory: CT

Punkty końcowe: ORR, określone AE (nadciśnienie, krwawienia, białkomocz perforacje, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe)
 Metodyka: badania RCT

NI 2010 [78]

(abstrakt)

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki wniosków
		<p>B + CT vs CT</p> <p>Punkt końcowy: zator płucny (3-5 stopień)</p> <p>B + CT vs CT</p> <p>Punkt końcowy: białkomocz (3-5 stopień)</p> <p>B + CT vs CT</p> <p>Punkt końcowy: biegunka (3-5 stopień)</p> <p>B + CT vs CT</p>	<p>1,17 [0,97; 1,42] bd</p> <p>0,84 [0,46; 1,33] bd</p> <p>2,26 [0,69; 7,33] bd</p> <p>1,18 [0,99; 1,41] bd</p>
<p>Petrelli 2015 [102]</p>	<p>Cel: ocena efektywności bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX lub XELOX w porównaniu do chemioterapii opierającej się na oksaliplatynie (FOLFOX/XELOX) w I linii leczenia u pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego (IV stadium)</p>	<p>Populacja: pacjenci z zaawansowanym (IV stadium) rakiem jelita grubego</p> <p>Interwencja: B+FOLFOX/XELOX</p> <p>Komparator: FOLFOX/XELOX</p> <p>Punkty końcowe: OS, PFS, ORR, DCR, wtórna resekcja</p> <p>Metodyka: badania RCT,</p>	<p>Włączone badania: 25 badań: analizowano łącznie 7878 pts z zaawansowanym CRC</p> <p>Wyniki: ORR=49,1%, Mediana PFS=10,3 miesięcy, mediana OS=23,7 miesięcy, łączny wskaźnik wtórnej resekcji wyniósł 14%. Wyniki odniesiono do wyników badania NO16966, w którym nie wykazano wpływu bewacyzumabu na przeżycie pacjentów z mCRC.</p> <p>Wnioski: Przeprowadzona przez autorów przeglądu</p>
<p>Wnioski: Autorzy przeglądu wskazują, iż dodanie bewacyzumabu do chemioterapii wśród pacjentów uprzednio nieleczonych wydłuża ich przeżycie całkowite, oraz czas wolny od progresji choroby jak również zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Pacjenci leczeni bewacyzumabem są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia nadciśnienia, rezygnacji z leczenia z powodu AE, perforacji w obrębie układu pokarmowego.</p>			

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																				
	<p>CRC)</p> <p><u>Synteza wyników</u>: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><u>Źródła informacji</u>: PubMed, EMBASE (do 5 stycznia 2012)</p>	<p>prospektywne i retrospektywne</p>	<p>analiza statystyczna po raz pierwszy wskazuje na skuteczność schematów B+FOLFOLX i B+XELOX w I linii leczenia mCRC</p>																																				
<p>Petrelli 2013 [79]</p>	<p><u>Cel</u>: ocena efektywności bewacyzumabu podawanego w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (populacja pacjentów zakwalifikowanych do I rzutu leczenia)</p> <p><u>Synteza wyników</u>: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><u>Źródła informacji</u>: Pubmed (do X 2012) Embase (do X 2012)</p>	<p>Populacja: uprzednio nieleczeni pacjenci z rakiem jelita grubego;</p> <p>Interwencja: B + FOLFIRI</p> <p>Komparatory: brak</p> <p>Punkty końcowe: PFS, OS, ORR, AE</p> <p>Metodyka: badania RCT, nRCT</p> <p>prospektywne i retrospektywne badania z jedną grupą</p>	<p>Włączone badania: 29 badań, w których oceniano łącznie 3 502 chorych.</p> <p><u>Wyniki</u>:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównanie</th> <th>Mediana/odsetek (95% CI)*</th> <th>Heterogeniczność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: PFS</td> </tr> <tr> <td>B + FOLFIRI</td> <td>10,8 m-c [8,9; 12,8]</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: OS</td> </tr> <tr> <td>B + FOLFIRI</td> <td>23,7 m-c [18,1; 31,6]</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: RR</td> </tr> <tr> <td>B + FOLFIRI</td> <td>51,4% [38,0; 63,0]</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: Resekcja guzów wtórnych</td> </tr> <tr> <td colspan="3">9,3%</td> </tr> <tr> <td>B + FOLFIRI</td> <td>przerzuty do wątroby: 18%</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: nadciśnienie (3-4 stopnia)</td> </tr> <tr> <td>B + FOLFIRI</td> <td>6,2%</td> <td>bd</td> </tr> </tbody> </table>	Porównanie	Mediana/odsetek (95% CI)*	Heterogeniczność	Punkt końcowy: PFS			B + FOLFIRI	10,8 m-c [8,9; 12,8]	bd	Punkt końcowy: OS			B + FOLFIRI	23,7 m-c [18,1; 31,6]	bd	Punkt końcowy: RR			B + FOLFIRI	51,4% [38,0; 63,0]	bd	Punkt końcowy: Resekcja guzów wtórnych			9,3%			B + FOLFIRI	przerzuty do wątroby: 18%	bd	Punkt końcowy: nadciśnienie (3-4 stopnia)			B + FOLFIRI	6,2%	bd
Porównanie	Mediana/odsetek (95% CI)*	Heterogeniczność																																					
Punkt końcowy: PFS																																							
B + FOLFIRI	10,8 m-c [8,9; 12,8]	bd																																					
Punkt końcowy: OS																																							
B + FOLFIRI	23,7 m-c [18,1; 31,6]	bd																																					
Punkt końcowy: RR																																							
B + FOLFIRI	51,4% [38,0; 63,0]	bd																																					
Punkt końcowy: Resekcja guzów wtórnych																																							
9,3%																																							
B + FOLFIRI	przerzuty do wątroby: 18%	bd																																					
Punkt końcowy: nadciśnienie (3-4 stopnia)																																							
B + FOLFIRI	6,2%	bd																																					

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			<p>Punkt końcowy: białkomoc (3-4 stopnia)</p> <p>B + FOLFIRI 0,7% bd</p> <p>Punkt końcowy: krwawienie (3-4 stopnia)</p> <p>B + FOLFIRI 2,28% bd</p> <p>Punkt końcowy: zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (3-4 stopnia)</p> <p>B + FOLFIRI 8,9% bd</p>
			<p>*wyniki ważone wielkością próby</p> <p>Wnioski: Autorzy przeglądu wskazują, iż dodanie bewacyzumabu do chemioterapii wśród pacjentów uprzednio nieleczonych pozwala na osiągnięcie przeżycia wolnego od progresji choroby wynoszącego 10,8 miesiąca, przeżycia całkowitego wynoszącego 23,7 miesiąca. Ryzyko wystąpienia nadciśnienia, białkomoczu, krwawienia oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w 3-4 stopniu nasilenia wynosi odpowiednio 6,2%, 0,7%, 2,28% oraz 8,9%.</p>
<p>Tomasek 2017 [103]</p>	<p>Cel: ocena efektywności bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOXIRI w I linii leczenia u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC) względem konwersji do wtórnej resekcji</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: PubMed,</p>	<p>Populacja: pacjenci z początkowo nieresekcyjnym rakiem jelita grubego z przerzutami; co najmniej 10 pts w badaniu</p> <p>Interwencja: B+FOLFOXIRI</p> <p>Punkty końcowe: OS, PFS, ORR, wskaźnik resekcji</p> <p>Metodyka: badania kliniczne, retrospektywne i prospektywne serie przypadków,</p>	<p>Włączone badania: 11 badań; analizowano łącznie 889 pts z mCRC</p> <p>Wyniki: ORR=69% (95% CI: 65%; 72%); I²=25%, Mediana PFS=12,4 miesięcy (95% CI: 10,0; 14,3), mediana OS=30,2 miesięcy (95% CI: 26,5; 33,7), łączny wskaźnik ogólnej resekcji wyniósł 39,1% (95% CI: 26,9%; 52,8%), a wskaźnik RO = 28,1% (95% CI: 18,1%; 40,8%).</p> <p>Wnioski: Przeprowadzona przez autorów przeglądu analiza statystyczna wskazuje, że u początkowo nieresekcyjnych pacjentów z mCRC leczenie B+FOLFOXIRI wiąże się z znaczącym wskaźnikiem odpowiedzi na</p>

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p>EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, SCOPUS, Web of Science, Google Scholar, CINAHL, Ovid (do października 2016)</p>		<p>leczenie. Prawdopodobieństwo konwersji do resekcji przerzutów odległych sięga 40%, z ponad 1/3 pacjentów z resekcją wtórną R0 celem wyleczenia</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																														
			<p>Włączone badania: 2 RCT (bd).</p> <p>Wyniki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="352 147 432 719">Porównanie</th> <th data-bbox="352 719 432 1480">HR/RR [95% CI]</th> <th data-bbox="352 1480 432 2056">Heterogeniczność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="432 147 528 719">B + IFL vs IFL</td> <td data-bbox="432 719 528 1480">0,66 p<0,001</td> <td data-bbox="432 1480 528 2056">nd</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="528 147 576 2056">Punkt końcowy: OS</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="576 147 624 2056">Punkt końcowy: PFS</td> </tr> <tr> <td data-bbox="624 147 703 719">B + IFL vs IFL</td> <td data-bbox="624 719 703 1480">0,54 p<0,001</td> <td data-bbox="624 1480 703 2056">nd</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="703 147 751 2056">Punkt końcowy: OS/ORR</td> </tr> <tr> <td data-bbox="751 147 831 719">B + FOLFOX/XELOX</td> <td data-bbox="751 719 831 1480">NS</td> <td data-bbox="751 1480 831 2056">nd</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="831 147 879 2056">vs</td> </tr> <tr> <td data-bbox="879 147 959 719">FOLFOX/XELOX</td> <td data-bbox="879 719 959 1480">0,83 [0,72; 0,95]</td> <td data-bbox="879 1480 959 2056">nd</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="959 147 1007 2056">Punkt końcowy: PFS</td> </tr> </tbody> </table>	Porównanie	HR/RR [95% CI]	Heterogeniczność	B + IFL vs IFL	0,66 p<0,001	nd	Punkt końcowy: OS			Punkt końcowy: PFS			B + IFL vs IFL	0,54 p<0,001	nd	Punkt końcowy: OS/ORR			B + FOLFOX/XELOX	NS	nd	vs			FOLFOX/XELOX	0,83 [0,72; 0,95]	nd	Punkt końcowy: PFS		
Porównanie	HR/RR [95% CI]	Heterogeniczność																															
B + IFL vs IFL	0,66 p<0,001	nd																															
Punkt końcowy: OS																																	
Punkt końcowy: PFS																																	
B + IFL vs IFL	0,54 p<0,001	nd																															
Punkt końcowy: OS/ORR																																	
B + FOLFOX/XELOX	NS	nd																															
vs																																	
FOLFOX/XELOX	0,83 [0,72; 0,95]	nd																															
Punkt końcowy: PFS																																	
<p>Cel: ocena efektywności klinicznej bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w <u>leczeniu I rzutu</u> pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC)</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: PubMed, Embase, The Cochrane, CRD, (do VI 2011)</p>	<p>Populacja: pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami (uprzednio nieleczeni)</p> <p>Interwencja: B + CT</p> <p>Komparatory: CT</p> <p>Punkty końcowe: PFS, OS, ORR</p> <p>Metodyka: PS, metaanaliza, badania RCT</p>	<p>Wnioski: Autorzy przeglądu wskazują, iż dodanie bewacyzumabu do chemioterapii IFL wśród pacjentów uprzednio nieleczonych wydłuża ich przeżycie całkowite oraz czas wolny od progresji choroby jak również zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania objektywnej odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Pacjenci leczeni bewacyzumabem w skojarzeniu z FOLFOX/XELOX w porównaniu z samą terapią FOLFOX/XELOX wydłuża przeżycie wolne od progresji</p>																															

Ubogo 2011 [89] (abstrakt)

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																							
<p>Wang 2016 [104]</p> <p>Cel: ocena efektywności anti- EGFR z anti-VEGF (bewacyzumab) obie w skojarzeniu z chemioterapią w I i II linii leczenia u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC)</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: PubMed, EMBASE, Cochrane (do stycznia 2016)</p>	<p>Populacja: pacjenci z KRAS exon 2 WT rakiem jelita grubego z przerzutami;</p> <p>Interwencja/komparator: anti-EGFR+CT vs anti-VEGF+CT w I lub II linii leczenia mCRC</p> <p>Punkty końcowe: OS, PFS, ORR, toksyczność stopnia 3 lub niższa, konwersja terapii</p> <p>Metodyka: badania RCT lub kohortowe oceniające B+CT w I linii u pts z mCRC, fazy II lub III; co najmniej 30 pts w badaniu</p>	<p>choroby bez wpływu zarówno na obiektywną odpowiedź na leczenie oraz przedłużenie życia chorych. Autorzy podkreślają, iż brak jest badań bezpośrednio porównujących B + FOLFIRI vs FOLFIRI.</p> <p>Włączone badania: 7 badań łącznie (10 artykułów) w tym 5 badań do I linii (3 RCT i 2 retrospektywne), gdzie analizowano 1117 pts w grupie anti-EGFR+CT i 1193 pts w grupie B+CT (analiza w podgrupach z FOLFIRI – 2 badania włączone również do niniejszego przeglądu systematycznego)</p> <p>Wyniki dla I linii (w podgrupach z FOLFIRI):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównanie</th> <th>HR/OR [95% CI]</th> <th>Heterogeniczność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: PFS</td> </tr> <tr> <td>Cetuksymab +FOLFIRI vs B+FOLFIRI</td> <td>0,98 [0,80; 1,19]</td> <td>random, I²=0%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: OS</td> </tr> <tr> <td>Cetuksymab +FOLFIRI vs B+FOLFIRI</td> <td>0,86 [0,55; 1,34]</td> <td>random, I²=70%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: zaburzenia skóry</td> </tr> <tr> <td>Cetuksymab/panitumumab+CT vs B+CT</td> <td>20,35 [9,82; 42,17]</td> <td>I²=0%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: hipomagnezemia</td> </tr> </tbody> </table>	Porównanie	HR/OR [95% CI]	Heterogeniczność	Punkt końcowy: PFS			Cetuksymab +FOLFIRI vs B+FOLFIRI	0,98 [0,80; 1,19]	random, I ² =0%	Punkt końcowy: OS			Cetuksymab +FOLFIRI vs B+FOLFIRI	0,86 [0,55; 1,34]	random, I ² =70%	Punkt końcowy: zaburzenia skóry			Cetuksymab/panitumumab+CT vs B+CT	20,35 [9,82; 42,17]	I ² =0%	Punkt końcowy: hipomagnezemia		
Porównanie	HR/OR [95% CI]	Heterogeniczność																								
Punkt końcowy: PFS																										
Cetuksymab +FOLFIRI vs B+FOLFIRI	0,98 [0,80; 1,19]	random, I ² =0%																								
Punkt końcowy: OS																										
Cetuksymab +FOLFIRI vs B+FOLFIRI	0,86 [0,55; 1,34]	random, I ² =70%																								
Punkt końcowy: zaburzenia skóry																										
Cetuksymab/panitumumab+CT vs B+CT	20,35 [9,82; 42,17]	I ² =0%																								
Punkt końcowy: hipomagnezemia																										

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski									
			<p>Cetuksymab/ panitumumab+CT vs B+CT</p> <p>9,35 [2,52; 34,69] $I^2=0\%$</p> <p>Punkt końcowy: hipokalemia</p> <p>Cetuksymab/ panitumumab+CT vs B+CT</p> <p>2,43 [1,33; 4,44] $I^2=0\%$</p> <p>Punkt końcowy: nadciśnienie</p> <p>Cetuksymab/ panitumumab+CT vs B+CT</p> <p>0,12 [0,02; 0,62] $I^2=31\%$</p> <p>Wnioski: Mimo, że autorzy podsumowują łączne dane dla anti-EGFR+CT vs B+CT jako na korzyść anti-EGFR, przeprowadzona analiza statystyczna wskazuje na brak różnic w PFS i OS pomiędzy analizowanymi terapiami skojarzonymi z FOLFIRI. W ocenie toksyczności wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść bewacyzumabu +CT w ocenie zaburzeń skórnych, hipomagnezemii i hipokalcemii, natomiast na korzyść anti-EGFR+CT.</p>									
			<p>Populacja: pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami (uprzednio nieleczeni)</p> <p>Interwencja: B + CT</p> <p>Komparatory: CT</p> <p>Punkty końcowe: OS, PFS, ORR, CR, PR, AE III/IV stopnia, zgony w okresie 60 dni, określone AE (nadciśnienie, krwawienia, biegunka, leukopenia, białkomocz perforacje, zdarzenia</p>									
			<p>Wang 2014 [86]</p> <p>Cel: ocena efektywności klinicznej bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w <u>leczeniu I rzutu</u> pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC)</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z meta analizą</p> <p>Źródła informacji: Pubmed, The Cochrane Library, Embase (do IV 2013)</p>									
			<p>Włączone badania: 6 RCT (Kabbinnar 2003, Hurwitz 2004, Saltz 2008, Strathopoulos 2010, Tebutt, 2010, Guan 2011) w których łącznie wzięło udział 3, 066 pacjentów.</p> <p>Wyniki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównanie</th> <th>RR/HR (95% CI)</th> <th>Heterogeniczność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: ORR</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>1,22 (1,01;1,46)</td> <td>58%</td> </tr> </tbody> </table>	Porównanie	RR/HR (95% CI)	Heterogeniczność	Punkt końcowy: ORR			B + CT vs CT	1,22 (1,01;1,46)	58%
Porównanie	RR/HR (95% CI)	Heterogeniczność										
Punkt końcowy: ORR												
B + CT vs CT	1,22 (1,01;1,46)	58%										

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki wniosków
		zakrzepowo-zatorowe, komplikacje w gojeniu się ran) Metodyka: badania RCT	Punkt końcowy: CR B + CT vs CT 1,98 (0,94; 4,14) 0%
			Punkt końcowy: PR B + CT vs CT 1,26 (1,09;1,45) 0%
			Punkt końcowy: OS B + CT vs CT 0,83 (0,70, 0,97) 82%
			Punkt końcowy: PFS B + CT vs CT 0,60 (0,47, 0,77) 55%
			Punkt końcowy: AE III/IV stopnia B + CT vs CT 1,56 (1,29–1,89) 36%
			Punkt końcowy: zgony (60 dni) B + CT vs CT 0,94 (0,59–1,50) 1%
			Punkt końcowy: nadciśnienie (III/IV stopnia) B + CT vs CT 4,78 (2,89–7,91) 0%
			Punkt końcowy: biegunka (III/IV stopnia) B + CT vs CT 1,33 (1,12–1,57) 0%
			Punkt końcowy: leukopenia (III/IV stopnia)

Bacanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki wniosków
			B + CT vs CT 1,36 (1,04–1,76) 0%
			Punkt końcowy: białkomoc (III/IV stopnia)
			B + CT vs CT 2,62 (0,94–7,32) 0%
			Punkt końcowy: krwawienia (III/IV stopnia)
			B + CT vs CT 1,25 (0,73–2,15) 0%
			Punkt końcowy: zakrzepica
			B + CT vs CT 1,32 (0,93–1,88) 5%
			Punkt końcowy: perforacje GI
			B + CT vs CT 3,41 (1,20–9,66) 0%
			Punkt końcowy: zaburzenia gojenia się ran
			B + CT vs CT 0,49 (0,04–5,37) nd

Wnioski: Autorzy przeglądu wskazują, iż dodanie bewacyzumabu do chemioterapii wśród pacjentów uprzednio nieleczonych wydłuża ich przeżycie całkowite oraz czas wolny od progresji choroby jak również zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Terapia z udziałem bewacyzumabu wiąże się istotnym wzrostem ryzyka wystąpieniem określonych działań niepożądanych tj. biegunki, nadciśnienia, białkomoczu, leukopenii jak również perforacji GI oraz zaburzeń w gojeniu się ran.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																					
<p>Welch 2010 [87]</p>	<p>Cel: ocena efektywności klinicznej bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC)</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: PubMed, Embase, The Cochrane Library (do 2008), ASCO (2002-2007)</p>	<p>Populacja: pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami</p> <p>uprzednio nieleczeni (Kabbinar 2003, Kabbinar 2005, Hurwitz 2004, Saltz 2008)</p> <p>II linia leczenia: (Giantonio 2007)</p> <p>Interwencja: B + CT</p> <p>Komparatory: CT</p> <p>Punkty końcowe: PFS, OS, ORR, AE</p> <p>Metodyka: badania RCT, metaanalizy</p>	<p>Włączone badania: 5 RCT, w których analizowano łącznie 3,103 pacjentów.</p> <p>Przedstawiono wyniki tylko dla I linii leczenia.</p> <p>Wyniki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównanie</th> <th>HR/RR [95% CI]</th> <th>Heterogeniczność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: OS</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>0,79 [0,65; 0,96]</td> <td>random, I²=55,4%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: PFS</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>0,63 [0,43; 0,91]</td> <td>random, I²=90,4%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: ORR</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>1,24 [0,94; 1,64]</td> <td>random, I²=77,1%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wnioski: Przeprowadzona przez autorów przeglądu analiza statystyczna wskazuje, iż dodanie bewacyzumabu do chemioterapii wśród pacjentów uprzednio nieleczonych wydłuża ich przeżycie całkowite oraz czas wolny od progresji choroby bez wpływu na zwiększenie odsetka chorych, u których odnotowano wystąpienie objektywnej odpowiedzi na leczenie.</p>	Porównanie	HR/RR [95% CI]	Heterogeniczność	Punkt końcowy: OS			B + CT vs CT	0,79 [0,65; 0,96]	random, I ² =55,4%	Punkt końcowy: PFS			B + CT vs CT	0,63 [0,43; 0,91]	random, I ² =90,4%	Punkt końcowy: ORR			B + CT vs CT	1,24 [0,94; 1,64]	random, I ² =77,1%
Porównanie	HR/RR [95% CI]	Heterogeniczność																						
Punkt końcowy: OS																								
B + CT vs CT	0,79 [0,65; 0,96]	random, I ² =55,4%																						
Punkt końcowy: PFS																								
B + CT vs CT	0,63 [0,43; 0,91]	random, I ² =90,4%																						
Punkt końcowy: ORR																								
B + CT vs CT	1,24 [0,94; 1,64]	random, I ² =77,1%																						
<p>Whyte 2012 (NICE) [59, 77, 88]</p>	<p>Cel: ocena efektywności bewacyzumabu podawanego w skojarzeniu ze schematem FOLFOX-4 lub XELOX w porównaniu z samą chemioterapią FOLFOX-4 lub XELOX w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (populacja</p>	<p>Populacja: pacjenci z rakiem jelita grubego; uprzednio nieleczeni (NO16966) kwalifikujący się do terapii II rzutu; (Giantonio 2007)</p> <p>Interwencja: B + CT (FOLFOX-4 lub XELOX)</p>	<p>Włączone badania: 2 badania RCT. Przedstawiono wyniki tylko dla I linii leczenia.</p> <p>Wyniki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównanie</th> <th>HR (95% CI)</th> <th>Heterogeniczność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: PFS</td> </tr> </tbody> </table>	Porównanie	HR (95% CI)	Heterogeniczność	Punkt końcowy: PFS																	
Porównanie	HR (95% CI)	Heterogeniczność																						
Punkt końcowy: PFS																								

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki wniosków												
<p>pacjentów zakwalifikowanych do I oraz II rzutu)</p> <p><u>Synteza wyników</u>: przegląd systematyczny z metaanalizą</p>	<p>Komparatory: FOLFOX-4, XELOX; Punkty końcowe: PFS, OS, Metodyka: badania RCT</p>	<p>B + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 0,89[0,74; 1,06] nd</p> <p>B + XELOX vs XELOX 0,80 [0,66; 0,96] nd</p> <p>Punkt końcowy: OS</p> <p>B + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 0,94 [0,75; 1,16] nd</p> <p>B + XELOX vs XELOX 0,84 [0,68; 1,04] nd</p>	<p>Wnioski: Nie odnotowano istotnej statystycznie korzyści w postaci wydłużenia mediany PFS lub OS dla pacjentów poddanych leczeniu z zastosowaniem bewacyzumabu w porównaniu z samą chemioterapią FOLFOX-4 lub XELOX.</p>												
<p>W.X.Q1 2014 [90]</p>	<p>Cel: Określenie, który z leków biologicznych (MoAbs; P, C lub B) dodanych do chemioterapii charakteryzuje się najlepszym wskaźnikiem całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR)</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: PubMed (od 2000 do 2013)</p>	<p>Włączone badania: 9 RCT, w których analizowano łącznie 3,790 pacjentów.</p> <p>Wyniki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównanie</th> <th>OR [95% CI]</th> <th>Heterogeniczność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MoAbs + CT vs CT</td> <td>1,96 (1,12; 3,46)</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>1,96 (1,05; 3,69)</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>C + CT vs CT</td> <td>1,94 (0,53; 7,19)</td> <td>bd</td> </tr> </tbody> </table>	Porównanie	OR [95% CI]	Heterogeniczność	MoAbs + CT vs CT	1,96 (1,12; 3,46)	0%	B + CT vs CT	1,96 (1,05; 3,69)	bd	C + CT vs CT	1,94 (0,53; 7,19)	bd	<p>Wnioski: Przeprowadzona przez autorów przeglądu analiza statystyczna wskazuje, iż dodanie przeciwciał biologicznych w ramach I linii leczenia do chemioterapii</p>
Porównanie	OR [95% CI]	Heterogeniczność													
MoAbs + CT vs CT	1,96 (1,12; 3,46)	0%													
B + CT vs CT	1,96 (1,05; 3,69)	bd													
C + CT vs CT	1,94 (0,53; 7,19)	bd													

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki wniosków																														
			<p>wiąże się z istotnie częstszym uzyskaniem całkowitej odpowiedzi na leczenie w porównaniu z samą chemioterapią. Analiza w podgrupach ze względu na konkretny rodzaj przeciwciała wskazuje, iż jedynie bewacyzumab dodany do CT blisko dwukrotnie zwiększa szansę występowania odpowiedzi na leczenie w porównaniu z CT, podczas gdy dodanie cetuksymabu do CT pozostaje bez wpływu na raportowaną częstość całkowitej remisji choroby.</p>																														
<p>Zhong 2015 [105]</p>	<p><u>Cel:</u> ocena efektywności bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do chemioterapii w I linii leczenia u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC)</p> <p><u>Synthese wvników:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą (update)</p> <p><u>Źródła informacji:</u> PubMed, MEDLINE, EMBASE, CNKI (China National Knowledge Infrastructure) (2000- 2014)</p>	<p>Włączone badania: 9 RCT: analizowano 1843 pts w grupie B+CT i 1741 pts w grupie CT</p> <p><u>Wyniki:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównanie</th> <th>HR/OR [95% CI]</th> <th>Heterogeniczność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: PFS</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>0,56 [0,46; 0,69]</td> <td>random, I²=78%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: OS</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>0,83 [0,76; 0,91]</td> <td>fixed, I²=29%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: ORR</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>1,57 [1,17; 2,11]</td> <td>random, I²=66%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: CR</td> </tr> <tr> <td>B + CT vs CT</td> <td>1,98 [1,00; 3,89]</td> <td>fixed, I²=0%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: PR</td> </tr> </tbody> </table>	Porównanie	HR/OR [95% CI]	Heterogeniczność	Punkt końcowy: PFS			B + CT vs CT	0,56 [0,46; 0,69]	random, I ² =78%	Punkt końcowy: OS			B + CT vs CT	0,83 [0,76; 0,91]	fixed, I ² =29%	Punkt końcowy: ORR			B + CT vs CT	1,57 [1,17; 2,11]	random, I ² =66%	Punkt końcowy: CR			B + CT vs CT	1,98 [1,00; 3,89]	fixed, I ² =0%	Punkt końcowy: PR			<p>Populacja: pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami nieleczeni wcześniej</p> <p>Interwencja: B+CT</p> <p>Komparator: CT</p> <p>Punkty końcowe: OS, PFS, ORR, PR, CR, AEs stopnia 3/4</p> <p>Metodyka: badania RCT lub kohortowe oceniające B+CT w I linii u pts z mCRC, fazy II lub III</p>
Porównanie	HR/OR [95% CI]	Heterogeniczność																															
Punkt końcowy: PFS																																	
B + CT vs CT	0,56 [0,46; 0,69]	random, I ² =78%																															
Punkt końcowy: OS																																	
B + CT vs CT	0,83 [0,76; 0,91]	fixed, I ² =29%																															
Punkt końcowy: ORR																																	
B + CT vs CT	1,57 [1,17; 2,11]	random, I ² =66%																															
Punkt końcowy: CR																																	
B + CT vs CT	1,98 [1,00; 3,89]	fixed, I ² =0%																															
Punkt końcowy: PR																																	

Bacanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			<p>B + CT vs CT 1,54 [1,26; 1,87] fixed, I²=4%</p>
			<p>Punkt końcowy: AEs stopnia 3/4</p>
			<p>B + CT vs CT 1,70 [1,43; 2,02] fixed, I²=48%</p>
			<p>Wnioski: Przeprowadzona analiza statystyczna wskazuje na lepsze skuteczności leczenia B+CT, w porównaniu do samej CT względem oceny ORR, PR, CR, PFS i OS. Analiza w podgrupach względem dawek bewacyzumabu potwierdza istotną ORR dla dawki 5 mg/kg. Wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść kontroli w ocenie AEs stopnia 3, lecz nie wykazano różnic pomiędzy terapiami w ocenie wystąpienia biegunki (OR=1,18 (95% CI: 0,95; 1,45)), leukopenii (OR=1,19 (95% CI: 0,93; 1,54)), zgonów związanych z leczeniem (OR=0,97 (95% CI: 0,59; 1,73)) i krwawień (OR=0,51 (95% CI: 0,08; 4,37)). Zatem terapia I linii B+CT jest skuteczna i dobrze tolerowana u pacjentów z mCRC.</p>

8. DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

8.1. Cel

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

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [5] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania leku Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego.

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

W celu uzupełnienia bezpieczeństwa przeszukane zostaną strony następujących urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- EMA -European Medicines Agency [<http://www.ema.europa.eu>];
- URPLW MiPB-Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl>];
- FDA–Food and Drug Administration [<http://www.fda.gov>];
- WHO Uppsala Monitoring Centre [<https://www.who-umc.org/>].

Wszystkie zarejestrowane działania niepożądane w badaniach klinicznych zostały zweryfikowane z profilem bezpieczeństwa zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego [2].

Dodatkowo zdecydowano się na przedstawienie profilu bezpieczeństwa bewacyzumabu w oparciu o wyniki przeglądów systematycznych z metaanalizą dla wnioskowanej i szerszej niż wnioskowana populacja pacjentów (tj. pacjentów onkologicznych przyjmujących bewacyzumab w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii).

8.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie danych zawartych w ChPL

W oparciu o dane z zakresu bezpieczeństwa związanego z zastosowaniem terapii bewacyzumabem dostępne w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [2] dokonano zestawienia działań niepożądanych (z uwzględnieniem częstości ich występowania), które zostały zgłoszone w trakcie przeprowadzonych badań jak również po wprowadzeniu leku na rynek.

W celu oszacowania częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Sumaryczny profil bezpieczeństwa leku Avastin® jest oparty na danych pochodzących od 5400 pacjentów z różnymi nowotworami, w większości otrzymujących Avastin® w skojarzeniu z chemioterapią w ramach badań klinicznych.

Do najcięższych działań niepożądanych towarzyszących podaniu leku należały:

- Perforacje żołądkowo-jelitowe;

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

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

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

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane leku związane ze stosowaniem produktu Avastin® w skojarzeniu z różnymi rodzajami chemioterapii w licznych wskazaniach. Reakcje te występowały co najmniej z 2% różnicą w porównaniu do grupy kontrolnej (reakcje stopnia 3-5 wg skali NCI-CTCAE) lub co najmniej z 10% różnicą w porównaniu do grupy kontrolnej (reakcje stopnia 1-5 wg skali NCI-CTCAE), z badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu po wprowadzeniu do obrotu, ze spontanicznego zgłaszania działań niepożądanych, badań epidemiologicznych/nieinterwencyjnych lub obserwacyjnych lub na podstawie oceny zgłoszeń pojedynczych przypadków działań niepożądanych.

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

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

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

Tabela 21. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem bewacyzumabu [2]

Układ/narząd/działania niepożądane		Częstość w skali 3-5 NCI-CTC ($\geq 2\%$ różnica pomiędzy badanymi grupami, w ≥ 1 badaniu klinicznym)		Reakcje wszystkich stopni ($\geq 10\%$ różnica pomiędzy badanymi grupami, w ≥ 1 badaniu klinicznym)	
		Bardzo często	Często	Bardzo często	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Odwodnienie		X		X
	Anoreksja			X	
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa*	X		X	
	Udar mózgu Omdlenia Senność		X		X
	Ból głowy		X	X	
	Dyzartria Zaburzenie smaku			X	

Układ/narząd/działania niepożądane		Częstość w skali 3-5 NCI-CTC (≥2% różnica pomiędzy badanymi grupami, w ≥1 badaniu klinicznym)		Reakcje wszystkich stopni (≥10% różnica pomiędzy badanymi grupami, w ≥1 badaniu klinicznym)	
		Bardzo często	Często	Bardzo często	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość Reakcje poinfuzyjne*				X
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Nudności Wymioty Ból brzucha	X		X	
	Perforacja jelita Niedrożność jelita Niedrożność jelit Przetoki odbytniczo-pochwowe Zaburzenia żołądkowo-jelitowe Ból odbytu		X		X
	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej		X	X	
	Zaparcia Krwotoki z odbytnicy			X	
	Perforacje żołądkowo-jelitowe				X
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Posocznica Zapalenie tkanki łącznej Ropień* Zakażenie Zakażenie dróg moczowych		X		X
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Gorączka neutropeniczna Leukopenia Małopłytkowość Neutropenia*	X		X	
	Niedokrwistość Limfopenia		X		X
Zaburzenia oka	Zaburzenia oka Zwiększone łzawienie			X	
Zaburzenia serca	Zastoinowa niewydolność serca* Tachykardia nadkomorowa		X		X
Zaburzenia naczyniowe	Zakrzepica zatorowa (tętnicza)* Krwotok* Zakrzepica żył głębokich		X		X

Układ/narząd/działania niepożądane		Częstość w skali 3-5 NCI-CTC (≥2% różnica pomiędzy badanymi grupami, w ≥1 badaniu klinicznym)		Reakcje wszystkich stopni (≥10% różnica pomiędzy badanymi grupami, w ≥1 badaniu klinicznym)	
		Bardzo często	Często	Bardzo często	Często
	Zakrzepica zatorowa (żylna)*		X	X	
	Nadciśnienie*	X		X	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwotok płucny/ Krwioplucie* Zatorowość płucna Niedotlenienie		X		X
	Krwawienie z nosa		X		X
	Duszność		X	X	
	Nieżyt nosa			X	
	Zaburzenie mowy				X
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Komplikacje w gojeniu ran*		X	X	
	Zespół erytrodysestezji dłoniowo- podeszwowej		X		X
	Złuszczające zapalenie skóry Sucha skóra Przebarwienia skóry			X	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	Oslabienie mięśni Bóle mięśniowe Przetoka* Ból pleców		X		X
	Bóle stawów		X	X	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Białkomocz*		X	X	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ból miednicy		X		X
	Niewydolność jajników*			X	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie Zmęczenie	X		X	
	Ból Zapalenie błon śluzowych		X	X	
	Ospałość		X		X
	Gorączka			X	

Układ/narząd/działania niepożądane		Częstość w skali 3-5 NCI-CTC (≥2% różnica pomiędzy badanymi grupami, w ≥1 badaniu klinicznym)		Reakcje wszystkich stopni (≥10% różnica pomiędzy badanymi grupami, w ≥1 badaniu klinicznym)	
Działania niepożądane		Bardzo często	Często	Bardzo często	Często
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała			X	

* Pojęcia medyczne przedstawiają zbiorcze działania niepożądane a nie pojedyncze jednostki chorobowe lub terminy medyczne słownika MedDRA stosowane przed i po dopuszczeniu produktu do obrotu (ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities). Pojęcia te mogą być związane z takim samym podłożem patofizjologicznym (np. działania niepożądane o charakterze zakrzepowo-zatorowym, wliczając w to incydenty w obrębie naczyń mózgowych, zawał serca, przemijające napady niedokrwienne mózgu i inne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe)

 Tabela 22. Zdarzenia niepożądane raportowane po wprowadzeniu bewacyzumabu na rynek [2]

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Reakcje (częstość*)
Zaburzenia układu nerwowego	Encefalopatia nadciśnieniowa (bardzo rzadko) Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (rzadko)
Zakażenia i zarażenia posożytnicze	Martwicze zapalenie powięzi zazwyczaj wtórne do powiklanego gojenia ran, perforacji układu pokarmowego lub powstania przetoki (rzadko)
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości i reakcje podczas wlewu (nieznana); z możliwymi objawami współistniejącymi: duszność/trudności w oddychaniu, nagłe zaczerwienienie/rumień/wysypka, obniżone ciśnienie tętnicze lub nadciśnienie, desaturacja krwi tętniczej tlenem, bóle w klatce piersiowej, dreszcze i nudności/wymioty
Zaburzenia naczyniowe	Zakrzepowa mikroangiopatia nerkowa, która może objawiać się klinicznie białkomoczem (nieznana) niezależnie od jednoczesowego stosowania sunitynybu
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Perforacja przegrody nosa (częstość nieznana) Nadciśnienie płucne (częstość nieznana) Dysfonia (często)
Zaburzenia żołądka i jelit	Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy (nieznana)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Perforacja pęcherzyka żółciowego (nieznana)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Wśród pacjentów leczonych produktem Avastin obserwowano przypadki martwicy kości szczęki lub żuchwy, w większości zdarzenia te występowały u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki/żuchwy, zwłaszcza leczonych bisfosfonianami w postaci dożylniej i (lub) chorobami jamy ustnej wymagającymi zastosowania inwazyjnej procedury stomatologicznej
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	Zgłaszano przypadki wad rozwojowych płodu u kobiet leczonych bewacyzumabem w monoterapii lub w połączeniu z chemioterapeutykami o znanym embriotoksycznym działaniu

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

8.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji umieszczonych na stronach FDA, EMA, URPL i WHO Uppsala Monitoring Centre

W dniu 10.07.2017 r. przeprowadzono wyszukiwanie alertów/ powiadomień dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Avastin® na stronach internetowych następujących agencji zajmujących się m.in. monitorowaniem bezpieczeństwa leków:

- FDA (Food and Drug Agency) – sekcja Drug Safety [safety alerts];
- EMA (European Medicine Agency);
- URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych);
- WHO Uppsala Monitoring Centre;

wpisując w okienko przeglądarki nazwę substancji czynnej.

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

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

Tabela 23. Alerty dotyczące bezpieczeństwa stosowania Avastin®

Data publikacji informacji	Rodzaj zgłaszanego zdarzenia	Częstotliwość
URPLW MiPB		
30.11.2010 [http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat_Avastin.dat_.pdf]	Populacja: pacjenci onkologiczni leczeni dodatkowo bisfosfonianami Rodzaj AE: 55 przypadków martwicy kości zuchwy Stopień nasilenia: bd Źródło danych: dane z rejestru ADVENT (populacja 800 000)	Bardzo rzadkie 1/ 10 000
15.05.2013 [http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Avastin_necrotising_fasciitis_D_HPC_FINAL.pdf]	Populacja: pacjenci onkologiczni Rodzaj AE: przypadki martwiczego zapalenia powięzi Stopień nasilenia: bd (część zakończona zgonem) Źródło danych: bd Decyzja EMA informacja ta została dodana do CHPL leku Avastin®	Rzadko
FDA		
09.2011 [https://wayback.archive-it.org/7993/20161023083752/http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm275758.htm]	Populacja: 179 kobiet w okresie przedmenopauzalnym Rodzaj AE: niewydolność jajników Stopień nasilenia: bd Źródło danych: badania postmarketingowe	Nowe przypadki: 34% vs 2% (w grupach B+mFOLFOX vs mFOLFOX)
09.2011 [http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm166896.htm]	Populacja: 1401 pts z mCRC Rodzaj AE: zdarzenia zakrzepowo-zatorowe Stopień nasilenia: bd Źródło danych: prospektywne badania kliniczne	13,5% vs 9,6% odpowiednio w grupach z bewacyzumabem vs CT
03.2013 [https://wayback.archive-it.org/7993/20161023083752/http://	Rodzaj AE: komplikacje w gojeniu się ran oraz martwica zapalenia powięzi (wtórna zwykle po	Nie podano

Data publikacji informacji	Rodzaj zgłaszanego zdarzenia	Częstotliwość
<p>www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm275758.htm</p>	<p>powikłaniach gojenia się ran, perforacji żołądka lub przetoki, część zakończona zgonem) Stopień nasilenia: bd Źródło danych: badania postmarketingowe</p>	
<p>12.2013 [https://wayback.archive-it.org/7993/20161023083752/http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm275758.htm]</p>	<p>Populacja: pacjenci leczeni B z CT, u których wcześniej stwierdzono występowanie zakrzepicy zatorowej tętnic, cukrzycy oraz w wieku powyżej 65 roku życia są istotnie częściej narażeni na wystąpienie wymienionych AE Rodzaj AE: zakrzepica zatorowa tętnic, białkomocz Stopień nasilenia: bd Źródło danych: badania kliniczne</p>	<p>Nie podano</p>
EMA		
<p>01.06.2006 [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000582/WC500029264.pdf]</p>	<p>Populacja: pacjenci onkologiczni Rodzaj AE: odwracalna tylna leukoencefalopatia/encefalopatia nadciśnieniowa</p>	<p>Nie podano</p>
<p>24.07.2008 [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000582/WC500029264.pdf]</p>	<p>Populacja: pacjenci onkologiczni leczeni B wraz z wysokimi dawkami sunitynibu Rodzaj AE: przypadki mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej (MAHA) Stopień nasilenia: bd Źródło danych: badania kliniczne I fazy</p>	<p>Nie podano</p>
<p>18.11.2010 [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000582/WC500029264.pdf]</p>	<p>Populacja: pacjenci onkologiczni leczeni bisfosfonianami Rodzaj AE: przypadki martwicy kości żuchwy Stopień nasilenia: bd Źródło danych: baza Eudravigilance</p>	<p>Nie podano</p>
<p>23.06.2011 [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000582/WC500029264.pdf]</p>	<p>Populacja: pacjenci z rakiem jelita grubego (populacja kobiet przed menopauzą) Rodzaj AE: przypadki niewydolności jajników Stopień nasilenia: bd Źródło danych: badania kliniczne III fazy</p>	<p>Nie podano</p>
<p>21.02.2013 [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000582/WC500029264.pdf]</p>	<p>Populacja: pacjenci onkologiczni Rodzaj AE: przypadki komplikacji w gojeniu w tym nieszczelności zespolenia Stopień nasilenia: część zakończyła się zgonem pacjenta Źródło danych: bd</p>	<p>Nie podano</p>
<p>25.04.2013 [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000582/WC500029264.pdf]</p>	<p>Populacja: pacjenci onkologiczni Rodzaj AE: przypadki martwiczego zapalenia powięzi Stopień nasilenia: część zakończyła się zgonem pacjenta Źródło danych: bd Zdarzenie to jest zazwyczaj wtórne do powikłanego gojenia ran, perforacji układu pokarmowego lub powstania przetoki. U chorych, u których wystąpiło</p>	<p>rzadko</p>

Data publikacji informacji	Rodzaj zgłaszanego zdarzenia	Częstotliwość
martwicze zapalenie powięzi, należy przerwać terapię produktem Avastin® i wdrożyć niezwłocznie odpowiednie leczenie.		
26.02.2015 [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000582/WC500029264.pdf]	Populacja: kobiety leczone bewacyzumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią Rodzaj AE: zaburzenia płodu Stopień nasilenia: bd Źródło danych: badania postmarketingowe	Nie podano
22.10.2015 [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000582/WC500029264.pdf]	Populacja: pacjenci leczeni bewacyzumabem Rodzaj AE: białkomocz Stopień nasilenia: IV stopień Źródło danych: badania kliniczne	Do 1,4% pacjentów leczonych bewacyzumabem

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

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu przeprowadzono analizując odnalezione publikacje przedstawiające wyniki metaanaliz randomizowanych prób klinicznych, porównujących bezpieczeństwo leczenia bewacyzumabu w skojarzeniu z CT w porównaniu do samej CT w populacji pacjentów onkologicznych, niezależnie od typu nowotworu. Opracowania te niespełniają predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy ze względu na szerszą niż określona w metodyce analizy populację pacjentów. Jednakże wytyczne AOTMiT [5], dopuszczają możliwość przedstawienia w ramach analizy bezpieczeństwa danych dla szerszej populacji chorych.

Wyniki zidentyfikowanych opracowań zostały przedstawione tabelarycznie poniżej.

Tabela 24. Wyniki z najbardziej aktualnych opracowań wtórnych (2010-2017) oceniających bezpieczeństwo leczenia bewacyzumabem wśród pacjentów onkologicznych

Publikacja	Metodyka	Populacja	Wyniki i wnioski
Ann 2010 [58]	<p><u>Cel:</u> ocena ryzyka występowania podwyższonego ciśnienia krwi wśród pacjentów z nowotworami leczonych bewacyzumabem</p> <p><u>Synteza wyników:</u> przegląd systematyczny RCT (19) z metaanalizą</p> <p><u>Źródła informacji:</u> PubMed, Cochrane, Embase (do XI 2009), ASCO (2000 do XI 2009)</p>	<p><u>Populacja:</u> Populację pacjentów włączonych do badań stanowili chorzy z nowotworami (CRC, RCC, NSCLC, BC, mezotelioma, rak trzustki) N= 12,949</p>	<p><u>Wyniki:</u> Skumulowane całkowite ryzyko wystąpienia podwyższonego ciśnienia wśród chorych leczonych bewacyzumabem</p> <p>W populacji ogółem dla dawki 2,5 mg/kg tydz. RR_{95%CI} = 4,11 [2,49; 6,78]; fixed, I² = 35%</p> <p>dla dawki 5,0 mg/kg tydz. RR_{95%CI} = 7,17 [3,91; 13,13]; random I² = 44,8%</p> <p>W populacji chorych z CRC dla dawki 5,0 mg/kg tydz. RR_{95%CI} = 4,87 [1,32; 17,88], fixed, I² = 20,3%</p>

<p>Chen 2013 [61]</p>	<p><u>Celi:</u> ocena ryzyka występowania choroby niedokrwiennej serca wśród pacjentów z nowotworami leczonych bewacyzumabem</p> <p><u>Synteza wyników:</u> przegląd systematyczny badań (7) z metaanalizą</p> <p><u>Źródła informacji:</u> PubMed, Embase, Web of Science (do X 2012)</p>	<p><u>Populacja:</u> Populację pacjentów włączonych do badań stanowili chorzy z nowotworami (CRC, RCC, rak wątroby) N= 4,617</p>	<p><u>Wyniki:</u> Skumulowane całkowite ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca wśród chorych leczonych bewacyzumabem</p> <p>W populacji ogółem dla dawki 2,5 mg/kg tydz. RR_{95%CI} = 2,14 [1,09; 4,19]; fixed, I² =12%</p> <p>dla dawki 5,0 mg/kg tydz. RR_{95%CI} = 4,81 [1,03; 22,42]; fixed, I² =0%</p> <p>W populacji chorych z CRC RR_{95%CI} = 2,13 [1,11;4,06], bd</p>
-----------------------	--	--	---

Wyniki:

AE 3-4 stopnia

RR_{95%CI} = 1,07 [1,02; 1,12]; random, I² =80%

Nadciśnienie

RR_{95%CI} = 3,06 [2,45; 3,83]; fixed, I² =0%

Białkomocz

RR_{95%CI} = 1,47 [1,21; 1,77]; fixed, I² =9%

Krwawienia

RR_{95%CI} = 2,21 [1,58; 3,09]; fixed, I² =32%

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

RR_{95%CI} = 1,43 [1,21; 1,69]; fixed, I² =26%

Krwawienia/perforacje przewodu pokarmowego

RR_{95%CI} = 2,12 [1,37; 3,27]; fixed, I² =33%

Biegunka

RR_{95%CI} = 1,24 [1,09; 1,40]; fixed, I² =19%

Lekopenia

RR_{95%CI} = 1,17 [0,98; 1,39]; fixed, I² =0%

Neutropenia

RR_{95%CI} = 0,75 [0,26; 2,19]; random, I² =91%

Krwawienie z nosa

RR_{95%CI} = 1,95 [0,58; 6,50]; random, I² =83%

Zgony (AE 5 stopnia)

RR_{95%CI} = 0,95 [0,67; 1,35]; fixed, I² =0%

Cel:

ocena bezpieczeństwa stosowania
bewacyzumabu wśród pacjentów
z mCRC

Synteza wyników:

przegląd systematyczny badań (15)
z metaanalizą

Źródła informacji:

PubMed, Ovid, The Cochrane
Library, Chinese Biomedicine
Databases (do VIII 2013)

Populacja:

Populację pacjentów włączonych
do badań stanowił chorzy z

mCRC
N= 6,937

Wyniki:

Skumulowane całkowite ryzyko wystąpienia AE w populacji ogółem:

Poważne działania niepożądane (SAE)

RR_{95%CI} = 1,10 [1,01; 1,19], random I2= 72%

Nadciśnienie

RR_{95%CI} = 4,30 [2,97; 6,21] random, I2= 54%

Krwawienia z nosa

RR_{95%CI} = 4,31 [2,85; 6,5] fixed I2= 0%

Zdarzenia sercowe

RR_{95%CI} = 2,59 [0,89; 7,53] fixed I2= 0%

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

RR_{95%CI} = 1,29 [1,09; 1,53] fixed I2= 32%

Krwawienia/perforacje w obrębie przewodu pokarmowego

RR_{95%CI} = 4,76 [2,15; 10,49] fixed I2= 0%

Białkomocz

RR_{95%CI} = 2,43 [1,61; 3,68], random I2= 74%

Trombocytopnia

RR_{95%CI} = 1,87 [1,17; 2,97] fixed I2= 30%

Leukopenia

RR_{95%CI} = 1,1,23 [1,04; 1,47] Fixed I2= 0%

Biegunka

Populacja:

Populację pacjentów włączonych do badań stanowiłi chorzy z nowotworami (mCRC, mRCC, NSCLC, mBC)

Cel:

ocena bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu wśród pacjentów z nowotworami

Synteza wyników:

przegląd systematyczny RCT (13) z metaanalizą

Źródła informacji:

Medline (do V 2008), Embase (do IX 2007), Web of Science (do VI 2007)

Geiger-Gritsch 2010 [65]

	<p>RR_{95%CI} = 1,27 [1,04;1,55] random I²= 57%</p> <p>Neutropenia</p> <p>RR_{95%CI} = 0,92 [0,39; 2,17] random I²= 90%</p> <p>Zaburzenia gojenia się ran</p> <p>RR_{95%CI} = 1,29 [0,43; 3,84] fixed I²= 0%</p> <p>Zgon z powodu AE (5 stopień)</p> <p>RR_{95%CI} = 1,33 [0,91; 1,95] fixed I²= 32%</p> <p>Zmęczenie</p> <p>RR_{95%CI} = 1,27 [1,05; 1,53] fixed I²= 6%</p>
<p>Hang 2011 [66]</p>	<p><u>Cel:</u> ocena ryzyka krwawienia w stopniu ≥ 3 wśród pacjentów z nowotworami leczonych bewacyzumabem</p> <p><u>Synteza wyników:</u> przegląd systematyczny RCT (22) z metaanalizą</p> <p><u>Źródła informacji:</u> PubMed, Cochrane, Embase (do XI 2009), ASCO (od 2000 do XI 2009)</p> <p><u>Populacja:</u> Populację pacjentów włączonych do badań stanowiłi chorzy z nowotworami (CRC, RCC, NSCLC, mBC, rak trzustki) N= 14,277</p> <p><u>Wyniki:</u> Skumulowane całkowite ryzyko krwawienia (≥ 3 stopień) W populacji ogółem RR_{95%CI} = 1,60 [1,19; 2,15], fixed I²= 9,8% W populacji chorych z CRC RR_{95%CI} = 1,23 [0,80;1,89], fixed I²= 15,2%</p>

<p>Hopani 2010 [68]</p>	<p><u>Cel:</u> ocena ryzyka wystąpienia ciężkich przypadków krwawienia wśród pacjentów z nowotworami leczonych bewacyzumabem</p> <p><u>Synteza wyników:</u> przegląd systematyczny RCT (20) z metaanalizą</p> <p><u>Źródła informacji:</u> PubMed, Web of Science (do V 2009), ASCO (2000 do V 2009)</p>	<p><u>Populacja:</u> Populację pacjentów włączonych do badań stanowili chorzy z nowotworami (CRC, RCC, NSCLC, BC, mesotelioma, rak trzustki) N= 12,617</p>	<p><u>Wyniki:</u> Skumulowane całkowite ryzyko wystąpienia ciężkich krwawień wśród chorych leczonych bewacyzumabem</p> <p>W populacji ogółem RR_{95%CI} = 2,48 [1,93; 3,18], random I² = 53,2%</p> <p>W populacji chorych z CRC RR_{95%CI} = 1,45 [0,88; 2,38]</p>
<p>Hong 2014 [66]</p>	<p><u>Cel:</u> ocena ryzyka wystąpienia kończących się zgonem AE wśród pacjentów z nowotworami leczonych bewacyzumabem</p> <p><u>Synteza wyników:</u> przegląd systematyczny RCT (34) z metaanalizą</p> <p><u>Źródła informacji:</u> PubMed, Embase, The Cochrane Central Register of Controlled Trials (do VIII 2013) ASCo (do VIII 2013)</p>	<p><u>Populacja:</u> Populację pacjentów włączonych do badań stanowili chorzy z nowotworami (CRC, RCC, NSCLC, BC, mesotelioma, rak trzustki, rak żołądka) N= 25,424</p>	<p><u>Wyniki:</u> Skumulowane całkowite ryzyko zgonu w przebiegu AE wśród leczonych bewacyzumabem</p> <p>W populacji ogółem RR_{95%CI} = 1,29 [1,05; 1,57], fixed I² = 16%</p> <p>W populacji chorych z CRC RR_{95%CI} = 1,29 [0,84; 1,99], fixed I² = 0%</p>

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza efektywności klinicznej

<p>Ranpura 2010 [80]</p>	<p>Cel: ocena ryzyka wystąpienia naciśnienia w stopniu 3-4 wśród pacjentów z nowotworami leczonych bewacyzumabem</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny RCT (20) z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: Pubmed, Web of Science (do V 2009), ASCO (2000 do V 2009)</p>	<p>Populacja: Populację pacjentów włączonych do badań stanowiłi chorzy z nowotworami (CRC, RCC, NSCLC, BC, mesotelioma, rak trzustki) N= 12,569</p>	<p>Wyniki:</p> <p>Skumulowane ryzyko wystąpienia nadciśnienia 3-4 stopniu nasilenia W populacji ogółem RR_{95%CI} = 5,28 [4,15; 6,71], fixed I² = 22,7%</p> <p>W populacji chorych z mCRC RR_{95%CI} = 5,24 [3,89; 7,05], I² = <0,001</p> <p>Niekorzystny efekt obserwowano niezależnie od wielkości przyjętej dawki B (5 vs 2,5mg/kg tydz.)</p>
<p>Ranpura 2010 [81]</p>	<p>Cel: ocena ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, udaru oraz zakrzepicy tętniczej wśród pacjentów leczonych bewacyzumabem</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny RCT (20) z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: Pubmed, Web of Science (do V 2009), ASCO (2000 do V 2009)</p>	<p>Populacja: Populację pacjentów włączonych do badań stanowiłi chorzy z nowotworami (CRC, RCC, NSCLC, BC, mesotelioma, rak sutka,rak trzustki) N= 12,617</p>	<p>Wyniki:</p> <p>Skumulowane ryzyko wystąpienia zakrzepicy tętniczej ogółem W populacji ogółem RR_{95%CI} = 2,08 [1,28; 3,40], fixed I² = 22,8%</p> <p>W populacji chorych z CRC RR_{95%CI} = 2,79 [1,42; 5,49] I² = bd</p> <p>Skumulowane ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca W populacji ogółem RR_{95%CI} = 2,14 [1,412; 4,08] I²< 0,001</p> <p>Skumulowane ryzyko wystąpienia udaru W populacji ogółem RR_{95%CI} = 1,37 [0,67; 2,79] I²< 0,001</p>

<p>Ranpura 2011 [82]</p>	<p>Cel: ocena ryzyka wystąpienia zgonu wśród pacjentów z nowotworami leczonych bewacyzumabem</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny RCT (16) z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: PubMed, EMBASE (do X 2010), ASCO (do X 2010)</p>	<p>Populacja: Populację pacjentów włączonych do badań stanowił chorzy z nowotworami (mCRC, RCC, NSCLC, rak trzustki, rak sutka, międzybłoniak oplotuncy) N = 10,217</p>	<p>Wyniki:</p> <p>Ryzyko przedwczesnego zgonu w populacji ogółem RR_{95%CI} = 1,33 [1,02; 1,73], I² = 26,67%</p> <p>w populacji pacjentów z mCRC RR_{95%CI} = 1,05 [0,63; 1,74], I² = 26,67%, I² bd</p> <p>Efekt był zależny od dawki B, wykazano, iż dawka 2,5 mg/kg tydzień nie przyczyniała się do istotnego zwiększenia ryzyka zgonu RR= [95%CI: 0,82; 1,81], analizowano również wpływ samej CT dołączonej od terapii B, wykazano, iż chemioterapia oparta na pochodnych platyny oraz taksanach zwiększa ryzyko zgonu, podczas gdy dla pozostałych CT nie odnotowano takiego związku.</p>
---------------------------------	--	--	--

Wyniki:

Skumulowane ryzyko wystąpienia anemii w populacji ogółem

Anemia ogółem

RR_{95%CI} = 0,81 [0,68; 0,96], fixed I² = 0%

Anemia (3-4 stopnia)

RR_{95%CI} = 0,73 [0,60; 0,89], fixed I² = 6,3%

Neutropenia (ogółem)

RR_{95%CI} = 1,15 [1,01; 1,30], fixed I² = 0%

Neutropenia (3-4 stopnia)

RR_{95%CI} = 1,08 [1,02; 1,13], fixed I² = 29,2%

Trombocytopenia (ogółem)

RR_{95%CI} = 1,22 [1,00; 1,48], fixed I² = 0,1%

Trombocytopenia (3-4 stopnia)

RR_{95%CI} = 1,10 [0,79; 1,54], random I² = 45,5%

Neutropenia gorączkowa (3-4 stopnia)

RR_{95%CI} = 1,31 [1,08; 1,58], fixed I² = 0%

Schutz 2011 [84]

Cel:

ocena ryzyka wystąpienia toksyczności hematologicznej wśród pacjentów z nowotworami leczonych bewacyzumabem

Synteza wyników:

przegląd systematyczny RCT (16) z metaanalizą

Źródła informacji:

Medline (do IX 2009)

ASCO (od 2004 do VII 2010)

Populacja:

Populację pacjentów włączonych do badań stanowili chorzy z nowotworami (CRC, RCC, NSCLC, PC, rak trzustki, rak sutka, mesotelioma) N= 15,263

<p>Schutz 2011 [83]</p>	<p>Cel: ocena ryzyka wystąpienia niedokrwienia tętniczego wśród pacjentów z nowotworami leczonych bewacyzumabem</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny RCT (16) z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: Medline, Web Of Science (do IX 2010), ASCO (od 2004 do VII 2010)</p>	<p>Populacja: Populację pacjentów włączonych do badań stanowili chorzy z nowotworami (CRC, RCC, NSCLC, PC, rak trzustki, rak sutka, mesotelioma) N= 13,026</p>	<p>Wyniki: Skumulowane ryzyko wystąpienia niedokrwienia tętniczego w populacji ogółem RR_{95%CI} = 1,46 [1,11; 1,93] fixed I² = 11,6% W populacji chorych z CRC RR_{95%CI} = 1,88 [1,29; 2,75] I² = bd</p>
--------------------------------	---	---	---

<p>Wyniki:</p> <p>Skumulowane ryzyko wystąpienia zdarzeń mózgowo-naczyniowych w populacji ogółem $RR_{95\%CI} = 3,28 [1,97; 5,48]$ fixed $I^2 = 0\%$</p> <p>Niekorzystny efekt obserwowano jedynie w przypadku stosowania wyższych dawek bewacyzumabu (5 mg/kg/tydzień)</p> <p>Zdarzenia mózgowo-naczyniowe o charakterze niedokrwinnym</p> <p>$RR_{95\%CI} = 3,22 [1,71; 6,07]$, fixed $I^2 = 0\%$</p> <p>Krwawienie mózgowe</p> <p>$RR_{95\%CI} = 3,09 [1,36; 6,99]$, fixed $I^2 = 0\%$</p> <p>W populacji chorych z CRC</p> <p>$RR_{95\%CI} = 2,28 [0,90; 5,73]$</p> <p>W populacji chorych z mCRC</p> <p>$RR_{95\%CI} = 6,42 [1,16; 35,57]$</p>	<p>Cel:</p> <p>ocena ryzyka wystąpienia zdarzeń mózgowo-naczyniowych wśród pacjentów z nowotworami leczonych bewacyzumabem</p> <p>Synteza wyników:</p> <p>przegląd systematyczny RCT (17) z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji:</p> <p>Pubmed (do II 2014), Web of Science, ASCO (od 2004 do XI 2013)</p>	<p>Populacja:</p> <p>Populację pacjentów włączonych do badań stanowili chorzy z nowotworami (CRC, RCC, NSCLC, PC, rak trzustki, rak sutka, mesotelioma, melanoma) N= 12,917</p>
<p>Zuo 2014 [92]</p>		

<p>W.X.QI 2014 [91]</p>	<p>Cel: ocena ryzyka wystąpienia perforacji żołądkowo-jelitowej wśród pacjentów z nowotworami leczonych bewacyzumabem</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny RCT (33) z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: Pubmed Web Of Science (do XII 2013), ASCO (od 2004 do XII 2013), clinicaltrials.gov</p>	<p>Populacja: Populację pacjentów włączonych do badań stanowili chorzy z nowotworami (CRC, RCC, NSCLC, PC, rak trzustki, rak sutki, mesotelioma, melanoma) N= 26 833</p>	<p>Wyniki: Skumulowane ryzyko wystąpienia perforacji żołądkowo-jelitowej w populacji ogółem RR_{95%CI} = 3,35 [2,35; 4,79] fixed I² =0%</p> <p>Skumulowane ryzyko wystąpienia perforacji żołądkowo-jelitowej (konczącej się zgonem) w populacji ogółem RR_{95%CI} = 3,08 [1,04; 9,08], fixed I² =0%</p> <p>Niekorzystny efekt obserwowano niezależnie od wielkości przyjętej dawki iB (5 vs 2,5mg/kg tydz.) W populacji chorych z CRC RR_{95%CI} = 2,84 [1,43; 5,61]</p>
<p>Alahmari 2016 [106]</p>	<p>Cel: ocena ryzyka wystąpienia całkowitych, żylnych i tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych wśród pacjentów z CRC leczonych bewacyzumabem+CT</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny RCT (22) z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: Pubmed, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (1.01.2003 – 31.12.2014) – ograniczenie na RCT i ludzi, język: angielski</p>	<p>Populacja: Populację pacjentów włączonych do badań stanowili chorzy z nowotworami jelita grubego (CRC) leczeni bewacyzumabem +CT w porównaniu do chemioterapii (CT) N= 13 185</p>	<p>Wyniki: Skumulowane ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych ogółem istotnie większe w grupie leczonych B RR_{95%CI} = 1,33 [1,19; 1,49]; p=0,001 I²=1,37%</p> <p>Skumulowane ryzyko wystąpienia żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych: RR_{95%CI} = 1,24 [1,09; 1,42], p=0,001, I² =0%</p> <p>Podobnie niekorzystny efekt obserwowano dla tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych: RR_{95%CI} = 1,63 [1,16; 2,28], p=0,005, I² =0%</p>

<p>Zhong 2016 [107]</p>	<p><u>Cel:</u> ocena ryzyka wystąpienia komplikacji gojenia ran wśród pacjentów z CRC leczonych bewacyzumabem w różnych onkologicznych wskazaniach</p> <p><u>Synteza wyników:</u> przegląd systematyczny RCT (7) z metaanalizą</p> <p><u>Źródła informacji:</u> Pubmed, EMBASE, Cochrane Library (do 06.2016)</p>	<p><u>Populacja:</u> Populację pacjentów włączonych do badań stanowili chorzy leczeni bewacyzumabem z różnymi nowotworami: jelita grubego (CRC) – 2 badania, raka piersi – 2 badania, rak narki z przerzutami – 1 badanie, nie drobnokomórkowy rak płuc – 1 badanie, gruczolakorak żołądkowo-przełykowy – 1 badanie N= 5147</p>	<p><u>Wyniki:</u> Skumulowane ryzyko wystąpienia zdarzeń komplikacji gojenia się ran wśród (pacjentów onkologicznych było istotnie większe w grupie leczonych bewacyzumabem w porównaniu do rutynowej praktyki OR_{95%CI} = 2,32 [1,43; 3,75]; p<0,001, fixed I² =26%</p> <p>W podgrupie pacjentów z rakiem jelita grubego: OR_{95%CI} = 5,81 [2,0; 16,85] – wynik 1 badania (operacyjni), p=0,001, heterogeniczność nie oszacowana (w 1 badaniu zero zdarzeń)</p>
--------------------------------	---	---	--

9. WNIOSKI

9.1. Wnioski dla porównania B + FOLFIRI vs C+FOLFIRI w I linii leczenia w populacji KRAS WT i RAS WT mCRC

W ramach porównania bewacyzumabu podawanego ze schematem FOLFIRI (B+FOLFIRI) z cetuksymabem w skojarzeniu z FOLFIRI (C+FOLFIRI) w I linii leczenia pacjentów z mCRC (populacja RAS WT) analizowano wyniki odnalezionych podczas systematycznego wyszukiwania badań randomizowanych: FIRE-3 oraz CALGB/SWOG 80405, które cechowała wysoka wiarygodność. Brak istotnej heterogeniczności klinicznej i metodologicznej prób umożliwił przeprowadzenie metaanalizy dostępnych wyników OS i PFS – kluczowych punktów końcowych w ramach skuteczności klinicznej dla porównania bezpośredniego B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI w analizowanej populacji pacjentów.

Zarówno w ocenie przeżycia całkowitego (OS), jak i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) nie wykazano istotnej statystycznie przewagi żadnej z porównywanych interwencji w I linii leczenia pacjentów z populacji wnioskowanej RAS WT (bez mutacji w genach KRAS lub NRAS na eksonach 2, 3, 4), a także nieco szerszej populacji obejmującej pacjentów bez mutacji KRAS (bez mutacji w genie KRAS jedynie na eksonie 2; możliwe mutacje na eksonach 3 i 4) mCRC. Mediana OS w grupie B+FOLFIRI wynosiła 25 miesięcy (FIRE-3) i ok. 33-35 miesięcy (CALGB/SWOG 80405) w obu populacjach, a w grupie komparatora ok. 29 – 33 miesięcy (oba badania). Uzyskany hazard względny wystąpienia zgonu dla porównania B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI wyniósł 1,18 (95% CI: 0,76; 1,82) w populacji RAS WT mCRC oraz 1,05 (95% CI: 0,68; 1,63) w populacji KRAS WT mCRC. Podobnie, hazard względny wystąpienia progresji choroby lub zgonu wyniósł dla tego porównania 1,00 (95% CI: 0,83; 1,21) w populacji RAS WT (metaanaliza FIRE-3 i CALGB/SWOG 80405) oraz 0,94 (95% CI: 0,79; 1,14) w populacji KRAS WT mCRC (wynik z FIRE-3). Zaś mediany PFS wahały się od 10 miesięcy w obu grupach (FIRE-3) do 12-13 miesięcy w drugim badaniu. Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy badań w ocenie PFS i OS w okresie obserwacji od 33 do 47 miesięcy, można mówić o braku różnic istotnych statystycznie pomiędzy I linią leczenia bewacyzumabem a cetuksymabem, oba leki podawane w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI u pacjentów z mCRC bez mutacji aktywującej RAS, co również zostało potwierdzone w nieco szerszej populacji KRAS WT.

Z uwagi na brak dostępu do danych z badania CALGB/SWOG 80405 dla innych ocenianych punktów końcowych dla subpopulacji leczonej bewacyzumabem i cetuksymabem jedynie w skojarzeniu z FOLFIRI, wnioski odnośnie odpowiedzi na leczenie, wtórnej resekcji przerzutów oraz bezpieczeństwa porównywanych interwencji oparto jedynie o wyniki badania FIRE-3 dla populacji RAS WT i KRAS WT mCRC.

Obliczony iloraz szans wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) w obu populacjach mCRC wskazuje na brak różnic istotnych statystycznie dla porównania B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI ($p=0,17$ i $p=0,32$, odpowiednio dla RAS WT i KRAS WT) w okresie obserwacji 40 miesięcy. Wynik znamieny na korzyść bewacyzumabu uzyskano w ocenie choroby stabilnej w populacji RAS WT (OR=2,31 (95% CI: 1,35; 3,92)) oraz KRAS WT mCRC (OR=1,86 (95% CI: 1,26; 2,75)). Jedyny wynik istotny na korzyść komparatora uzyskano w ocenie odpowiedzi całkowitej (CR), gdzie iloraz szans jej wystąpienia wyniósł 0,3 (95% CI: 0,1; 0,93) w populacji KRAS WT, natomiast dla analizowanej populacji RAS WT obliczony OR=0,21 był na pograniczu istotności statystycznej ($p=0,05$). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w ocenie częściowej odpowiedzi na leczenie (PR), jak i progresji choroby (PD) w obu populacjach, choć warto zauważyć, że kierunek efektu w ocenie progresji choroby był na korzyść bewacyzumabu. Podobny efekt terapeutyczny dla porównywanych interwencji uzyskano również w ocenie wtórnej resekcji przerzutów, oraz TTR (czasu do wystąpienia odpowiedzi), czy DOR czasu trwania odpowiedzi na leczenie.

Warto dodać, że w badaniu FIRE-3, w którym 76% vs 78% pacjentów dla B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI kontynuowało leczenie w ramach II linii, większy odsetek pacjentów z grupy C+FOLFIRI (47%) zmienił leczenie na bewacyzumab, w porównaniu do pacjentów leczonych B+FOLFIRI u których 41% zmieniło leczenie na cetuksymab w II linii.. Wyniki te przemawiają za tym, że bewacyzumab jest lepiej tolerowaną terapią niż cetuksymab. Poniekąd

wskazują na to również wyniki analizy bezpieczeństwa, choć ogółem profil bezpieczeństwa jest porównywalny, jednak bewacyzumab wiąże się z mniejszym ryzykiem poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem (stopnia nasilenia ≥ 3), o czym świadczy wynik na granicy istotności statystycznej na korzyść B+FOLFIRI (OR= 0,72 (95% CI: 0,51; 1,01)). Poważne działania niepożądane (o nasileniu stopnia 3, 4 lub 5) istotnie częściej występowały w grupie komparatora dla takich AEs jak: reakcje skórne ogółem, wysypka i wykwity trądzikowe, hipomagnezemia, zanokcica, hipokaliemia, łuszczenie, zespół ręka-stopa oraz reakcje alergiczne związane z infuzją. Żadne z odnotowanych w czasie okresu obserwacji poważnych AEs (stopnia ≥ 3) nie wystąpiło istotnie częściej w grupie stosującej bewacyzumab. W ocenie AEs o stopniu nasilenia 1-2, wszystkie ww. AEs oraz dodatkowo obrzęk i hipokalcemia wystąpiły znamienne częściej w grupie stosującej cetuksymab. Jedynymi AEs (stopnia 1-2), które znacznie częściej występowały u pacjentów stosujących ocenianą interwencję były krwawienie/krwotok, nudności, nadciśnienie oraz przetoki ropnia.

Choć w ocenie przerwania leczenia wskutek AEs związanych z leczeniem nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy B+FOLFIRI i C+FOLFIRI, odsetek pacjentów przerywających terapię był wyższy w grupie z cetuksymabem (15%), natomiast niższy w grupie z bewacyzumabem (11%). Odnotowano 5 zgonów w ocenianej grupie z czego jedynie 2 (spowodowane arytmia i infekcją z neutropenią) uznano za zależne od zastosowanego leczenia

9.2. Wnioski dla terapii B+FOLFOXIRI w populacji mCRC z mutacją BRAF

W wyniku systematycznego wyszukiwania badań nie odnaleziono żadnego badania RCT, ani badania niższej wiarygodności gdzie skuteczność i bezpieczeństwo bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOXIRI było porównywane z samą chemioterapią w I linii leczenia populacji pacjentów z mCRC i mutacją BRAF. Pacjenci z mutacją BRAF stanowią ok. 5-15% ogólnej populacji mCRC i istnieją doniesienia naukowe wskazujące na gorsze rokowanie dla tych pacjentów, choć wyniki badania Masi 2010, wskazują na brak różnic istotnych statystycznie dla wyników OS i PFS pomiędzy populacjami BRAF WT i BRAF+, a co za tym idzie brak udowodnionej negatywnej wartości rokowniczej. Zatem przedstawienie danych dla populacji ogółem również jest celowe i uzasadnione, gdyż można uznać, że wyniki te będą się przekładać na wyniki dla subpopulacji pacjentów z mCRC i mutacją w genie BRAF. Jedyne odnalezione badania RCT III fazy- TRIBE (wysokiej wiarygodności) i II fazy OLIVIA (umiarkowanej wiarygodności) obejmowały całą populację w tym pacjentów z mutacją BRAF i dotyczyły porównań B+FOLFOXIRI vs B+FOLFIRI (TRIBE) oraz B+FOLFOXIRI vs B+mFOLFOX6 (OLIVIA). Z uwagi na brak adekwatnego komparatora na potrzeby analizy przedstawiono wyniki jedynie dla ramienia B+FOLFOXIRI. Dodatkowo, włączono dwa prospektywne badania jednoramienne *Loupakis 2014b* i uwzględniony w pierwotnej wersji analizy *Masi 2010*.

W analizowanym badaniu klinicznym TRIBE stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFOXIRI w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego z przerzutami wiązało się z wydłużeniem przeżycia całkowitego (OS ok. 30 miesięcy w populacji ogólnej i 19 miesięcy w populacji z mutacją BRAF) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS wynosił ponad 12 miesięcy w populacji ogólnej i blisko 6 miesięcy w populacji z mutacją BRAF) w analizowanych okresach obserwacji 32-48 miesięcy. W przypadku ¼ liczby pacjentów raportowano 5-letnie przeżycie całkowite. Odpowiedź na leczenie ogółem raportowano u ponad 60% pacjentów. W subpopulacji z mutacją w genie *BRAF* uzyskano 56%-owy współczynnik odpowiedzi na leczenie ogółem. Skuteczność kliniczną ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu należy uznać za wysoką.

W analizowanych badaniach klinicznych II fazy, tj. OLIVIA (*Gruenberger 2015*)- populacja ogólna i *Loupakis 2014b* – pacjenci z mutacją BRAF, leczenie bewacyzumabem w skojarzeniu ze schematem FOLFOXIRI w populacji pacjentów z mCRC pozwalało na uzyskanie przeżycia wolnego od progresji choroby na poziomie od 9 (BRAF+) do ponad 18 miesięcy (populacja ogólna). Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 2 lata. U ponad połowy pacjentów uzyskano histopatologicznie potwierdzoną odpowiedź na leczenie. U 60-80% pacjentów raportowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie ogółem ocenianej wg kryteriów RECIST. Niezwykle ważne jest, że terapia B+FOLFOXIRI przyczyniła się do bardzo wysokiego współczynnika konwersji do resekcji u aż 61% pacjentów

(ogółem), w tym u 49% do resekcji R0. Podsumowując, B+FOLFOXIRI w I linii leczenia pacjentów z mCRC jest skuteczną opcją terapeutyczną w ogólnej populacji pacjentów, jak i pacjentów z mutacją w genie BRAF.

U co piątego pacjenta, leczonego B+FOLFOXIRI w badaniu TRIBE, notowano poważne zdarzenia niepożądane. Najczęściej raportowanym AEs była neutropenia (u połowy pacjentów). W krótszym okresie obserwacji (ponad 32 miesiące) ~50% pacjentów zmarło, a przyczyną większości zgonów była progresja choroby. Ponad 40% pacjentów, którym podawano B+FOLFOXIRI utracono z udziału w fazie leczenia podtrzymującego. Zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFOXIRI jest terapią umiarkowanie bezpieczną. Mając jednak na uwadze zaawansowane stadium raka jelita grubego a co za tym idzie również stan analizowanej populacji pacjentów, profil bezpieczeństwa B+FOLFOXIRI należy uznać za akceptowalny.

Mimo, iż zdarzenia niepożądane notowano u wszystkich pacjentów włączonych do badania RCT OLIVIA, z czego większość była w ≥ 3 . stopniu nasilenia, częstość AEs, których wystąpienie należy wiązać z zastosowanym leczeniem bewacyzumabem była niższa. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi, zarówno ogółem jak i ≥ 3 . stopniu nasilenia były biegunka i neutropenia, natomiast wśród AEs związanych z bewacyzumabem – biegunka. Co piąty pacjent został wycofany z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. Zatem zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFOXIRI można uznać za terapię umiarkowanie bezpieczną. Profil bezpieczeństwa B+FOLFOXIRI, uwzględniając stan pacjentów z zaawansowanym CRC, jest akceptowalny.

W badaniu *Masi 2010* udowodniono brak różnic istotnych statystycznie dla wyników OS i PFS pomiędzy populacjami BRAF WT i BRAF+, a co za tym idzie brak udowodnionej negatywnej wartości rokowniczej. Zatem przedstawienie danych dla populacji ogółem również jest celowe i uzasadnione, gdyż można uznać, że wyniki te będą się przekładać na wyniki dla subpopulacji pacjentów zmCRC i mutacją w genie BRAF.

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

Analizując dane zaprezentowane w pracach opisanych w rozdziale przeglądu doniesień naukowych poświęconym ocenie efektów leczenia bewacyzumabem w ramach I linii leczenia raka jelita grubego z przerzutami, w tym badań oceniających efektywność praktyczną, stwierdzono, iż dodanie bewacyzumabu do FOLFIRI pozwala na uzyskanie mediany czasu wolnego od progresji wynoszącej od 9-13 miesięcy. Dodanie bewacyzumabu do FOLFIRI pozwala na osiągnięcie przeżycia całkowitego wynoszącego 22 – 31 miesięcy. Co ważne, wielkość efektu leczenia obserwowana w ramach badań klinicznych jest zbliżona z tymi raportowanymi w badaniach obserwacyjnych. Wydaje się, iż dodanie bewacyzumabu do schematu FOLFIRI pozwala na uzyskanie najdłuższych czasów zarówno przeżycia całkowitego jak i wolnego od progresji choroby, gdyby porównać różne CT dodane do bewacyzumabu.

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

Zgodnie z uzyskanymi wynikami z analizy retrospektywnej *Cremolini 2016* dodanie bewacyzumabu do schematu FOLFOXIRI w sposób istotny statystycznie wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby oraz przeżycie całkowite u pacjentów leczonych, w porównaniu do samego FOLFOXIRI.

9.4. Wnioski z dodatkowej oceny bezpieczeństwa

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

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

W ramach badań post-marketingowych raportowano przypadki: encefalopatii nadciśnieniowej, zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii; zakrzepowej mikroangiopatii nerkowej, perforacji przegrody nosa, dysfonii, nadciśnienia płucnego, martwiczego zapalenia powięzi (wtórnie do powikłanego gojenia ran, perforacji układu pokarmowego lub powstania przetoki), reakcji nadwrażliwości i reakcji podczas wlewu (z możliwymi objawami duszności/trudności w oddychaniu, nagłego zaczerwienienia/rumienia/wysypki, obniżonego ciśnienia tętniczego lub nadciśnienia, desaturacji krwi tętniczej tlenem, bólu w klatce piersiowej, dreszczy i nudności/wymiotów), zakrzepowej mikroangiopatii nerkowej (może objawiać się białkomoczem), perforacji pęcherzyka żółciowego, choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy, martwicy kości szczęki i żuchwy oraz wad rozwojowych płodu u kobiet .

Dodatkowo na stronach agencji zajmujących się m. in. monitorowaniem bezpieczeństwa leków odnaleziono alerty dotyczące bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu w różnych wskazaniach. Zgodnie z informacjami zaprezentowanymi na ww. stronach podczas terapii bewacyzumabem odnotowano przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych w tym: martwicy kości żuchwy, martwiczego zapalenia powięzi, mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, białkomoczu, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, komplikacji gojenia się ran, jak również odwracalnej tylnej leukoencefalopatii/encefalopatii nadciśnieniowej, niewydolności jajników oraz zaburzeń płodu. Częstość występowania wspomnianych działań niepożądanych była niewielka, jednakże część z nich miała charakter ciężki.

Podsumowując, leczenie bewacyzumabem obarczone jest ryzykiem wystąpienia przypadków nadciśnienia, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, białkomoczu, krwawień oraz perforacji w obrębie przewodu pokarmowego, a także komplikacji w gojeniu się ran.

10. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego raportu należy uwzględnić cechy samej analizy (ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków) oraz jakość dostępnych danych, w tym ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (metodyka/typ badań, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżność wyników włączonych badań, ocena/zdefiniowanie punktów końcowych i utrata pacjentów z badań) [5].

Ograniczenia analizy

Zgodnie z założeniami problemu decyzyjnego [8] analizowaną populację stanowią dorośli pacjenci bez mutacji w genie RAS (RAS WT) lub z mutacją w genie BRAF z zaawansowanym rakiem jelita grubego z przerzutami kwalifikujący się do terapii I linii (niestosujący wcześniej leczenia systemowego), u których radykalne leczenie operacyjne jest niemożliwe oraz spełniający pozostałe kryteria włączenia do projektowanego programu lekowego: Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20) [4].

Wybrana powyżej populacja zawiera się w zarejestrowanym wskazaniu dla bewacyzumabu zaprezentowanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Avastin® [2].

Informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego Avastin® [2] określają sposób dawkowania bewacyzumabu podawanego w skojarzeniu z pochodną fluoropirymidyny, który wynosi odpowiednio 5,0 mg/kg lub 10 mg/kg masy ciała co dwa tygodnie, jak i 7,5 mg/kg masy ciała lub 15 mg/kg masy ciała podawana co 3 tygodnie u pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego. W ramach leczenia I linii mCRC stosuje się dawkę niższą wynoszącą 5 mg/kg na cykl dwu tygodniowy zgodnie z aktualnym programem lekowym [3]. W ramach niniejszego przeglądu systematycznego rozważano interwencje: bewacyzumab w skojarzeniu z FOLFIRI (populacja RAS WT) oraz bewacyzumab w skojarzeniu z FOLFOXIRI (u pacjentów z mutacją w genie BRAF), zgodnie z proponowanymi zmianami w programie lekowym „Leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)” [4].

W ramach przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego wybrano następujące komparatory:

- dla B+FOLFIRI (populacja RAS WT) – cetuksymab+FOLFIRI;
- dla B+FOLFOXIRI (populacja BRAF+) – dowolna chemioterapia (np. FOLFIRI, FOLFOXIRI, FOLFOX, XELOX).

W ramach analizy efektywności klinicznej B+FOLFIRI do przeglądu włączono **dwa badania randomizowane (FIRE-3 i CALGB/SWOG 80405) bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję z cetuksymabem w skojarzeniu z FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów z mCRC w populacji KRAS WT** (dostępne wyniki również dla analizowanej populacji RAS WT mCRC). Dogłębna analiza obu badań pod względem zarówno metodologicznym jak i klinicznym pozwoliła na przeprowadzenie metaanaliz wyników badań dla zbieżnych punktów końcowych z zakresu skuteczności (PFS i OS), gdyż nie odnotowano istotnej heterogeniczności badań. Ograniczeniem w tej części analizy było brak możliwości przeprowadzenia metaanalizy dla pozostałych punktów końcowych z zakresu skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii (dane jedynie z badania FIRE-3) z uwagi na brak dostępu do danych dla podgrupy leczonych B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI w badaniu CALGB/SWOG 80405 (dane ogółem dla B+CT vs C+CT gdzie CT stanowiła FOLFIRI/mFOLFOX6). Innym ograniczeniem był fakt, że odsetek pacjentów leczonych wcześniej adjuwantową chemioterapią w badaniach wynosił 19-22% (FIRE-3) oraz 14-15% (CALGB/SWOG 80405).

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badań *head to head* bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumab) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOXIRI (**B+FOLFOXIRI**), z komparatorami tj. dowolną chemioterapią (FOLFIRI, FOLFOXIRI, FOLFOX, XELOX) w populacji pacjentów z mCRC z mutacją aktywującą w genie BRAF. Zatem **przeprowadzenie porównania bezpośredniego dla terapii B+FOLFOXIRI nie było możliwe**.

Wynikiem wyszukiwania systematycznego było odnalezienie dwóch badań RCT: jedno III fazy (TRIBE) – porównujące schematy B+FOLFOXIRI vs B+FOLFIRI oraz jedno II fazy (OLIVIA) – porównujące B+FOLFOXIRI vs B+mFOLFOX6, oba badania w populacji wcześniej nieleczonych i nieoperacyjnych dorosłych z mCRC (populacja ogólna zawierająca pacjentów z mutacją w genie BRAF). Z uwagi na nieadekwatny komparator na potrzeby analizy przedstawiono dane dla jednego ramienia interwencji B+FOLFOXIRI z poszczególnych badań. Analizę danych wykonano zarówno dla populacji BRAF+ (5-6% populacji ogólnej z TRIBE), jak i szerszej populacji obejmującej pacjentów z mutacją aktywującą w genie BRAF. Podejście te uwzględniające szerszą populację ma uzasadnienie w obliczu wyników badania Masi 2010, w którym skuteczność B+FOLFOXIRI nie była istotnie różna dla populacji BRAF+ i dla populacji BRAF WT, świadcząc tym samym o tym, że mutacja ta nie jest czynnikiem rokowniczym. Dodatkowo w tej części analizy postanowiono zgodnie z kryteriami PICOS włączyć inne prospektywne badania nierandomizowane oceniające B+FOLFOXIRI w analizowanej populacji pacjentów z mCRC z mutacją BRAF (badania jednoramiennie Loupakis 2014b i Masi 2010). Choć większość pacjentów włączonych do badania TRIBE nie stosowała wcześniej leczenia adjuwantowego (ok. 87%), autorzy badania wskazują, że ok. 13% stosowało wcześniejszą terapię adjuwantową (niekoniecznie oksaliplatynę), co może stanowić niewielkie ograniczenie. Z drugiej strony kryteria włączenia do tego badania zostały jasno sprecyzowane i nie pozwoliły na kwalifikację pacjentów stosujących oksaliplatynę w okresie krótszym niż 12 miesięcy przed nawrotem choroby.

Ograniczenia dostępnych danych

Wszystkie dane analizowane w niniejszym przeglądzie na podstawie włączonych badań pochodziły z badań randomizowanych (II A) poza tylko dwoma nierandomizowanymi badaniami jednoramiennymi (Loupakis 2014b i Masi 2010), które do analizy oceny B+FOLFOXIRI zostały włączone dodatkowo i warunkowo, gdyż nie odnaleziono badań randomizowanych porównujących ocenianą interwencję z wybranymi komparatorami (CT). Biorąc pod uwagę dużą dostępność innych, bardziej wiarygodnych danych, zdecydowano o wykluczeniu badań retrospektywnych z analizy.

Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Do analizy włączono wyłącznie publikacje medyczne w języku polskim, angielskim, niemieckim oraz francuskim (zgodnie z wytycznymi AOTMiT [5]). Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

Większość dostępnych danych pochodziła z pełnotekstowych publikacji, jedynie dane OS i PFS z badania CALGB/SWOG 80405 dla populacji RAS WT wykorzystane do metaanalizy pochodziły z materiałów konferencyjnych, które jednak były dostępne on-line, i które zostały potwierdzone na podstawie innych przeglądów systematycznych. Publikacja pełnotekstowa tego badania została opublikowana dopiero w czerwcu 2017 roku. Z abstraktów konferencyjnych skorzystano jeszcze w przypadku danych z badania TRIBE dla 3-, 4- i 5-letnich wskaźników przeżycia. Korzystanie z dowodów naukowych niższej wiarygodności niesie ze sobą ryzyko błędu systematycznego.

Analizując wiarygodność badań RCT włączonych do analiz stwierdzono, iż w większości prace charakteryzowały się wysoką wiarygodnością (poza badaniem OLIVIA o umiarkowanej wiarygodności), choć przeprowadzono je w schemacie otwartym. Należy jednak zaznaczyć, iż w przypadku badań prowadzonych w populacji pacjentów onkologicznych ze względów etycznych bardzo często nie stosuje się zaślepienia. Wszystkie te włączone do analizy RCT były badaniami zaprojektowanymi w celu wykazania przewagi interwencji ocenianej nad kontrolą. (badania typu *superiority*).

Poniżej wypunktowano pozostałe ograniczenia danych na podstawie włączonych do przeglądu badań:

- brak danych w podgrupie stosujących B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI z badania CALGB/SWOG 80405 uniemożliwia przeprowadzenie metaanalizy dla innych niż OS i PFS punktów końcowych z zakresu skuteczności czy bezpieczeństwa analizowanych interwencji;
- rozbieżne wyniki OS w badaniach FIRE-3 i CALGB/SWOG 80405 wskazujące na heterogeniczność statystyczną ($I^2=84%$ dla populacji KRAS WT i $I^2=70%$ dla populacji RAS WT) i wybór modelu random w

obliczeniach HR dla tego punktu końcowego; powodem tej heterogeniczności prawdopodobnie jest charakterystyka pacjentów ze względu na pierwotną lokalizację raka (PTL), gdzie w badaniu FIRE-3 72-80% pacjentów miało LC, a w drugim badaniu 60-61% pacjentów LC; jak wiadomo z najnowszych danych PTL wpływa na wyniki skuteczności terapii powodując korzystniejsze wyniki dla przeżycia pacjentów leczonych B+FOLFIRI u tych z RC, a u pacjentów z LC znacząco lepsze wyniki dla C+FOLFIRI;

- brak stratyfikacji pacjentów w badaniach randomizowanych względem pierwotnej lokalizacji raka jelita grubego, co na podstawie najnowszych dowodów naukowych (analizy retrospektywne badań FIRE-3 i CALGB/SWOG 80405), co w konsekwencji wpływa na wyniki ocenianych interwencji B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI;
- brak opublikowanych wyników PFS i OS w subpopulacjach pacjentów z RC i LC leczonych w I linii B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI w pełnotekstowej publikacji;
- niski odsetek pacjentów z mutacją BRAF w badaniu TRIBE (ok. 6%), choć jak przedstawiono na podstawie badania Masi 2010, w którym porównywano wyniki OS i PFS dla populacji BRAF WT i BRAF+, nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w ich ocenie pomiędzy populacjami, co pozwala na uogólnienie wyników BRAF+ na całą populację; w związku z tym wyniki dla ogólnej populacji zawierającej populację pacjentów BRAF+, w przypadku braku danych dla subpopulacji z mutacją BRAF, są jak najbardziej odpowiednie.

11. DYSKUSJA

11.1. Wyszukiwanie

W ramach analizy efektywności klinicznej, wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych przeprowadzono w oparciu o strategię zaproponowaną w „pierwotnej” analizie [1]. Aktualizację wyszukiwania publikacji przeprowadzono pomiędzy 12 a 13 czerwca 2017 roku. W ramach tej aktualizacji, poszukiwano prób klinicznych zaindeksowanych w bazach od daty ostatniego wyszukiwania przeprowadzonego w 2014 roku. Na etapie projektowania strategii wyszukiwania zdecydowano o nienakładaniu dodatkowych limitów dotyczących interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano również ograniczeń dotyczących rodzaju publikacji, co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań obserwacyjnych zawierających dodatkowe informacje z zakresu efektywności praktycznej oraz bezpieczeństwa w długim okresie czasu. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, przeglądnięto również piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych. Poszukiwano również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”. W tym celu dokonano przeszukania dwóch rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov oraz www.clinicaltrialsregister.eu).

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku: angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim. Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędów systematycznego.

Autorzy niniejszego raportu analizując odnalezione przeglądy systematyczne nie ograniczyli się do kryteriów włączenia/wykluczenia obowiązujących przy włączaniu publikacji do przeglądu, ze względu na fakt, iż w większości zidentyfikowanych przeglądów autorzy oceniali efektywność kliniczną bewacyzumabu niezależnie od rodzaju przyjętej chemioterapii. Dlatego też zdecydowano się przedstawić dane dla wszystkich najbardziej aktualnych (od 2010 roku) odnalezionych przeglądów systematycznych poświęconych ocenie efektywności klinicznej bewacyzumabu w leczeniu raka jelita grubego w stadium zaawansowanym, z zastrzeżeniem, iż wyniki prezentowano dla populacji pacjentów uprzednio nieleczonych (I linia leczenia) i jeśli to było możliwe przedstawiono dane w podgrupach względem zastosowanej chemioterapii FOLFIRI lub FOLFOXIRI oraz w jak najbardziej zbliżonej do wnioskowanej populacji.

W wyniku systematycznego przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 26 prac spełniających formalne wymogi (tj. kryteria Cook'a) stawiane przeglądowi systematycznemu, w których oceniano efektywność kliniczną bewacyzumabu w połączeniu z chemioterapią w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego. Najbliższe pytania kliniczne były przeglądy systematyczne *Wang 2016* [104] i *Heinemann 2016* [97], a także zasługujące na uwagę *Chen 2016* [96], *Kumachev 2015* [101] oraz *Holch 2017* [98], a także *Tomasello 2017* [103]. Wyniki i wnioski płynące z włączonych do analizy przeglądów systematycznych przedstawiono w rozdziale 7.

W procesie systematycznego wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) spełniających kryteria PICOS włączenia do analizy efektywności klinicznej odnaleziono dwie randomizowane próby kliniczne III fazy bezpośrednio porównujące bewacyzumab z cetuksymabem, obie terapie w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów dorosłych z mCRC, tj:

- FIRE-3 (*Heinemann 2014* [19], *Stintzing 2016* [20], *Stintzing 2017* [21]) - wielośrodkowe RCT III fazy porównujące B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI u pacjentów nieleczonych wcześniej z mCRC;
- CALGB/SWOG 80405 (*Venook 2017* [22], *Venook 2005* [23]) - wielośrodkowe RCT III fazy porównujące B+mFOLFOX6/FOLFIRI vs C+mFOLFOX6/FOLFIRI u pacjentów nieleczonych wcześniej z mCRC lub zaawansowanym lokalnie CRC (wyniki w podgrupach uwzględniających różne CT).

Dane z badania CALGB/SWOG 80405 (opublikowanego w czerwcu 2017 roku) z wynikami w podgrupie B+FOLFIRI wykorzystane podczas obliczeń zaczerpnięto z publikacji, jak i z innych źródeł: materiałów konferencyjnych: Lenz 2014 [24] – dostępna online prezentacja wyników badania CALGB/SWOG 80405 w podgrupach, których wyniki OS i PFS dla populacji RAS WT zostały również wykorzystane w przeglądzie systematycznym *Heinemann 2016* [97].

Rozpatrując drugi wnioskowany schemat terapeutyczny w procesie systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych typu *head to head* bezpośrednio oceniających efekty leczenia bewacyzumabem w skojarzeniu z FOLFOXIRI (B+FOLFOXIRI) w porównaniu z dowolną chemioterapią (np. FOLFOXIRI, FOLFIRI, XELOX, FOLFOX) w I linii leczenia pacjentów z mCRC zarówno w populacji z mutacją aktywującą w genie BRAF, jak i w populacji ogólnej. Niemożliwe było zatem przeprowadzenie analizy bezpośredniej dla tego porównania. Poszukując niższej jakości dowodów naukowych pozwalających ocenić czy dodanie bewacyzumabu do schematu FOLFOXIRI w porównaniu z samą CT we wnioskowanej populacji wiąże się z uzyskaniem istotnych korzyści klinicznych, odnaleziono jedynie publikację *Cremolini 2016* [57], która stanowi analizę retrospektywną dla porównania B+FOLFOXIRI vs FOLFOXORI na podstawie badań RCT III fazy *TRIBE i Falcone 2007* (NCT01219920). Choć analiza *Cremolini 2016* nie spełniała kryteriów włączenia PICOS do analizy głównej, z uwagi na adekwatność porównywanych interwencji i zastosowanie odpowiedniego modelu w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia obciążenia związanego z brakiem randomizacji dla analizowanego porównania nie przeprowadzonego w sposób prospektywny, autorzy przeglądu postanowili przedstawić dane z analizy w osobnym podrozdziale.

W wyniku wyszukiwania dla ocenianego schematu terapeutycznego B+FOLFOXIRI zidentyfikowano następujące badania, które włączono do analizy głównej:

- *TRIBE - 1* badanie RCT III fazy (*Loupakis 2014* [25], *Loupakis 2015_abstrakt* [26], *Cremolini 2015* [27], *Cremolini 2015_abstrakt* [28]) porównujące schematy B+FOLFOXIRI vs B+FOLFIRI w populacji nieleczonych wcześniej pacjentów z mCRC;
- *OLIVIA* (*Gruenberger 2015* [29]) - badanie RCT II fazy porównujące B+FOLFOXIRI vs B+mFOLFOX6 u pacjentów początkowo zakwalifikowanych jako nieoperacyjni dorośli z mCRC, wcześniej nieleczeni;
- *Loupakis 2014b* [30] - badanie II fazy jednoramienne oceniające terapię B+FOLFOXIRI u pacjentów nieleczonych wcześniej z mCRC i mutacją w genie BRAF.
- *Masi 2010* [31] - badanie II fazy, uwzględnione w pierwotnej wersji analizy klinicznej oceniające terapię B+FOLFOXIRI u pacjentów nieleczonych wcześniej z mCRC z mutacją i bez mutacji w genie BRAF.

Choć populacja wnioskowana w programie lekowym dla leczenia I linii bewacyzumabem w skojarzeniu ze schematem FOLFOXIRI obejmuje jedynie pacjentów z mutacją w genie BRAF, przedstawiono zarówno dane ograniczone do tej wąskiej populacji, która zwykle stanowi ok. 5-15% (8.1% (95% CI: 6.7–9.6%) na podstawie badania *Peeters 2015* [193]), ale również dane dla ogólnej populacji, zawierającej pacjentów z mutacją aktywującą w genie BRAF (BRAF+). Takie podejście uwzględniające szerszą populację jest poparte wynikami badania *Masi 2010*, w którym skuteczność leczenia B+FOLFOXIRI była podobna i dla populacji BRAF+ i dla populacji obejmującej BRAF WT. Z uwagi na nieadekwatny komparator (*TRIBE, OLIVIA*) lub jego brak (*Masi 2010, Loupakis 2014b*) w analizie wyekstrahowano jedynie dane dla jednego ramienia ocenianej interwencji: B+FOLFOXIRI.

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa zidentyfikowano możliwe działania/zdarzenia niepożądane na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMPiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Dodatkowo informacje te uzupełniono o dane z przeglądów systematycznych z metaanalizą dla wnioskowanej i szerszej niż wnioskowana populacji pacjentów (tj. pacjentów onkologicznych przyjmujących bewacyzumab w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii)

11.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosku o refundację bewacyzumabu w I linii leczenia w ramach projektowanego Programu Lekowego: Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20) [4, 6] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [5].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia. Należy wskazać niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych [5]. Obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania, z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [6].

W oparciu o dane przytoczone w analizie problemu decyzyjnego przygotowanej dla produktu leczniczego Avastin® uwzględniające aktualną praktykę kliniczną, stan refundacji technologii zarejestrowanych w Polsce, wytyczne postępowania klinicznego, jak i wypowiedzi ekspertów medycznych, właściwym komparatorem dla bewacyzumabu podawanego w skojarzeniu z FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów z mCRC, jest:

- cetuksymab podawany w skojarzeniu z FOLFIRI (C+FOLFIRI),

natomiast dla bewacyzumabu podawanego w skojarzeniu z FOLFOXIRI w I linii leczenia pacjentów z mCRC z mutacją aktywującą BRAF komparatorami są:

- schemat FOLFIRI
- schemat FOLFOXIRI
- dowolny innych schemat CT (XELOX, FOLFOX).

Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie poszczególnych terapii jako komparatory, znajdują się w APD [8].

11.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często bardzo rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją, a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania, mianowicie, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym o rozszerzenie obowiązującego od 1 lipca 2017 roku programu lekowego B.4. [3] o bewacyzumab w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego:

1. w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFIRI u chorych:
 - bez mutacji aktywującej w genie KRAS lub NRAS (RAS WT);
 - u których wcześniej stosowano chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną.

2. w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFOXIRI u chorych:
 - z obecną mutacją w genie BRAF,
 - u których wcześniej nie stosowano chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną [4],

rozważana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa dotyczy dorosłych pacjentów RAS WT lub z mutacją BRAF z zaawansowanym rakiem jelita grubego z przerzutami kwalifikujących się do terapii I linii (niestosujących wcześniej leczenia systemowego), u których radykalne leczenie operacyjne jest niemożliwe oraz spełniających pozostałe kryteria włączenia do programu lekowego: Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20) uwzględniającego wnioskowane zmiany [4].

W badaniach RCT włączonych po stronie ocenianej interwencji B+FOLFIRI (FIRE-3 i CALGB/SWOG 80405) bezpośrednio porównanej z cetuksymabem w skojarzeniu z FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów z mCRC populacja ogólna obejmowała pacjentów bez mutacji KRAS (KRAS WT), która jest nieco szerszą populacją w odniesieniu do wnioskowanej populacji docelowej. Jednakże analiza była oparta również na wynikach z tych badań dla populacji RAS WT (brak mutacji w genach KRAS lub NRAS – populacja zgodna z wnioskowaną). Analizując charakterystyki pacjentów włączonych do tych dwóch badań nie odnotowano istotnej heterogeniczności klinicznej i metodologicznej, co pozwoliło na wykonanie metaanalizy wyników dla zbieżnych punktów końcowych OS i PFS z badań.

Zgodnie z projektowanym PL pacjenci kwalifikujący się do leczenia I linii bewacyzumabem+FOLFIRI powinni stosować wcześniejsze leczenie uzupełniające z oksaliplatyną. Natomiast odsetek pacjentów leczonych wcześniej adjuwantową chemioterapią w badaniach wynosił 19-22% (FIRE-3) oraz 14-15% (CALGB/SWOG 80405). Jednak w większości badań klinicznych odsetki pacjentów stosujących adjuwantową CT są podobne.

W badaniach RCT włączonych po stronie B+FOLFOXIRI (TRIBE i OLIVIA), z których z uwagi na nieadekwatny komparator przedstawiono jedynie wyniki dla ramienia ocenianej interwencji, populacja obejmowała wcześniej nieleczonych i nieoperacyjnych dorosłych z mCRC (populacja ogólna zawierająca pacjentów z mutacją w genie BRAF). Analizę danych wykonano zarówno dla populacji BRAF+ (5-6% populacji ogólnej z TRIBE), jak i szerszej populacji obejmującej pacjentów z mutacją aktywującą w genie BRAF. Podejście te uwzględniające szerszą populację ma uzasadnienie w obliczu wyników badania Masi 2010, w którym skuteczność B+FOLFOXIRI nie była istotnie różna dla populacji BRAF+ i dla populacji BRAF WT, świadcząc tym samym o tym, że mutacja ta nie jest czynnikiem rokowniczym. Zatem uogólnione wyniki populacji ogółem mogą być prezentowane również dla populacji BRAF+, w przypadku braku innych danych. Jednak w większości punktów końcowych skuteczności analizę przeprowadzono również w subpopulacji z mutacją aktywującą w genie BRAF, co dodatkowo wzmocniło wiarygodność. Należy jednak pamiętać, że pacjenci z BRAF+ stanowią ok 8% populacji mCRC, więc wyniki przedstawione na samą populację zgodną z wnioskowaną mają duże odniesienie w populacji generalnej.

Choć większość pacjentów włączonych do badania TRIBE nie stosowało wcześniej leczenia adjuwantowego (ok. 87%), autorzy badania wskazują, że ok. 13% stosowało wcześniejszą terapię adjuwantową (niekoniecznie oksaliplatyną), co może stanowić niewielkie ograniczenie. Z drugiej strony kryteria włączenia do tego badania zostały jasno sprecyzowane i nie pozwoliły na kwalifikację pacjentów stosujących oksaliplatynę w okresie krótszym niż 12 miesięcy przed nawrotem choroby.

Dodatkowo z uwagi na brak komparatora, zgodnie z kryteriami PICOS po stronie B+FOLFOXIRI włączono inne prospektywne badania nierandomizowane oceniające interwencję w analizowanej populacji pacjentów z mCRC z mutacją BRAF (badania jednoramienne *Loupakis 2014b* i *Masi 2010*). Populacja włączonych do badania *Loupakis 2014b* była zgodna z wnioskowaną i obejmowała jedynie pacjentów z mCRC i mutacją w genie BRAF, natomiast w badaniu *Masi 2010* populacja była szersza i obejmowała 18% pacjentów z tą mutacją, przy czym wyniki przedstawiono osobno dla populacji BRAF WT i BRAF+.

Analizując cechy kliniczne charakterystyk pacjentów włączonych do badań należy zauważyć nieznaczne różnice odnośnie stanu sprawności ogólnej wg ECOG: 0-1 (do wszystkich badań włączano też pacjentów ze stanem

sprawności wg. ECOG wynoszącym 2, ale odsetek tych pacjentów był znikomy (1-2% vs 0,4% w FIRE-3 i CALGB/SWOG 80405, 5% w OLIVIA, natomiast w badaniu TRIBE ok. 10% pacjentów miało ECOG 1-2), zatem nie ma wpływu istotnego na wyniki. Nieco młodszych pacjentów włączono do badań CALGB/SWOG 80405 i Loupakis 2014b (mediana wieku ok. 56 – 59 lat), a nieco starszych do pozostałych badań (mediana wieku 60-65 lat).

Analizowane badania charakteryzują się odpowiednio długim okresem obserwacji (33 – 47 miesięcy), który uznano za wystarczający do przeprowadzenia prawidłowej i wiarygodnej oceny efektywności badanej interwencji oraz uogólnienia otrzymanych wyników na populację generalną. Dawkowanie interwencji było w badaniach zgodne z dawkowaniem określonych we wnioskowaniu.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania. Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili wytyczne „*Guidelines for Industry Clinical Trials Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics*” oraz inne dane literaturowe [8]. We włączonych próbach klinicznych analizowano m.in. takie punkty końcowe jak: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), czas do progresji choroby (TTP), przeżycie jednoroczne, przeżycie 3-, 4- i 5-letnie, odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, SD), wtórną resekcję przerzutów, zgony, przerwanie leczenia; poważne i inne działania niepożądane.

Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również długości okresów leczenia/obserwacji oraz liczebności badanych populacji można uznać, iż wyniki uzyskane na podstawie badań RCT włączonych dla ocenianej interwencji B+FOLFIRI mają duże odniesienie do populacji generalnej, co świadczy o ich wysokiej wiarygodności zewnętrznej. Wyniki uzyskane na podstawie badań RCT włączonych dla ocenianej interwencji B+FOLFOXIRI, jak i wyniki nierandomizowanych badań jednoramiennych w umiarkowanym stopniu odnoszą się do docelowej populacji pacjentów mCRC z mutacją BRAF.

Należy podkreślić, iż w analizie dodatkowej uwzględniono również wyniki badań obserwacyjnych, tj. badań pozwalających na ocenę bardziej realnego efektu leczenia. Wielkość efektów klinicznych w badaniach obserwacyjnych jest bardzo zbliżona do tych otrzymywanych w ramach badań kontrolowanych, potwierdzając tym samym bardzo dobrą skuteczność praktyczną jak również akceptowalny profil bezpieczeństwa bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFIRI wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego.

11.4. Wiarygodność wewnętrzna

Włączone do analizy efektywności klinicznej B+FOLFIRI badania RCT bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję z C+FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów mCRC, były podtypu II A co oznacza, że stanowiły poprawnie zaprojektowane kontrolne próby kliniczne z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach.

Zgodnie z wynikami niniejszego przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej B+FOLFOXIRI w procesie systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych typu *head to head* bezpośrednio oceniających efekty leczenia B+FOLFOXIRI w porównaniu z dowolną chemioterapią u pacjentów z mCRC oraz mutacja w genie BRAF jak i w populacji ogólnej. Niemożliwe było zatem przeprowadzenie analizy bezpośredniej dla tego porównania, zaś odnalezione badania RCT i prospektywne badania jednoramienne pozwoliły na przedstawienie wyników dla interwencji B+FOLFOXIRI w populacji ogólnej pacjentów z mCRC, jak i z mutacją BRAF.

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu była oceniana w oparciu o narzędzie *Cochrane Collaboration* [7]. Badania jednoramienne oceniono w skali NICE [11], natomiast badania kohortowe w skali NOS [12].

W dwóch wieloośrodkowych badaniach, które włączono do porównania bezpośredniego B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI, pacjenci byli randomizowani i obserwowani w okresie do maksymalnie 5 lat (FIRE-3, mediana *follow-up* wyniosła

40,3 miesięcy) oraz do ok 9 lat (CALGB/SWOG 80405, mediana *follow-up* wyniosła 47,4 miesięcy). W obu badaniach zastosowano randomizację blokową (z losowo zmieniającym się rozmiarem bloku i centralnie przeprowadzony losowym przydziałem pacjentów do grup terapeutycznych w FIRE-3 oraz o rozmiarze bloku 9 w badaniu CALGB/SWOG 80405) ze stratyfikacją względem różnych czynników (stanu sprawności ECOG, liczby miejsc przerzutów, liczby limfocytów i stężenia fosfatazy zasadowej (FIRE-3) oraz względem schematu CT, wcześniejszej adjuwantowej CT i wcześniejszej radioterapii (CALGB/SWOG 80405). Obie próby zaprojektowano testując hipotezę *superiority*. Analizowane eksperymenty charakteryzowały się wysoką wiarygodnością (niskie ryzyko błędu systematycznego), choć badania były zaprojektowane w schemacie *open-label*, co w przypadku pacjentów onkologicznych ze względów etycznych nie jest rzadkim podejściem.

Podobnie badania odnalezione podczas systematycznego wyszukiwania dla B+FOLFOXIRI badania RCT (TRIBE, OLIVIA) cechowała odpowiednio wysoka i umiarkowana wiarygodność (brak zaślepienia), natomiast w przypadku nierandomizowanych badań jednoramiennych (Loupakis 2014b, Masi 2010) można mówić o umiarkowanej wiarygodności. Badania te zostały ocenione w skali NICE i uzyskały odpowiednio 5/7 i 7/7 punktów. Jednak korzystano jedynie z wyników dla jednego ramienia z badań RCT, w związku z czym obniża to wiarygodność wewnętrzną, gdyż nie ma możliwości porównania z komparatorem.

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

W ocenie istotnych punktów końcowych z zakresu przeżycia przeprowadzono metaanalizę wyników badań FIRE-3 i CALGB/SWOG 80405 dla zbieżnych punktów końcowych PFS i OS w zbieżnych okresach obserwacji, z uwagi na brak istotnej heterogeniczności badań dla porównania B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI w analizowanej populacji RAS WT.

12. ANEKS

12.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie CRD

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
1.	bevacizumab	271
2.	MeSH DESCRIPTOR Bevacizumab EXPLODE ALL TREES	146
3.	avastin	48
4.	altuzan	0
5.	nsc704865	0
6.	Nsc 704865	0
7.	Genetech brand of bevacizumab	0
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	274
9.	Tumor colorectal	2
10.	tumors colorectal	1
11.	Colorectal Cancers	32
12.	Cancers Colorectal	2
13.	Cancer Colorectal	21
14.	Colorectal Cancer	1126
15.	Colorectal Carcinomas	2
16.	Carcinomas, Colorectal	0
17.	Colorectal Carcinoma	51
18.	Carcinoma, Colorectal	0
19.	Tumor Colorectal	2
20.	Colorectal Tumor	5
21.	Colorectal Tumors	5
22.	Neoplasm Colorectal	3
23.	Colorectal Neoplasm	9
24.	MeSH DESCRIPTOR Colorectal Neoplasms EXPLODE ALL TREES	1431
25.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	1710

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
26.	#8 AND #25	75
27.	#26 Filters: Publication date from 2014/07/01 to 2017/06/12	10

Data ostatniego wyszukiwania: 12.06.2017 r.

12.2.Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
1.	bevacizumab	13968
2.	„bevacizumab” [Mesh]	8920
3.	avastin	14090
4.	altuzan	0
5.	„Nsc 704865”	1
6.	nsc704865	0
7.	„Genetechbrand of bevacizumab”	13968
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	14090
9.	Tumors colorectal	106828
10.	Tumor colorectal	110956
11.	Colorectal Cancers	186631
12.	Cancers Colorectal	106796
14.	Colorectal Cancer	201456
15.	Colorectal Carcinomas	184066
16.	Carcinomas Colorectal	35791
17.	Colorectal Carcinoma	186394
18.	Carcinoma Colorectal	186394
20.	Colorectal Tumor	190203
21.	Colorectal Tumors	186241
22.	Neoplasm, Colorectal	184137
23.	Colorectal Neoplasm	184137
24.	„Colorectal Neoplasms”[Mesh]	171430
25.	Colorectal cancer	201456

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
26.	Neoplasms colorectal	103705
27.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	203957
28.	#8 AND #27	2909
29.	#28 Filters: Publication date from 2014/07/01 to 2017/06/12	891

Data wyszukiwania: 12.06.2017 r.

Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
1.	bevacizumab	2928
2.	avastin	217
3.	altuzan	1
4.	nsc704865	0
5.	Nsc 704865	4
6.	Genetechbrand of bevacizumab	0
7.	MeSH descriptor: [Bevacizumab] explode all trees	710
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	2937
9.	Tumors colorectal	813
10.	Colorectal Cancers	1165
11.	Cancers Colorectal	1165
12.	Cancer Colorectal	9878
13.	Colorectal Cancer	9878
14.	Colorectal Carcinomas	181
15.	Carcinomas Colorectal	181
16.	Colorectal Carcinoma	1635
17.	Carcinoma Colorectal	1635
18.	Tumor Colorectal	2339
19.	Colorectal Tumor	2339
20.	Colorectal Tumors	813
21.	Neoplasm Colorectal	1989

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
22.	Colorectal Neoplasm	1989
23.	MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees	6372
24.	Colorectal cancer	9878
25.	neoplasms, colorectal	5496
26.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	12236
27.	#7 AND #26	757
28.	#27 Filters: Publication date from 2014/07/01 to 2017/06/12	390

Data wyszukiwania: 12.06.2017 r.

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
1.	bevacizumab	45912
2.	'bevacizumab'/exp	44794
3.	avastin	9042
4.	altuzan	29
5.	nsc704865	0
6.	Nsc 704865	9
7.	Genetechbrand of bevacizumab	0
8.	OR: #1–7	45974
9.	Tumors colorectal	32896
10.	„tumors colorectal”	87
11.	Colorectal Cancers	35887
12.	„Cancers Colorectal”	137
13.	„Cancer Colorectal”	1476
14.	„Colorectal Cancer”	149233
15.	Colorectal Carcinomas	10517
16.	Carcinomas Colorectal	10517
17.	„Colorectal Carcinoma”	28261
18.	„Carcinoma Colorectal”	149
19.	„Tumor Colorectal”	50

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
20.	Colorectal Tumor	100767
21.	„Colorectal Tumors”	3882
22.	Neoplasm Colorectal	36031
23.	Colorectal Neoplasm	36031
24.	"Colorectal tumor"[Mesh]	20225
25.	Colorectal cancer	187589
26.	„neoplasms colorectal”	21
27.	OR: #8-26	199377
28.	#8 AND #27	11056
29.	#28 AND [embase]/lim	10763
30.	#29 Filters: Publication date from 2014/07/01 to 2017/06/12	2909

Data wyszukiwania: 13.06.2017 r.

12.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

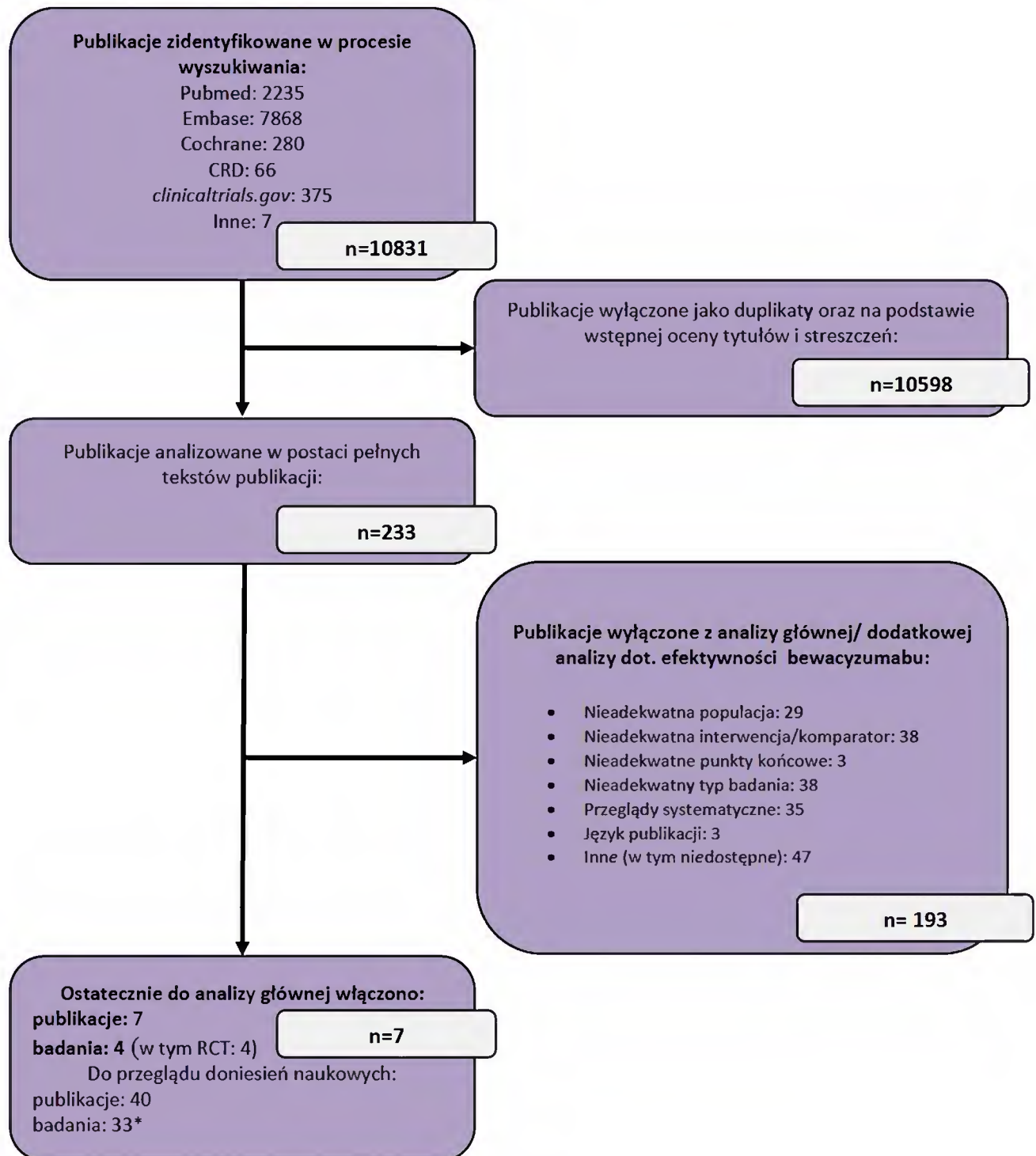
W celu odnalezienia badań niepublikowanych dla ocenianej interwencji przeszukano rejestry badań klinicznych: www.clinicaltrials.gov oraz www.clinicaltrialsregister.eu. Wyszukiwanie przeprowadzono wg strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: „bevacizumab” AND „colorectal cancer”.

Podczas identyfikacji badań zastosowano kryteria włączenia/ wykluczenia dla głównej części analizy (interwencja dodana/komparator). W wyniku przeszukiwania rejestru badań klinicznych www.clinicaltrials.gov przeprowadzonego dnia 27.06.2017 r. odnaleziono łącznie 335 badań, z czego 168 ukończonych (62 z wynikami), 10 badań z jeszcze nie rozpoczętą fazą rekrutacji, 31 w fazie rekrutacji, 1 badanie „enrolling by invitation”, 42 badania aktywne z ukończoną fazą rekrutacji, 44 badania przerwane oraz 11 wycofanych i 28 z nieznanym statusem. Odnaleziono nieopublikowane badanie RCT II fazy NCT02350530 (FORBES) ograniczone do populacji z mutacją w genie RAS i porównujące FOLFOXIRI+B vs FOLFOXIRI, do którego podczas systematycznego wyszukiwania badań opublikowanych odnaleziono jedynie abstrakt i poster konferencyjny (Deng 2015).

W trakcie przeszukiwania rejestru www.clinicaltrialsregister.eu w dniu 27.06.2017 r. odnaleziono 168 badań, jednak nie odnaleziono badań nieopublikowanych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

12.4. Diagram wyszukiwania publikacji (do lipca 2014 roku)

Wykres 4. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA)

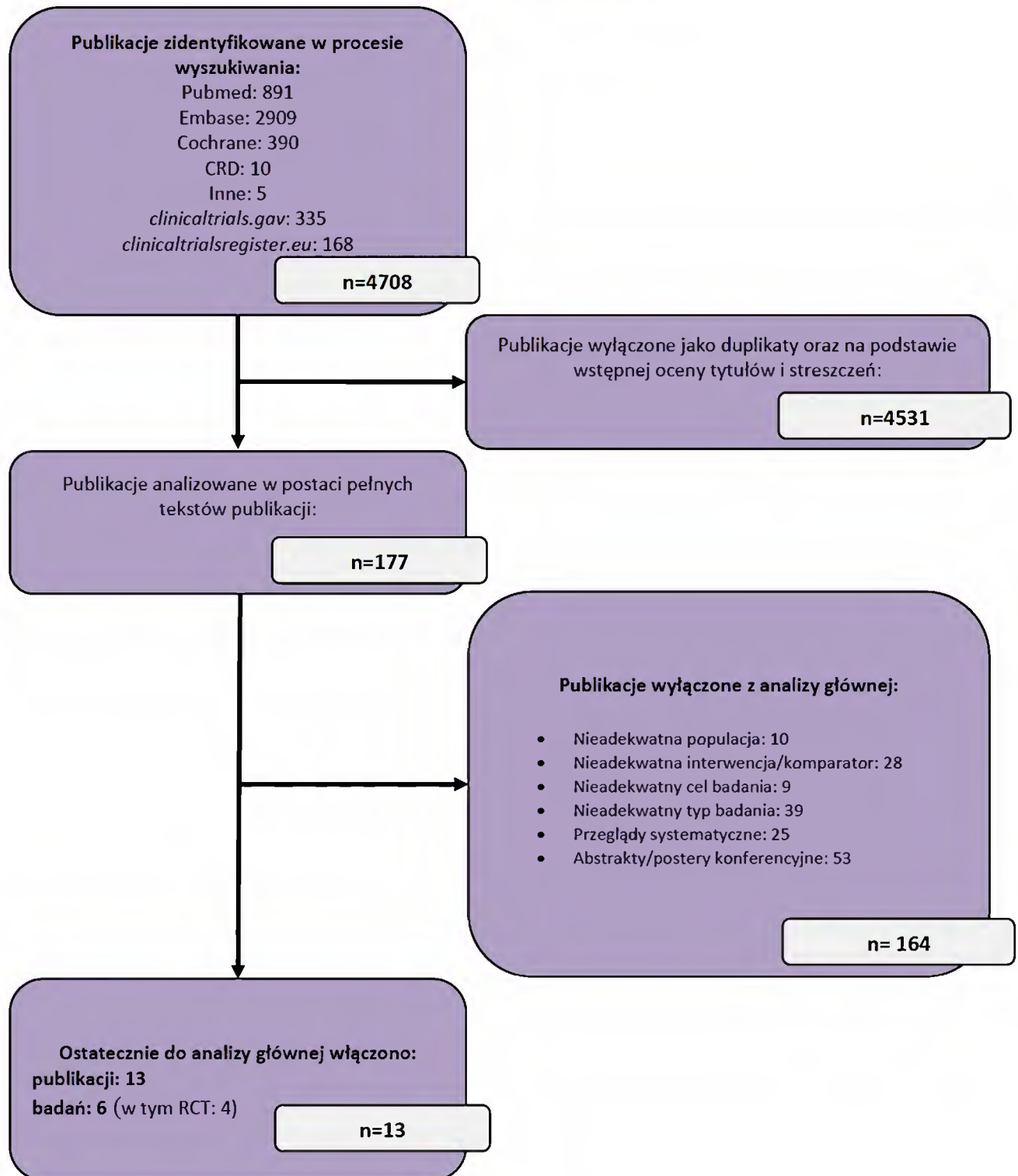


*włączając badania wykorzystane w analizie głównej

12.5. Diagramy wyszukiwania publikacji - aktualizacja: lipiec 2014 do czerwiec 2017 roku

Wykres 5.

Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – oceniana interwencja



12.6. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego – analiza główna

12.6.1. FIRE-3 i CALGB/SWOG 80405 - porównanie B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI

Tabela 29. Charakterystyka badań III fazy FIRE-3 i CALGB/SWOG 80405

	CALGB/SWOG 80405	
	FIRE-3 (AIO KRK-0306)	
Ocena wg zaleceń Cochrane Collaboration	Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania)
Liczba ośrodków	116 ośrodków: 110 ośrodków w Niemczech i 6 ośrodków w Austrii (wieloośrodkowe)	396 ośrodków (wieloośrodkowe): USA i Kanada
Typ badania	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, RCT III fazy (podtyp IIA wg. klasyfikacji AOTMIT)	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, RCT III fazy (podtyp IIA wg. klasyfikacji AOTMIT)
Opis randomizacji	Randomizacja 1:1 do dwóch grup: FOLFIRI+bewecyzumab (FOLFIRI+B, N=372) i FOLFIRI+cetuksymab (FOLFIRI+C, N=380) – centralna z użyciem faxu i permutacji blokowej o rozmiarze zmieniającym się losowo i stratyfikacją względem stanu sprawności wg. ECOG (0-1 lub 2), liczby miejsc przerzutów (1 lub >1), liczby limfocytów (<8x10 ⁹ /l lub ≥8x10 ⁹ /l) i stężenia fosfatazy zasadowej (<300 j/l lub ≥300 j/l)	Od listopada 2005 do września 2009 randomizacja 1:1:1 do trzech grup: FOLFIRI/mFOLFOX+bewecyzumab (B+CT, N=899), FOLFIRI/mFOLFOX+cetuksymab (C+CT, N=902) oraz B+C+CT (N=533) – grupa nie rozważana w analizie (zmiana protokołu), w tym później do marca 2012 randomizacja 1:1 do dwóch grup: B+CT i C+CT – randomizacja blokowa w zakresie grup stratyfikacyjnych o rozmiarze bloku 9 (przed zmianą protokołu odnośnie zatrzymania włączania pacjentów do grupy 3: B+C+CT) oraz 6 (po zmianie w protokole). Stratyfikacja względem a) podawanego schematu chemioterapii: mFOLFOX6 lub FOLFIRI, b) wcześniej otrzymywanej adjuwantowej chemioterapii, c) wcześniejszego naświetlania (radioterapii) miednicy.
Metodyka	Wybór schematu chemioterapii mFOLFOX6 lub FOLFIRI był dokonywany przez pacjenta i lekarza przed włączeniem do badania i randomizacją. W czasie randomizacji lekarz wskazywał cel terapeutyczny (paliatywny czy potencjalnie leczący).	Wybór schematu chemioterapii mFOLFOX6 lub FOLFIRI był dokonywany przez pacjenta i lekarza przed włączeniem do badania i randomizacją. W czasie randomizacji lekarz wskazywał cel terapeutyczny (paliatywny czy potencjalnie leczący).
Zaślepienie	Brak, open-label (niezaślepienie) względem pacjentów, lekarzy podających interwencje, radiologów oceniających wyniki i statystyków.	Brak, open-label (niezaślepienie). Również oceniający chorobę lekarz nie był zaślepiony względem otrzymywanego leczenia.
Hipoteza badawcza	Oszacowana wielkość próby wynosiła 568 pacjentów i była oparta na założeniu, że 50% pts w grupie FOLFIRI+B uzyskałoby objektywną odpowiedź. Tak oszacowana próba pozwoli z 80% mocą statystyczną wykryć znacząco wyższy wskaźnik odpowiedzi (62%) w grupie FOLFIRI+C, przy założeniu jednostronnego testu Fishera na poziomie istotności 2- 5%.	Pierwotna analiza zaprojektowana w metodyce <i>superiority</i> by testem 2-stronnym wykazać wyższą jedną z technologii ocenianych C+FOLFIRI/mFOLFOX6 lub B+FOLFIRI/mFOLFOX6 względem pierwszorzędnego i głównych drugorzędowych punktów końcowych wśród pacjentów z KRAS WT (exon 2, kodony 12, 13) w analizie ITT. Kalkulacja wielkości próby w oparciu o medianę OS dla bewecyzumabu

FIRE-3 (AIO KKK-0306)

CALGB/SWOG 80405

Badanie zaprojektowano w metodyce *superiority* by wykazać wyższą technologię FOLFIRI+C nad ocenianą w niniejszym raporcie interwencję FOLFIRI+B.

wynosząc 22 miesiące i klinicznie istotną różnicę 5-6 miesięcy dla tego parametru wyniosła 1142 pacjentów z 849 niezbędnymi zdarzeniami dla ocenianego punktu końcowego. Badanie zaprojektowano by uzyskać docelowy HR=0,8 (poprawa od 22 do 27,5 miesięcy) z mocą statystyczną 90% (alfa=0,05). Po uzyskaniu 15% oczekiwanych zdarzeń co 6 miesięcy wykonywano analizę interim (testowanie H0 zgodnie ze stratyfikowanym testem log-rank). PFS HR=0,076 był wykrywalny z mocą 85% w oparciu o dwustronny test log-rank (526 zdarzeń).

W przybliżeniu z mocą 92% możliwe było wykrycie różnicy 0,1 w wielkości odpowiedzi pomiędzy grupami w końcowej analizie testem dwustronnym (alfa=0,05). A z mocą 90% testowano hipotezę, że wskaźnik tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w grupie wynosi 0,5 lub mniej względem grupy alternatywnej (test jednostronny). Obserwowano pacjentów do 15 grudnia 2015 roku.

Pierwszorzedowy punkt końcowy:

- Obiektywna odpowiedź na leczenie -ORR (całkowita - CR lub częściowa - PR)

Drugorzędowe punkty końcowe:

Skuteczność:

- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
- Przeżycie całkowite (OS);
- Czas trwania odpowiedzi (DOR);
- Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR);
- Głębokość remisji;
- Wtórna resekcja przerzutów w wątrobie;

Bezpieczeństwo:

- zdarzenia niepożądane (AEs);
- zdarzenia niepożądane stopnia 3, 4 lub 5;
- przerwanie leczenia z powodu AEs (*drug-related*);

Nie zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa. W badaniu zdefiniowano inną populację ITT, jako wszystkich zrandomizowanych pacjentów z nowotworem bez mutacji KRAS w eksonie 2 (WT), którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku. Populacja per-protocol (PP) została zdefiniowana jako wszyscy pacjenci, którzy ukończyli co najmniej 3 cykle ocenianego leczenia, i u których wykonano co najmniej 1 ocenę radiologiczną w czasie badania (po wyjściowej ocenie).

Pierwszorzedowy punkt końcowy:

- Przeżycie całkowite (OS)

Drugorzędowe punkty końcowe:

Skuteczność:

- Obiektywna odpowiedź na leczenie -ORR (całkowita - CR lub częściowa - PR)
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);

Bezpieczeństwo:

- zgon w okresie 60 dni;
- co najmniej 1 AEs;
- wskaźnik tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych;
- zdarzenia niepożądane stopnia 3, 4 lub 5;
- przerwanie leczenia z powodu AEs (*drug-related*);

Nie zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa. W badaniu zdefiniowano inną populację ITT, jako wszystkich zrandomizowanych pacjentów z nowotworem bez mutacji KRAS w eksonie 2 (kodony 12, 13) (KRAS WT). W analizie korzystano z danych w podgrupach.

Analiza ITT

FIRE-3 (AIO KRK-0306)		CALGB/SWOG 80405	
Utrata pacjentów z badania	Z 752 pacjentów losowo przypisanych do grup 592 pacjentów spełniało kryteria populacji ITT w badaniu: badanie przerwało przed rozpoczęciem leczenia 10 pts w grupie FOLFIRI+B i 17 pts w grupie FOLFIRI+C oraz mutację KRAS lub nieznaną status mutacji na eksonie 2 nowotworu stwierdzono u 67 pts w grupie FOLFIRI+B i u 76 pts w grupie FOLFIRI+C, których wyłączone z badania (było to wynikiem zmiany protokołu badania 7 października 2008 roku, zaraz po ukazaniu się dowodów na negatywną wartość predykcyjną mutacji KRAS w 2 eksonie i zmianach w ulotce dla cetuksymabu). Zatem łącznie analizowano 295 pts w grupie FOLFIRI+B i 297 pts w grupie FOLFIRI+C, a status pacjentów na ukończeniu badania (cut-off) był następujący: 185 zgonów vs 158 zgonów, 97 pts vs 129 pts, którzy przegrali leczenie w czasie badania oraz 13 pts vs 10 pts w czasie leczenia.	Z 2334 pacjentów losowo przypisanych do 3 grup (3 grupa pominięta – zmiana protokołu wycofanie pacjentów z podwójnego biologicznego leczenia, wrzesień 2009):	<ul style="list-style-type: none"> B+CT: 899 pts (z czego 474 przed i 425 pts po zmianie protokołu badania względem włączenia pacjentów z KRAS WT; łącznie 864 pts otrzymało leczenie, a 35 nie otrzymało leczenia wskutek wycofania (8 pts), zgonu (1 pt), AEs (2 pts), innych oraz nieznanymi przyczyn (24 pts)), C+CT: 902 pts (z czego 475 przed i 427 pts po zmianie protokołu badania; łącznie 853 pts otrzymało leczenie, a 49 pts nie otrzymało leczenia wskutek wycofania (14 pts), zgonu (1 pt), progresji choroby (2 pts), AEs (11 pts), innych oraz nieznanymi przyczyn (21 pts)). <p>Zgodnie ze zmianą protokołu w listopadzie 2008 roku zgodnie z którą włączano jedynie pacjentów ze statusem KRAS WT mCRC analiza podstawowa obejmowała 1137 pts łącznie (804 pts z ranimizowano po zmianie protokołu, a 333 pts zarejestrowano przed zmianą odnośnie statusu KRAS) z potwierdzonym KRAS WT mCRC, z czego:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 559 pts w grupie B+CT (150 pts z FOLFIRI): 11 pts utracono z okresu obserwacji, a 544 przerwało leczenie (progresja choroby (166 pts), zgon (16 pts), AEs (141 pts), wycofanie przed leczeniem (7 pts), wycofanie po leczeniu (67 pts), alternatywna terapia (68 pts), inna choroba (7 pts), inne przyczyny (72 pts)); - 578 pts w grupie C+CT (152 pts z FOLFIRI): 18 pts utracono z okresu obserwacji, a 564 przerwało leczenie (progresja choroby (197 pts), zgon (12 pts), AEs (121 pts), wycofanie przed leczeniem (8 pts), wycofanie po leczeniu (66 pts), alternatywna terapia (94 pts), inna choroba (7 pts), inne przyczyny (59 pts)); <p>Analiza z rozszerzonym statusem RAS obejmowała 324 pts z grupy B+CT (256 KRAS WT) i 346 pts (270 pts z KRAS WT).</p>
Źródła finansowania	Merck KgaA, Klinikum Grosshadern, University of Munich	The NCI, Eli Lilly and Company, Genentech, Pfizer Inc., Sanofi	
Publikacje do badania/inne źródła	Heinemann 2014 [19], Stintzing 2016 [20], Stintzing 2017 [21]	Venoek 2017 [22], Venoek 2005 [23], Lenz 2014 [24], http://web.oncoletter.ch/files/cta_layout/Kongressdateien/ESMO2014/ESMO2014LE NZ.pdf	
Identyfikator badania	NCT00433927	NCT00265850	
Kryteria włączenia			
	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci (w wieku 18 – 75 lat) z histologicznie potwierdzonym mCRC w IV stopniu zaawansowania nieleczonym wcześniej; 	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci (w wieku ≥18 lat) z histologicznie potwierdzonym zaawansowanym lokalnie lub przerzutowym CRC nieleczonym wcześniej; 	

FIRE-3 (AIO KRK-0306)

CALGB/SWOG 80405

- Stan sprawności wg. ECOG: 0-2;
- Szacowana oczekiwana długość życia >3 miesiące;
- Liczba limfocytów $\geq 3,0 \times 10^9 / l$; liczba neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9 / l$; liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9 / l$;
- Hemoglobina $\geq 5,6$ mmol/l (9 g/dl);
- Bilirubina w surowicy $\leq 1,5$ x ULN;
- Aminotransferaza alaninowa i aminotransferaza asparaginianowa $\leq 2,5$ x ULN lub ≤ 5 x ULN w obecności przerzutów w wątrobie;
- Kreatynina w surowicy $\leq 1,5$ x ULN;
- Brak przeprowadzonej operacji w czasie 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia ocenianymi interwencjami;
- Obecność co najmniej 1 mierzalnej zmiany referencyjnej zgodnie z kryteriami RECIST;
- Od zmiany protokołu badania dn. 7 października 2008 roku, jedynie pacjenci z nowotworem bez mutacji KRAS w eksonie 2 (KRAS WT);
- Pismem zgodna na udział w badaniu.
- Kandydaci do terapii mFOLFOX6 lub FOLFIRI;
- Kontrolowane nadciśnienie (ciśnienie krwi <160/90 mm Hg z leczeniem)
- Stan sprawności wg. ECOG: 0-1;
- Dozwolone leczenie przeciwnazkrępowe jeśli w stabilnej dawce leku (warfaryna I z odpowiednim INR lub stabilną dawką heparyny niskociężącej)
- Hemoglobina ≥ 9 g/dl; płytki krwi $\geq 100000 / \mu l$; granulocyty $\geq 1500 / \mu l$;
- Bilirubina w surowicy $\leq 1,5$ mg/dl;
- Kreatynina w surowicy $\leq 1,5$ x ULN;
- Poziom albuminy $\geq 2,5$ g/dl;
- Brak przeprowadzonej operacji w czasie 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia ocenianymi interwencjami lub mniejszego zabiegu w czasie ostatnich 2 tyg.;
- Od zmiany protokołu badania w listopadzie 2008 roku, jedynie pacjenci z nowotworem bez mutacji KRAS w eksonie 2 (KRAS WT);
- Pismem zgodna na udział w badaniu.

Kryteria wykluczenia

- Zne lub podejrzane przerzuty do mózgu;
- Wcześniejsze leczenie z użyciem terapii EGFR lub bewacyzumabu;
- Wcześniejsza stosowana chemioterapia w leczeniu raka jelita grubego (z wyjątkiem chemioterapii adjuwantowej ukończonej co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania);
- Potwierdzenie zakupu jakiegokolwiek leku eksperymentalnego w okresie 30 dni przed włączeniem;
- Klinicznie istotna choroba niedokrwienna serca;
- Zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub ryzyko niekontrolowanej arytmii;
- Ostra lub podostra niedrożność jelit lub przewlekłe zapalenie w wywiadzie lub przewlekła biegunka;
- Objawowa rakowatość otrzewnej;
- Ciężkie, nieogójące się rany, wrzody lub złamania kości;
- Niekontrolowane nadciśnienie;
- Przerzuty do centralnego układu nerwowego lub obwodowa neuropatia stopnia II lub wyższego;
- Wcześniejszy lub obecny inny nowotwór;
- Wcześniejsze leczenie z użyciem terapii EGFR lub bewacyzumabu;
- Wcześniejsza radioterapia obejmująca >25% szpiku kostnego;
- Wcześniejsza stosowana chemioterapia w leczeniu raka jelita grubego (z wyjątkiem chemioterapii adjuwantowej trwająca do 6 miesięcy i ukończona 12 miesięcy przed nawrotem choroby);
- Współistniejąca zastoinowa niewydolność serca;
- Ciężkie krwawienia lub choroba zakrzepowo-zatorowa tętnic w ciągu ostatnich 6 miesięcy;
- Perforacja żołądka I jelit w ciągu ostatnich 12 miesięcy od włączenia do badania (chyba że segment jelit z perforacją został usunięty);
- Poważne lub nieogójące się rany, wrzody lub złamania kości;
- Ciąży, karmienie piersią;

FIRE-3 (AIO KRK-0306)

CALGB/SWOG 80405

- Widoczny białkomocz (zespół nerczycowy);
- Choroba zakrzepowo-zatorowa tętnic lub ciężkie krwawienia w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania (z wyjątkiem krwawienia nowotworowego przed resekcją guza);
- Skaza krwotoczna lub skurcz zakrzepowy;
- Upředni deficyt dehydrogenazy dihidropiryminy;
- Upředni defekt glukuronidacji (zespół Gilberta-Meulengracha);
- Wtórny nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 5 lat w wywiadzie, z wyjątkiem lezonego (z intencją wyleczenia) raka podstawnomórkowego lub raka szyjki macicy in situ;
- Stosowanie leczenia przeciwwakrzepowego.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	FOLFIRI+B	FOLFIRI+C	FOLFIRI/mFOLFOX6+B	FOLFIRI/mFOLFOX6+C
Liczebność populacji	295	297	559	578
Mężczyźni, n (%)	196 (66)	214 (72)	348 (62,3)	349 (60,4)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	65,0 (27,0 – 76,0)	64,0 (38,0 – 79,0)	59,0 (21,8 – 85,0)	59,2 (20,8 – 89,5)
≤65 lat	160 (54)	158 (53)	bd	bd
>65 lat	135 (46)	139 (47)	bd	bd
≥70 lat	69 (23)	90 (30)	bd	bd
Stan sprawności wg. ECOG, n (%)				
0	158 (54)	154 (52)	324 (58,0)	333 (57,6)
1	133 (45)	136 (46)	233 (41,7)	245 (42,4)
2	4 (1)	7 (2)	2 (0,4)	0 (0,0)
Rasa, n (%)				
Biała	bd	bd	465 (83,2)	469 (81,1)
Czarna	bd	bd	64 (11,4)	65 (11,2)
Azjaci	bd	bd	13 (2,3)	22 (3,8)

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza efektywności klinicznej

Inna/ nieokreślona	bd	bd	17 (3,1)	22 (3,8)
Chemioterapia, n (%)				
FOLFIRI	295 (100)	297 (100)	150 (26,8)	152 (26,3)
mFOLFOX6	0 (0)	0 (0)	409 (73,2)	426 (73,7)
Parametry laboratoryjne, n (%)				
Liczba leukocytów ≥8x10 ⁹ /l	118 (40)	129 (43)	bd	bd
Fosfataza zasadowa ≥300 j/l	39 (13)	40 (13)	bd	bd
Umiejscowienie guza pierwotnego, n (%)				
Okrężnica	177 (60)	168 (57)	bd	bd
Odbytnica	106 (36)	115 (39)	bd	bd
Okrężnica i odbytnica	12 (4)	9 (3)	bd	bd
Brak danych	0 (0)	5 (2)	bd	bd
Pierwotna lokalizacja guza, n (%)				
Lewa	270 (72,2) [^]	236 (79,5) [^]	334 (59,7)	355 (61,4)
Prawa	26 (26,8) [^]	58 (19,5) [^]	142 (25,4)	138 (23,9)
Poprzeczna	-	-	31 (5,5)	31 (5,4)
Wielokrotna	-	-	0 (0)	1 (0,2)
Nieznana	3 (3,1) [^]	5 (1,7) [^]	52 (9,3)	53 (9,2)
Status choroby, n (%)				
mCRC	295 (100)	297 (100)	540 (96,6)	562 (97,2)
Miejscowo zaawansowana	-	-	14 (2,5)	12 (2,1)
Brak danych	-	-	5 (0,9)	4 (0,7)
Liczba miejsc przerzutów, n (%)				
1	123 (42)	119 (40)	bd	bd
≥2	171 (58)	174 (59)	bd	bd
Brak danych	1 (<1)	4 (1)	bd	bd

Avastin® (bewacizumab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza efektywności klinicznej

Wątroba	240 (81)	241 (81)	411 (74,2)	421 (73,3)
Miejsca przerzutów, n (%)				
Ograniczone do wątroby	94 (32)	93 (31)	165 (29,5)	187 (32,3)
Nieobejmujące wątroby	54 (18)	52 (18)	^^	^^
Operacja	252 (85)	249 (84)	409 (73,1)	436 (75,4)
Wcześniejsze leczenie, n (%)				
Adjuwanowa chemioterapia	56 (19)	66 (22)	81 (14,5)	79 (13,7)
Radioterapia	40 (14)	39 (13)	50 (8,9)	52 (9,0)
Paliatywny	bd	bd	468 (83,7)	461 (79,7)
Wyleczenie	bd	bd	74 (13,3)	99 (17,3)
Brak danych	bd	bd	17 (3,0)	18 (3,0)

^dane na podstawie publikacji Stintzing 2017 [21]; ^^podano, że przerzuty do jamy brzusznej wystąpiły u 22,9% vs 23,3%, do kości u 2,9% vs 3,0%, do płuc u 32,9% vs 32,2% inne u 16,6% vs 16% odpowiednio w grupach B+CT vs C+CT; bd – brak danych;

Charakterystyka interwencji				
FIRE-3		CALGB/SWOG 80405		
	FOLFIRI+B	FOLFIRI+C	FOLFIRI/mFOLFOX6+B	FOLFIRI/mFOLFOX6+C
Dawkowanie	<p>Cykli:</p> <p>90-minutowa infuzja bewacizumabu (5 mg/kg mc) w dniu 1, a następnie 2 tyg. później 60-minutowa infuzja oraz później 30 minutowa infuzja co 2 tyg.*</p> <p>60-90 minutowa infuzja irinotekanu (180 mg/m² pc) w dniu 1</p> <p>120-minutowa infuzja racemicznego kwasu folinowego (400 mg/m² pc) w dniu 1</p> <p>bolus fluorouracylu (400 mg/m² pc) w dniu 1, a następnie 46-godzinny wlew fluorouracylu (2400 mg/m² pc)</p> <p>Cykle powtarzane co 14 dni.</p>	<p>Cykli:</p> <p>120-minutowa infuzja cetuksymabu (dawka początkowa 400 mg/m² pc) w dniu 1, następnie co tydzień 60-minutowa infuzja w dawce 250 mg/m² pc</p> <p>60-90 minutowa infuzja irinotekanu (180 mg/m² pc) w dniu 1</p> <p>120-minutowa infuzja racemicznego kwasu folinowego (400 mg/m² pc) w dniu 1</p> <p>bolus fluorouracylu (400 mg/m² pc) w dniu 1, a następnie 46-godzinny wlew fluorouracylu (2400 mg/m² pc)</p>	<p>Cykli:</p> <p>90-minutowa infuzja bewacizumabu (5 mg/kg mc) w dniu 1, a następnie co 2 tyg. 30-60-minutowa infuzja;</p> <p>FOLFIRI:</p> <p>90 minutowa infuzja irinotekanu (180 mg/m² pc) oraz</p> <p>120-minutowa infuzja leukoworyny (400 mg/m² pc) oraz bolus fluorouracylu (400 mg/m² pc), a następnie 46-godzinny wlew fluorouracylu (2400 mg/m² pc) w dniu 1</p>	<p>Cykli:</p> <p>120-minutowa infuzja cetuksymabu (dawka początkowa 400 mg/m² pc) w dniu 1, następnie co tydzień 60-minutowa infuzja w dawce 250 mg/m² pc</p> <p>90 minutowa infuzja irinotekanu (180 mg/m² pc) oraz</p> <p>120-minutowa infuzja leukoworyny (400 mg/m² pc) oraz bolus fluorouracylu (400 mg/m² pc), a następnie 46-godzinny wlew fluorouracylu (2400 mg/m² pc)</p>

	Cykle powtarzane co 14 dni	<p><u>Lub mFOLFOX6:</u> 120-minutowa infuzja oksaliplatinu (85 mg/m²), 120-minutowa infuzja leukoworiny (400 mg/m² pc) oraz bolus fluorouracylu (400 mg/m²pc), a następnie 46-48 godzinny wlew fluorouracylu (2400 mg/m² pc) w dniu 1</p> <p>Cykle powtarzane co 14 dni.</p>	<p>wlew fluorouracylu (2400 mg/m² pc) w dniu 1.</p> <p>Lub mFOLFOX6: 120-minutowa infuzja oksaliplatinu (85 mg/m²), 120-minutowa infuzja leukoworiny (400 mg/m² pc) oraz bolus fluorouracylu (400 mg/m²pc), a następnie 46-48 godzinny wlew fluorouracylu (2400 mg/m² pc) w dniu 1</p> <p>Cykle powtarzane co 14 dni</p>
	<p>Dozwolone były modyfikacje leczenia chemioterapią lub cetuksymabem zgodnie z kryteriami w protokole badania. Terapia cetuksymabem była przerwana od razu i trwale, w przypadku wystąpienia reakcji alergicznych lub nadwrażliwości stopnia 3 lub 4. Mimo braku rekomendacji odnośnie redukcji dawki bewacyzumabu, leczenie mogło być opóźnione w przypadku wystąpienia toksyczności stopnia 3 lub 4.</p>	<p>Wybór schematu chemioterapii mFOLFOX6 lub FOLFIRI był dokonywany przez pacjenta i lekarza przed włączeniem do badania i randomizacją. Pacjenci otrzymywali rutynowe leczenie podtrzymujące (<i>supportive care</i>) według uznania lekarza prowadzącego. Możliwe było dostosowywanie dawki chemioterapii zgodnie ze standardowymi kryteriami. W uznaniu lekarza pacjent mógł otrzymywać leczenie reakcji skórnych trądzikowych.</p>	
Sposób podawania leku	Dożylna infuzja	Dożylna infuzja	Dożylna infuzja
Okres leczenia	<p>Mediana (zakres) = 5,3 m-cy (2,8 – 8,3)** Mediana (zakres) = 4,8 m-cy (2,6 – 7,7)**</p> <p>Mediana (zakres) = 8,0 m-cy (4,9 – 13,1)*** Mediana (zakres) = 6,8 m-cy (3,7 – 12,4)***</p> <p>Mediana liczby cykli: 12 (6,0 – 17,0) Mediana liczby cykli: 10 (6,0 – 17,0)</p> <p>W obu grupach leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnych AEs, uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie, uzyskania możliwości przeprowadzenia operacji lub na życzenie pacjenta lub z decyzji lekarza o konieczności przerwania terapii.</p>	<p>Pacjent otrzymywał leczenie do momentu wystąpienia: progresji choroby, zgonu, nieakceptowalnych AEs, przerwy pomiędzy terapiami wynoszącej więcej niż 28 dni, operacji celem wyleczenia lub w przypadku decyzji na przerwanie leczenia.</p>	
Okres obserwacji	<p>Maksymalnie do 5 lat; Mediana (zakres) = 39,0 miesięcy (22,0 – 56,9)</p> <p>Mediana okresu obserwacji dla populacji ogólnej KRAS WT: 40,3 miesięcy (IQR: 28,2; 58,9)^a</p>	<p>Maksymalnie do 5 lat; Mediana (zakres) = 33,0 m-cy (19,0 – 55,4)</p> <p>Mediana (zakres) = 47,4 miesięcy (28,2; 110,7)</p>	<p>Maksymalnie do ponad 9 lat; Mediana (zakres) = 47,4 miesięcy (0,0 – 110,7)</p>

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza efektywności klinicznej

*pierwsza dawka bewacyzumabu podana po chemioterapii, a wszystkie późniejsze dawki podawane albo przed albo po chemioterapii;

**odnośnie leczenia planowanego agentami;

***odnośnie dowolnego leczenia;

^Dane z analizy post-hoc. *Stratifying 2016* [20]

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników	Sposób przedstawienia wyników
Objektywna odpowiedź na leczenie –ORR (całkowita – CR lub częściowa – PR)	Pierwszorzędowy punkt końcowy – odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie (całkowitą lub częściową zgodnie z kryteriami RECIST 1.0)	n (%), OR (95% CI); p	- Nie analizowano (nieadekwatna interwencja)
Przyżycie całkowite (OS, ang. <i>Overall survival</i>)	Definiowane jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny	mediana HR (95% CI); p	mediana HR (95% CI); p Pierwszorzędowy punkt końcowy – definiowany jako czas od rozpoczęcia badania do wystąpienia zgonu. (pacjenci, u których nie wystąpił zgon byli „ucięci” w ostatnim dla nich okresie obserwacji)
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. <i>progression-free survival</i>)	Definiowane jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny	mediana HR (95% CI); p	mediana HR (95% CI); p Definiowane jako czas od rozpoczęcia badania do wystąpienia pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu (pacjenci żyjący u których nie wystąpiła progresja choroby byli „ucięci” w ostatnim punkcie obserwacji)
Inna odpowiedź na leczenie (choroba stabilna, progresja choroby)	Nie zdefiniowano	n (%), OR (95% CI); p	-
Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR)	Czas od randomizacji do uzyskania najlepszej odpowiedzi klinicznej	mediana, OR (95% CI), p	-
Czas trwania odpowiedzi (DOR)	Czas od najlepszej odpowiedzi do progresji choroby	mediana, OR (95% CI), p	-
Wtórna resekcja	Liczba i odsetek pacjentów, którzy przegrali terapię w związku z faktem, że zostali zakwalifikowani do przeprowadzenia wtórnej resekcji przerzutów w wątrobie celem wyleczenia	n (%)	-
AEs o 1-2 stopniu nasilenia Zgony spowodowane AEs	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane o stopniu nasilenia 1-2 oraz liczba pacjentów, u których wystąpił zgon spowodowany działaniami niepożądanymi	n (%); OR (95% CI)	-

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza efektywności klinicznej

AEs o ≥ 3 stopniu nasilenia	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane o ≥ 3 stopniu nasilenia ogółem oraz poszczególne AEs o stopniu nasilenia ≥ 3	n(%); OR (95% CI)	Nie analizowano (nieadekwatna interwencja)	-
Przerwanie leczenia wskutek toksyczności związanej z leczeniem	Liczba i odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie wskutek toksyczności związanej z tym leczeniem	n(%); OR (95% CI)	Nie analizowano (nieadekwatna interwencja)	-

12.6.2. TRIBE, OLIVIA, Loupakis 2014b, Masi 2010

Tabela 30. Charakterystyka badania III fazy TRIBE

	TRIBE
Badanie	
Ocena wg zaleceń <i>Cochrane Collaboration</i>	Niskie ryzyko błędów systematycznych (wysoka wiarygodność badania)
Liczba ośrodków	34 ośrodki we Włoszech (wieleośrodkowe)
Typ badania	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, RCT, fazy III (podtyp II A wg. klasyfikacji AOTMIT)
Opis randomizacji	Randomizacja 1:1 do dwóch grup: FOLFOXIRI+bewacyzumab (FOLFOXIRI +B, N=252) i FOLFIRI+ bewacyzumab (FOLFIRI+B, N=256) – centralna z użyciem procedury opartej o stronę Internetową (ang. <i>web-based procedure</i>) oraz stratyfikacją względem ośrodka i stanu sprawności ECOG (0 lub 1-2), przeprowadzona niezależnie od tego czy pacjenci byli wcześniej eksponowani na leczenie adjuwantowe. Sekwencja alokacji pacjentów to grup była generowana w Clinical Trials Coordinating Center, Istituto Toscano Tumori (Florencja, Włochy).
Zasłепienie	Brak, <i>open-label</i> (niezasłепione) względem pacjentów, lekarzy podających interwencje oraz oceniających wyniki.
Hipoteza badawcza	Do próby klinicznej planowano włączyć 450 pacjentów (ostatecznie do udziału w badaniu zakwalifikowano 508 pacjentów) w celu zaobserwowania 379 przypadków progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyn. Tak oszacowana próba pozwoli z 80% mocą statystyczną wykryć znacząco wyższy wskaźnik żyłżka dla progresji choroby (0,75) przy założeniu dwustronnego poziomu istotności (5%). Badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> by wykazać wyższą technologię B+FOLFOXIRI nad ocenianą w niniejszym raporcie interwencję B+FOLFIRI.
Metodyka	
	<u>Pierwszoorzędowy punkt końcowy:</u>
	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. <i>progression-free survival</i>)
	<u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u>
	<u>Skuteczność:</u>
	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>); Odpowiedź na leczenie (najlepsza, całkowita, częściowa, choroba stabilna, progresja choroby); Resekcja przerzutów;
	<u>Bezpieczeństwo:</u>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane (AEs); zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem; zdarzenia niepożądane w 3-4 stopniu nasilenia wg CTCAE (wersja 3.0); poważne zdarzenia niepożądane; utrata pacjentów z leczenia;

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza efektywności klinicznej

	<ul style="list-style-type: none"> • zgony
Analiza ITT	<p>Zachowana w ocenie skuteczności. Nie zachowana w ocenie bezpieczeństwa.</p> <p>508 pacjentów zostało poddanych randomizacji. Po dwóch pacjentów z każdej z grup nie przyjęło żadnej dawki leczenia. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono zatem 250 pacjentów w grupie FOLFOXIRI+B oraz 254 w grupie FOLFIRI+B. Do fazy podtrzymującej leczenia włączonych zostało 130 pacjentów z grupy FOLFOXIRI+B oraz 1114 z grupy FOLFIRI+B. Z grupy FOLFOXIRI+B wykluczonych zostało bowiem 108 pacjentów, w tym 62 zostało wycofanych z leczenia przed ukończeniem 12tego cyklu terapii (34 z powodu progresji choroby, 6 – z powodu zgonu, 21 – AEs, 1 – inna przyczyna) natomiast 46 nie przeszło operacji. Z grupy FOLFIRI+B utracono przed fazą podtrzymującą 115 pacjentów, w tym 77 zostało wycofanych z leczenia przed ukończeniem 12tego cyklu terapii (54 z powodu progresji choroby, 4 – z powodu zgonu, 9 – AEs, 10 – z innej przyczyny) natomiast 38 nie przeszło operacji. Dodatkowo 12 i 25 pacjentów, odpowiednio z grup FOLFOXIRI+B i FOLFIRI+B nie zostało wycofanych przez badaczy z udziału w fazie podtrzymującej leczenia.</p>
Źródła finansowania	GONO (Gruppo Oncologico del Nord Ovest) Cooperative Group
Publikacje do badania/inne źródła	Loupakis 2014 [25], Loupakis 2015_ abstrakt [26], Cremolini 2015 [27], Cremolini 2015_ abstrakt [28]
Identyfikatory badania	NCT00719797
	Kryteria włączenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci w wieku 18-75 lat; • Stan sprawności ECOG ≤2 (a w przypadku pacjentów >70 r.ż. 0); • Histologicznie potwierdzony zaawansowany gruczolakorak jelita grubego (okrężnicy lub odbytnicy); • Pierwsze wystąpienie nieresektowalnego przerzutu; • Możliwość oceny stanu choroby wg RECIST – wersja 1.0; • Aдекватne do stanu chorego funkcjonowanie szpiku kostnego, wątroby i nerek.
	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie adjuwantowe z użyciem oksaliplatyny zakończone w ciągu <12 miesięcy przed nawrotem; • Neuropatia obwodowa ≥1 stopnia wg CTCAE 3.0; • Udokumentowana skaza krwotoczna lub koagulopatia; • Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; • Klinicznie istotne zdarzenia sercowo-naczyniowe w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; • Niewydolność serca ≥II klasy wg NYHA; • Konieczność pełnego dawkowania leków przeciwwzakrzepowych
	Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza efektywności klinicznej

Cecha populacji/parametr	B+FOLOFOXIRI	B+FOLOFOXIRI
Liczebność populacji	252	256
Kobiety, n (%)	102 (40,5)	100 (39,1)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	60,5 (29-75)	60,0 (29-75)
ECOG, n (%)		
0	227 (90,1)	229 (89,5)
1-2	25 (9,9)	27 (10,5)
Umiejszczenie guza pierwotnego, n (%)		
Prawa część okrężnicy	88 (34,9)*	61 (23,8)
Lewa część okrężnicy lub odbytnica	152 (60,3)	179 (70,0)
Brak danych	12 (4,8)	16 (6,2)
Wcześniejsza terapia adjuwantowa	32 (12,7)	32 (12,5)
Typ nowotworu ze względu na czas do wystąpienia przerzutów, n (%)		
Synchroniczny	197 (78,2)	207 (80,9)
Metachroniczny	55 (21,8)	49 (19,1)
Liczba przerzutów, n (%)		
Ograniczone do wątroby	59 (23,4)	46 (18,0)
W wielu miejscach	193 (76,6)	210 (82,0)
Pacjenci z nieusuniętym guzem pierwotnym, n (%)	77 (30,6)	89 (34,8)
Prognostyczny czynnik ryzyka Kóhne'a, n (%)		
Wysokie ryzyko	18 (7,1)	29 (11,3)
Pośrednie ryzyko	111 (44,0)	113 (44,2)
Niskie ryzyko	108 (41,0)	105 (41,0)
Brak danych	15 (6,0)	9 (3,5)
KRAS, n (%)		
Niezmutowany	94 (37,3)	99 (38,7)
Zmutowany	104 (41,3)	96 (37,5)
Trudny do zdefiniowania	8 (3,2)	6 (2,3)

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza efektywności klinicznej

Brak danych	46 (18,2)	55 (21,5)
Niezmutowany	182 (72,2)	183 (71,5)
Zmutowany	16 (6,3)	12 (4,7)
Trudny do zdefiniowania	7 (2,8)	6 (2,3)
Brak danych	47 (18,7)	55 (21,5)

*statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów w grupie B+FOLFIRI w porównaniu z grupą B+FOLFIRI (p=0,02)

Charakterystyka interwencji	
<p>Cykli:</p> <p>30-minutowa infuzja bewacyzumabu (5 mg/kg mc) w dniu 1 60-minutowa infuzja irinotekanu (165 mg/m² pc) w dniu 1 120-minutowa infuzja oksaliplatyny (85 mg/m² pc) w dniu 1 120-minutowa infuzja leukoworyny (200 mg/m² pc) w dniu 1 a następnie 48-godzinny wlew fluorouracylu do dawki całkowitej 3200 mg/m² pc rozpoczęty w dniu 1 Cykle powtarzane co 14 dni.</p>	<p>Cykli:</p> <p>30-minutowa infuzja bewacyzumabu (5 mg/kg mc) w dniu 1 60-minutowa infuzja irinotekanu (180 mg/m² pc) w dniu 1 120-minutowa infuzja leukoworyny (200 mg/m² pc) w dniu 1 bolus fluorouracylu (400 mg/m² pc) w dniu 1 a następnie 46-godzinny wlew fluorouracylu do dawki całkowitej 2400 mg/m² pc rozpoczęty w dniu 1 Cykle powtarzane co 14 dni.</p>
<p>W obu grupach w ramach terapii podtrzymującej kontynuowanie podawanie bewacyzumabu, fluorouracylu i leukoworyny aż do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub wycofania zgody na udział w badaniu.</p> <p>W przypadku wystąpienia wcześniej określonych zdarzeń niepożądanych, dozwolone były modyfikacje leczenia zgodnie z protokołem badania.</p>	
Sposób podawania leku	Dożylna infuzja
Okres leczenia	12 cykli
Okres obserwacji	<p>Mediana (zakres) = 32,2 miesiące (24,7; 40,6) – <i>Loupakis 2014</i> Mediana (IQR) = 48,1 miesiące (41,7; 55,6) – <i>Gremolini 2015</i> Wg protokołu badania: planowany okres obserwacji wynosił 54 miesiące</p>
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych##	
Punkt końcowy	Definicja
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. progression-free survival)	<p>Sposób przedstawienia wyników w analizie mediana HR (95% CI); p</p>

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza efektywności klinicznej

	Definiowany jako czas od randomizacji do progresji choroby wg kryteriów RECIST- wersja 1.0 (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	
Przyżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>)	Nie zdefiniowano	mediana HR (95% CI); p
Odpowiedź na leczenie (najlepsza, całkowita, częściowa, choroba stabilna, progresja choroby)	Najlepszą odpowiedź zdefiniowano jako stosunek pacjentów, którzy uzyskali częściową lub całkowitą odpowiedź wg kryteriów RECIST 1.0. Wyniki przedstawiono w podziale na grupy. Pozostałych typów odpowiedzi na leczenie nie zdefiniowano	n (%), OR (95% CI); p n (%)
Resekcja przerzutów	Nie zdefiniowano	n (%), HR (95% CI); p
AEs		
AEs związane z leczeniem	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane w stopniu 3-4 nasilenia, poważne zdarzenia niepożądane, zgony oraz których utracono z badania	n (%); p
AEs w stopniu 3-4 nasilenia		
Poważne AEs		
Zgony		
Utrata pacjentów z badania		

Tabela 31. Charakterystyka badań II fazy: OLIVIA (Gruenberger 2015), Loupakis 2014b, Mosi 2010

Badanie	Typ badania/ Źródła finansowania	Populacja	Charakterystyka	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
OLIVIA (Gruenberger 2015)	Wieloośrodkowe badanie II fazy z randomizacją, typu <i>open-label</i>	Pacjenci z wcześniej nieleczonym, początkowo niekwalifikującym się do usunięcia chirurgicznego, histologicznie potwierdzonym nowotworem jelita grubego z przerzutami ograniczonymi do wątroby.		<ul style="list-style-type: none"> Spełnianie ≥ 1 z kryteriów niekwalifikowania się do operacyjnego usunięcia przerzutów w obrębie wątroby: <ul style="list-style-type: none"> brak wcześniejszej resekcji (R0/R1) wszystkich zmian nowotworowych, resztkowa objętość wątroby po resekcji $>30\%$, umiejscowienie przerzutów blisko dużych naczyń krwionośnych; wiek ≥ 18 lat; ECOG ≤ 1; 	<ul style="list-style-type: none"> Wcześniejsza (neo)adjuwantowa chemioterapia zakończona w ciągu <6 miesięcy przed randomizacją; Jakakolwiek choroba poza wątrobą;
Ocena wg Cochrane Collaboration: badanie umiarkowanej wiarygodności (umiarkowane ryzyko błędu systematycznego)	Podtyp badania: IIb Źródło finansowania: F. Hoffmann-La Roche Ltd.				

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza efektywności klinicznej

<p>Loupakis 2014b</p> <p>Wieloośrodkowe badanie II fazy, jednoramienne z prospektywnie i retrospektywnie zebranymi danymi</p> <p><u>Podtyp badania:</u> IVC</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> A.R.C.O. Foundation (częściowe finansowanie)</p>	<p>Pacjenci z nowozdiagnozowanym, przerzutującym nowotworem jelita grubego (z mutacją BRAF)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Histologicznie potwierdzona diagnoza gruczolakoraka jelita grubego z mutacją BRAF; • Postać przerzutująca CRC początkowa niekwalifikująca się do usunięcia operacyjnego; • wiek 18-75 lat; • ECOG 0-2 u pacjentów do 70 r.ż. oraz 0 w przypadku pacjentów w wieku 71-75 lat; • Choroba mierzalna wg kryteriów RECIST z zachowaniem funkcji hematologicznych, wątroby i nerek; 	<ul style="list-style-type: none"> • Nie spreycyzowano
<p>Masi 2010</p> <p>Prospektywne badanie II fazy, bez grupy kontrolnej</p> <p><u>Podtyp badania:</u> IVC</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> ARCO Foundation, Roche, Gono</p>	<p>Pacjenci z nowozdiagnozowanym przerzutującym CRC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Histologicznie potwierdzony mCRC nieresekcyjny; • Choroba mierzalna wg kryteriów RECIST; • ECOG: 0-2; • Wiek: 18-75 lat; • Prawidłowy obraz krwi oraz szpiku; • Prawidłowe wskaźniki czynności nerek oraz wątroby; • Zgoda na udział w badaniu; 	<ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsza chemioterapii w stadium rozsiały; • Chorzy z niestabilnym nadciśnieniem, chorobą układu krążenia, skazą krwotoczną, koagulopatią oraz toczącą się infekcją, zapaleniem jelit; • Zaburzenia krzepnięcia krwi; • Przebyte poważne interwencje chirurgiczne, poważne urazy w okresie 28 dni poprzedzającym włączenie do badania; • Białkomocz;
<p>OLIVIA (Gruenberger 2015)</p> <p>• B+FOLFOXIRI (bewacyzumab w dawce 5 mg/kg podawano i.v. w postaci infuzji w dniu 1 co 2 tygodnie; FOLFOXIRI</p>	<p>Punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Współczynnik resekcji ogółem i w podziale na R0/R1/R2, 	<p>Okres leczenia/okres obserwacji</p> <p>Okres leczenia/obserwacji: 6 cykli, 8,2 miesiący (mediana)</p> <p>Ocena wiarygodności badania</p> <p>Ocenę przeprowadzono wg skali Jadad oraz narzędzia Cochrane Collaboration:</p>

Avostin® (bewacyzumab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza efektywności klinicznej

<p>składał się z oksaliplatin 85 mg/m², irynotekanu 165 mg/m², kwasu folinowego 200 mg/m² i 5-fluorouracylu 3200 mg/m² w 46-godzinym wlewie ciągłym w dniu 1 co 2 tygodnie), N=41;</p> <ul style="list-style-type: none"> • B+mFOLFOX-6 (bewacyzumab w dawce 5 mg/kg podawano i.v. w postaci infuzji w dniu 1 co 2 tygodnie; mFOLFOX-6 składał się z oksaliplatin w dawce 85 mg/m², kwasu folinowego 400 mg/m² oraz 5-fluorouracylu 400 mg/m² w bolusie, a następnie 2400 mg/m² w ciągu 46 godzin w infuzji w dniu 1 co 2 tygodnie), N=39; 	<ul style="list-style-type: none"> • Histopatologiczna odpowiedź na leczenie (ogółem, całkowita, duża i mała odpowiedź na leczenie); • Odpowiedź na leczenie wg RECIST (ogółem, całkowita, częściowa, choroba stabilna, progresja choroby); • Czas do uzyskania odpowiedzi; • Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS); • Przeżycie wolne od progresji choroby (PF5); • Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane ogółem, AEs ≥3 stopnia nasilenia, utrata pacjentów z badania (w tym z powodu AEs), zgony; 	<p>badanie dobrej jakości (szczegółowe informacje w załączniku).</p>
<ul style="list-style-type: none"> • B+FOLFOXIRI (bewacizumab 5 mg/kg dożylnie w dniu 1, irynotekan 165 mg/m² iv w dniu 1, oksaliplatin 85 mg/m² iv w dniu 1, leukoworin (LV) 200 mg/m² iv w dniu 1, 5-fluorouracyl (5-FU) 3200 mg/m² 48-h iv (ciągły wlew) dni 1-3. Irynotekan i oksaliplatinę podawano maksymalnie 12 cykli lub do wystąpienia progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności lub odmowy pacjentów. Podawanie 5-FU, LV i B były kontynuowane aż do wystąpienia dowodów na postępującą chorobę, niedopuszczalnej toksyczności lub odmowę pacjentów. 	<ul style="list-style-type: none"> • 6-miesięczny współczynnik przeżycia wolnego od progresji choroby (6 m-PFR); • Przeżycie wolne od progresji choroby; • Przeżycie całkowite; • Współczynnik odpowiedzi na leczenie (RR) ogółem, całkowitej, częściowej; • Analiza parametrów w populacji spoolowanej z danymi uzyskanymi retrospektywnie; • Bezpieczeństwo: AEs w 3-4 stopniu nasilenia; 	<p>Ocenę przeprowadzono wg skali NICE: badanie dobrej jakości (szczegółowe informacje w załączniku).</p> <p><u>O okres leczenia/obserwacji: 25,7 miesięcy (mediana) – dane prospektywne, 40,4 miesięcy (mediana) – dane spoolowane (prospektywne i retrospektywne)</u></p>
<p><i>Loupakis 2014b</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • B: i.v. 5,0 mg/kg w dniu 1 przez 90 minut IRI: i.v. 165 mg/m² dzień 1 przez 1h OXA: i.v. 85 mg/m² dzień 1 przez 2h 	<p>Ocenę przeprowadzono wd skali NICE: badanie dobrej jakości (szczegółowe informacje w załączniku).</p> <p><u>O okres leczenia/obserwacji: 12 cykli (mediana)/ 28,8 miesięcy (mediana)</u></p>
<p><i>Masi 2010</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od progresji choroby (PF5); • Przeżycie całkowite OS, 	<p>Ocenę przeprowadzono wd skali NICE: badanie dobrej jakości (szczegółowe informacje w załączniku).</p>

LV: i.v. 200 mg/ m² dzień 1 przez 2h
FU: 3,200 mg/m² 48 h we wlewie
Długość cyklu: 2 tygodnie

- Odpowiedź na leczenie: RR, CR, PR, SD, PD;
- Bezpieczeństwo: zgony, zdarzenia niepożądane;

Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniu			
Parametr	OLIVIA (Gruenberger 2015)	Loupakis 2014b	
	Populacja oceniana prospektywnie	Populacja oceniana retrospekt. I prospekt.	Masi 2010
Liczba pacjentów, N	41	15	25
Mężczyźni, n (%)	29 (71)	6 (40)	13 (52)
Wiek w latach, mediana (zakres)	63 (32-77)	56 (42-67)	59 (42-75)
Skala sprawności wg ECOG, n (%)			
0	23 (56)	11 (70)	17 (68)
1	16 (39)	4 (30)	8 (32)
2	2 (5)	-	-
Pierwotne umiejscowienie nowotworu, n (%)			
okreźnica	29 (71)	9* (60)*	16* (64)*
odbytnica	8 (20)	6 (40)	9 (36)
jelito grube	4 (10)	-	-
Liczba przerzutów, n (%)			
1	41 (100)	7 (47)	14 (56)
>1	0 (0)	8 (53)	11 (44)
Przerzuty tylko w obrębie wątroby, n (%)			
Tak	41 (100)	8 (53)	13 (52)
Nie	0 (0)	7 (47)	12 (48)
Wczesniejsza CT adjuwantowa			
Tak	bd	0 (0)	2 (8)
Nie		15 (100)	23 (92)

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza efektywności klinicznej

BRAF status	WT	mutant	
	0 (0)	0 (0)	45 (82)
bd	15 (100)	25 (100)	10 (18)

* oszacowano na podstawie dostępnych danych; **średnia

12.7. Ocena wiarygodności dowodów naukowych włączonych do przeglądu

12.7.1. Opis skali arkuszy wykorzystanych do oceny jakości badań/przeglądów systematycznych

Tabela 32. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań randomizowanych zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” [7]

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu: Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	

Tabela 33. Opis arkusza skali Jadad [10] – badania randomizowane

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

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for Case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (NICE 2012).

Tabela 34. Opis skali NICE dla badań jednaramiennych [11]

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	Punktacja (TAK: 1/NIE: 0)
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
5. Czy badanie było prospektywne?	
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	
Wynik MAX	8

Tabela 35. Skala Newcastle–Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych [12, 13]

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 <ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> 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? <ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> 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?

	<p>a) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) *</p> <p>b) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)</p>
Ocena efektów zdrowotnych	1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
	<p>a) tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby *</p> <p>b) łączenie rekordów (ang. <i>record linkage</i>) *</p> <p>c) spontaniczne zgłoszenia pacjentów</p> <p>d) brak opisu</p>
	2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
	<p>a) tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)</p> <p>b) nie</p>
	3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
	<p>a) tak *</p> <p>b) niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania *</p> <p>c) odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania</p> <p>d) nie podano</p>

Tabela 36. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR [14, 15]

Pytanie	Tak (1 pkt)	Nie (0 pkt)	Niejasne (?)	Nie dotyczy (nd)
Czy cel przeglądu systematycznego został zdefiniowany „a priori”?				
Czy selekcję badań do przeglądu przeprowadzono w sposób prawidłowy i opisano w sposób możliwy do odtworzenia?				
Czy zakres wyszukiwania prowadzonego w kierunku identyfikacji badań do przeglądu systematycznego uznano za wyczerpujący?				
Czy na etapie formułowania kryteriów włączenia badań z przeglądu systematycznego określano status publikacji ⁷ , dla prac które zostaną włączone do przeglądu?				
Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań (pozycji) spełniających kryteria włączenia jak również listę badań wykluczonych z przeglądu systematycznego?				
Czy przedstawiono szczegółową charakterystykę badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu (<i>critical appraisal</i>)?				
Czy dokonano i przedstawiono wynik oceny wiarygodności/jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego?				
Czy na etapie formułowania wniosków z przeglądu wzięto pod uwagę jakość/wiarygodność badań włączonych?				
Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy danych z badań włączonych dokonano oceny zasadności/poprawności jej przeprowadzenia?				

Czy oceniono ryzyko wystąpienia błędu publikacji?

Czy autorzy zgłosili konflikt interesów?

Suma [„+” = 1 pkt]

* w przypadku odpowiedzi TAK – 1, w pozostałych przypadkach 0; zgodnie z wytycznymi HTA, na podstawie danych literaturowych, przyjęto następujące kryteria oceny: < 5 - przegląd o niskiej jakości, ≥ 5 - przegląd o umiarkowanej jakości, ≥ 9 - przegląd o wysokiej jakości

12.7.2. Ocena wiarygodności badań/przeglądów systematycznych

Tabela 37. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań RCT włączonych do analizy głównej zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Źródło błędu		Ryzyko błędu			
Domena	Badania	FIRE-3	CALGB/SWOG 80405	TRIBE	OLIVIA
<i>Selection bias</i>	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Nieznane (?)
<i>Performance bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Wysokie (-)	Wysokie (-)	Wysokie (-)	Wysokie (-)
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Wysokie (-)	Wysokie (-)	Wysokie (-)	Wysokie (-)
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)

Tabela 38. Ocena wiarygodności badań RCT włączonych do analizy głównej w skali Jadad (FIRE-3, CALGB/SWOG 80405, TRIBE, OLIVIA)

Pytanie	FIRE-3	CALGB/SWOG 80405	TRIBE	OLIVIA
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1	1	1	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1	1	1	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0	0	0	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaslepienie?	0	0	0	0
Czy podano opis sposobu zaslepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0	0	0	0
Czy metoda zaslepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0	0	0	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1	1	1	1
MAX	3	3	3	3

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza efektywności klinicznej

Tabela 39. Ocena badań jednoramiennych II fazy Loupakis 2014b i Masi 2010 w skali NICE

	Badania	Loupakis 2014	Masi 2010
Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)		Punktacja	
1. Czy badanie było wielośrodkowe?		1	1
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?		1	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?		1	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?		1	1
5. Czy badanie było prospektywne?		1*	1
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?		0	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?		1	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?		0	1
Wynik [pkt.]		5	7

*w ramach badania Loupakis 2014 analizowano również retrospektywnie zebrane dane.

Tabela 40. Ocena wiarygodności badań RCT uwzględnionych w dodatkowej analizie (BICC-C2, FNCLCC ACCORD 13/0503, Souglakos 2012, Pectasides 2012)

Pytanie	BICC-C2	FNCLCC ACCORD 13/0503	Souglakos 2012	Pectasides 2012
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1	1	1	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1	0	0	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była prawidłowa?	0	0	0	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0	0	0	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0	0	0	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była prawidłowa?	0	0	0	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1	1	1	1
MAX	4	2	2	3

Avastin® (beweryzumab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza efektywności klinicznej

Tabela 41. Ocena wiarygodności badań CONCERT i Stein 2015 w skali NOS

Badanie	Dobór pacjentów				Czynniki zakłócające			Ocena efektów zdrowotnych			Typ badania wg AOTMiT
	1	2	3	4	1	2	3	1	2	3	
Pytanie											
CONCERT	*	-	*	*	-	-	*	*	*	*	IVC*
Stein 2015	*	-	*	*	-	-	*	*	*	*	IVC*

*Badanie kohortowe.

Tabela 42. Ocena w skali NICE badań bez grupy kontrolnej z dodatkowej analizy

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

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza efektywności klinicznej

Tabela 43. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR – część 1

Pytanie	Ocena								
	Ba-Song 2016	Botrel 2016	Chen 2014	Chen 2016	Galfrascoli 2011	Heinemann 2016	Heinemann 2010	Holch 2017	Ilic 2016
Czy cel przeglądu systematycznego został zdefiniowany „a priori”?	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Czy selekcję badań do przeglądu przeprowadzono w sposób prawidłowy i opisano w sposób możliwy do odtworzenia?	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Czy zakres wyszukiwania prowadzonego w kierunku identyfikacji badań do przeglądu systematycznego uznano za wyczerpujący?	1	1	1	1	1	1	?	?	0
Czy na etapie formułowania kryteriów włączenia badań z przeglądu systematycznego określano status publikacji ⁸ , dla prac które zostaną włączone do przeglądu?	1	1	1	1	0	0	0	0	1
Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań (pozycji) spełniających kryteria włączenia jak również listę badań wykluczonych z przeglądu systematycznego?	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Czy przedstawiono szczegółową charakterystykę badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu (<i>critical appraisal</i>)?	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Czy dokonano i przedstawiono wynik oceny wiarygodności/jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego?	1	1	1	1	1	0	0	1	1
Czy na etapie formułowania wniosków z przeglądu wzięto pod uwagę jakość/wiarygodność badań włączonych?	?	?	0	?	?	?	0	?	?
Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy danych z badań włączonych dokonano oceny zasadności/poprawności jej przeprowadzenia?	1	1	?	0	1	0	0	?	1
Czy oceniono ryzyko wystąpienia błędów publikacji?	?	1	1	1	1	0	0	1	1

⁸ Status publikacji dotyczy stopnia kompletności w zakresie opublikowania danej pracy (np. opublikowane jako pełne teksty, jedynie w formie streszczeń/ doniesień konferencyjnych (*grey literature*))

Avastin® (bevacyzumab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza efektywności klinicznej

Czy autorzy zgłosili konflikt interesów?	0	0	0	0	0	0	0	0	?	?	0
Suma	8/11	9/11	8/11	8/11	8/11	8/11	4/11	4/11	4/11	6/11	8/11

Tabela 44. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR – część 2

Pytanie	Ocena										
	Kirstein 2014	Kumachev 2015	Li 2011	Laupakis 2010	Lv 2013	Macedo 2012	Ni 2010 abstrakt	Petrelli 2015	Petrelli 2013		
Czy cel przeglądu systematycznego został zdefiniowany „a priori”?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Czy selekcję badań do przeglądu przeprowadzono w sposób prawidłowy i opisano w sposób możliwy do odtworzenia?	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1
Czy zakres wyszukiwania prowadzonego w kierunku identyfikacji badań do przeglądu systematycznego uznano za wyczerpujący?	?	1	1	1	1	1	?	1	1	1	1
Czy na etapie formułowania kryteriów włączenia badań z przeglądu systematycznego określano status publikacji dla prac które zostaną włączone do przeglądu?	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań (pozycji) spełniających kryteria włączenia jak również listę badań wykluczonych z przeglądu systematycznego?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Czy przedstawiono szczegółową charakterystykę badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu (critical appraisal)?	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1
Czy dokonano i przedstawiono wynik oceny wiarygodności/jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego?	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0
Czy na etapie formułowania wniosków z przeglądu wzięto pod uwagę jakość/wiarygodność badań włączonych?	?	?	0	0	?	?	?	?	?	0	?
Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy danych z badań włączonych dokonano oceny zasadności/poprawności jej przeprowadzenia?	0	?	0	?	1	0	0	1	0	?	0
Czy oceniono ryzyko wystąpienia błędu publikacji?	0	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza efektywności klinicznej

Czy autorzy zgłosili konflikt interesów?	?	?	0	0	?	0	0	0
Suma	5/11	8/11	4/11	4/11	8/11	5/11	6/11	6/11

Tabela 45. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR – część 3

Pytanie	Ocena							
	Tomaseilo 2017	Ubago 2011	Wang 2016	Wang 2014	Welch 2010	Whyte 2012 (NICE)	W.X.Qi 2014	Zhang 2015
Czy cel przeglądu systematycznego został zdefiniowany „a priori”?	1		1	1	1	1	1	1
Czy selekcję badań do przeglądu przeprowadzono w sposób prawidłowy i opisano w sposób możliwy do odtworzenia?	1		1	1	1	0	1	1
Czy zakres wyszukiwania prowadzonego w kierunku identyfikacji badań do przeglądu systematycznego uznano za wyczerpujący?	1		1	1	?	?	?	0
Czy na etapie formułowania kryteriów włączenia badań z przeglądu systematycznego określano status publikacji, dla prac które zostaną włączone do przeglądu?	1		1	1	1	0	0	0
Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań (pozycji) spełniających kryteria włączenia jak również listę badań wykluczonych z przeglądu systematycznego?	1		1	1	1	0	1	1
Czy przedstawiono szczegółową charakterystykę badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu (critical appraisal)?	?		1	1	1	0	1	1
Czy dokonano i przedstawiono wynik oceny wiarygodności/jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego?	1		1	1	1	0	0	0
Czy na etapie formułowania wniosków z przeglądu wzięto pod uwagę jakość/wiarygodność badań włączonych?	?		?	?	0	0	0	0
Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy danych z badań włączonych dokonano oceny oceny zasadności/poprawności jej przeprowadzenia?	0		?	0	0	0	?	0
Czy oceniono ryzyko wystąpienia błędu publikacji?	1		1	1	0	0	1	1

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza efektywności klinicznej

Czy autorzy zgłosili konflikt interesów?	0	?	?	0	0	0
Suma	7/11	8/11	8/11	6/11	1/11	5/11

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

12.8.1. Charakterystyka randomizowanych prób klinicznych

Tabela 46. Charakterystyka badania *BICC-C2*

Badanie		<i>BICC-C2</i>
Ocena wg zaleceń <i>Cochrane Collaboration</i>	Nie przeprowadzono oceny, brak publikacji, dane zaczerpnięto z clinicaltrials.gov	
Liczba ośrodków	175 ośrodków (wieloośrodkowe)	
Typ badania	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, RCT, fazy III (podtyp IIA wg. klasyfikacji AOTMIT)	
Opis randomizacji	Brak danych	
Zasłепienie	Brak, open-label (niezasłепione)	
Hipoteza badawcza	Nie sprecyzowano. Badanie zaprojektowano w celu oceny skuteczności bezpieczeństwa 5-FU/LV (bolus) + irinotekan, FOLFIRI + bewacyzumab, mIFL + bewacyzumab, 5-FU/LV (infuzja) + irinotekan oraz kapecytabina (doustnie) + irinotekan	
Metodyka	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>); • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. <i>progression-free survival</i>); • Przeżycie 1-roczone; • Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR); • Całkowita odpowiedź na leczenie (CR); • Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) 	

Avastin® (bevacyzumab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza efektywności klinicznej

	<p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane (AEs); • utrata pacjentów z leczenia; • zgony
<p>Analiza ITT</p>	<p>Zachowana w ocenie skuteczności. Nie zachowana w ocenie bezpieczeństwa.</p>
<p>Utrata pacjentów z badania</p>	<p>16,1 % (9 z 56) pacjentów zakwalifikowanych do leczenia B + FOLFIRI utracono z badania z powodu zdarzeń niepożądanych</p>
<p>Źródła finansowania</p>	<p>Pfizer</p>
<p>Publikacje do badania/inne źródła</p>	<p>Fuchs 2007 [41], Fuchs 2008 [42]</p>
<p>Identyfikator badania</p>	<p>NCT00101686</p>
<p>Kryteria włączenia</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • potwierdzony histologicznie mCRC; • choroba mierzalna; • Wiek ≥ 18 lat; • Stan sprawności wg ECOG: 0-1; • brak wcześniejszej chemioterapii (z wyjątkiem leczenia adjuwantowego zakończonego na 12 miesięcy przed włączeniem do badania); • prawidłowe wskaźniki czynności nerek i wątroby oraz szpiku; • oczekiwana długość życia ≥ 3 miesięcy; • pisemna zgoda na udział w badaniu; 	
<p>Kryteria wykluczenia</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsze leczenie z udziałem leków biologicznych, • Radioterapia w okresie ostatnich 14 dni przed włączeniem do badania • Niekontrolowana, istotna klinicznie choroba serca, • Stwierdzone w wywiadzie jak i obecne regularne stosowanie aspiryny (w dawce wyższej niż 325 mg/d) lub innych NSAID, • Stwierdzone wodobrzusze, • Stwierdzona skaza krwotoczna lub koagulopatia lub konieczności stosowania antykoagulantów • Przebyta interwencja chirurgiczna w okresie ostatnich 28 dni, • Ciąża i/lub laktacja 	

Avastin® (bevacyzumab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza efektywności klinicznej

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie	
Przyżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>)	Czas od momentu randomizacji do zgonu pacjenta	HR [95% CI; p]	
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. <i>progression-free survival</i>)	Czas od momentu randomizacji do wystąpienia progresji choroby (BICC-C) i/lub zgonu (ARTIST, AVF2107g)	HR [95% CI; p]	
Odpowiedź na leczenie, ORR (CR, PR, SD, PD)	Zgodnie z kryteriami RECIST (patrz - aneks)	OR [95% CI; p]	

Tabela 47. Charakterystyka badań RCT – pierwotna wersja analizy

Badanie	FNCLCC ACCORD 13/0503	Souglakos 2012	Pectasides 2012
Ocena w skali Jadad	2	2	3
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (n=15), Francja	Wieloośrodkowe (n=23), Grecja	Wieloośrodkowe
Opis randomizacji	Randomizacja ze stratyfikacją pacjentów	Randomizacja ze stratyfikacją pacjentów	Randomizacja centralna, ze stratyfikacją pacjentów
Zaslepienie	tak	brak (badanie otwarte)	brak (badanie otwarte)
Hipoteza badawcza	Nie dotyczy	superiority	superiority

Badanie	FNCLCC ACCORD 13/0503	Souglakos 2012	Pectasides 2012
Oceniane w badaniu punkty końcowe	OS, PFS, czas trwania odpowiedzi na leczenie, ORR, CR, PR, SD, jednoroczne/dwuletnie OS, jednoroczny PFS, QOL, AE 3-4 stopnia, zgony, SAE, wycofanie leczenia z powodu AE, neutropenia, leukopenia, gorączka neutropeniczna, anemia, biegunka, wymioty, nudności, ból brzuszny, jadłowstręt, zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej, infekcje (bez/z towarzyszącą neutropenią), zakrzepica żylna, nadciśnienie, białkomocz, udar mózgu, zaparcia, nadciśnienie, perforacje przewodu pokarmowego, przetoka, krwawienie z przewodu pokarmowego, zator płucny, zakrzepica żylna	PFS, OS, ORR, CR, PR, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, SD, PD, lecnicza metastazektomia, neutropenia, anemia, trombocytopenia, tęsknienie, nudności, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zmęczenie, krwawienie, zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej, neutropenia gorączkowa, SAE, nadciśnienie, perforacje jelita, biegunka, zgony	PFS, OS, ORR, CR, PR, SD, 2-letnie OS oraz PFS, neutropenia, biegunka, wymioty, zator płucny, anemia, leukopenia, neutropenia gorączkowa, trombocytopenia, infekcje, gorączka, zmęczenie, jadłowstręt, nudności, biegunka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, inne AE, czkawka, zmiana tonu głosu, podwyższony poziom ASPAT/ALAT, zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej, reakcje alergiczne, nadciśnienie, zakrzepica, zator płucny, krwawienie, zaburzenia elektrolitów, omdlenie, zdarzenia sercowe, zdarzenia metaboliczne, zgony związane z leczeniem, zespół cholinergiczny
Populacja ITT	tak	tak	nie
Utrata pacjentów z badania	Nie (ITT)	Nie (ITT)	B+XELURI/B+FOLFIRI – 30,1%/19,7% (nie oceniano)
Źródła finansowania	Roche, Pfizer, Chugai	Brak danych	Brak danych
Publikacje do badania	[44]	[45]	[46]
Identyfikator badania	NTC00423696	NCT00469443	ACTRN12610000270011

Tabela 48. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań RCT – pierwotna wersja analizy

Badanie	FNCLCC ACCORD 13/0503	Souglakas 2012	Pectasides 2012
Kryteria włączenia			
Histologicznie potwierdzony mCRC	+	+	+
	(nieresekcyjny)	(nieresekcyjny)	
Choroba mierzalna	+	+	+
ECOG: ≤2	+	+	+
Wiek ≥ 18 lat	+	+	+
Oczekiwana długość życia 3 miesiące	-	-	-
Prawidłowy obraz krwi oraz szpiku	+	+	+
Prawidłowe wskaźniki czynności nerek oraz wątroby	+	+	+
Brak toczącej się infekcji, brak innych nowotworów z wyjątkiem raka skóry oraz macicy <i>in situ</i>	-	+	-
Zgoda na udział w badaniu	+	+	+
Kryteria wykluczenia			
Wcześniejsza chemioterapia (inna niż w ramach leczenia uzupełniającego) lub radioterapia	-	+	+
Poważna choroba serca	Niekontrolowane nadciśnienie	(nadcisnienie, udar, przewlekła biegunka, zawał mięśnia sercowego)	-
Stwierdzone w wywiadzie jak i obecne stosowanie leków przeciwniezapalnych (w tym m.in. aspiryny lub NSAID)	+	+	-

Avastin® (bevacyzumab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza efektywności klinicznej

Badanie	FNCLCC ACCORD 13/0503	Souglakas 2012	Pectasides 2012
<i>Kryteria włączenia</i>			
Zaburzenia krzepnięcia krwi	+	-	-
Przebyte poważne interwencje chirurgiczne poważne urazy w okresie 28 dni poprzedzającym włączenie do badania	+	+	+
Poważne problemy z leczeniem się ran lub wrzody lub złamania kości	+	-	-
Ciąża i/lub laktacja	-	-	-
Stwierdzone w wywiadzie przerzuty do CSN	+	+	-
Białkamoc ≥ 500 mg /24h	-	+	-

Avastin® (bevacyzumab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza efektywności klinicznej

Tabela 49. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań RCT – pierwotna wersja analizy

Parametr	FNCLCC ACCORD 13/0503		Souglakos 2012		Pectasides 2012	
	B + FOLFIRI	B + XELIRI	B + FOLFIRI	B + XELIRI	B + FOLFIRI	B + XELIRI
N	73	72	167	166	142	143
Wiek, mediana (zakres)	61 (24-73)	61 (38-74)	66 (33-80)	67 (26-80)	66 (32-80)	66 (22-84)
Płeć K/M, %	52/48	36/64	38/62	34/66	35/65	45/55
ECOG, %						
0	0-1:90	0-1:92	31	30	66	64
1			66	68	28	26
2	2:10	2:8	3,0	2,0	4,0	8,0
Umiejscowienie nowotworu, %						
Okrężnica	79	65	74	80	60	68
Odbytnica	21	35	26	20	31	25
Liczba miejsc przerzutowania %						
1	1:44	1:46	1:49	1:49	bd	bd
2	≥2:56	≥2:54	≥2:51	≥2:51		
Wcześniejsze l. adjuwantowe, %						
Tak	bd	bd	34	33	19	19
nie			66	67	79	80

Tabela 50. Charakterystyka interwencji w badaniach RCT – wersja pierwotna analizy

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia	Czas trwania leczenia
FNCLCC ACCORD 13/0503	B + FOLFIRI	B: 5 mg/kg IRI: 180 mg/m ² LV: 400 mg/m ² 5-FU: 2,400 mg/m ² 5-FU: 400 mg/m ²	B: i.v. co 2 tyg. IRI: i.v. przez 90 minut LV: i.v. wlew przez 2 h 5-FU: i.v. wlew ciągły przez 46h 5-FU: i.v. bolus	Czas trwania cyklu: 2 tygodnie	Po 6 miesiącach leczenia i braku progresji choroby leczenie kontynuowano podając pacjentom obu grup sam bewacyzumab (7,5 mg/kg co 21 dni) do momentu wystąpienia progresji choroby
	B + XELIRI	B: 7,5 mg/kg IRI: 200 mg/m ² KAP: 1000 mg/m ²	B: i.v. wlew trwający 90 minut co 3 tyg. IRI: i.v. przez 90 minut dzień 1 KAP: p.o. BID w dniach 1-14	Czas trwania cyklu: 3 tygodnie	
Souglabkos 2012	B + FOLFIRI	B: 5 mg/kg IRI: 180 mg/m ² LV: 200 mg/m ² 5-FU: 2,400 mg/m ² 5-FU: 400 mg/m ²	B: i.v. co 2 tyg. IRI: i.v. przez 90 minut LV: i.v. w dniu 1 oraz 2 5-FU: i.v. wlew ciągły przez 46h 5-FU: i.v. bolus	Czas trwania cyklu: 2 tygodnie	Do wystąpienia progresji, nieakceptowanej toksyczności lub wycofania zgody na dalsze leczenie
	B + XELIRI	B: 7,5 mg/kg IRI: 250 mg/m ² KAP: 1000 mg/m ²	B: i.v. wlew trwający 90 minut co 3 tyg. IRI: i.v. przez 90 minut dzień 1 KAP: p.o. BID w dniach 1-14	Czas trwania cyklu: 3 tygodnie	
Pectasides 2012	B + FOLFIRI	B: 5 mg/kg IRI: 180 mg/m ² LV: 200 mg/m ² 5-FU: 2,400 mg/m ² 5-FU: 400 mg/m ²	B: i.v. co 2 tyg. w dniu 1 IRI: i.v. w dniu 1 LV: i.v. we wlewie 22 h w dniu 1 5-FU: i.v. wlew ciągły przez 46h co 2 tyg. 5-FU: i.v. bolus w dniu 1	Czas trwania cyklu: 2 tygodnie łącznie podano 6 cykli	bd
	B + XELIRI	B: 7,5 mg/kg IRI: 240 mg/m ² KAP: 1000 mg/m ²	B: i.v. wlew trwający 90 minut co 3 tyg. IRI: i.v. przez 90 minut dzień 1 KAP: p.o. BID w dniach 1-14	Czas trwania cyklu: 2 tygodnie łącznie podano 6 cykli	

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza efektywności klinicznej

12.8.2. Badania obserwacyjne

Tabela 51. Charakterystyka badań obserwacyjnych – wersja pierwotna analizy

Badanie	ARIES	AVIRI	BEAT	BRITE
Opis badania	Prospektywne, kohortowe	Prospektywne, IV fazy	Prospektywne, obserwacyjne	Prospektywne, obserwacyjne
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (n=248) Stany Zjednoczone	wieloośrodkowe (n=31) Włochy, Kanada, Hiszpania, Australia, Chiny	wieloośrodkowe (n=376) Cały Świat z wyj. Stanów Zjednoczonych	wieloośrodkowe (n=248) Stany Zjednoczone
Oceniane punkty końcowe	PFS, OS, PD, CR, PR, zgony, 1-roczone przeżycie, AE, AE prowadzące do wycofania leczenia, AE związane z leczeniem B, perforacje przewodu pokarmowego, nadciśnienie, krwawienie (3-4 stopnia), VTE, ATE, trudności w gojeniu się ran, komplikacje pozabiegowe	PFS, OS, PD, CR, PR, kontrola choroby, mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie, zgony, AE, AE prowadzące do wycofania leczenia, AE związane z leczeniem B, perforacje przewodu pokarmowego, nadciśnienie, krwawienie (3-4 stopnia), VTE, ATE, trudności w gojeniu się ran, neutropenia, nudności, biegunka, łysienie, wrzód/przetoka	PFS, OS, zgony, AE, AE prowadzące do wycofania leczenia, AE związane z leczeniem B, perforacje przewodu pokarmowego, nadciśnienie, krwawienie (3-4 stopnia), ATE, trudności w gojeniu się ran, białkomoc	PFS, OS, 1-roczone przeżycie, zgony, AE, SAE, AE prowadzące do wycofania leczenia, AE związane z leczeniem B, perforacje przewodu pokarmowego, nadciśnienie, krwawienie (3-4 stopnia), ATE, trudności w gojeniu się ran, białkomoc
Źródła finansowania	Genetech Inc	Hoffman La-Roche Ltd	Hoffman La-Roche Ltd	Genetech Inc
Utrata z badania	nie	nie	nie	utrata z okresu obserwacji: 8% wycofanie z badania: 4%
Publikacje do badania	[47, 48]	[50]	[51]	[49]
Identyfikator badania	NCT00388206	brak	brak	brak

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza efektywności klinicznej
Tabela S2. Kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badań obserwacyjnych – wersja pierwotna analizy

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

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza efektywności klinicznej
Tabela 53. Charakterystyka pacjentów w włączonych badaniach obserwacyjnych – wersja pierwotna analizy

Badanie	ARIES			AVIRI			BRITE *			BEAT*		
	B+FOLFOX	B+FOLFIRI	B+FOLFIRI	B+FOLFIRI	B+FOLFIRI	B+FOLFIRI	B+FL/B+FL/B+XELOX	B+FOLFOX/B+FOLFIRI	B+FOLFIRI	B+FOLFOX	B+FOLFIRI	B+XELOX
N	968	243	209	1093	279	189	132	94	503	552	346	
Wiek, lata mediana (zakres)	61 (18-88)	62 (29-88)	62 (31-82)	63,6 (22,5-95,1)	59 (25-82)	59 (21-85)	60(30-84)					
Płeć K/M, %	42,7/57,3	44,4/53,6	40/60	44,3/55,7	39/61	40/60	43/57					
Rasa, %												
Biała	80,0	79,4	92	81,4	bd	bd	bd					
Czarna	12,0	16,9	0,0	11,6								
Inna (w tym azjaci)	7,0	3,7	8	7,0								
ECOG, %												
0	48,8	50,6	62	42,9	65	69	43					
1	42,9	40,7	38	42,2	35	31	57					
≥2	7,2	7,4	0,0	7,0	0,0	0,0	0,0					
nieznanym	1,1	1,2	0,0	7,9	0,0	0,0	0,0					
Pierwotne umiejscowienie nowotworu, %												
Okreźnica	74,3	75,3	67,9	79,4	65	61	60					
Odbytnica	35,3	24,7	21,5	20,4	28	26	26					
nieznanym	0,4	0,0	10,5**	0,0	7	13	14					
Wcześniejsze leczenie adjuwantowe, %												
Tak	16	53,5	30	37,6	44	36	35					
Nie	84	46,5	70	62,4	56	64	65					

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza efektywności klinicznej

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

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

Tabela 54. Charakterystyka interwencji we włączonych badaniach obserwacyjnych – wersja pierwotna analizy

Badanie	ARIES		AVIRI	BRITE		BEAT	
	B+FOLFOX	B + FOLFIRI	B + FOLFIRI	B+FOLFOX/B+FOLFIRI B+FL/B+FL/B+XELOX/	B+FOLFIRI	B+FOLFOX	B+XELOX
Schemat dawkowania	bd	bd					
			B; i.v. 5,0mg/kg co 2 tyg.				
			F: i.v. 400 mg/m ² bolus				
			FU: i.v. 2400 mg/m ² wlew 46 h	bd	B: i.v. 5 mg/kg przez 90 minut w 1 dniu cyklu	B: i.v. 5 mg/kg przez 90 minut w 1 dniu cyklu	B: i.v. 7,5 mg/kg przez 90 minut w 1 dniu cyklu
			IRI: i.v. 180 mg/m ²				
			LV: i.v. 400 mg/m ²				
Długość cyklu	bd	bd	2 tygodnie	bd	2 tygodnie	2 tygodnie	3 tygodnie
Czas trwania leczenia	bd	bd	min 6 cykli, do progresji choroby,	bd	bd	bd	bd

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza efektywności klinicznej

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

12.8.1. Prospektywne badania bez grupy kontrolnej
Tabela 55. Charakterystyka badań bez grupy kontrolnej – część 2: JACCRO CC-3, Kopetz 2010, Loupakis 2013, CONCERT, Stein 2015

Badanie	JACCRO CC-3	Kopetz 2010	Loupakis 2013	CONCERT	Stein 2015
Ocena wiarygodności	Ocena wg skali NICE: badanie dobrej jakości	Ocena wg skali NICE: badanie dobrej jakości	Ocena wg skali NICE: badanie dobrej jakości	Ocena wg skali NOS: badanie dobrej jakości	Ocena wg skali NOS: badanie dobrej jakości
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (bd), Japonia	Brak danych	Wieloośrodkowe (n=35) Włochy	Wieloośrodkowe, Francja	Wieloośrodkowe (n=261), Niemcy
Typ badania	Prospektywne badanie II fazy, bez grupy kontrolnej	Prospektywne badanie II fazy, bez grupy kontrolnej	Prospektywne badanie II fazy, bez grupy kontrolnej	Prospektywne obserwacyjne badanie kohortowe	Prospektywne obserwacyjne badanie kohortowe
Oceniane w badaniu punkty końcowe	PFS, OS, TTF, PR, PD, ORR, CR, PR, SD, 1 roczne przeżycie, 2 letnie przeżycie, zgony, SAE, AE, wycofanie z powodu AEs	PFS, OS, odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, SD, PD), zdarzenia niepożądane (AEs)	PFS, OS, odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, SD, PD), metastazektomia, analiza w podgrupach ze względu na różnorodność genomu SNPs VEGFa	PFS, OS, jakość życia (kwestionariusz EORTC QLQ C30), bezpieczeństwo (AEs, utrata pacjentów z badania)	PFS, OS, odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, SD, PD), bezpieczeństwo (AEs, poważne zdarzenia niepożądane – SAEs)
Utrata pacjentów z badania	1 (2,5%) wycofał zgodę na udział w badaniu przed przyjęciem leczenia	1 (2%) chory utrata z okresu obserwacji, 1 (2%) chory przerwał badanie z powodu AE	brak danych	438 pacjentów nie ukończyło 36-miesięcznego okresu obserwacji, w tym u 86,5% wystąpił zgon.	Brak danych

Avastin® (bewecyzumab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza efektywności klinicznej

Źródła finansowania	Japan Clinical Cancer Research Organization	Genentech oraz Grants No. NIH CA090810	Azienda Ospedaliero, Universitaria Pisana	Roche SAS, France	F. Hoffman La-Roche
Publikacje do badania/inne źródła	Kochi 2013 [52]	Kopetz 2010 [53]	Loupakis 2013 [54]	Bennouna 2017 [55]	Stein 2015 [56]
Identyfikator badania	Brak danych	NCT00354978	NCT01363739	NCT02612077	Brak danych
Kryteria włączenia					
<ul style="list-style-type: none"> • Histologicznie potwierdzony mCRC (nawracający lub nowozdiagnozowany); • Choroba mierzalna wg kryteriów RECIST; • ECOG: ≤1; • Wiek: 20-74 lata; • Prawidłowy obraz krwi i szpiku; • Prawidłowe wskaźniki nerek oraz wątroby; • Zgoda na udział w badaniu; 	<ul style="list-style-type: none"> • Histologicznie potwierdzony mCRC (nawracający lub nowozdiagnozowany); • Choroba mierzalna wg kryteriów RECIST; • ECOG: ≤1; • Wiek: ≥18 lat; • Prawidłowy obraz krwi i szpiku; • Prawidłowe wskaźniki nerek oraz wątroby; • Zgoda na udział w badaniu; 	<ul style="list-style-type: none"> • Histologicznie potwierdzony mCRC (nawracający lub nowozdiagnozowany); • Choroba mierzalna wg kryteriów RECIST; • Wiek: ≥18 lat; • Prawidłowy obraz krwi i szpiku; • Prawidłowe wskaźniki czynności nerek oraz wątroby; • Zgoda na udział w badaniu; 	<ul style="list-style-type: none"> • Histologicznie potwierdzony przerzutu CRC; • Wiek: ≥18 lat; • Brak wcześniejszego leczenia z udziałem chemioterapii; inne leczenie (1 lub więcej linii) było dopuszczalne; 	<ul style="list-style-type: none"> • Histologicznie potwierdzony przerzutu CRC; • Wiek: ≥18 lat; • Brak wcześniejszego leczenia paliatywnego; • Kwalifikacja do leczenia bewecyzumabem w oparciu o ChPL 	
Kryteria wykluczenia					
<ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsza chemioterapia w stadium rozszianym; • Stwierdzona w wywiadzie nadwrażliwość na pochodne fluoropirymidyny; • Infekcje; • Ciąża i/lub laktacja; 	<ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsza chemioterapia w stadium rozszianym; • Wcześniejsza chemioterapia w stadium rozszianym; 	<ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsze leczenie z udziałem bewecyzumabu; • Jednoczesny udział w innym klinicznym zaprojekowanym w celu oceny przedwiotworowego; 	<ul style="list-style-type: none"> • Nie sprecyzowano 		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów					
Parametr/badanie	JACCRO CC-3	Kopetz 2010	Loupakis 2013	CONCERT	Stein 2015 ⁵⁵

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza efektywności klinicznej

Liczebność populacji	39	43	241	521**	1777
Płeć K/M, %	38,5/ 61,5	41/59	40,5/59,5	41,6*/59,4	38/62
Wiek, średnia (zakres) [lata]	65 (33-74)	57 (26-78)	56: 64,6 >65: 35,4	65^ (31-88)	64^ (19-100)
ECOG, n (%)	0 1 2	42 56 2	84,2 15,8	252 (50,8)* 204 (41,1)* ≥2: 40 (8,1)*	1554 (89) ≥2: 191 (11)
Umiejscowienie guza pierwotnego, n (%)	Określona Odbytynica Określona i odbytynica	46,1 bd 0,0	67,7 28,8 3,3	306 (58,7) 123 (23,6) połączenie odbytynico- esicze: 85 (16,3)	bd bd
Wcześniejsza leczenie adjuwantowe, n (%)	Radioterapia Chemioterapia Radioterapia+chemioterapia	bd bd bd	bd bd 78,5	0 (0) 0 (0) 0 (0)	bd bd
Miejsce przerzutowania, n (%)	Wątroba Płuca inne	56,4 30,8 15,4	32 bd bd	368 (71,2)** 134 (25,9)** otrzewna: 111 (21,5)** węzły chłonne: 46 (8,9)** 42 (8,1)**	1267 (71) 490 (28) 514 (29)§
Liczba miejsc przerzutowania, n (%)	1 2 ≥3	61,5 33,3 5,1	45,8 bd >1: 54,2	361 (69,8)** 156 (30,2)**	1145 (68) 529 (32)
KRAS, n (%)	Niezmutowany Zmutowany	bd bd	bd bd	146 (51,9)* 112 (39,9)*	bd bd

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza efektywności klinicznej

Nieokreślony

23 (8,2)*

**w niniejszej analizie uwzględniono subpopulację pacjentów leczonych bewacyzumabem w I linii; ^mediana; #w badaniu CONCERT status: sprawności wg ECOG przedstawiono dla 496 pacjentów (wśród leczonych B w I linii); ##dla grupy 517 pacjentów; *dla grupy 281 pacjentów; †oszacowano na podstawie dostępnych danych; ‡dane dla populacji ogólnej

Charakterystyka interwencji	
JACCRO CC-3	CONCERT
<p>Kopetz 2010</p> <p>B; i.v. 5,0mg/kg w dniu 1 przez 90 minut</p> <p>FU: i.v. 400 mg/m² bolus</p> <p>FU: i.v. 2400 mg/m² we wlewie 46 h</p> <p>IRI: i.v. 150 mg/m²</p> <p>LV: i.v. 200 mg/m²</p> <p>Długość cyklu: 2 tygodnie</p>	<p>Stein 2015</p> <p>B: dawka początkowa 5 mg/kg/2 tyg (u 97,1% pacjentów; 7,5 mg/kg/3 tyg. (u 2,5%); inny schemat dawkowania (0,4%); FOLFIRI: 70,6% pacjentów (pozostali otrzymywali (FOLFOX – 22,1%, 5 FU LV/IV – 3,1%, XELOX – 1,2 % i inne)</p> <p>Mediana czas leczenia B+FOLFIRI (FU/ironotekan): 10,6 miesięcy</p>
<p>Loupakis 2013</p> <p>B; i.v. 5,0mg/kg w dniu 1 przez 90 minut</p> <p>FU: i.v. 400 mg/m² bolus</p> <p>FU: i.v. 2400 mg/m² we wlewie 46 h</p> <p>IRI: i.v. 165 mg/m²</p> <p>LV: i.v. 200 mg/m²</p> <p>Długość cyklu: 2 tygodnie</p>	<p>Okres obserwacji: 36 miesięcy (wg protokołu badania), 15 miesięcy (mediana) dla B w I linii leczenia</p>

12.9. Kryteria odpowiedzi na leczenie zgodnie z zaleceniami RECIST

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

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

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

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

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

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

Tabela S6. Kryteria odpowiedzi radiologicznej na leczenie (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST*)⁹

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

⁹Senkus-Konefko E. Nowe kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych. Zmodyfikowane zalecenia RECIST (wersja 1.1). *Medycyna Praktyczna Onkologia* 2009/03.

12.10. Formularze ekstrakcji danych

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

Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny wiarygodności (Cochrane/Jadad):..... Podtyp AOTMiT:.....				
Populacja		Interwencja		Punkty końcowe
Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna

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

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

12.10.2. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

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

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

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

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

13.PIŚMIENNICTWO

13.1.Metodyka

1. Gomułka-Pilat A, Ślęzak B, Pieniążek I, Walczak J. Bewacyzumab (Avastin®) w skojarzeniu z chemioterapią schematem FOLFIRI w leczeniu pierwszej linii raka jelita grubego (raka okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami - analiza efektywności klinicznej. Kraków 2014 (praca nieopublikowana).
2. Charakterystyka produktu leczniczego Avastin® (http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf)
3. Program lekowy: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”.
4. Projekt z wnioskowanymi zmianami do programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)”.
5. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
6. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).
7. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from www.cochrane-handbook.org, 2011.
8. ██████████ Bewacyzumab (Avastin®) w skojarzeniu z chemioterapią schematem FOLFIRI w leczeniu pierwszej linii raka jelita grubego (raka okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami- analiza problemu decyzyjnego, Kraków 2017.
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta--analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 264–269.
10. Jadad AR, Moore RA, Carroll D I in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996; 17: 1–12.
11. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf.
12. Wells GA, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses.
13. EUnetHTA Guidelines: Internal validity of non--randomised studies (NRS) on interventions, July 2015
14. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007 Feb 15; 7:10.
15. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, Henry DA, Boers M. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009 Oct; 62(10):1013-20.
16. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0).
17. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med.* 2004, 23: 1351-1375.
18. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med.* 17, 873–890.

13.2.Badania włączone do analizy głównej

Bewacyzumab+FOLFIRI vs Cetuksymab+FOLFIRI

19. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE et al.: FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014, 15: 1065-1075.
20. Stintzing S, Modest DP, Rossius L, Lerch MM, von Weikersthal LF, Decker T et al.: FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016, 17: 1426-1434.
21. Stintzing S, Miller-Phillips L, Modest DP, Fischer von WL, Decker T, Kiani A et al.: Impact of BRAF and RAS mutations on first-line efficacy of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab: analysis of the FIRE-3 (AIO KRK-0306) study. *Eur J Cancer* 2017, 79: 50-60.
22. Venook A, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317(23): 2392-2401.
23. Venook AP, Blanke CD, Niedzwiecki D. et al. Cancer and Leukemia Group B/Southwest Oncology Group Trial 80405: A Phase III Trial of Chemotherapy and Biologics for Patients with Untreated Advanced Colorectal Adenocarcinoma. *Clinical Colorectal Cancer* 2005; 5(4): 292-294.
24. Lenz H-J, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of Irinotecan/5-FU/Leucovorin (FOLFIRI) or Oxaliplatin/5-FU/Leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (PTS) with untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (mCRC): Expanded ras analyses. ESMO 2014 (materialy konferencyjne).

Bewacyzumab+FOLFOXIRI

25. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L et al.: Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014, 371: 1609-1618
26. Loupakis F, Cremolini C, Lonardi S, Tomasello G, Ronzoni M, Zaniboni A et al.: Subgroup analyses in RAS mutant, BRAF mutant and all wt mCRC pts treated with folfoxiri plus bevacizumab (BEV) or folfiri plus BEV in the tribe study. *Journal of Clinical Oncology* 2014 32(15), 3519.
27. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S et al.: FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015, 16: 1306-1315
28. Cremolini C, Loupakis F, Masi G, Zagonel V, Bergamo F, Salvatore L et al.: FOLFOXIRI plus bevacizumab (bev) versus FOLFIRI plus bev as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): Updated survival results of the phase III TRIBE trial by the GONO group. *J Clin Oncol* 2015, 33.
29. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, Garcia AP, Rivoire M, Mudan S et al.: Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol* 2015, 26: 702-708.
30. Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, Masi G, Sensi E, Schirripa M, Michelucci A, Pfanner E, Brunetti I, Lupi C, Antoniotti C, Bergamo F, Lonardi S, Zagonel V, Simi P, Fontanini G, Falcone A. FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment in BRAF mutant metastatic colorectal cancer. *European Journal of Cancer* 2014; 50:57-63.
31. Masi G, Loupakis F, Salvatore L, Fornaro L, Cremolini C, Cupini S, et al. Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: A phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(9):845-852 (pierwotna analiza)

13.3. Aktualne dowody naukowe wpływu PTL na skuteczność leczenia B+CT

32. Loupakis F, Yang D, Yau L, Feng S, Cremolini C, Zhang W et al.: Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015, 107(3).
33. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, Tabernero J, Van CE, Beier F et al.: Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. *JAMA Oncol* 2016.
34. Venook A, Niedzwiecki D, Lenz HJ et al. Impact of primary (1°) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34(15): 3504.
35. <https://am.asco.org/left-vs-right-anatomic-location-matters-clinical-outcomes-advanced-colorectal-cancer>

36. Wong HL, Lee B, Field K, Lomax A, Tacey M, Shapiro J et al.: Impact of Primary Tumor Site on Bevacizumab Efficacy in Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2016, 15: e9-e1.
37. He WZ, Liao FX, Jiang C, Kong PF, Yin CX, Yang Q et al.: Primary Tumor Location as a Predictive Factor for First-line Bevacizumab Effectiveness in Metastatic Colorectal Cancer Patients. *J Cancer* 2017, 8: 388-394
38. Von Einem JC, Heinemann V, Fischer L, von Weikersthal LF, Vehling-Kaiser U, Stauch M, Hass HG, Decker T, Klein S, Held S, Jung A, Kirchner T, Haas M, Holch J, Michl M, Aubele P, Boeck S, Schulz C, Giessen C, Stintzing S, Modest DP. Left-sided primary tumors are associated with favorable prognosis in patients with KRAS codon 12/13 wild-type metastatic colorectal cancer treated with cetuximab plus chemotherapy: an analysis of the AIO KRK-0104 trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140: 1607-1614.
39. Boisen MK, Johansen JS, Dehrendorff C, Larsen JS, Osterlind K, Hansen J, et al. Primary tumor location and bevacizumab effectiveness in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2013;24(10):2554e9.
40. Moretto R, Cremolini C, Rossini D, Pietrantonio F, Battaglin F, Mennitto A, et al. Location of primary tumor and benefit from anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2016;21(8):988e94.

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

Badania RCT

41. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M et al.: Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007, 25: 4779-4786.
42. Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J: Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Updated results from the BICC-C study. *Journal of Clinical Oncology* 2008, 26: 689-690.
43. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00101686> - dane z badania BICC-C
44. Ducreux M, Adenis A, Pignon JP, François E, Chauffert B, Ichanté JL, Boucher E, Ychou M, Pierga JY, Montoto-Grillot C, Conroy T. Efficacy and safety of bevacizumab-based combination regimens in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: final results from a randomised phase II study of bevacizumab plus 5-fluorouracil, leucovorin plus irinotecan versus bevacizumab plus capecitabine plus irinotecan (FNCLCC ACCORD 13/0503 study). *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1236-45.
45. Souglakos J, Ziras N, Kakolyris S, Boukovinas I, Kentepozidis N, Makrantonakis P et al. Randomised phase-II trial of CAPIRI (capecitabine, irinotecan) plus bevacizumab vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, irinotecan) plus bevacizumab as first-line treatment of patients with unresectable/metastatic colorectal cancer (mCRC). *Br J Cancer* 2012; 106(3):453-459.
46. Pectasides D, Papaxoinis G, Kalogeras KT, Eleftheraki AG, Xanthakis I, Makatsoris T et al.: XELIRI-bevacizumab versus FOLFIRI-bevacizumab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group phase III trial with collateral biomarker analysis. *BMC Cancer* 2012, 12: 271.

Badania obserwacyjne

47. Bendell JC, Bekaii-Saab TS, Cohn AL, Hurwitz HI, Kozloff M, Tezcan H et al.: Treatment patterns and clinical outcomes in patients with metastatic colorectal cancer initially treated with FOLFOX-bevacizumab or FOLFIRI-bevacizumab: results from ARIES, a bevacizumab observational cohort study. *Oncologist* 2012, 17: 1486-1495.
48. H.I.Hurwitz, T.S.Bekaii-Saab, J.C.Bendell, A.L.Cohn, M.Kozloff, N.Roach, Y.Mun, S.Fish, E.D.Flick, and A.Grothey. "Safety and effectiveness of bevacizumab treatment for metastatic colorectal cancer: final results from the Avastin(R) Registry - Investigation of Effectiveness and Safety (ARIES) observational cohort study." *Clin.Oncol.(R.Coll.Radiol.)* 26, no. 6(June 2014):323-32.
49. Kozloff M, Yood MU, Berlin J, Flynn PJ, Kabbinnar FF, Purdie DM et al.: Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: The BRiTE observational cohort study. *Oncologist* 2009, 14: 862-870.
50. Sobrero A, Ackland S, Clarke S, Perez-Carrion R, Chiara S, Gapski J et al.: Phase IV study of bevacizumab in combination with infusional fluorouracil, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) in First-line metastatic colorectal cancer. *Oncology* 2009, 77: 113-119

51. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, Kretschmar A, Michael M, DiBartolomeo M et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: The BEAT study. *Annals of Oncology* 2009; 20(11):1842-1847.

Badania bez grupy kontrolnej

52. Kochi M, Akiyama Y, Aoki T, Hagiwara K, Takahashi T, Hironaka K, Teranishi F, Osuka F, Takeuchi M, Fujii M, Nakajima T. FOLFIRI plus bevacizumab as a first-line treatment for Japanese patients with metastatic colorectal cancer: a JACCRO CC-03 multicenter phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013 Sep 22. [Epub ahead of print]
53. Kopetz S, Hoff PM, Morris JS, Wolff RA, Eng C, Glover KY et al.: Phase II trial of infusional fluorouracil, irinotecan, and bevacizumab for metastatic colorectal cancer: Efficacy and circulating angiogenic biomarkers associated with therapeutic resistance. *Journal of Clinical Oncology* 2010, 28: 453-459.
54. Loupakis F, Cremolini C, Yang D, Salvatore L, Zhang W.. Prospective Validation of Candidate SNPs of VEGF/VEGFR Pathway in Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated with First-Line FOLFIRI Plus bevacizumab *PLoS ONE* (2013) 8:7 Article Number: e66774.
55. Bennouna J, Phelip JM, Andre T, Asselain B, Sebastien K, Ducreux M: Observational Cohort Study of Patients With Metastatic Colorectal Cancer Initiating Chemotherapy in Combination With Bevacizumab (CONCERT). *Clin Colorectal Cancer* 2017, 16: 129-140.
56. Stein A, Petersen V, Schulze M, Seraphin J, Hoeffkes HG, Valdivia AR, Schroeder J, Herrenberger J, Boxberger F, Leutgeb B, Hinke A, Kutcheidt A, Arnold D, Bevacizumab plus chemotherapy as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer: Results from a large German community-based observational cohort study, *Acta Oncologica*, 2015; 54: 171-178.

Analiza porównawcza efektywności klinicznej B+FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI w I linii leczenia pacjentów z mCRC na podstawie niższej jakości dowodów naukowych

57. Cremolini C, Loupakis F, Masi G, Lonardi S, Grnetto C, Mancini ML et al.: FOLFOXIRI or FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: a propensity score-adjusted analysis from two randomized clinical trials. *Ann Oncol* 2016, 27: 843-849.

13.5. Przeglądy systematyczne dotyczące efektywności klinicznej bevacizumabu w ramach leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego

Pierwotna analiza

58. Ann MM, Zou Z, Shen H, Liu P, Chen ML, Cao YB et al.: Incidence and risk of significantly raised blood pressure in cancer patients treated with bevacizumab: An updated meta-analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2010, 66: 813-821 .
59. Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine for the treatment of metastatic colorectal cancer (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2010.(wyłączone przy aktualizacji)
60. Cao Y, Tan A, Gao F, Liu L, Liao C, Mo Z: A meta-analysis of randomized controlled trials comparing chemotherapy plus bevacizumab with chemotherapy alone in metastatic colorectal cancer. *International Journal of Colorectal Disease* 2009, 24(6): 677-685. (wyłączone przy aktualizacji)
61. Chen XL, Lei YH, Liu CF, Yang QF, Zuo PY, Liu CY et al. Angiogenesis Inhibitor Bevacizumab Increases the Risk of Ischemic Heart Disease Associated with Chemotherapy: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2013;8(6).
62. Y.-X.Chen, Q.Yang, J.-J.Kuang, S.-Y.Chen, Y.Weiz, Z.-M.Jiang, and D.-R.Xie. "Efficacy of adding bevacizumab in the first-line chemotherapy of metastatic colorectal cancer: Evidence from seven randomized clinical trials." *Gastroenterology Research and Practice* 2014,(2014).
63. Dai F, Shu L, Bian Y, Wang Z, Yang Z, Chu W, Gao S. Safety of Bevacizumab in Treating Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of All Randomized Clinical Trials. *Clin Drug Investig.* 2013 Aug 27. [Epub ahead of print]

64. Galfrascoli E, Piva S, Cinquini M, Rossi A, Verde N, Bramati A et al.: Risk/benefit profile of bevacizumab in metastatic colon cancer: a systematic review and meta-analysis (Structured abstract). *Digestive and Liver Disease* 2011, 43: 286-294.
65. Geiger-Gritsch S, Stollenwerk B, Miksad R, Guba B, Wild C, Siebert U: Safety of bevacizumab in patients with advanced cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist* 2010, 15: 1179-1191.
66. Hang XF, Xu WS, Wang JX, Wang L, Xin HG, Zhang RQ et al.: Risk of high-grade bleeding in patients with cancer treated with bevacizumab: A meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2011, 67: 613-623.
67. Hapani S, Chu D, Wu S: Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2009, 10: 559-568. (wyłączone przy aktualizacji)
68. Hapani S, Sher A, Chu D, Wu S: Increased risk of serious hemorrhage with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Oncology* 2010, 79(1-2): 27-38.
69. Heinemann V, Hoff PM: Bevacizumab plus irinotecan-based regimens in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Oncology* 2010, 79: 118-128.
70. Hompes D, Ruers T: Review: Incidence and clinical significance of Bevacizumab-related non-surgical and surgical serious adverse events in metastatic colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2011, 37: 737-746. (wyłączone przy aktualizacji)
71. H.Huang, Y.Zheng, J.Zhu, J.Zhang, H.Chen, and X.Chen. "An updated meta-analysis of fatal adverse events caused by bevacizumab therapy in cancer patients." *PLoS ONE* 9, no. 3(2014).
72. Li S, Chi P: Optimizing the efficacy of first-line chemotherapy plus bevacizumab in metastatic colorectal cancer: analysis of multiple methods. *Biodrugs* 2011, 25(1): 43-50.
73. Loupakis F, Bria E, Vaccaro V, Cuppone F, Milella M, Carlini P, et al. Magnitude of benefit of the addition of bevacizumab to first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research* 2010;29:58.
74. Lv C, Wu S, Zheng D, Wu Y, Yao D, Yu X. The Efficacy of Additional Bevacizumab to Cytotoxic Chemotherapy Regimens for the Treatment of Colorectal Cancer: An Updated Meta-Analysis for Randomized Trials. *Cancer Biother Radiopharm* 2013.
75. Macedo LT, da Costa Lima AB, Sasse AD. Addition of bevacizumab to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis, with emphasis on chemotherapy subgroups. *BMC Cancer* 2012;12.
76. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300(19):2277-2285. (wyłączone przy aktualizacji)
77. National Institute for Health and Clinical Excellence. Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine for the treatment of metastatic colorectal cancer. Report. 2010. (wyłączone przy aktualizacji)
78. Ni TG, Guan QL, Wang N, Gao C, Zhou X, Yang HT. Bevacizumab plus chemotherapy as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: a systematic review of the efficacy and safety. *Tumor* 2010;30(3):232-238.
79. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, Maspero F et al. FOLFIRI-Bevacizumab As First-Line Chemotherapy in 3500 Patients With Advanced Colorectal Cancer: A Pooled Analysis of 29 Published Trials. *Clin Colorectal Cancer* 2013.
80. Ranpura V, Pulipati B, Chu D, Zhu X, Wu S. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *American Journal of Hypertension* 2010; 23(5):460-468.
81. Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *ActaOncologica* 2010; 49(3):287-297.
82. Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305(5):487-494.
83. Schutz FAB, Je Y, Azzi GR, Nguyen PL, Choueiri TK. Bevacizumab increases the risk of arterial ischemia: A large study in cancer patients with a focus on different subgroup outcomes. *Annals of Oncology* 2011; 22(6):1404-1412
84. Schutz FA, Jardim DL, Je Y, Choueiri TK. Haematologic toxicities associated with the addition of bevacizumab in cancer patients. *European Journal of Cancer* 2011; 47(8):1161-1174

85. Wagner AD, Arnold D, Grothey AA, Haerting J, Unverzagt S. Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD005392. (wylączone przy aktualizacji)
86. M.Wang, X.Zheng, X.Ruan, B.Ye, L.Cai, F.Lin, J.Tu, F.Jiang, and S.Li. "Efficacy and safety of first-line chemotherapy plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis." *Chinese Medical Journal* 127(3),(2014):S38-46.
87. Welch S, Spithoff K, Rumble RB, Maroun J, Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Bevacizumab combined with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: a systematic review. *Annals of Oncology* 2010; 21(6):1152-1162.
88. Whyte S, Pandor A, Stevenson M. Bevacizumab for metastatic colorectal cancer: A NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics* 2012; 30(12):1119-1132
89. Ubago R, Castillo MA, Flores S, Beltran C. Bevacizumab in combination with chemotherapy for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Value Health* 2011; 14(7):A43S.
90. W.X.Qi, Z.Shen, L.N.Tang, and Y.Yao. "Does the addition of targeted biological agents to first-line chemotherapy for advanced colorectal cancer increase complete response? A systematic review and meta-analysis." *Colorectal Disease*(April 2014).
91. W.-X.Qi, Z.Shen, L.-N.Tang, and Y.Yao. "Bevacizumab increases the risk of gastrointestinal perforation in cancer patients: a meta-analysis with a focus on different subgroups." *European Journal of Clinical Pharmacology*(2014).
92. P.-Y.Zuo, X.-L.Chen, Y.-W.Liu, C.-L.Xiao, and C.-Y.Liu. "Increased risk of cerebrovascular events in patients with cancer treated with bevacizumab: A meta-analysis." *PLoS ONE* 9, no. 7(2014).

Aktualizacja (2014 – 2017)

93. Ba-Sang DZ, Long ZW, Teng H, Zhao XP, Qiu J, Li MS: A network meta-analysis on the efficacy of sixteen targeted drugs in combination with chemotherapy for treatment of advanced/metastatic colorectal cancer. *Oncotarget* 2016, 7: 84468-84479.
94. Botrel TE, Clark LG, Paladini L, Clark OA: Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy compared to chemotherapy alone in previously untreated advanced or metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2016, 16: 677.
95. Chen YX, Yang Q, Kuang JJ, Chen SY, Wei Y, Jiang ZM et al.: Efficacy of adding bevacizumab in the first-line chemotherapy of metastatic colorectal cancer: evidence from seven randomized clinical trials. *Gastroenterol Res Pract* 2014, S9493.
96. Chen K, Gong Y, Zhang Q, Shen Y, Zhou T: Efficacy and safety of addition of bevacizumab to FOLFIRI or irinotecan/bolus 5-FU/LV (IFL) in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016, 95: eS221.
97. Heinemann V, Rivera F, O'Neil BH, Stintzing S, Koukakis R, Terwey J-H, Douillard J-Y. A study-level meta-analysis of efficacy data from head-to-head first-line trials of epidermal growth factor receptor inhibitors versus bevacizumab in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *European Journal of Cancer* 2016; 67: 11-20.
98. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, Heinemann V: The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer* 2017, 70: 87-98.
99. Ilic I, Jankovic S, Ilic M: Bevacizumab Combined with Chemotherapy Improves Survival for Patients with Metastatic Colorectal Cancer: Evidence from Meta Analysis. *PLoS One* 2016, 11: e0161912.
100. Kirstein MM, Lange A, Prenzler A, Manns MP, Kubicka S, Vogel A: Targeted therapies in metastatic colorectal cancer: a systematic review and assessment of currently available data. *Oncologist* 2014, 19: 1156-1168.
101. Kumachev A, Yan M, Berry S, Ko YJ, Martinez MC, Shah K et al.: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Biologic Agents in the First Line Setting for Advanced Colorectal Cancer. *PLoS One* 2015, 10: e0140187.
102. Petrelli F, Coiru A, Ghilardi M, Cabiddu M, Zaniboni A, Barni S: Efficacy of oxaliplatin-based chemotherapy + bevacizumab as first-line treatment for advanced colorectal cancer: a systematic review and pooled analysis of published trials. *Am J Clin Oncol* 2015, 38: 227-233.
103. Tomasello G, Petrelli F, Ghidini M, Russo A, Passalacqua R, Barni S: FOLFOXIRI Plus Bevacizumab as Conversion Therapy for Patients With Initially Unresectable Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis. *JAMA Oncol* 2017, e170278.

104. Wang H, Ma B, Gao P, Song Y, Xu Q, Hu Y et al.: Efficacy and safety of anti-epidermal growth factor receptor therapy compared with anti-vascular endothelial growth factor therapy for metastatic colorectal cancer in first-line and second-line therapies: A meta-analysis. *OncoTargets Ther* 2016, 9: 5405-5416.
105. Zhang G, Zhou X, Lin C: Efficacy of chemotherapy plus bevacizumab as first-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis and up-date. *Int J Clin Exp Med* 2015, 8: 1434-1445.
106. Alahmari AK, Almalki ZS, Alahmari AK, Guo JJ: Thromboembolic Events Associated with Bevacizumab plus Chemotherapy for Patients with Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am Health Drug Benefits* 2016, 9: 221-232.
107. Zhang H, Huang Z, Zou X, Liu T: Bevacizumab and wound-healing complications: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget* 2016, 7: 82473-82481.

13.6. Badania włączone do pierwotnej analizy klinicznej (do 2014 r.) – wykluczone z aktualnej analizy głównej

1. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M et al.: Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007, 25: 4779-4786.
2. Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J: Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Updated results from the BICC-C study. *Journal of Clinical Oncology* 2008, 26: 689-690.
3. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00101686> - dane z badania BICC-C
4. Guan ZZ, Xu JM, Luo RC, Feng FY, Wang LW, Shen L et al.: Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy in chinese patients with metastatic colorectal cancer: A randomized phase iii trial. *Chin J Cancer* 2011, 30: 682-689.
5. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W et al.: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *The New England journal of medicine* 2004, 350: 2335-2342.
6. Raport FDA. Centre for drug evaluation and research. Approval package for: application number STN-125085/0. Medical Review(s). February 25, 2004. Part I.
7. Raport FDA. Centre for drug evaluation and research. Approval package for: application number STN-125085/0. Medical Review(s). February 25, 2004. Part II.
8. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R et al.: XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. *Br J Cancer* 2011, 105: 58-64.
9. Saltz LB, Clarke S, Diaz RE, Scheithauer W, Figer A, Wong R et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008; 26:2013-2019.
10. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB, Jonker D, Osborne S, Andre N, Waterkamp D, Saunders MP; AVEX study investigators. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously treated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Oct;14(11):1077-85. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70154-2. Epub 2013 Sep 10.
11. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W et al.: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *The New England journal of medicine* 2004, 350: 2335-2342.
12. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Holmgren E et al.: Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: An active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2005, 23: 3502-3508.
13. Kabbinnar F, Hurwitz H, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G et al.: Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003, 21: 60-65.
14. Raport FDA. Centre for drug evaluation and research. Approval package for: application number STN-125085/0. Medical Review(s). February 25, 2004. Part I.

15. Raport FDA. Centre for drug evaluation and research. Approval package for: application number STN-125085/0. Medical Review(s). February 25, 2004. Part II.
16. Kabbinnar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR et al.: Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase II trial. *Journal of Clinical Oncology* 2005, 23: 3697-3705.
17. Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, Kubicka S, Freier W, Dietrich G, Geißler M, Hegewisch-Becker S, Tannapfel A, Pohl M, Hinke A, Schmoll HJ, Graeven U. Capecitabine/irinotecan or capecitabine/oxaliplatin in combination with bevacizumab is effective and safe as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: a randomized phase II study of the AIO colorectal study group. *Ann Oncol.* 2013 Jun;24(6):1580-7.
18. Tebbutt NC, Wilson K, GebSKI VJ, Cummins MM, Zannino D, van Hazel GA et al. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group randomized phase III MAX study. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28(19):3191-3198.
19. Tebbutt NC, Murphy F, Zannino D, Wilson K, Cummins MM, Abdi E et al. Risk of arterial thromboembolic events in patients with advanced colorectal cancer receiving bevacizumab. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2011; 22:1834-1838.
20. Doi T, Boku N, Kato K, Komatsu Y, Yamaguchi K, Muro K et al.: Phase I/II study of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) plus bevacizumab as first-line therapy in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2010, 40: 913-920.
21. Y.Becouarn, L.Cany, M.Pulido, R.Beyssac, P.Texereau, M.Le, V, D.Bechade, R.Brunet, S.Aitouferoukh, C.Lalet, S.Mathoulin-Pelissier, M.Fonck, and J.Robert. "FOLFIRI(R) and bevacizumab in first-line treatment for colorectal cancer patients: safety, efficacy and genetic polymorphisms." *BMC.Res.Notes* 7,(2014):260.
22. Feliu J, Safont MJ, Salud A, Losa F, Garcia-Giron C, Bosch C et al.: Capecitabine and bevacizumab as first-line treatment in elderly patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2010, 102: 1468-1473.
23. J.Feliu, A.Salud, M.J.Safont, C.Garcia-Giron, J.Aparicio, R.Vera, O.Serra, E.Casado, M.Jorge, P.Escudero, C.Bosch, U.Bohn, R.Perez-Carrion, A.Carmona, V.Martinez-Marin, and J.Maurel. "First-line bevacizumab and capecitabine-oxaliplatin in elderly patients with mCRC: GEMCAD phase II BECOX study." *British Journal of Cancer* 111, no. 2(July 2014):241-48.
24. Emmanouilides C., Sfakiotaki G., Androulakis N. Front-line bevacizumab in combination with oxaliplatin, leucovorin and 5-fluorouracil (FOLFOX) in patients with metastatic colorectal cancer: a multicenter phase II study. *BMC Cancer.* 2007 May; 7:91.
25. Garcia-Alfonso P, Muoz-Martin AJ, Alvarez-Suarez S, Jerez-Gilarranz Y, Riesco-Martinez M, Khosravi P et al.: Bevacizumab in combination with biweekly capecitabine and irinotecan, as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2010, 103: 1524-1528
26. Y.S.Hong, S.S.Lee, K.P.Kim, J.L.Lee, Y.K.Kang, S.J.Shin, J.B.Ahn, K.H.Jung, S.A.Im, T.Y.Kim, J.H.Kim, Y.S.Park, and T.W.Kim. "A phase II study of bevacizumab, oxaliplatin, and capecitabine in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a prospective, multicenter trial of the Korean Cancer Study Group." *Am.J.Clin.Oncol.* 37, no. 1(February 2014):19-23.
27. Naeim A., Ward PR, Wang HJ, Dichmann R et al. A phase II trial of frontline capecitabine and bevacizumab in poor performance status and/or elderly patients with metastatic colorectal cancer., *Journal of Geriatric Oncology* 1 October 2013 (volume 4 issue 4 Pages 302-309 DOI: 10.1016/j.jgo.2013.05.001)
28. Renouf DJ, Welch S, Moore MJ, Krzyzanowska MK, Knox J, Feld R et al. A phase II study of capecitabine, irinotecan, and bevacizumab in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 2012; 69(5):1339-1344.
29. Stein A, Kretschmar A, Behringer D, Wolff T, Zimmer J, Hegewisch-Becker S; Capecitabine and bevacizumab for non-resectable metastatic colorectal cancer patients: final results from phase II AIO KRK 0105 trial; *BMC Cancer.* 2013 Oct 4;13(1):454. [Epub ahead of print]
30. L.Vamvakas, A.Matikas, A.Karampeazis, D.Hatzidaki, S.Kakolyris, C.Christophylakis, I.Boukovinas, A.Polyzos, V.Georgoulas, and J.Souglakos. "Capecitabine in combination with oxaliplatin and bevacizumab (AXELOX) as 1st line treatment for fit and vulnerable elderly patients (aged >70 years) with metastatic colorectal cancer (mCRC): a multicenter phase II study of the Hellenic Oncology Research Group (HORG)." *BMC.Cancer* 14,(2014):277.

31. Vrdoljak E, Omrcen T, Boban M, Hrabar A. Phase II study of bevacizumab in combination with capecitabine as first-line treatment in elderly patients with metastatic colorectal cancer. *Anti-Cancer Drugs* 2011; 22(2):191-197.

13.7. Badania wykluczone z pierwotnej analizy klinicznej (do 2014 r.)

32. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Osterlund P, Greil R, Van CE et al.: Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013, 14: 29-37.
33. Besse B, Lasserre SF, Compton P, Huang J, Augustus S, Rohr UP: Bevacizumab safety in patients with central nervous system metastases. *Clin Cancer Res* 2010, 16: 269-278.
34. Cartwright TH, Yim YM, Yu E, Chung H, Halm M, Forsyth M: Survival outcomes of bevacizumab beyond progression in metastatic colorectal cancer patients treated in US community oncology. *Clin Colorectal Cancer* 2012, 11: 238-246.
35. Diaz-Rubio E, Gomez-Espana A, Massuti B, Sastre J, Reboredo M, Manzano JL et al.: Role of Kras status in patients with metastatic colorectal cancer receiving first-line chemotherapy plus bevacizumab: a TTD group cooperative study. *PLoS One* 2012, 7: e47345.
36. Diaz-Rubio E, Pietrantonio F, de BF: Continuing single-agent bevacizumab as maintenance therapy after induction XELOX (or FOLFOX) plus bevacizumab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2012, 17: 1426-1428.
37. Diaz-Rubio E, Gomez-Espana A, Massuti B, Sastre J, Abad A, Valladares M et al.: First-line XELOX plus bevacizumab followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the phase III MACRO TTD study. *Oncologist* 2012, 17: 15-25.
38. V. Formica, V. Cereda, M.G. di Bari, I. Grenga, M. Tesaro, P. Raffaele, P. Ferroni, F. Guadagni, and M. Roselli. "Peripheral CD45RO, PD-1, and TLR4 expression in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab, fluorouracil, and irinotecan (FOLFIRI-B)." *Medical Oncology* 30, no. 4(December 2013):743.
39. Garcia EDR, Gomez A, Yuste A, Puente J, Lopez-Lopez C, Safont MJ et al.: Role of kras status in patients with metastatic colorectal cancer receiving first-line chemotherapy plus bevacizumab - A TTD Spanish group cooperative study. *European Journal of Cancer* 2011, 47: S391-S392.
40. Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, Dong W, Sargent D, Hedrick E et al.: Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol* 2008, 26: 5326-5334.
41. Hedrick E., Hurwitz H., Sarkar S. et al. Post-progression therapy (PPT) effect on survival in AVF2107, a phase III trial of bevacizumab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) *Journal of Clinical Oncology*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), 2004: 3517.
42. Hong YS, Lee J, Kim KP, Lee JL, Park YS, Park JO et al.: Multicenter phase II study of second-line bevacizumab plus doublet combination chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer progressed after upfront bevacizumab plus doublet combination chemotherapy. *Invest New Drugs* 2013, 31: 183-191.
43. Jubb A.M., Hurwitz H.I., Bai W. et al. Impact of vascular endothelial growth factor-A expression, thrombospondin-2 expression, and microvessel density on the treatment effect of bevacizumab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Jan; 24(2):217-27.
44. Kabbinnar FF, Flynn PJ, Kozloff M, Ashby MA, Sing A, Barr CE et al.: Gastrointestinal perforation associated with bevacizumab use in metastatic colorectal cancer: Results from a large treatment observational cohort study. *European Journal of Cancer* 2012, 48: 1126-1132.
45. Kozloff MF, Berlin J, Flynn PJ, Kabbinnar F, Ashby M, Dong W et al.: Clinical outcomes in elderly patients with metastatic colorectal cancer receiving bevacizumab and chemotherapy: Results from the BRiTE observational cohort study. *Oncology* 2010, 78: 329-339.
46. Madajewicz S, Waterhouse DM, Ritch PS, Khan MQ, Higby DJ, Leichman CG, et al. Multicenter, randomized phase II trial of bevacizumab plus folinic acid, fluorouracil, gemcitabine (FFG) versus bevacizumab plus folinic acid, fluorouracil, oxaliplatin (FOLFOX4) as first-line therapy for patients with advanced colorectal cancer. *Invest New Drugs* 2012 Apr;30(2):772-778.
47. Merla A, Goel S. Novel drugs targeting the epidermal growth factor receptor and its downstream pathways in the treatment of colorectal cancer: a systematic review. *Chemother Res Pract* 2012;2012:387172.

48. Moehler M, Sprinzl MF, Abdelfattah M, Schimanski CC, Adami B, Godderz W, et al. Capecitabine and irinotecan with and without bevacizumab for advanced colorectal cancer patients. *World journal of gastroenterology* : WJG 2009;15:449-456.
49. Nasti G, Piccirillo MC, Izzo F, Ottaiano A, Albino V, Delrio P et al. Neoadjuvant FOLFIRI+bevacizumab in patients with resectable liver metastases from colorectal cancer: A phase 2 trial. *Br J Cancer* 2013;108(8):1566-1570.
50. Neugut AI, Becker DJ, Insel BJ, Hershman DL. Uptake of oxaliplatin and bevacizumab for treatment of node-positive and metastatic colon cancer. *J Oncol Pract* 2012;8(3):156-163.
51. Nogue M, Salud A, Vicente P, Arrivi A, Roca JM, Losa F, et al. Addition of bevacizumab to XELOX induction therapy plus concomitant capecitabine-based chemoradiotherapy in magnetic resonance imaging-defined poor-prognosis locally advanced rectal cancer: the AVACROSS study. *Oncologist* 2011;16(5):614-620.
52. Polite B.N., Sing A., Sargent D.J. et al. Exploring racial differences in outcome and treatment for metastatic colorectal cancer: results from a large prospective observational cohort study (BRITE). *Cancer*. 2012 Feb 15;118(4):1083-90.
53. Popov I, Tarabar D, Jovanovic D, Kovcin V, Radic S, Micev M, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in combination with oxaliplatin, irinotecan and fluoropyrimidine-based therapy in advanced colorectal cancer. *Arch Oncol* 2007;15(1-2):10-14.
54. Price TJ, Zannino D, Wilson K, Simes RJ, Cassidy J, van Hazel GA et al. Bevacizumab is equally effective and no more toxic in elderly patients with advanced colorectal cancer: A subgroup analysis from the AGITG MAX trial: An international randomised controlled trial of capecitabine, bevacizumab and mitomycin C. *Annals of Oncology* 2012; 23(6):1531-1536.
55. de Gramont A, Van Cutsem E. Investigating the potential of bevacizumab in other indications: Metastatic renal cell, non-small cell lung, pancreatic and breast cancer. *Oncology* 2005; 69 (SUPPL. 3):46-56.
56. Rosati G, Avallone A, Aprile G, Butera A, Reggiardo G, Bilancia D. XELOX and bevacizumab followed by single-agent bevacizumab as maintenance therapy as first-line treatment in elderly patients with advanced colorectal cancer: the boxe study. *Cancer ChemotherPharmacol* 2013; 71(1):257-264.
57. Rubbia-Brandt L, Lauwers GY, Wang H, Majno PE, Tanabe K, Zhu AX et al. Sinusoidal obstruction syndrome and nodular regenerative hyperplasia are frequent oxaliplatin-associated liver lesions and partially prevented by bevacizumab in patients with hepatic colorectal metastasis. *Histopathology* 2010; 56(4):430-439.
58. Wong R, Cunningham D, Barbachano Y, Saffery C, Valle J, Hickish T et al.: A multicentre study of capecitabine, oxaliplatin plus bevacizumab as perioperative treatment of patients with poor-risk colorectal liver-only metastases not selected for upfront resection. *Ann Oncol* 2011, 22: 2042-2048.
59. Wolff RA, Fuchs M, Di Bartolomeo M, Hossain AM, Stoffregen C, Nicol S et al.: A double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 2 study of maintenance enzastaurin with 5-fluorouracil/leucovorin plus bevacizumab after first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2012, 118: 4132-4138.
60. Sastre J, Maestro ML, Gomez-Espana A, Rivera F, Valladares M, Massuti B et al. Circulating tumor cell count is a prognostic factor in metastatic colorectal cancer patients receiving first-line chemotherapy plus bevacizumab: a Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors study. *Oncologist* 2012; 17(7):947-955.
61. CALGB/SWOG C80405: A phase III trial of FOLFIRI or FOLFOX with bevacizumab or cetuximab or both for untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006, 4: 452-453.
62. Capecitabine (Xeloda) for colorectal cancer - metastatic, first and second line (in combination with oxiplatin with or without bevacizumab): horizon scanning technology briefing (Project record). *Health Technology Assessment Database* 2009.
63. Berlin J, Bendell JC, Hart LL, Firdaus I, Gore I, Hermann RC et al.: A randomized phase II trial of vismodegib versus placebo with FOLFOX or FOLFIRI and bevacizumab in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2013, 19: 258-267.
64. Bertolini F, Malavasi N, Scarabelli L, Fiocchi F, Bagni B, Del GC et al.: FOLFOX6 and bevacizumab in non-optimally resectable liver metastases from colorectal cancer. *Br J Cancer* 2011, 104: 1079-1084.
65. Bruera G., Santomaggio A., Cannita K. et al. "Poker" association of weekly alternating 5-fluorouracil, irinotecan, bevacizumab and oxaliplatin (Flr-B/FOx) in first line treatment of metastatic colorectal cancer: a phase II study. *BMC Cancer* 2010 Oct; 10:567.
66. Comella P, Massidda B, Natale D, Putzu C, Sandomenico C, Filippelli G et al.: Efficacy and tolerability of biweekly bevacizumab, irinotecan, folinic acid and fluorouracil intravenous bolus (BIFF regimen) in patients with

- metastatic colorectal cancer: The southern Italy cooperative oncology group experience. *Clin Colorectal Cancer* 2011, 10: 42-47.
67. Dotan E, Meropol NJ, Burtness B, Denlinger CS, Lee J, Mintzer D et al.: A phase II study of capecitabine, oxaliplatin, and cetuximab with or without bevacizumab as frontline therapy for metastatic colorectal cancer. A Fox Chase extramural research study. *J Gastrointest Cancer* 2012, 43: 562-569.
 68. Figueras J, Lopez-Ben S, Alsina M, Soriano J, Hernandez-Yague X, Albiol M et al. Preoperative treatment with bevacizumab in combination with chemotherapy in patients with unresectable metastatic colorectal carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2013;15(6):460-466.
 69. A.Fourrier-Reglat, D.Smith, M.Rouyer, J.Benichou, R.Guimbaud, Y.Becouarn, O.Bernard, P.Noize, N.Moore, and A.Ravaud. "Survival outcomes of bevacizumab in first-line metastatic colorectal cancer in a real-life setting: results of the ETNA cohort." *Targeted Oncology*(2013):1-9.
 70. Giantonio BJ, Levy DE, O'Dwyer PJ, Meropol NJ, Catalano PJ, Benson III AB: A phase II study of high-dose bevacizumab in combination with irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin, as initial therapy for advanced colorectal cancer: Results from the eastern cooperative oncology group study E2200. *Annals of Oncology* 2006, 17: 1399-1403.
 71. Giessen C, Laubender RP, Ankerst DP, Stintzing S, Modest DP, Mansmann U et al.: Progression-free survival as a surrogate endpoint for median overall survival in metastatic colorectal cancer: Literature-based analysis from 50 randomized first-line trials. *Clin Cancer Res* 2013, 19: 225-235.
 72. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D et al.: A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009, 27: 672-680.
 73. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL et al.: Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008, 26: 3523-3529.
 74. Hurwitz H, Mitchell EP, Cartwright T, Kwok A, Hu S, McKenna E et al.: A Randomized, phase II trial of standard triweekly compared with dose-dense biweekly capecitabine plus oxaliplatin plus bevacizumab as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: XELOX-A-DVS (dense versus standard). *Oncologist* 2012, 17: 937-946.
 75. Lam VWT, Spiro C, Laurence JM, Johnston E, Hollands MJ, Pleass HCC et al.: A systematic review of clinical response and survival outcomes of downsizing systemic chemotherapy and rescue liver surgery in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *Annals of Surgical Oncology* 2012, 19: 1292-1301.
 76. Lee KD, Chen HH, Wang HM, Tsao CJ, Hsu TC, Chiu CF et al. An open-label safety study of first-line bevacizumab in combination with standard chemotherapy in Chinese patients with metastatic colorectal cancer treated in an expanded access program in Taiwan. *Oncology (Switzerland)* 2013;84(5):299-304.
 77. Maeda A, Kaneoka Y, Takayama Y, Isogai M. Modified folfox6 and bevacizumab as neoadjuvant chemotherapy for patients with potentially curable bilobar liver metastases from colorectal cancer . *HPB* 2012;14:402.
 78. T.Matsumoto, T.Nishina, M.Mizuta, A.Tsuji, R.Watanabe, I.Takahashi, Y.Watanabe, T.Moriwaki, T.Maeba, and I.Hyodo. "Phase II study of first-line chemotherapy with uracil-tegafur plus oral leucovorin in elderly ((greater-than or equal to)75 years) Japanese patients with metastatic colorectal cancer: SGOSG-CR0501 study." *International Journal of Clinical Oncology*(2014):1-6.
 79. Meyerhardt JA, Stuart K, Fuchs CS, Zhu AX, Earle CC, Bhargava P, et al. Phase II study of FOLFOX, bevacizumab and erlotinib as first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2007 Jul;18(7):1185-1189.
 80. Mima K, Beppu T, Chikamoto A, Miyamoto Y, Nakagawa S, Kuroki H, Okabe H, Hayashi H, Sakamoto Y, Watanabe M, Kikuchi K, Baba H., Hepatic resection combined with radiofrequency ablation for initially unresectable colorectal liver metastases after effective chemotherapy is a safe procedure with a low incidence of local recurrence., *Int J Clin Oncol*. 2013 Oct;18(5):847-55. doi: 10.1007/s10147-012-0471-z. Epub 2012 Sep 1.
 81. Nie F, Shen J, Tong JL, Xu XT, Zhu MM, Ran ZH. Meta-analysis: The efficacy and safety of monoclonal antibody targeted to epidermal growth factor receptor in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Digestive Diseases* 2009;10(4):247-257.

82. Ocean AJ, Polite B, Christos P, Horvath L, Hamilton A, Matulich D, et al. Cetuximab is associated with excessive toxicity when combined with bevacizumab Plus mFOLFOX6 in metastatic colorectal carcinoma. *Clin Colorectal Cancer* 2010 Dec;9(5):290-296.
83. Okita NT, Esaki T, Baba E, Sakai D, Tokunaga S, Takiuchi H, et al. A multicenter phase II study of the stop-and-go modified FOLFOX6 with bevacizumab for first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *Invest New Drugs* 2012 Oct;30(5):2026-2031.
84. Petrelli F, Cabiddu M, Borgonovo K, Barni S. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Annals of Oncology* 2012;23(7):1672-1679.
85. Puthillath A, Mashtare J, Wilding G, Khushalani N, Steinbrenner L, Ross ME et al.: A phase II study of first-line biweekly capecitabine and bevacizumab in elderly patients with metastatic colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009, 71: 242-248
86. Robinson SM, Wilson CH, Burt AD, Manas DM, White SA. Chemotherapy-Associated Liver Injury in Patients with Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Surgical Oncology* 2012;1-13.
87. Ronzoni M., Manzoni M., Mariucci S. et al. Circulating endothelial cells and endothelial progenitors as predictive markers of clinical response to bevacizumab-based first-line treatment in advanced colorectal cancer patients. *Ann Oncol.* 2010 Dec; 21(12):2382-9.
88. Saif MW, Merritt J, Robbins J, Stewart J, Schupp J. Phase III multicenter randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of CoFactor/5-fluorouracil/bevacizumab versus leucovorin/5-fluorouracil/bevacizumab as initial treatment for metastatic colorectal carcinoma. *Clinical colorectal cancer* 2006; 6:229-234.
89. Saltz L, Badarinarath S, Dakhil S, Bienvenu B, Harker WG, Birchfield G et al. Phase III trial of cetuximab, bevacizumab, and 5-fluorouracil/leucovorin vs. FOLFOX-bevacizumab in colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2012; 11(2):101-111.
90. Schmoll HJ, Cunningham D, Sobrero A, Karapetis CS, Rougier P, Koski SL et al. Cediranib with mFOLFOX6 versus bevacizumab with mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with advanced colorectal cancer: a double-blind, randomized phase III study (HORIZON III). *Journal of clinical oncology* 2012; 30(29):3588-3595.
91. Sehgal R., Lembersky B.C., Rajasenan K.K. et al. A phase I/II study of capecitabine given on a week on/week off schedule combined with bevacizumab and oxaliplatin for patients with untreated advanced colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2011 Jun; 10(2):117-20.
92. Song X, Long SR, Barber B, Kassed CA, Healey M, Jones C et al. Systematic review on infusion reactions associated with chemotherapies and monoclonal antibodies for metastatic colorectal cancer. *CurrClinPharmacol* 2012; 7(1):56-65.
93. Spigel DR, Greco FA, Waterhouse D, Shipley D, Lane CM, Vazquez ER et al. Phase II trial of FOLFOX6, bevacizumab, and cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *ClinAdvHematolOncol* 2010; 8(7):480-5, 498. .
94. Stathopoulos GP, Batziou C, Trafalis D, Koutantos J, Batzios S, Stathopoulos J et al. Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab: a phase III study. *Oncology* 2010; 78(5-6):376-381.
95. Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360(6):563-572.
96. Wong NS, Fernando NH, Nixon AB, Cushman S, Aklilu M, Bendell JC et al.: A phase II study of capecitabine, oxaliplatin, bevacizumab and cetuximab in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Anticancer Res* 2011, 31: 255-261.
97. Wong NS, Fernando NH, Bendell JC, Morse MA, Blobe GC, Honeycutt W et al.: A phase II study of oxaliplatin, dose-intense capecitabine, and high-dose bevacizumab in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2011, 10: 210-216.
98. Yamada Y, Yamaguchi T, Matsumoto H, Ichikawa Y, Goto A, Kato K et al.: Phase II study of oral S-1 with irinotecan and bevacizumab (SIRB) as first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *Invest New Drugs* 2012, 30: 1690-1696.
99. Hansen TF, Christensen RD, Andersen RF, Spindler KLG, Johnsson A, Jakobsen A: The predictive value of single nucleotide polymorphisms in the VEGF system to the efficacy of first-line treatment with bevacizumab plus chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer Results from the Nordic ACT trial. *International Journal of Colorectal Disease* 2012, 27: 715-720.

100. Luo W, Liao WJ, Ma L, Huang YT, Shi M, Wen Q, et al. Dynamic monitoring the TCR CDR3 spectratypes in patients with metastatic CRC treated with a combination of bevacizumab, irinotecan, fluorouracil, and leucovorin. *Cancer Immunol Immunother* 2010;59(2):247-256.
101. Zhi J, Chen E, Major P, Burns I, Robinson B, McKendrick J et al.: A multicenter, randomized, open-label study to assess the steady-state pharmacokinetics of bevacizumab given with either XELOX or FOLFOX-4 in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 2011, 68: 1199-1206.
102. Akun E, Okutur K, Seber S, Korkmaz T, Aydin K, Bozkurt M et al.: Safety and tolerability of first-line bevacizumab in metastatic colorectal cancer. *J B U ON* 2012, 17: 669-676.
103. Anwikar SR, Bandekar MS, Patel TK, Patel PB, Kshirsagar NA: Tetany: Possible adverse effect of bevacizumab. *Indian J Cancer* 2011, 48: 31-33.
104. Ardavanis A, Kountourakis P, Mantzaris I, Malliou S, Doufexis D, Sykoutri D et al.: Bevacizumab added to the irinotecan and capecitabine combination for advanced colorectal cancer: a well-tolerated, active and convenient regimen. *Anticancer Res* 2008, 28: 3087-3092.
105. Bensalem A., Ayadi L., Benlakhlef L. et al. Bevacizumab chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2010, 21(Suppl.6): 14.
106. Bege T, Lelong B, Viret F, Turrini O, Guiramand J, Topart D et al.: Bevacizumab-related surgical site complication despite primary tumor resection in colorectal cancer patients. *Annals of Surgical Oncology* 2009, 16: 856-860
107. Bir A, Tan W, Wilding GE, Lombardo J, Fakhri MG: 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin plus bevacizumab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer: a single-institute study. *Oncology* 2007, 72: 4-9
108. Boisen MK, Johansen JS, Dehlendorff C, Larsen JS, Osterlind K, Hansen J, Nielsen SE, Pfeiffer P, Tarpgaard LS, Holländer NH, Keldsen N, Hansen TF, Jensen BB, Jensen BV. Primary tumor location and bevacizumab effectiveness in patients with metastatic colorectal cancer, *Ann Oncol.* 2013 Oct;24(10):2554-9. doi: 10.1093/annonc/mdt253. Epub 2013 Jul 17.
109. Bonifazi M, Rossi M, Moja L, Scigliano VD, Franchi M, la Vecchia C et al.: Bevacizumab in clinical practice: Prescribing appropriateness relative to national indications and safety. *Oncologist* 2012, 17: 117-124.
110. Budai B, Nagy T, Lang I, Hitre E: The use of high dose d,l-leucovorin in first-line bevacizumab+mFOLFIRI treatment of patients with metastatic colorectal cancer may enhance the antiangiogenic effect of bevacizumab. *Angiogenesis* 2013, 16: 113-121.
111. Cen P, Liu C, Du XL: Comparison of toxicity profiles of fluorouracil versus oxaliplatin regimens in a large population-based cohort of elderly patients with colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2012, 23: 1503-1511.
112. Cetin B, Kaplan MA, Berk V, Tufan G, Benekli M, Isikdogan A et al.: Bevacizumab-containing chemotherapy is safe in patients with unresectable metastatic colorectal cancer and a synchronous asymptomatic primary tumor. *Jpn J Clin Oncol* 2012, 43: 28-32.
113. Cvetanovic A, Vrbic S, Filipovic S, Pejic I, Milenkovic D, Milenkovic N, Zivkovic N. Safety and efficacy of addition of bevacizumab to oxaliplatin-based preoperative chemotherapy in colorectal cancer with liver metastasis- a single institution experience. *J BUON.* 2013 Jul-Sep;18(3):641-6.
114. Degirmenci M, Karaca B, Gorumlu G, Durusoy R, Demir Piskin G, Bozkurt MT et al.: Efficacy and safety of bevacizumab plus capecitabine and irinotecan regimen for metastatic colorectal cancer. *Med Oncol* 2010, 27: 585-591.
115. Dohn LH, Jensen BV, Larsen FO: Short time infusion of bevacizumab in combination with 5FU-based chemotherapy as first-line therapy in a non-selective patient group with metastatic colorectal cancer. *Acta Oncologica* 2010, 49: 395-396.
116. Dranitsaris G, Edwards S, Edwards J, Leblanc M, Abbott R: Bevacizumab in combination with FOLFIRI chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: An assessment of safety and efficacy in the province of Newfoundland and Labrador. *Curr Oncol* 2010, 17: 12-16.
117. Fortner BV, Schwartzberg LS, Stepanski EJ, Houts AC: Symptom burden for patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line FOLFOX or FOLFIRI with and without bevacizumab in the community setting. *Supportive Cancer Ther* 2007, 4: 233-240.
118. Grothey A: Adding cetuximab to a standard chemotherapy regimen containing bevacizumab in first-line therapy for colorectal cancer decreases efficacy: Results from the CAIRO2 trial. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2009, 5: 65-66.

119. Hurwitz H.I., Yi J., Ince W. et al. The clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-ras mutation status: analysis of a phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. *Oncologist*. 2009 Jan; 14(1):22-8.
120. Meyerhardt JA, Li L, Sanoff HK, Carpenter IV W, Schrag D. Effectiveness of bevacizumab with first-line combination chemotherapy for medicare patients with stage IV colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30(6):608-615.
121. J.P.Metges, M.A.Lebot, R.Faroux, et al. "Evaluation in usual practice of the bevacizumab-FOLFIRI combination for the first-line treatment of patients with unresectable metastatic colorectal cancer treated in 2006: Focus on resected patients and oncogeriatrics: AVASTIN OUEST cohort of the Observatory of Cancer of the Brittany and Pays de la Loire Areas (Observatoire dedie au Cancer Bretagne/Pays de la Loire)." *Oncologie* 16, no. 5(2014):267-76.
122. Miyazawa T, Ebe K, Koide N, Fujita N. Complete response of isolated para-aortic lymph node recurrence from rectosigmoid cancer treated by chemoradiation therapy with capecitabine/ oxaliplatin plus bevacizumab: A case report. *Case Rep Oncol* 2012;5(2):216-221.
123. Nikolic I, Pavin S, Kukic B, Bogdanovic B, Ilic M, Majdevac I, et al. Bevacizumab in neoadjuvant treatment of patients with liver metastases from colorectal carcinoma. *Arch Oncol* 2010;18(3):75-78.
124. Osterlund P, Soveri LM, Isoniemi H, Poussa T, Alanko T, Bono P. Hypertension and overall survival in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab-containing chemotherapy. *Br J Cancer* 2011;104(4):599-604
125. P.Osterlund, R.Peltonen, T.Alanko, P.Bono, and H.Isoniemi. "A single-institution experience with bevacizumab in the treatment of metastatic colorectal cancer and in conjunction with liver resection." *OncoTargets and Therapy* 7,(2014):1177-84.
126. Price T.J., Hardingham J.E., Lee C.K. et al. Impact of KRAS and BRAF Gene Mutation Status on Outcomes From the Phase III AGITG MAX Trial of Capecitabine Alone or in Combination With Bevacizumab and Mitomycin in Advanced Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2011; 29(19):2675-82.
127. Ramiscal JA, Jatoi A. Bevacizumab-induced nasal septal perforation: incidence of symptomatic, confirmed event(s) in colorectal cancer patients. *Acta oncologica*2011; 50(4):578-581.
128. Renouf DJ, Lim HJ, Speers C, Villa D, Gill S, Blanke CD et al. Survival for metastatic colorectal cancer in the bevacizumab era: A population-based analysis. *Clin Colorectal Cancer* 2011; 10(2):97-101.
129. Ribero D, Wang H, Donadon M, Zorzi D, Thomas MB, Eng C et al. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer* 2007; 110(12):2761-2767.
130. Shankaran V, Mummy D, Koepf L, Blough D, Yim YM, Yu E et al. Adverse Events Associated With Bevacizumab and Chemotherapy in Older Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2012.
131. H.Soeda, H.Shimodaira, M.Watanabe, T.Suzuki, M.Gamo, M.Takahashi, K.Komine, S.Kato, and C.Ishioka. "KRAS mutation in patients with metastatic colorectal cancer does not preclude benefit from oxaliplatin-or irinotecan-based treatment." *Molecular and Clinical Oncology* 2, no. 3(2014):356-62.
132. Stintzing S, Fischer von weikersthal L, Decker T, Vehling-Kaiser U, Jager E, Heintges T et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer-subgroup analysis of patients with KRAS: Mutated tumours in the randomised German AIO study KRK-0306. *Annals of Oncology* 2012; 23(7):1693-1699.
133. Taugourdeau-Raymond S, Rouby F, Default A, Jean-Pastor MJ. Bevacizumab-induced serious side-effects: A review of the French pharmacovigilance database. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2012; 68(7):1103-1107.
134. Taugourdeau S, Rouby F, Poggi B, Default A, Jean-Pastor M. Bevacizumab adverse effects leading to morbidity and mortality: The French Pharmacovigilance database's analysis. *FundamClinPharmacol* 2011; 25:40-41.
135. Tsai HT, Risks of congestive heart failure and cardiomyopathy associated with bevacizumab use in colorectal cancer chemotherapy patients: A population-based study.
136. Tsai HT, Marshall JL, Weiss SR, Huang CY, Warren JL, Freedman AN et al. Bevacizumab use and risk of cardiovascular adverse events among elderly patients with colorectal cancer receiving chemotherapy: a population-based study. *Ann Oncol* 2013;24(6):1574-1579.

137. Uygun K, Bilici A, Kaya S, Oven Ustaalioglu BB, Yildiz R, Temiz S et al. XELIRI plus bevacizumab compared with FOLFIRI plus bevacizumab as first-line setting in patients with metastatic colorectal cancer: experiences at two-institutions. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(4):2283-2288.
138. Yildiz R, Benekli M, Ozkan M, Alkis N, Berk V, Kaplan MA et al.: Bevacizumab every 4 weeks is as effective as every 2 weeks in combination with biweekly FOLFIRI in metastatic colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012, 138: 1845-1852.
139. Yokomizo H, Yoshimatsu K, Otani T, Osawa G, Nakayama M, Matsumoto A, Yano Y, Okayama S, Naritaka Y. Practical use of capecitabine plus oxaliplatin (CAPEOX) with bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer that cannot expect conversion therapy. *Hepatogastroenterology*. 2013 Sep 12. doi: 10.5754/hge13331. [Epub ahead of print]
140. Yoshida Y, Hasegawa J, Nishimura J, Hirota M, Kim YK, Nezu R: Clinical significance of bolus 5-fluorouracil for recurrent or metastatic colorectal cancer treated with FOLFOX + bevacizumab therapy. *Jpn J Cancer Chemother* 2011, 38: 1293-1296.
141. W.Wang and J.Xiao. "Efficacy of bevacizumab plus bi-weekly chemotherapy in 45 patients with metastatic colorectal cancer." *Tumor* 33, no. 10(2013):914-18+934.
142. D.Zheng, C.Lu, Y.-L.Wu, and S.-D.Wu. "Advances in bevacizumab combining with FOLFIRI regimen in treatment of metastatic colorectal cancer." *Tumor* 33, no. 6(2013):571-74.
143. J.Cai, H.Ma, F.Huang, D.Zhu, J.Bi, Y.Ke, and T.Zhang. "Correlation of bevacizumab-induced hypertension and outcomes of metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab: A systematic review and meta-analysis." *World Journal of Surgical Oncology* 11,(2013).
144. L.I.Faruque, M.Lin, M.Battistella, N.Wiebe, T.Reiman, B.Hemmelgarn, C.Thomas, and M.Tonelli. "Systematic review of the risk of adverse outcomes associated with vascular endothelial growth factor inhibitors for the treatment of cancer." *PLoS ONE* 9, no. 7(2014).
145. M.Frank, A.Lange, A.Prenzler, M.Kirstein, A.Vogel, and S.J.M.Graf von der. "A systematic review of the cost-effectiveness of monoclonal antibodies for metastatic colorectal cancer." *Onkologie* 36,(2013):119.
146. Grothey E, Chu E: The clinical efficacy of FOLFIRI and bevacizumab in combination as first-line therapy of metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2007, 6: 621-624.
147. Lee EK, Revil C, Ngoh CA, Lister J, Kwon JM, Park MH et al.: Clinical and cost effectiveness of bevacizumab + FOLFIRI combination versus FOLFIRI alone as first-line treatment of metastatic colorectal cancer in South Korea. *Clin Ther* 2012, 34: 1408-1419.
148. A.Lange, A.Prenzler, M.Frank, M.Kirstein, A.Vogel, and J.M.von der Schulenburg. "A systematic review of cost-effectiveness of monoclonal antibodies for metastatic colorectal cancer." *European Journal of Cancer* 50, no. 1(January 2014):40-49.
149. A.Messori, M.Conti, V.Fadda, D.Maratea, and S.Trippoli. "Meta-regression of treatments for metastatic colorectal cancer: Quantifying incremental benefit from 2000 to 2012." *World J.Clin.Oncol*. 5, no. 2(May 2014):191-93.
150. F.Petrelli, A.Coinu, M.Cabiddu, M.Ghilardi, and S.Barni. "KRAS as prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab: A pooled analysis of 12 published trials." *Medical Oncology* 30, no. 3(2013).
151. National Institute for Health and Clinical Excellence. Bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. Report. 2007.
152. NHSC. Bevacizumab (Avastin) for first-line treatment of metastatic colorectal cancer - horizon scanning review. Report. 2004.
153. Oba K, Matsuoka M, Satoh T, Muro K, Oriuchi N, Sakamoto J, et al. Multicentre phase II study of XELOX with bevacizumab in late-stage elderly patients with unresectable advanced/recurrent colorectal cancer: an ASCA study. *Jpn J Clin Oncol* 2011 Jan;41(1):134-138.
154. P.Osterlund, R.Peltonen, T.Alanko, P.Bono, and H.Isoniemi. "A single-institution experience with bevacizumab in the treatment of metastatic colorectal cancer and in conjunction with liver resection." *OncoTargets and Therapy* 7,(2014):1177-84.
155. Rafailidis P, I, Kakisi OK, Vardakas K, Falagas ME. Infectious complications of monoclonal antibodies used in cancer therapy: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Cancer* 2007; 109(11):2182-2189.

156. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber HP, Miller K, Kabbinavar F et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(16):1232-1239.
157. Stein A, Glockzin G, Wienke A, Arnold D, Edelmann T, Hildebrandt B et al. Treatment with bevacizumab and FOLFOXIRI in patients with advanced colorectal cancer: presentation of two novel trials (CHARTA and PERIMAX) and review of the literature. *BMC Cancer* 2012; 12.
158. Thornton AD, Ravn P, Winslet M, Chester K. Angiogenesis inhibition with bevacizumab and the surgical management of colorectal cancer. *The British journal of surgery* 2006; 93(12):1456-1463.
159. Tyagi P, Grothey A. Commentary on a phase III trial of bevacizumab plus XELOX or FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NO16966 trial. *Clin Colorectal Cancer* 2006; 6(4):261-264.
160. W.-X.Qi, Y.-J.Sun, L.-N.Tang, Z.Shen, and Y.Yao. "Risk of gastrointestinal perforation in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: A systematic review and meta-analysis." *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 89, no. 3(2014):394-403.
161. Adams RB, Aloia TA, Loyer E, Pawlik TM, Taouli B, Vauthey JN: Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: Expert consensus statement. *HPB* 2013, 15: 91-103.
162. Aggarwal S, Segal J. Systematic review of anti-VEGF therapies for metastatic colorectal cancer. *Value Health* 2013;16(3):A128.
163. Axelrod RC: The significance of progression-free survival as a clinical end point in oncology. *Drug Benefit Trends* 2010, 22: 39-45.
164. Cassidy J, Saltz LB, Giantonio BJ, Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Rohr UP: Effect of bevacizumab in older patients with metastatic colorectal cancer: pooled analysis of four randomized studies. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010, 136: 737-743.
165. Choti M.A. Bevacizumab in combination with irinotecan plus fluorouracil plus leucovorin chemotherapy prolongs survival but increases adverse events in people with metastatic colorectal cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2004; 30(8):715-720.
166. Fallowfield LJ, Fleissig A: The value of progression-free survival to patients with advanced-stage cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2012, 9: 41-47.
167. Fakhri M: Recent advances in first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Colorectal Cancer* 2012, 1: 111-114.
168. Hompes D, Ruers T: Review: Incidence and clinical significance of Bevacizumab-related non-surgical and surgical serious adverse events in metastatic colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2011, 37: 737-746.
169. Hurwitz H, Kabbinavar F: Bevacizumab combined with standard fluoropyrimidine-based chemotherapy regimens to treat colorectal cancer. *Oncology* 2005, 69 Suppl 3: 17-24.
170. Hurwitz HI, Douglas PS, Middleton JP, Sledge GW, Johnson DH, Reardon DA et al. Analysis of early hypertension and clinical outcome with bevacizumab: Results from seven phase III studies. *Oncologist* 2013;18(3):273-280.
171. Hurwitz HI, Tebbutt NC, Kabbinavar F, Giantonio BJ, Guan ZZ, Mitchell L et al. Efficacy and Safety of Bevacizumab in Metastatic Colorectal Cancer: Pooled Analysis From Seven Randomized Controlled Trials. *Oncologist* 2013.
172. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S: Combined analysis of efficacy: The addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2005, 23: 3706-3712.
173. Kabbinavar FF, Wallace JF, Holmgren E, Yi J, Cella D, Yost KJ et al.: Health-related quality of life impact of bevacizumab when combined with irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin or 5-fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2008, 13: 1021-1029.
174. Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Yi J, Sarkar S, Rosen O: Addition of bevacizumab to fluorouracil-based first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Pooled analysis of cohorts of older patients from two randomized clinical trials. *Journal of Clinical Oncology* 2009, 27: 199-205.
175. Loupakis F, Bocci G, Pasqualetti G, Fornaro L, Salvatore L, Cremolini C, et al. Targeting vascular endothelial growth factor pathway in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: state-of-the-art and future perspectives in clinical and molecular selection of patients. *Curr Cancer Drug Targets* 2010 Feb;10(1):37-45.
176. McCormack PL, Keam SJ. Bevacizumab: a review of its use in metastatic colorectal cancer. *Drugs* 2008;68(4):487-506.

177. Okines A, Puerto OD, Cunningham D, Chau I, Van CE, Saltz L, et al. Surgery with curative-intent in patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer First BEAT and the randomised phase-III NO16966 trial. *Br J Cancer* 2009 Oct 6;101(7):1033-1038.
178. Popov I, Milicevic M, Radosevic-Jelic L. The addition of bevacizumab to fluoropyrimidine, irinotecan and oxaliplatin-based therapy improves survival for patients with metastatic colorectal cancer (CRC): combined analysis of efficacy. *Acta Chir Jugosl* 2008;55(4):11-16.
179. Qiu H, He W, Guo G, Chen X, Wang F, Zhou F et al. The pooled analysis of efficacy and safety profiles of bevacizumab in Chinese cancer patients. *Chin Ger J ClinOncol* 2011; 10(11):621-625.
180. Song X, Zhao Z, Barber B, Gregory C, Schutt D, Gao S. Characterizing medical care by disease phase in metastatic colorectal cancer. *J Oncol Pract.* 2011 May;7(3 Suppl):25s-30s.
181. Strickler JH, Hurwitz HI. Bevacizumab-based therapies in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2012; 17(4):513-524.
182. Tol J, Punt CJ. Monoclonal antibodies in the treatment of metastatic colorectal cancer: a review. *ClinTher* 2010; 32(3):437-453.
183. Cui F, Chen JZ, Wan C, Chen B, Luo RC, Zheng H: [Clinical research of bevacizumab in combination with irinotecan, fluorouracil and leucovorin for advanced metastatic colorectal cancer]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2009, 12: 374-377
184. Hosoda K, Aoki M, Kido H, Natsu K, Tamura H, Kojima M et al.: Investigation of FOLFIRI/FOLFOX ((plus or minus) bevacizumab) therapy for patients with metastatic colorectal cancer in our hospital. *Jpn J Cancer Chemother* 2010, 37: 841-845.
185. Kocakova I, Kocak I, Svoboda M, Nemecek R, Rehak Z, Standara M: Bevacizumab in combination with capecitabine and irinotecan (XELIRi) in treatment of metastatic colorectal cancer. *Klin Onkol* 2009, 22: 73-76.
186. Lin L, Xu JM, Wang Y, Ge FJ, Liu LJ, Zhao CH et al.: [Evaluation of bevacizumab combined with irinotecan-based regimen as the first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2010, 32: 786-790.
187. Sato A, Doi T, Boku N, Kato K, Komatsu Y, Yamaguchi K et al. [Phase I / II study of XELOX plus bevacizumab in Japanese patients with metastatic colorectal cancer(JO19380)]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2011; 38(4):561-569.
188. Wu X.N., Zhao Y.B., Wu J.Y., et al. [Efficacy and safety of bevacizumab plus capecitabine for metastatic colorectal cancer]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2010 Aug;32(4):417-20.
189. Zhu C, Li D, Xiong F, Zhu Y, Song L, Tao M: Clinical observation on bevacizumab combined with FOLFIRI for metastatic colorectal cancer. *Chin J Clin Oncol* 2012, 39: 1437-1439.

13.8. Badania wykluczone inne – aktualizacja (2014 – 2017)

190. Venook AP, Blanke CD, Niedzwiecki D. et al. Cancer and Leukemia Group B/Southwest Oncology Group Trial 80405: A Phase III Trial of Chemotherapy and Biologics for Patients with Untreated Advanced Colorectal Adenocarcinoma. *Clinical Colorectal Cancer* 2005; 5(4): 292-294.
191. Venook A, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of FOLFIRI or FOLFOX with bevacizumab or cetuximab for patients w/ KRAS wild type untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum. Presented at the American Society of Clinical Oncology 2014, Annual Meeting in Chicago, IL; May 30–June 3, 2014. ASCO Oral presentation #LBA3.
192. van Brummelen EMJ, de Boer A, Beijnen JH, Schellens JHM. BRAF Mutations as Predictive Biomarker for Response to Anti-EGFR Monoclonal Antibodies. *Oncologist.* 2017 Jun 2
193. Peeters M, Kafatos G, Taylor A, Gastanaga VM, Oliner KS, Hechmati G, Terwy J.-H. van Krieken JH. Prevalence of RAS mutations and individual variation patterns among patients with metastatic colorectal cancer: A pooled analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Cancer* 2015; 51: 1704-1713.
194. Singapore Cancer Network (SCAN) Guidelines for Systemic Therapy of Colorectal Cancer. *Ann Acad Med Singapore* 2015, 44: 379-387.
195. Correction to Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): A randomised, noninferiority, open-label phase 3 trial [*Lancet Oncol* 2015; 16: 1355-69. *Lancet oncology* 2015, 16: e589.

196. Correction: FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial (The Lancet Oncology (2016) 17(10) (1426-1434) (S1470204516302698) (10.1016/S1470-2045(16)30269-8)). Lancet oncology 2016, 17: e479.
197. Abdel-Qadir H, Ethier J-L, Lee DS, Thavendirathan P, Amir E: Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev 2017, 53: 120-127.
198. Adamowicz K, Saad ED, Jassem J: Health-related quality of life assessment in contemporary phase III trials in advanced colorectal cancer. Cancer Treat Rev 2016, 50: 194-199.
199. Alt M, Truant S, Renaud-Vantroys T, Sequier C, Duhamel A, El AM et al.: Bevacizumab Associated with Chemotherapy for Initially Non-resectable Liver Metastases from Colorectal Cancer: a Case-Control Study. Anticancer Res 2016, 36: 5551-5555
200. Antoniotti C, Cremolini C, Loupakis F, Bergamo F, Garattini SK, Grande R et al.: Modified FOLFOXIRI (mFOLFOXIRI) plus cetuximab (cet), followed by cet or bevacizumab (bev) maintenance, in RAS/BRAF wt metastatic colorectal cancer (mCRC): the phase II randomized MACBETH trial by GONO. Annals of oncology Conference : 18th national congress of medical oncology Italy Conference start : 20161028 Conference end : 20161030 2016, 27
201. Antoniotti C, Cremolini C, Loupakis F, Bergamo F, Grande R, Tonini G et al.: Modified FOLFOXIRI (mFOLFOXIRI) plus cetuximab (cet), followed by cet or bevacizumab (bev) maintenance, in RAS/BRAF wt metastatic colorectal cancer (mCRC): results of the phase II randomized MACBETH trial by GONO. Annals of oncology Conference : 18th world congress on gastrointestinal cancer, ESMO 2016 Spain Conference start : 20160629 Conference end : 20160702 2016, 27: ii121-ii122
202. Antonuzzo L, Aprile G, Barni S, Maiello E, Masi G, Petrelli F et al.: Efficacy and safety of bevacizumab in elderly or unfit patients with metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol 2016, 34.
203. Aparicio T, Linot B, Le MK, Bouche O, Boige V, Francois E et al.: FOLFIRI+bevacizumab induction chemotherapy followed by bevacizumab or observation in metastatic colorectal cancer, a phase III trial (PRODIGE 9--FFCD 0802). Dig Liver Dis 2015, 47: 271-272.
204. Aparicio T, Bouche O, Francois E, Maillard E, Kirscher S, Taieb J et al.: PRODIGE 20: Bevacizumab + chemotherapy (BEV-CT) versus chemotherapy alone (CT) in elderly patients (pts) with untreated metastatic colorectal cancer (mCRC)-A randomized phase II trial. J Clin Oncol 2015, 33.
205. Aparicio T, Bouche O, Francois E, Maillard E, Kirscher S, Taieb J et al.: Prognostic factor analysis for elderly patients treated for metastatic colorectal cancer in the randomized phase II trial PRODIGE 20. Annals of oncology Conference : 41st european society for medical oncology congress , ESMO 2016 Denmark Conference start : 20161007 Conference end : 20161011 2016, 27.
206. Aparicio T, Bennouna J, Le MK, Ghiringhelli F, Boige V, Taieb J et al.: Final results of PRODIGE 9, a randomized phase III comparing no treatment to bevacizumab maintenance during chemotherapy-free intervals in metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2016, 34
207. Arnold D, Lerchenmuller C, Killing B, Depenbusch R, Steffens CC, Al-Batran SE et al.: A phase III trial of fluoropyrimidines (FP) plus bevacizumab (BEV) vs. Bevalone, or no treatment as maintenance strategy, following a standard combination of FP, oxaliplatin (OX), and bevas first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (MCRC): AIO KRK 0207. Annals of Oncology Conference : 16th World Congress on Gastrointestinal Cancer, ESMO 2014 Spain Conference Start : 20140625 Conference End : 20140628 2014, 25: ii116.
208. Artac M, Coskun HS, Dane F, Karabulut B, Korkmaz L, Karaagac M et al.: Benefit of Bevacizumab-Based Frontline Therapy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer (mCRC): a Turkish Oncology Group Study. J Gastrointest Cancer 2016, 47: 264-272.
209. Bai L, Zhang DS, Wu WJ, Ren C, Wang DS, Wang F et al.: Clinical outcomes of Chinese patients with metastatic colorectal cancer receiving first-line bevacizumab-containing treatment. Med Oncol 2015, 32: 469
210. Bai L, Wang F, Li ZZ, Ren C, Zhang DS, Zhao Q et al.: Chemotherapy plus bevacizumab versus chemotherapy plus cetuximab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer Results of a registry-based cohort analysis. Medicine 2016, 95: e4531.
211. Basso M, Dadduzio V, Ardito F, Lombardi P, Strippoli A, Vellone M et al.: Conversion Chemotherapy for Technically Unresectable Colorectal Liver Metastases: A Retrospective, STROBE-Compliant, Single-Center

- Study Comparing Chemotherapy Alone and Combination Chemotherapy With Cetuximab or Bevacizumab. *Medicine* (Baltimore) 2016, 95: e3722.
212. Bazarbashi S, Aljubran A, Alzahrani A, Mohieldin A, Soudy H, Shoukri M: Phase I/II trial of capecitabine, oxaliplatin, and irinotecan in combination with bevacizumab in first line treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer Med* 2015, 4: 1505-1513
 213. Bellis M, Fuccio L, Girolamo E, Frazzoni L, Vicario V, Delrio P et al.: Bevacizumab-based anti-tumoral therapy does not increase the risk of bowel perforation in patients with metastatic obstructive colorectal cancer palliated with self-expanding metallic stents. Results of a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2015, B1: AB111.
 214. Bencsikova B, Bortlicek Z, Halamkova J, Ostrizkova L, Kiss J, Melichar B et al.: Efficacy of bevacizumab and chemotherapy in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer: broadening KRAS-focused clinical view. *BMC Gastroenterol* 2015, 15: 37
 215. Bendell JC, Tan BR, Reeves JA, Xiong HQ, Laeuffle R, Byrtek M et al.: STEAM: A randomized, open-label, phase 2 trial of sequential and concurrent FOLFOXIRI-bevacizumab (BEV) versus FOLFOX-BEV for the first-line (1L) treatment (tx) of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2014, 32
 216. Betge J, Barat A, Murphy V, Hielscher T, Van Grieken NC, Belle S et al.: Outcome of Colorectal Cancer Patients Treated with Combination Bevacizumab Therapy: A Pooled Retrospective Analysis of Three European Cohorts from the Angiopredict Initiative. *Digestion* 2016, 94: 129-137.
 217. Boeckx N, Koukakis R, Op de BK, Rolfo C, Van CG, Siena S et al.: Primary tumor sidedness has an impact on prognosis and treatment outcome in metastatic colorectal cancer: results from two randomized first-line panitumumab studies. *Ann Oncol* 2017.
 218. Cabart M, Frenel JS, Campion L, Ramee JF, Dupuis O, Senellart H et al.: [KRAS mutation does not influence oxaliplatin or irinotecan efficacy, in association with bevacizumab, in first line treatment of metastatic colorectal cancer]. *Bull Cancer* 2016, 103: 541-551.
 219. Calvetti L, Pavarana M, Auriemma A, Tondulli L, Bria E, Molino A et al.: Effectiveness of Cetuximab (Cet) and Bevacizumab (Bev) for metastatic colorectal cancer (mCRC) according to primary tumor location (PTL): Findings from a 'real-world' retrospective analysis. *Annals of Oncology Conference : 17th National Congress of Medical Oncology Rome Italy Conference Start : 20151023 Conference End : 20151025 Conference Publication : 2015*, 26: vi40-vi41.
 220. Cao R, Zhang S, Ma D, Hu L: A multi-center randomized phase II clinical study of bevacizumab plus irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment for Chinese patients with metastatic colorectal cancer. *Med Oncol* 2014, 32: 1-5.
 221. Cartwright T, Yim YM, Yu E, Rahul D, Tseng W-Y, Forsyth M et al.: Clinical outcomes of bevacizumab used in community oncology metastatic colorectal cancer (MCRC) patients with confirmed KRAS-status. *Ann Oncol* 2012, 23: iv99.
 222. Chan D, Pavlakis N, Shapiro J, Price T, Karapetis C, Tebbutt N et al.: Impact of chemotherapy partner on efficacy of targeted agents in metastatic colorectal cancer (MCRC): Systematic review and meta-analysis. *Asia-Pac J Clin Oncol* 2014, 10: 104.
 223. Chan DL, Pavlakis N, Shapiro J, Price TJ, Karapetis CS, Tebbutt NC et al.: Does the Chemotherapy Backbone Impact on the Efficacy of Targeted Agents in Metastatic Colorectal Cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *PLoS One* 2015, 10: e0135599.
 224. Chapman SJ, McKavanagh D, Burge ME, McPherson I, Walpole E, Hollingworth SA: Effectiveness of bevacizumab and cetuximab in metastatic colorectal cancer across selected public hospitals in Queensland. *Asia Pac J Clin Oncol* 2016.
 225. Cheng Y, Song W: Efficacy of FOLFOXIRI versus XELOXIRI plus bevacizumab in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Int J Clin Exp Med* 2015, 8: 18713-18720.
 226. Chibaudel B, Tournigand C, Bonnetain F, Larauze MH, Laurent PP, Louvet C et al.: Strategic 1-multi-line therapy trial in unresectable wild-type RAS metastatic colorectal cancer : A gercor randomized open-label phase III study. *J Clin Oncol* 2014, 32.
 227. Chibaudel B, Bonnetain F, Tournigand C, de Larauze MH, de GA, Laurent-Puig P et al.: STRATEGIC-1: A multiple-lines, randomized, open-label GERCOR phase III study in patients with unresectable wild-type RAS metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 2015, 15: 496.

228. Cohen R, Cervera P, Svrcek M, Pellat A, Dreyer C, de GA et al.: BRAF-Mutated Colorectal Cancer: What Is the Optimal Strategy for Treatment? *Curr Treat Options Oncol* 2017, 18: 9.
229. Colloca G, Venturino A, Guarneri D: Analysis of Clinical End Points of Randomised Trials Including Bevacizumab and Chemotherapy versus Chemotherapy as First-line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2016, 28: e155-e164.
230. Cremolini C, Loupakis F, Lonardi S, Tomasello G, Ronzoni M, Zaniboni A et al.: Subgroup analyses in RAS mutant, BRAF mutant and "allwt" metastatic colorectal cancer patients treated with folfoxiri plus bevacizumab (BEV) or folfiri plus BEV in the tribe study. *Annals of Oncology Conference : 16th World Congress on Gastrointestinal Cancer, ESMO 2014 Spain Conference Start : 20140625 Conference End : 20140628* 2014, 25: ii107-ii108.
231. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lonardi S, Ronzoni M, Zaniboni A et al.: FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as initial treatment for metastatic colorectal cancer (TRIBE study): Updated survival results and final molecular subgroups analyses. *Ann Oncol* 2015, 26: iv109.
232. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lonardi S, Masi G, Salvatore L et al.: Early tumor shrinkage and depth of response predict long-term outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab: results from phase III TRIBE trial by the Gruppo Oncologico del Nord Ovest. *Ann Oncol* 2015, 26: 1188-1194.
233. Cremolini C, Loupakis F, Falcone A: FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015, 372: 291-292.
234. Cremolini C, Loupakis F, Boni L, Lonardi S, Zagonel V, Ongaro E et al.: TRIBE-2 by GONO group: A phase III strategy study in the first-and second-line treatment of unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. *J Clin Oncol* 2016, 34.
235. Cremolini C, Antoniotti C, Loupakis F, Bergamo F, Ferrari L, Grande R et al.: Modified FOLFOXIRI (mFOLFOXIRI) plus cetuximab (cet), followed by cet or bevacizumab (bev) maintenance, in RAS/ BRAF wt metastatic colorectal cancer (mCRC): the phase II randomized MACBETH trial by GONO. *Annals of oncology Conference : 41st european society for medical oncology congress , ESMO 2016 Denmark Conference start : 20161007 Conference end : 20161011* 2016, 27
236. Cremolini C, Casagrande M, Loupakis F, Aprile G, Bergamo F, Masi G et al.: Efficacy of FOLFOXIRI plus bevacizumab in liver-limited metastatic colorectal cancer: A pooled analysis of clinical studies by Gruppo Oncologico del Nord Ovest. *Eur J Cancer* 2017, 73: 74-84.
237. Cremolini C, Marmorino F, Loupakis F, Masi G, Antoniotti C, Salvatore L et al.: TRIBE-2: a phase III, randomized, open-label, strategy trial in unresectable metastatic colorectal cancer patients by the GONO group. *BMC Cancer* 2017, 17: 408
238. Deng Y, Hu H, Liu G, Cai Y, Zhang J, Huang M et al.: FOLFOXIRI with or without bevacizumab as first-line treatment for unresectable liveronly metastatic colorectal cancer patients with RAS mutationtype. *J Clin Oncol* 2015, 33.
239. Di BM, Ciarlo A, Bertolini A, Barni S, Verusio C, Aitini E et al.: Capecitabine, oxaliplatin and irinotecan in combination, with bevacizumab (COI-B regimen) as first-line treatment of patients with advanced colorectal cancer. An Italian Trials of Medical Oncology phase II study. *Eur J Cancer* 2015, 51: 473-481
240. Elez E, Argiles G, Tabernero J: First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Interpreting FIRE-3, PEAK, and CALGB/SWOG 80405. *Curr Treat Options Oncol* 2015, 16: 52.
241. Engin H: Effect of gender on coagulation functions: A study in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab, irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin. *Supportive Care Cancer* 2016, 24: S187.
242. Falcone A, Cremolini C, Antoniotti C, Lonardi S, Ronzoni M, Zaniboni A et al.: FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as initial treatment for metastatic colorectal cancer (TRIBE study): Updated survival results and final molecular subgroups analyses. *Annals of Oncology Conference : 17th National Congress of Medical Oncology Rome Italy Conference Start : 20151023 Conference End : 20151025 Conference Publication : 2015, 26: vi1*
243. Falcone A, Cremolini C, Loupakis F, Lonardi S, Casagrande ME, Murgioni S et al.: FOLFOXIRI plus bevacizumab (bev) followed by maintenance with bev alone or bev plus metronomic chemotherapy (metroCT) in metastatic colorectal cancer (mCRC): the phase II randomized MOMA trial. *Annals of oncology Conference : 41st european society for medical oncology congress , ESMO 2016 Denmark Conference start : 20161007 Conference end : 20161011* 2016, 27
244. Formica V, Luccchetti J, Cunningham D, Smyth EC, Ferroni P, Nardecchia A et al.: Systemic inflammation, as measured by the neutrophil/lymphocyte ratio, may have differential prognostic impact before and during

- treatment with fluorouracil, irinotecan and bevacizumab in metastatic colorectal cancer patients. *Med Oncol* 2014, 31: 166.
245. Fourrier-Reglat A, Smith D, Rouyer M, Benichou J, Guimbaud R, Becouarn Y et al.: Survival outcomes of bevacizumab in first-line metastatic colorectal cancer in a real-life setting: results of the ETNA cohort. *Target Oncol* 2014, 9: 311-319.
 246. Garawin T, Lowe K, Kelsh MA, Bohac GC: Assessment of treatment with panitumumab, cetuximab, and bevacizumab among mCRC patients with wild-type RAS or BRAF treated at community cancer centers in the United States. *J Clin Oncol* 2016, 34
 247. Garcia-Alfonso P, Chaves M, Munoz A, Salud A, Garcia-Gonzalez M, Gravalos C et al.: Capecitabine and irinotecan with bevacizumab 2-weekly for metastatic colorectal cancer: the phase II AVAXIRI study. *BMC Cancer* 2015, 15: 327
 248. Glynne-Jones R, Hava N, Goh V, Bosompem S, Bridgewater J, Chau I et al.: Bevacizumab and Combination Chemotherapy in rectal cancer Until Surgery (BACCHUS): a phase II, multicentre, open-label, randomised study of neoadjuvant chemotherapy alone in patients with high-risk cancer of the rectum. *BMC Cancer* 2015, 15: 764.
 249. Gouverneur A, Arnaud M, Berdai D, Boissieu P, Fourrier RA, Noize P et al.: Efficacy of targeted therapies metastatic colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Fundamental and clinical pharmacology Conference : annual meeting of french society of pharmacology and therapeutics, and INSERM clinical research centers , CIC meeting 2017 France* 2017, 31:8
 250. Grothey A, Flick ED, Cohn AL, Bekaii-Saab TS, Bendell JC, Kozloff M et al.: Bevacizumab exposure beyond first disease progression in patients with metastatic colorectal cancer: Analyses of the ARIES observational cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014, 23: 726-734.
 251. Hammerman A, Greenberg-Dotan S, Battat E, Feldhamer I, Bitterman H, Brenner B: The 'real-life' impact of adding bevacizumab to first-line therapy in metastatic colorectal cancer patients: a large Israeli retrospective cohort study. *Acta Oncol* 2015, 54: 164-170
 252. Hatake K, Doi T, Uetake H, Takahashi Y, Ishihara Y, Shirao K: Bevacizumab safety in Japanese patients with colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2016, 46: 234-240.
 253. He W, Jiang C, Liao F, Yang Q, Kong P, Xia L: Primary tumor location and bevacizumab effectiveness in metastatic colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2016, 34.
 254. Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmuller CA, Killing B, Depenbusch R, Steffens CC et al.: Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015, 16: 1355-1369
 255. Heinemann V, Stintzing S: FOLFIRI with cetuximab or bevacizumab: FIRE-3-authors' reply. *Lancet Oncol* 2014, 15: e583-e584.
 256. Heinemann V, Rivera F, O'Neill B, Koukakis R, Terwey JH, Douillard JY: A study level meta-analysis of efficacy data from head-to-head first-line trials of epidermal growth factor receptor inhibitors (EGFRIs) vs bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Ann Oncol* 2015, 26: iv104-iv105
 257. Hofheinz R-D, Ronellenfitch U, Kubicka S, Falcone A, Burkholder I, Hacker UT: Treatment with Antiangiogenic Drugs in Multiple Lines in Patients with Metastatic Colorectal Cancer: Meta-Analysis of Randomized Trials. *Gastroenterol Res Pract* 2016, 2016
 258. Hu W, Xu WS, Liao XF, He HJ: Bevacizumab in combination with first-line chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Minerva Chir* 2015, 70: 451-458.
 259. Huiskens J, Gulik TM, Lienden KP, Engelbrecht MRW, Meijer GA, Grieken NCT et al.: Treatment strategies in colorectal cancer patients with initially unresectable liver-only metastases: The randomized phase III CAIRO5 study of the Dutch Colorectal Cancer Group. *J Clin Oncol* 2015, 33
 260. Hurwitz H, Zafar Y, Kozloff M, Hubbard J, Van CE, Bennouna J et al.: Safety outcomes from 3 observational or phase 4 studies of bevacizumab (Bev) in metastatic colorectal cancer (mCRC). *Eur J Cancer* 2015, 51: S379-S380.
 261. Innocenti F, Owzar K, Jiang C, Sibley A, Niedzwiecki D, Lenz HJ et al.: A genome-wide association study (GWAS) of overall survival (OS) in 609 metastatic colorectal cancer (mCRC) patients treated with chemotherapy and biologics in CALGB 80405. *J Clin Oncol* 2015, 33.

262. Kataoka M, Kanda M, Ishigure K, Matsuoka H, Sato Y, Takahashi T et al.: The COMET Open-label Phase II Study of Neoadjuvant FOLFOX or XELOX Treatment Combined with Molecular Targeting Monoclonal Antibodies in Patients with Resectable Liver Metastasis of Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016, 1-8
263. Kataoka M, Kanda M, Ishigure K, Matsuoka H, Sato Y, Takahashi T et al.: The COMET Open-label Phase II Study of Neoadjuvant FOLFOX or XELOX Treatment Combined with Molecular Targeting Monoclonal Antibodies in Patients with Resectable Liver Metastasis of Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2017, 24: 546-553
264. Khmamouche MR, Mahfoud T, Bazine A, Tanz R, Ichou M, Errihani H: Tolerability profile of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: about a Medical Department experience. *Pan Afr Med J* 2016, 25: 118.
265. Kim BJ, Jeong JH, Kim JH, Kim HS, Jang HJ: The role of targeted agents in the adjuvant treatment of colon cancer: a meta-analysis of randomized phase III studies and review. *Oncotarget* 2017, 8: 31112-31118.
266. Kocakova I, Melichar B, Kocak I, Bortlicek Z, Buchler T, Dusek L et al.: Bevacizumab with FOLFIRI or XELIRI in the First-line Therapy of Metastatic Colorectal Carcinoma: Results from Czech Observational Registry. *Anticancer Res* 2015, 35: 3455-3461.
267. Komatsu Y, Ishioka C, Shimada K, Yamada Y, Gamoh M, Sato A et al.: Study protocol of the TRICOLORE trial: a randomized phase III study of oxaliplatin-based chemotherapy versus combination chemotherapy with S-1, irinotecan, and bevacizumab as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 2015, 15: 626
268. Kubackova K, Bortlicek Z, Pikus T, Linke Z, Pokorna P, Vyzula R et al.: Bevacizumab with chemotherapy in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: Czech registry data. *Future Oncol* 2015, 11: 225-232.
269. Lenz H-J, Lee F-C, Yau L, Koh HA, Knost JA, Mitchell EP et al.: MAVERICC, a phase II study of mFOLFOX6-bevacizumab (BV) vs FOLFIRI-BV as first-line (1L) chemotherapy (CT) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Outcomes by tumor location and KRAS status. *J Clin Oncol* 2016, 34.
270. Leongito M: Neoadjuvant folfiri + bevacizumab in patients with resectable liver metastases from colo-rectal cancer: results from a phase 2 trial and comparative analysis of early PET/CT scan vs RECIST criteria in predicting outcome. *European journal of surgical oncology Conference : 36th congress of the european society of surgical oncology in partnership with the polish society of surgical oncology, ESSO 36 Poland 2016*, 42: 568
271. Loupakis F, Cremolini C, Rossini D, Falcone A: TRIBE study: are all three cytotoxic drugs crucial? - Authors' reply. *Lancet Oncol* 2015, 16: e578-e579.
272. Loupakis F, Cremolini C, Antoniotti C, Lonardi S, Ronzoni M, Zaniboni A et al.: FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as initial treatment for metastatic colorectal cancer (TRIBE study): Updated survival results and final molecular subgroups analyses. *J Clin Oncol* 2015, 33.
273. Loupakis F, Stein A, Ychou M, Hermann F, Salud A, Osterlund P: A Review of Clinical Studies and Practical Guide for the Administration of Triplet Chemotherapy Regimens with Bevacizumab in First-line Metastatic Colorectal Cancer. *Target Oncol* 2016, 11: 293-308
274. Luckerath M, Kasper S, Paul A, Gerken G, Schmid KW, Meiler J et al.: Evaluation of prognostic markers in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with a bevacizumab (BEV) based chemotherapy (CTX) at the West German Cancer Center. *Oncology Research and Treatment Conference : 32 Deutscher Krebskongress , DKK 2016 Berlin Germany Conference Start : 20160224 Conference End : 20160227 Conference Publication : 2016*, 39: 77.
275. Lv WH, Zhao Y, Li XD, Zhang MQ: Clinical effects of bevacizumab targeted treatment on advanced colorectal cancer with liver metastasis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016, 20: 2249-2255.
276. Malka D, Metges J-P, Elias D, Bennouna J, Bonnetain F, Dourthe L et al.: Bevacizumab plus chemotherapy (bev/CT) as first-line therapy for patients with potentially resectable metastatic colorectal cancer (mCRC): Final results of the French noninterventional PICASSO study. *J Clin Oncol* 2016, 34
277. Malka D, Metges J-P, Elias D, Bennouna J, Bonnetain F, Dourthe L-M et al.: First-line (1-L) bevacizumab plus chemotherapy (Bev/CT) in colorectal cancer (CRC) patients with potentially resectable liver only (LM) or liver and lung metastases (LLM): KRAS mutation analysis of the non-interventional PICASSO study. *Ann Oncol* 2016, 27
278. Martin RC, Scoggins CR, Schreeder M, Rilling WS, Laing CJ, Tatum CM et al.: Randomized controlled trial of irinotecan drug-eluting beads with simultaneous FOLFOX and bevacizumab for patients with unresectable colorectal liver-limited metastasis. *Cancer* 2015, 121: 3649-3658.

279. Martin RCG, Scoggins CR, Rilling WS, Schreeder MT, Kauh JS, Strasberg SM et al.: Randomized controlled trial of irinotecan drug-eluting beads with simultaneous FOLFOX and bevacizumab for patients with unresectable colorectal liver-limited metastasis. *J Clin Oncol* 2014, 32.
280. Matsui T, Nagata N, Hirata K, Okazaki S, Sato S, Nakamura M et al.: Bi-weekly Capecitabine-Oxaliplatin (XELOX) plus Bevacizumab as First-line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer -The PHOENIX Trial. *Anticancer Res* 2016, 36: 3437-3443
281. Mehrzad V, Roayaei M, Peikar MS, Nouranian E, Mokarian F, Khani M et al.: Bevacizumab plus FOLFOX or FOLFIRI regimens on patients with unresectable liver-only metastases of metastatic colorectal cancer. *Adv Biomed Res* 2016, 5: 10.
282. Metges J-P, Bennouna J, Rivoire M, Elias D, Bonnetain F, Dourthe L et al.: Is there an impact of the number of metastases in the outcome of potentially resectable metastatic colorectal cancer patients receiving bevacizumab-based regimen in 1st line? Results of the PICASSO study. *Ann Oncol* 2016, 27: ii114
283. Metges JP, Lebot MA, Faroux R, Riaud F, Gamelin E, Capitain O et al.: Evaluation in usual practice of the bevacizumab-FOLFIRI combination for the first-line treatment of patients with unresectable metastatic colorectal cancer treated in 2006: focus on resected patients and oncogeriatrics: AVASTIN OUEST cohort of the Observatory of Cancer of the Brittany and Pays de la Loire Areas (Observatoire dedie au Cancer Bretagne / Pays de la Loire). *Oncologie (Paris)* 2014, 16: 267-276.
284. Michl M, Stintzing S, Fischer von WL, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U et al.: CEA response is associated with tumor response and survival in patients with KRAS exon 2 wild-type and extended RAS wild-type metastatic colorectal cancer receiving first-line FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab (FIRE-3 trial). *Ann Oncol* 2016, 27: 1565-1572
285. Miwa K, Oki E, Emi Y, Saeki H, Kusumoto T, Akagi Y et al.: Phase II trial of an alternating regimen consisting of first-line mFOLFOX6 plus bevacizumab and FOLFIRI plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer: FIREFOX plus bevacizumab trial (KSCC0801). *Int J Clin Oncol* 2016, 21: 110-117
286. Miyamoto Y, Stintzing S, Loupakis F, Zhang W, Cao S, Ning Y et al.: Genetic variations associated with cancer cachexia pathways to predict survival in metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from FIRE-3 and TRIBE. *J Clin Oncol* 2016, 34.
287. Mizushima T, Fukunaga M, Sueda T, Ikeda M, Kato T, Kim HM et al.: Phase I/II study of bi-weekly XELIRI plus bevacizumab treatment in patients with metastatic colorectal cancer resistant to oxaliplatin-based first-line chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017.
288. Modest DP, Stintzing S, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U et al.: Impact of Subsequent Therapies on Outcome of the FIRE-3/AIO KRK0306 Trial: First-Line Therapy With FOLFIRI Plus Cetuximab or Bevacizumab in Patients With KRAS Wild-Type Tumors in Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2015, 33: 3718-3726.
289. Modest DP, Ricard I, Heinemann V, Hegewisch BS, Schmiegel W, Porschen R et al.: Outcome according to KRAS-, NRAS- and BRAF-mutation as well as KRAS mutation variants: pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group. *Ann Oncol* 2016, 27: 1746-1753
290. Modest DP, Ricard I, Heinemann V, Hegewisch-Becker S, Schmiegel WH, Porschen R et al.: Influence of KRAS exon 2 mutation variants as well as NRAS and BRAF-mutations on outcome of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving combination chemotherapy with or without bevacizumab. *J Clin Oncol* 2016, 34
291. Modest DP, Stintzing S, Fischer von WL, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U et al.: Relation of early tumor shrinkage (ETS) observed in first-line treatment to efficacy parameters of subsequent treatment in FIRE-3 (AIOKRK0306). *Int J Cancer* 2017, 140: 1918-1925
292. Montagnani F, DI LG, Pino MS, Martella F, Perboni S, Ribocco A et al.: Progression-free Survival as a Surrogate End-point in Advanced Colorectal Cancer Treated with Antiangiogenic Therapies. *Anticancer Res* 2016, 36: 4259-4265
293. Nagase M, Yamazaki K, Tamagawa H, Ueda S, Tamura T, Murata K et al.: The impact of early tumor shrinkage on survival in WJOG4407G trial, a randomized phase III trial of mFOLFOX6 plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab in first-line treatment for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015, 33
294. Nakaya A, Kurata T, Yokoi T, Iwamoto S, Torii Y, Katashiba Y et al.: Retrospective analysis of bevacizumab-induced hypertension and clinical outcome in patients with colorectal cancer and lung cancer. *Cancer Med* 2016, 5: 1381-1387.

295. Nakayama G, Ishigure K, Yokoyama H, Uehara K, Kojima H, Ishiyama A et al.: The efficacy and safety of CapeOX plus bevacizumab therapy followed by capecitabine plus bevacizumab maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: a multi-center, single-arm, phase II study (CCOG-0902). *BMC Cancer* 2017, 17: 243.
296. Ogata Y, Shimokawa M, Tanaka T, Emi Y, Oki E, Saeki H et al.: A prospective study of XELOX plus bevacizumab as first-line therapy in Japanese patients with metastatic colorectal cancer (KSCC 0902). *Int J Clin Oncol* 2016, 21: 335-343.
297. Passardi A, Scarpi E, Fontana A, Cavanna L, Ruscelli S, Turci D et al.: Impact of second-line cetuximab-containing therapy in patients with KRAS wild type metastatic colorectal cancer: Results from ITACa trial. *Ann Oncol* 2015, 26: iv83-iv84
298. Passardi A, Nanni O, Tassinari D, Turci D, Cavanna L, Fontana A et al.: Effectiveness of bevacizumab added to standard chemotherapy in metastatic colorectal cancer: final results for first-line treatment from the ITACa randomized clinical trial. *Ann Oncol* 2015, 26: 1201-1207
299. Ristic M, Stanic N, Radosavljevic D, Ristic D, Spasic J: Bevacizumab with chemodoublet as conversion-to-resectability therapy for patients with liver metastases of colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016, 27: ii20
300. Roohullah A, Wong HL, Sjoquist KM, Gibbs P, Field K, Tran B et al.: Gastrointestinal perforation in metastatic colorectal cancer patients with peritoneal metastases receiving bevacizumab. *World J Gastroenterol* 2015, 21: 5352-5358.
301. Rovers KP, Simkens GA, Punt CJ, van DS, Tanis PJ, de Hingh IH: Perioperative systemic therapy for resectable colorectal peritoneal metastases: Sufficient evidence for its widespread use? A critical systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017, 114: 53-62
302. Sabanathan D, Eslick GD, Shannon J: Use of Neoadjuvant Chemotherapy Plus Molecular Targeted Therapy in Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer* 2016, 15: e141-e147
303. Salvatore L, Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Bergamo F, Galiano A et al.: Phase II randomized study of induction FOLFOXIRI plus bevacizumab (bev) followed by maintenance with bev alone or bev plus metronomic chemotherapy (metroCT) in metastatic colorectal cancer (mCRC): The MOMA trial. *J Clin Oncol* 2014, 32
304. Sato Y, Ohnuma H, Hirakawa M, Takahashi M, Osuga T, Okagawa Y et al.: A dose-escalation study of oxaliplatin/capecitabine/irinotecan (XELOXIRI) and bevacizumab as a first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015, 75: 587-594
305. Schmoll HJ, Garlipp B, Junghans C, Leithauser M, Vogel A, Schaefer M et al.: FOLFOX/Bevacizumab (Beva) +/- Irinotecan in advanced colorectal cancer (CRC): a randomized phase II trial (AIO KRK 0209, CHARTA). *Annals of oncology Conference : 41st european society for medical oncology congress , ESMO 2016 Denmark Conference start : 20161007 Conference end : 20161011* 2016, 27
306. Song Q-B, Wang Q, Hu W-G: Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015, 21: 4365-4372
307. Stein A, Atanackovic D, Hildebrandt B, Stubs P, Brugger W, Hapke G et al.: Upfront FOLFOXIRI+bevacizumab followed by fluoropyrimidin and bevacizumab maintenance in patients with molecularly unselected metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2015, 113: 872-877
308. Stein A, Garlipp B, Junghans C, Leithauser M, Vogel A, Schaefer M et al.: FOLFOX plus Bevacizumab (Bev) vs. FOLFOXIRI plus Bev in advanced Colorectal Cancer (CRC): a randomized phase II trial (AIO KRK 0209, CHARTA). *Oncology research and treatment Conference : jahrestagung der deutschen , osterreichischen und schweizerischen gesellschaften fur hamatologie und medizinische onkologie 2016 Germany Conference start : 20161014 Conference end : 20161018* 2016, 39: 196-197.
309. Suenaga M, Mizunuma N, Matsusaka S, Shinozaki E, Ueno M, Yamaguchi T: Retrospective analysis on the efficacy of bevacizumab with FOLFOX as a first-line treatment in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* 2014, 10: 322-329
310. Suenaga M, Nishina T, Mizunuma N, Yasui H, Ura T, Denda T et al.: Multicenter phase II study of FOLFIRI plus bevacizumab after discontinuation of oxaliplatin-based regimen for advanced or recurrent colorectal cancer (CR0802). *BMC Cancer* 2015, 15: 176.
311. Tamagawa H, Yamazaki K, Suyama K, Okabe M, Suzuki K, Seki N et al.: Prespecified subgroup analyses in WJOG4407G trial, a randomized phase III trial of MFOLFOX6 plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab in first-line treatment for metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology Conference : 16th*

- World Congress on Gastrointestinal Cancer, ESMO 2014 Spain Conference Start : 20140625 Conference End : 20140628 2014, 25: ii78
312. Tamburini E, Rudnas B, Gianni L, Drudi F, Nicoletti S, Santelmo C et al.: Anti-EGFR or Bevacizumab in first line treatment of RAS wild type metastatic colorectal neoplasm(RwtMCRC): Meta-analysis of randomized clinical trials. *Annals of Oncology Conference : 17th National Congress of Medical Oncology Rome Italy Conference Start : 20151023 Conference End : 20151025 Conference Publication : 2015, 26: vi36*
 313. Teker F, Demirag G, Erdem D, Kemal Y, Yucel I: Quality of life in colorectal cancer patients during chemotherapy in the era of monoclonal antibody therapies. *J BUON 2015, 20: 443-451*
 314. Ulivi P, Scarpi E, Chiadini E, Marisi G, Valgiusti M, Capelli L et al.: Right- vs. Left-Sided Metastatic Colorectal Cancer: Differences in Tumor Biology and Bevacizumab Efficacy. *Int J Mol Sci 2017, 18*
 315. Umehara M, Umehara Y, Takahashi K, Murata A, Nishikawa S, Tokura T et al.: Preoperative Chemotherapy with Bevacizumab Extends Disease-free Survival After Resection of Liver Metastases from Colorectal Cancer. *Anticancer Res 2016, 36: 1949-1954.*
 316. Vivaldi C, Buccianti P, Musettini G, Bergamo F, Rizzato MD, Sainato A et al.: TRUST: phase II trial of induction chemotherapy (CT) with FOLFOXIRI + bevacizumab (BV) followed by chemo-radiotherapy (CRT) + BV and surgery in locally advanced rectal carcinoma (LARC). *Annals of oncology Conference : 41st european society for medical oncology congress , ESMO 2016 Denmark Conference start : 20161007 Conference end : 20161011 2016, 27*
 317. Wang CC, Liang JT, Tsai CL, Chen YH, Lin YL, Shun CT et al.: Neoadjuvant bevacizumab and chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: early outcome and technical impact on toxicity. *World J Surg Oncol 2014, 12: 329*
 318. Wang M, Zheng X, Ruan X, Ye B, Cai L, Lin F et al.: Efficacy and safety of first-line chemotherapy plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Chinese Medical Journal 2014, 127(3): 538-546*
 319. Xu W, Kuang M, Gong Y, Cao C, Chen J, Tang C: Survival benefit and safety of the combinations of FOLFOXIRI +/- bevacizumab versus the combinations of FOLFIRI +/- bevacizumab as first-line treatment for unresectable metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Onco Targets Ther 2016, 9: 4833-4842*
 320. Yamazaki K, Nagase M, Tamagawa H, Ueda S, Tamura T, Murata K et al.: Randomized phase III study of bevacizumab plus FOLFIRI and bevacizumab plus mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (WJOG4407G). *Ann Oncol 2016, 27: 1539-1546*
 321. Yang YH, Lin JK, Chen WS, Lin TC, Yang SH, Jiang JK et al.: Comparison of cetuximab to bevacizumab as the first-line bio-chemotherapy for patients with metastatic colorectal cancer: superior progression-free survival is restricted to patients with measurable tumors and objective tumor response—a retrospective study. *J Cancer Res Clin Oncol 2014, 140: 1927-1936*
 322. Yeh YS, Tsai HL, Huang CW, Wang JH, Lin YW, Tang HC et al.: Prospective analysis of UGT1A1 promoter polymorphism for irinotecan dose escalation in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab plus FOLFIRI as the first-line setting: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials 2016, 17: 46*
 323. Yu I, Chen L, Ruan JY, Chang JT, Cheung WY: Risk and management of venous thromboembolisms in bevacizumab-treated metastatic colorectal cancer patients. *Support Care Cancer 2016, 24: 1199-1208*
 324. Zafar SY, Grothey A, Bekaii-Saab T, Bendell J, Sherrill B, Bennett L et al.: Survival among metastatic colorectal cancer (MCRC) patients treated in a randomized controlled trial (RCT) vs an observational cohort study (OCS). *Ann Oncol 2012, 23: ix191*
 325. Zhang J, Deng Y, Cai Y, Hu H, Xiao J, Ling J: FOLFOXIRI versus FOLFOX/FOLFIRI plus Bevacizumab as first-line treatment in metastatic colorectal cancer: A systematic review and network Meta-analysis of phase III study. *Eur J Cancer 2015, 51: S362-S363.*
 326. Zhang Q, Yau T, Leung R, Wong H, Chiu J, Chu KW et al.: Comparison of cetuximab and bevacizumab as first-line treatment in KRAS wild type advanced colorectal cancer patients: A retrospective analysis. *Ann Oncol 2014, 25: ii76*
 327. Zhou M, Yu P, Qu J, Chen Y, Zhou Y, Fu L et al.: Efficacy of Bevacizumab in the First-Line Treatment of Patients with RAS Mutations Metastatic Colorectal Cancer: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cell Physiol Biochem 2016, 40: 361-369*

14.SPIS TABEL

Tabela 1. Skuteczność kliniczna dla porównania B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI – OS i PFS.....	34
Tabela 2. Skuteczność kliniczna dla porównania B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI – odpowiedź na leczenie oraz wtórna resekcja przerzutów w wątrobie celem wyleczenia (FIRE-3).....	37
Tabela 3. Ocena bezpieczeństwa B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI – porównanie bezpośrednie (FIRE-3); okres obserwacji 33 – 39 miesięcy	39
Tabela 4. Skuteczność kliniczna B+FOLFOXIRI (TRIBE)	45
Tabela 5. Ocena bezpieczeństwa B+FOLFOXIRI (TRIBE)	46
Tabela 6. Skuteczność kliniczna B+FOLFOXIRI (OLIVIA, Loupokis 2014b)	47
Tabela 7. Wyniki badania klinicznego bez grupy kontrolnej; B+FOLFOXIRI (Masi 2010)	49
Tabela 8. Ocena bezpieczeństwa B+FOLFOXIRI (OLIVIA, Loupokis 2014b)	50
Tabela 9. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa; B+FOLFOXIRI (Masi 2010) – pierwotna wersja analizy	52
Tabela 10. Skuteczność kliniczna dla leczenia I linii B+CT i C+CT w podgrupach RC vs LC populacji KRAS WT (FIRE-3 i CALGB/SWOG 80405) i ogólnej populacji mCRC (PROVETTA) – OS i PFS.....	54
Tabela 11. Wyniki dotyczące skuteczności dla B+FOLFIRI vs B+CT.....	57
Tabela 12. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania B+ FOLFIRI vs B + CT.....	58
Tabela 13. Wyniki badania obserwacyjnego ARIES [47, 48] (III B)	61
Tabela 14. Wyniki badania obserwacyjnego AVIRI [50] (IV C).....	62
Tabela 15. Wyniki badania obserwacyjnego BEAT [51] (III B)	65
Tabela 16. Wyniki badania obserwacyjnego BRITE [51] (III B).....	66
Tabela 17. Wyniki badań klinicznych bez grupy kontrolnej; B+FOLFIRI (JACCRO CC-3, Kopetz 2010, Loupokis 2013, CONCERT, Stein 2015)	68
Tabela 18. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu Cremolini 2016	71
Tabela 19. Wyniki skuteczności klinicznej dla porównania B+FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI (Cremolini 2016)	72
Tabela 20. Tabela zestawienia wyników najbardziej aktualnych (2010-2017) przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną bewacyzumabu w skojarzeniu z pochodnymi fluoropirymidyny w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego	75
Tabela 21. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem bewacyzumabu [2]	107
Tabela 22. Zdarzenia niepożądane raportowane po wprowadzeniu bewacyzumabu na rynek [2].....	110
Tabela 23. Alerty dotyczące bezpieczeństwa stosowania Avastin [®]	111
Tabela 24. Wyniki z najbardziej aktualnych opracowań wtórnych (2010-2017) oceniających bezpieczeństwo leczenia bewacyzumabem wśród pacjentów onkologicznych.....	114
Tabela 25 . Strategia wyszukiwania w bazie CRD	140
Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed.....	141
Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane	142
Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie Embase.....	143
Tabela 29. Charakterystyka badań III fazy FIRE-3 i CALGB/SWOG 80405	147
Tabela 30. Charakterystyka badania III fazy TRIBE	157
Tabela 31. Charakterystyka badań II fazy: OLIVIA (Gruenberger 2015), Loupokis 2014b, Masi 2010	161
Tabela 32. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań randomizowanych zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” [7].....	166
Tabela 33. Opis arkusza skali Jodad [10] – badania randomizowane	166
Tabela 34. Opis skali NICE dla badań jednoramiennych [11].....	167
Tabela 35. Skala Newcastle-Ottowo Scale (NOS) dla badań kohortowych [12, 13].....	167

Tabela 36. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR [14, 15]	168
Tabela 37. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań RCT włączonych do analizy głównej zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”	170
Tabela 38. Ocena wiarygodności badań RCT włączonych do analizy głównej w skali Jadad (FIRE-3, CALGB/SWOG 80405, TRIBE, OLIVIA)	171
Tabela 39. Ocena badań jednoramiennych II fazy <i>Loupakis 2014b</i> i <i>Mosi 2010</i> w skali NICE.....	172
Tabela 40. Ocena wiarygodności badań RCT uwzględnionych w dodatkowej analizie (<i>BICC-C2</i> , <i>FNCLCC ACCORD 13/0503</i> , <i>Souglakos 2012</i> , <i>Pectides 2012</i>)	173
Tabela 41. Ocena wiarygodności badań <i>CONCERT</i> i <i>Stein 2015</i> w skali NOS.....	174
Tabela 42. Ocena w skali <i>NICE</i> badań bez grupy kontrolnej z dodatkowej analizy.....	174
Tabela 43. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR – część 1	175
Tabela 44. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR – część 2	176
Tabela 45. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR – część 3	177
Tabela 46. Charakterystyka badania <i>BICC-C2</i>	178
Tabela 47. Charakterystyka badań RCT – pierwotna wersja analizy.....	181
Tabela 48. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań RCT – pierwotna wersja analizy	183
Tabela 49. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań RCT – pierwotna wersja analizy.....	185
Tabela 50. Charakterystyka interwencji w badaniach RCT – wersja pierwotna analizy	186
Tabela 51. Charakterystyka badań obserwacyjnych – wersja pierwotna analizy	187
Tabela 52. Kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badań obserwacyjnych – wersja pierwotna analizy	188
Tabela 53. Charakterystyka pacjentów w włączonych badaniach obserwacyjnych – wersja pierwotna analizy	189
Tabela 54. Charakterystyka interwencji we włączonych badaniach obserwacyjnych – wersja pierwotna analizy	190
Tabela 55. Charakterystyka badań bez grupy kontrolnej – część 2: <i>JACCRO CC-3</i> , <i>Kopetz 2010</i> , <i>Loupakis 2013</i> , <i>CONCERT</i> , <i>Stein 2015</i>	191
Tabela 56. Kryteria odpowiedzi radiologicznej na leczenie (<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> , <i>RECIST</i>)	195

15.SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Metaanaliza hazardu względnego OS; B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów z KRAS WT mCRC; mediana follow-up 33-47 miesięcy	35
Wykres 2. Metaanaliza hazardu względnego OS; B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów z RAS WT mCRC (wnioskowana populacja); mediana follow-up 40-47 miesięcy	35
Wykres 3. Metaanaliza hazardu względnego PFS; B+FOLFIRI vs C+FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów z RAS WT mCRC (wnioskowana populacja); mediana follow-up 40-47 miesięcy	36
Wykres 4. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA)	145
Wykres 5. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – oceniana interwencja	146